



ХИМИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЧАСТЬ 1

АНТИПИН
РОМАН ЛЬВОВИЧ

ХИМФАК МГУ

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

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



БЛАГОДАРИМ ЗА ПОДГОТОВКУ КОНСПЕКТА
СТУДЕНТКУ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА МГУ
ФЕДУЛОВУ КСЕНИЮ СЕРГЕЕВНУ



Антипин Роман Львович

**Конспект лекций
БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЧАСТЬ 1**

Лекция 1. Предмет органической химии	7
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	7
ИСТОРИЯ ЗАРОЖДЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ	7
ОСНОВЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ	8
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.....	10
КЛАССЫ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.....	11
ИНДУКТИВНЫЙ И МЕЗОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТЫ.....	12
Лекция 2. Стереохимия.....	15
ТИПЫ ИЗОМЕРИИ И ХИРАЛЬНОСТЬ	15
НОМЕНКЛАТУРА ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	17
СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЕКЦИИ ФИШЕРА.....	18
R/S-НОМЕНКЛАТУРА	19
ПРОЕКЦИИ ФИШЕРА.....	21
ЭНАНТИОМЕРЫ.....	22
Лекция 3. Алканы. Циклоалканы.....	24
ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛКАНОВ.....	24
КОНФОРМАЦИИ АЛКАНОВ.....	24
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛКАНОВ.....	26
ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ АЛКАНОВ	27
Лекция 4. Алкены. Часть 1	29
НОМЕНКЛАТУРА АЛКЕНОВ	29
СТРОЕНИЕ АЛКЕНОВ.....	30
ТЕРМОДИНАМИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ АЛКЕНОВ	30
ПОЛУЧЕНИЕ АЛКЕНОВ.....	31
РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ (<i>AdE</i>).....	33
Лекция 5. Алкены. Часть 2	35
РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ	35
СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ	38
ГИДРОБОРИРОВАНИЕ.....	40
Лекция 6. Алкены. Часть 3	43
ГИДРИРОВАНИЕ И ЭПОКСИДИРОВАНИЕ.....	43
ОЗОНОЛИЗ.....	46
РАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЛКЕНОВ.....	48
Лекция 7. Карбены. Алкины	51
КАРБЕНЫ	51
АЛКИНЫ	52
Лекция 8. Алкины. Диены	56
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛКИНОВ.....	56
ДИЕНЫ.....	58

Лекция 9. Нуклеофильное замещение	60
МЕХАНИЗМЫ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ.....	60
МОНОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРОЦЕСС	61
БИМОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРОЦЕСС	62
ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ.....	65
Лекция 10. Элиминирование	67
МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ ЭЛИМИНИРОВАНИЯ	67
МОНОМОЛЕКУЛЯРНОЕ ЭЛИМИНИРОВАНИЕ (E1). E1CB-ЭЛИМИНИРОВАНИЕ	68
БИМОЛЕКУЛЯРНОЕ ЭЛИМИНИРОВАНИЕ (E2). ЭЛИМИНИРОВАНИЕ ПО ЗАЙЦЕВУ И ГОФМАНУ	69
Син/анти-дихотомия	71
Лекция 11. Спирты.....	73
МЕТОДЫ СОХРАНЕНИЯ УГЛЕРОДНОГО СКЕЛЕТА.....	75
МЕТОДЫ УВЕЛИЧЕНИЯ УГЛЕРОДНОГО СКЕЛЕТА	78
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СПИРТОВ.....	79
КИСЛОТНОСТЬ СПИРТОВ	80
СПИРТЫ КАК НУКЛЕОФИЛЫ	82
НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ	85
Лекция 12. Спирты (продолжение). Эфиры.	93
ОКИСЛЕНИЕ СПИРТОВ	96
ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ. ЭПОКСИДЫ.....	104
СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ	104
СВОЙСТВА ПРОСТЫХ ЭФИРОВ	106
Лекция 13. Эпоксиды. Диолы.....	110
ПОЛУЧЕНИЕ ЭПОКСИДОВ	110
РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЭПОКСИДОВ.....	112
РАСКРЫТИЕ ОКСИРАНОВОГО ЦИКЛА.....	113
ДВУХАТОМНЫЕ СПИРТЫ	117
Лекция 14. Диены	124
КЛАССИФИКАЦИЯ ДИЕНОВ.....	124
ПОЛУЧЕНИЕ ДИЕНОВ	125
СТРОЕНИЕ ДИЕНОВ	132
РЕАКЦИЯ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА	135
Лекция 15. Карбонильные соединения.....	140
ПОЛУЧЕНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	141
РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ	143
Лекция 16. Карбонильные соединения. Продолжение	156
РЕАКЦИЯ ВИТТИГА.....	163
РЕАКЦИЯ ХОРНЕРА-УОДСВОРТА-ЭММОНСА	169

РЕАКЦИЯ КОРИ-ЧАЙКОВСКОГО	170
ЕНОЛЫ И ЕНОЛЯТ-ИОНЫ	171
Лекция 17. Енолы и енолят-ионы.....	175
ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ ЕНОЛОВ.....	175
ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ ЕНОЛЯТ-ИОНОВ	176
НИТРОЗИРОВАНИЕ ЕНОЛА	177
АЛКИЛИРОВАНИЕ ЕНОЛЯТА	178
АЛЬДОЛЬНО-КРОТОНОВАЯ КОНДЕНСАЦИЯ	180
Лекция 18. Окисление и восстановление карбонильных соединений	190
РЕАКЦИЯ КНЕВЕНАГЕЛЯ	190
КОНДЕНСАЦИЯ КЛЯЙЗЕНА	191
КОНДЕНСАЦИЯ ДИКМАНА.....	192
КОНДЕНСАЦИЯ ЭФИРОВ С КЕТОНАМИ.....	192
ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬДОЛЬНО-КРОТОНОВОЙ КОНДЕНСАЦИИ	193
АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ ПО МАННИХУ.....	194
КОНДЕНСАЦИЯ АНРИ (ГЕНРИ)	196
БЕНЗОИНОВАЯ «КОНДЕНСАЦИЯ»	197
А,В-НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ.....	199
Лекция 19. Реакции конденсации.....	210
ОКИСЛЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ	210
ОКИСЛЕНИЕ КЕТОНОВ	211
ВОССТАНОВЛЕНИЕ	216
Лекция 20. Карбоновые кислоты. Часть 1.....	231
СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА.....	232
ПОЛУЧЕНИЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ	233
РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ	241
ВОССТАНОВЛЕНИЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ	245
АНГИДРИДЫ	247
СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ.....	251
АМИДЫ	257
Лекция 21. Карбоновые кислоты. Часть 2.....	262
АМИДЫ	262
НИТРИЛЫ.....	264
КОНДЕНСАЦИИ	270
МАЛОНОВЫЙ И АЦЕТОУКСУСНЫЙ ЭФИРЫ	274
Лекция 22. Карбоновые кислоты. Часть 3.....	282
РЕАКЦИЯ БОРОДИНА-ХУНСДИКЕРА.....	282
РЕАКЦИЯ БИРНБАУМА-СИМОНИНИ	283
ЭЛЕКТРОЛИЗ ПО КОЛЬБЕ	283

ПИРОЛИЗ КАРБОКСИЛАТОВ	284
РЕАКЦИЯ ГЕЛЛЯ-ФОЛЬГАРДА-ЗЕЛИНСКОГО	285
РЕАКЦИЯ АРНДТА-ЭЙСТЕРТА	285
АЦИЛОИНОВАЯ КОНДЕНСАЦИЯ.....	286
НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ.....	288
ДИКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ.....	290
Лекция 23. Углеводы. Часть 1	295
КЛАССИФИКАЦИЯ УГЛЕВОДОВ	295
РЕАКЦИИ ЛИНЕЙНЫХ ФОРМ	298
УКОРАЧИВАНИЕ ЦЕПИ.....	300
НАРАЩИВАНИЕ ЦЕПИ.....	301
ЗАМЫКАНИЕ ЦИКЛА	304
Лекция 24. Углеводы. Часть 2.....	310
ГЛИКОЗИДНЫЙ ГИДРОКСИЛ.....	310
ГИДРОЛИЗ ГЛИКОЗИДОВ	315
О,S,N-ГЛИКОЗИДЫ	318
ЗАЩИТНЫЕ ГРУППЫ	321
ОКИСЛЕНИЕ УГЛЕВОДОВ.....	324
АМИНОСАХАРА	327
ДИСАХАРИДЫ (БИОЗЫ).....	328
ОЛИГОСАХАРИДЫ	335

Лекция 1. Предмет органической химии

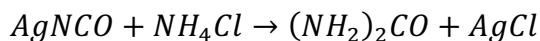
Список литературы

- Реутов, Курц, Бутин «Органическая химия» МГУ, БИНОМ, 1999-2004
- Dewick "Essentials of Organic Chemistry" Wiley, 2012
- Clayden, Greeves, Warren, Wothers "Organic Chemistry" Oxford UP, 2001
- Терней, Современная органическая химия, т.1,2, Мир, 1981
- Беккер, Домашке Органикум, т.1,2, Мир, 1992
- Шабаров, Органическая химия, т.1,2, Химия, 1994
- Робертс, Кассерио, Основы органической химии, т.1,2, Мир, 1978
- Марч «Органическая химия» Мр, 1987; Wiley-Interscience, 2001
- Кери, Сандберг «Углубленный курс органической химии» Химия, 1981; Kluwer/Plenum, 2001
- Смит, Бочков, Кейпл «Органический синтез. Наука и искусство» Мир, 2001
- Boger «Modern Organic Synthesis. Lecture Notes» TSRI Press, 1999

История зарождения органической химии

Рассмотрим конец 19-го века и вспомним, откуда взялась органическая химия. Учитывая, что соединения из живой материи называются органическими, а из неживого мира – неорганическими, обратимся к Йенсу Берцелиусу (он открыл элемент Селен и ввел символы, используемые в химии до сих пор) – стороннику теории витализма, согласно которой органические вещества могут быть произведены только посредством живого организма и не могут быть образованы вне его. В такие вещества закладывается жизненная сила («vital force»), а при их сгорании или прочих процессах эта сила уходит.

Такая теория существовала, пока Фридрих Велер не провел следующий эксперимент: взял изоцианат серебра и хлорид аммония и провел обменную реакцию.



Нагревая затем изоцианат аммония, он получил мочевины. По всем канонам мочевина считается органическим продуктом, хотя как таковой четкой грани между органической и неорганической химией не существует. Некоторые преподаватели считают, что органическая химия начинается там, где появляется связь углерод-углерод.

По результатам эксперимента Велер утвердил, что, используя только химикаты, он сделал мочевины без использования почек человека или собаки (без «вдыхания

жизненной силы»), – с тех пор концепция витализма перестала быть жизнеспособной. 1828 год считается годом зарождения отдельной органической химии.

Основателями органической химии считаются Юстус Либих (Теория радикалов – 1832), Дюма (Теория заместителей – 1838), Эдвард Франклин (Валентность азота и др. – 1852). Немаловажно отметить Фридриха Кекуле, установившего валентность углерода (1858) и предложившего формулу бензола (1865).

В начале 19 века появилось такое явление как элементный анализ. Допустим, мы в ходе определенных манипуляций выделили чистый компонент – как с этим случае установить состав? Сжечь его. Такой метод анализа существует до сих пор, только в автоматизированном виде.

Lactic acid	Combustion →	CO ₂	H ₂ O	O ₂
1.00 g		1.47 g	0.60 g	0.51 g
	M	44	18	32
	Число молей	0.033	0.033	0.016
		1 C	2H	1O

Рис. 1.1. Молочная кислота из молока (органика).

Отметим открытия Александра Бутлерова. Он писал: «Исходя из мысли, что каждый химический атом, входящий в состав тела, принимает участие в образовании этого последнего и действует здесь определенным количеством принадлежащей ему химической силы (сродства), я называю химическим строением распределение действия этой силы, вследствие которого химические атомы, посредственно или непосредственно влияя друг на друга, соединяются в химическую частицу...». Александр свел все появившиеся его данные и выразил в теории строения органических соединений. К ней относится следующее:

- Валентность углерода равна 4
- Структура определяет свойства
- Существование веществ-изомеров
- Порядок атомов в молекулах можно определить только на основании химических свойств

Основы органической химии

Что же такое органическая химия и что мы будем изучать: органическая химия – наука о строении и превращениях соединений, в основе которых лежит углеродный скелет – прямые и разветвленные цепи, различные циклы и объемные (каркасные) структуры. Валентности углерода, оставшиеся свободными в углеродном скелете,

насыщаются водородом или другими атомами или группами атомов, называемыми заместителями.

Из чего состоит наш организм? В состав живых материй входят 25 элементов. Примерно 97% нашего тела состоит из четырех элементов: кислород, углерод, водород и азот. Два других важных элемента: фосфор и сера

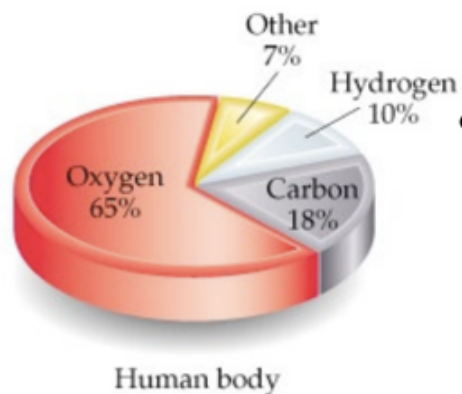


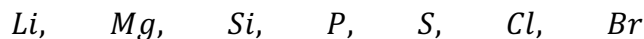
Рис. 1.3. Элементы человеческого тела.

Так, элементы можно разделить на три группы:

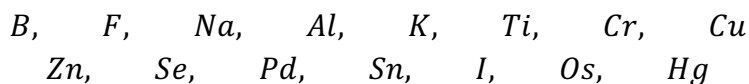
- Элементы первой необходимости



- Элементы второй необходимости



- Элементы третьей необходимости



Органическая химия решает две основные задачи:

1. Установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений (связь первого со вторым – SAR).
2. Направленный синтез соединений с полезными (заданными –?) свойствами или новыми структурами.

Также есть ряд прочих задач:

- Выделение и очистка новых соединений
- Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования
- Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул
- Развитие теории химического строения органических соединений

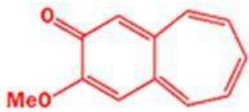
- Создание новых методов установления структуры соединений
- Развитие систем описания индивидуальных веществ
- Поиск новых надмолекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами (супрамолекулярная химия). Нанотехнология органических материалов
- Исследование стереохимических закономерностей протекания химических реакций
- Создание технологий получения органических соединений


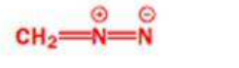
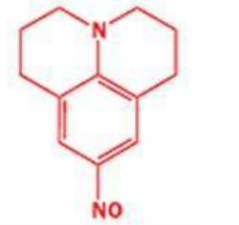

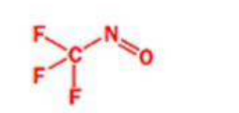
Использование органических соединений

Если брать за основу число публикаций и коммерческие показатели, в первую очередь соединения используются фармацевтических субстанциях. Помимо этого, они есть в:

- Продуктах крупнотоннажного промышленного органического синтеза (полимеры и все из них)
- Нефтепереработке
- Топливе
- Красителях (к любой части спектра можно подобрать соответствующую органическую молекулу)
- Пищевых добавках
- Запахах и душистых веществах
- Природном химическом оружии
- Ядах
- Медицине

Таблица 1.1. Соответствие молекул цвету.

Цвет	Описание	Название	Формула
Красный	Темно-красные кристаллы	3'-метоксибензоцикло-гептатриено-2'-он	

Оранжевый	Иглы янтарного цвета	Дихлородицианохинон	
Желтый	Ядовитый, взрывоопасный газ желтого цвета	Диазометан	
Зеленый	Зеленые кристаллы	9-нитрозоджулидин	
Голубой	Темно-синяя жидкость	Азулен	
Пурпурный	Темно-синий газ, в твердом состоянии имеет фиолетовую окраску	Нитрозотрифторометан	

Органическая химия – это химия углеродных связей. Это приводит к возможности образовывать любые цепочки углерод-углерод связей (линейные, разветвленные, циклические, содержащие кратные связи и пр.)

Классы органических соединений

Органическая химия представляет собой углеродный скелет и некий заместитель при нем, который иногда называют функциональной группой. Функциональная группа – это атом или характеристически связанная группа атомов, проявляющая одинаковые химические свойства вне зависимости от своего расположения. Обычно определяет принадлежность соединения к тому или иному классу.

К органическим соединениям относятся:

- Углеводороды C_nH_m : алканы, алкены, алкины, диены, полиены, арены
- Кислородосодержащие соединения: спирты $R-OH$, альдегиды $R-CHO$, кетоны $R-CO-R'$, ацетали, карбоновые кислоты $R-COOH$ и их производные: амиды, сложные эфиры, галогенангидриды, ангидриды, нитрилы $R-CN$
- Азотсодержащие соединения: амины R_3N , имины, оксимы, гидразоны

- Галогенпроизводные
- Серасодержащие соединения: сульфиды, сульфоксиды, сульфоны, сульфокислоты
- Гетероциклы
- Полифункциональные соединения (самый большой и интересный класс): сахара, аминокислоты, ХПС

На основании окислительного уровня реакции можно разделить на:

- Изогипсические – не происходит изменений в уровнях окисления углеродных атомов, затрагиваемых в превращении

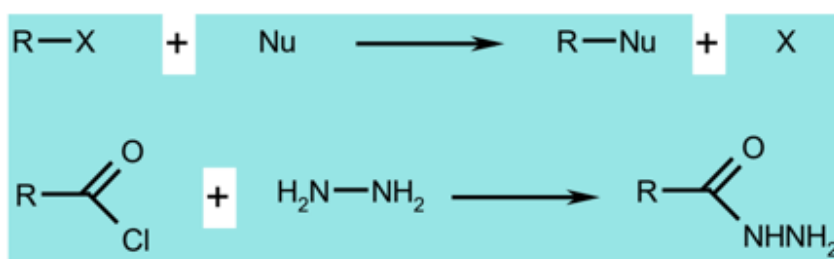


Рис. 1.4. Пример изогипсической реакции.

- Неизогипсические – происходит повышение в уровнях окисления углеродных атомов, затрагиваемых в превращении (окисление), или понижение (восстановление)

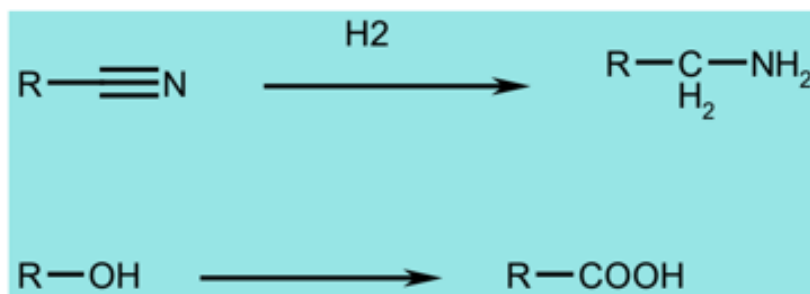


Рис. 1.5. Пример неизогипсической реакции.

Глобальная цель органической химии – научиться строить связь углерод-углерод в положениях, которые раньше были недоступны. Для создания такой связи мы будем использовать два подхода: гомолитический и гетеролитический. Первый подход не так хорош, так как радикалы частицы обычно нестабильны (с высокой энергией), поэтому контролировать их сложно.

Индуктивный и мезомерный эффекты

Далее рассмотрим, где применяются реакции органической химии (правильный ответ – везде). В рамках теории Льюиса органические реакции можно рассматривать

как кислотно-основное взаимодействие. В этом нам помогут два эффекта: индуктивный и мезомерный.

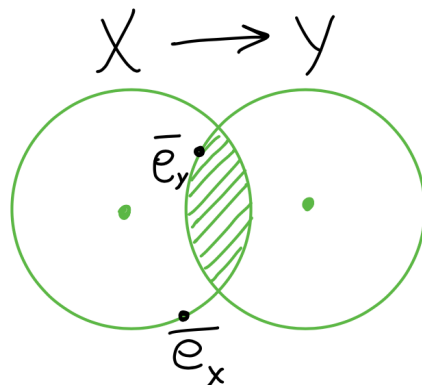


Рис. 1.6. Электронная пара.

Физический смысл химической связи – это общая электронная пара. Индуктивный эффект (I) – смещение общей электронной пары (электронной плотности) по σ -связи (одинарной связи). Эффект может быть как положительным, так и отрицательным, а смещение вызвано либо более высоким/низким значением электроотрицательности, либо избытком/недостатком электронов. Прямая стрелка при этом направлена вдоль связи от менее электроотрицательного атома к более электроотрицательному.

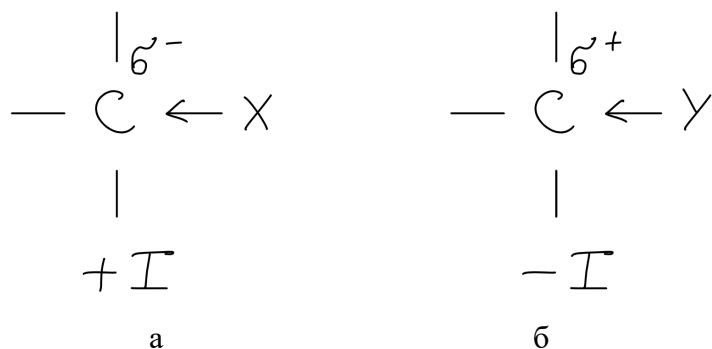


Рис. 1.7. Электронодонорные (а) и электроакцепторные (б) заместители в индуктивном эффекте.

Эффект можно применить, например, при сравнении устойчивости промежуточно образующихся частиц. Он простой, но очень короткий и действует только на «соседа».

Мезомерный эффект (M) – это смещение электронной плотности по π -связи (кратной: двойной или тройной связи). Гнутая стрелка направлена от места наличия электронов (электронной плотности) к месту их приземления. Смещение вызвано делокализацией (выгоднее образовать единое электронное пространство), такие заместители называются электронодонорными по мезомерному эффекту (+M). Отрицательным эффектом обладают электроакцепторные (они углерод обедняют).

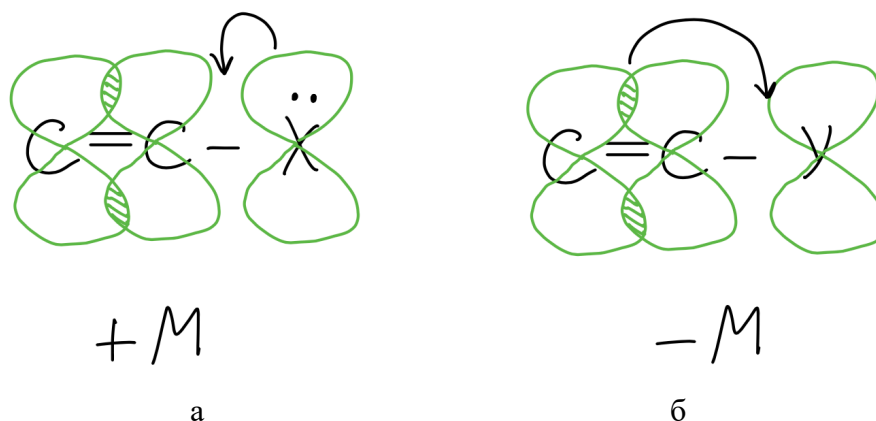


Рис. 1.8. Электронодонорные (а) и электроноакцепторные (б) заместители в мезомерном эффекте.

В отличие от индуктивного, мезомерный эффект может бежать по цепи столь долго, сколько есть π -электронов. Кроме этого, для этого эффекта мы рисуем резонансные структуры – предельные случаи смещения электронных пар (в индуктивном эффекте это ионная связь).

Лекция 2. Стереохимия

Типы изомерии и хиральность

Стереохимия – наука, исследующая пространственное строение молекул и влияние строения на физические и химические свойства. Главная задача статической / конфигурационной стереохимии – определение абсолютной конфигурации энантиомеров хиральных молекул.

Динамическая стереохимия является частью современной теории механизмов химических реакций, она изучает влияние пространственного строения молекул на скорости и направление реакции, в которых они участвуют. Иными словами, стереохимия изучает 3D структуру молекул.

Существует два типа изомерии:

- Структурная (одинаковая молекулярная формула, но разная последовательность связи групп)
- Стереοизомерия (одинаковая молекулярная формула, одинаковая последовательность групп, различное пространственное строение)
 - Геометрическая

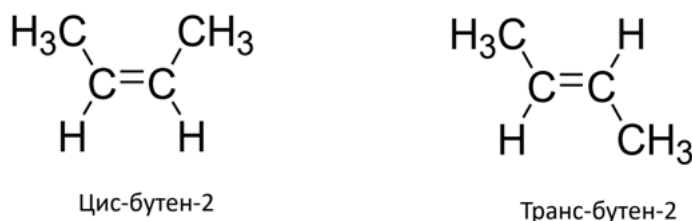


Рис. 2.1. Пример геометрической изомерии.

- Оптическая

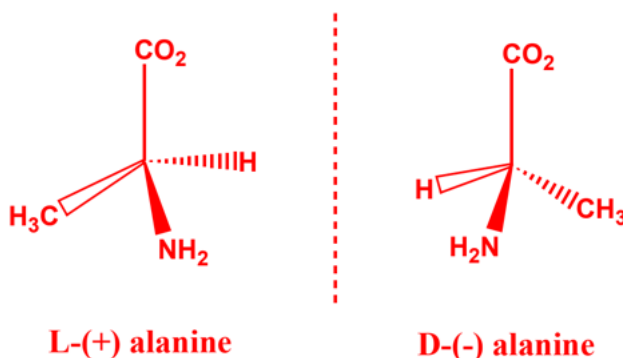


Рис. 2.2. Пример оптической изомерии.

Важные определения сегодняшней лекции:

- Стереοизомеры (пространственные изомеры) – химические соединения, имеющие одинаковое строение, но отличающиеся пространственным расположением атомов.

- Энантиомеры – пара стереоизомеров, представляющих собой зеркальные отражения друг друга, не совмещаемые в пространстве. Проблема таких стереоизомеров заключается в практически идентичном наборе характеристик (плавление, кипение, время удерживания на сорбенте) – это затрудняет их разделение.
- Диастереомеры – стереоизомеры, не являющиеся зеркальными отражениями друг друга. Диастереомерия возникает, когда соединение имеет несколько стереоцентров. Такие соединения обладают различным набором характеристик, и их можно легко разделить (раскристаллизовать, перегнать и пр.).

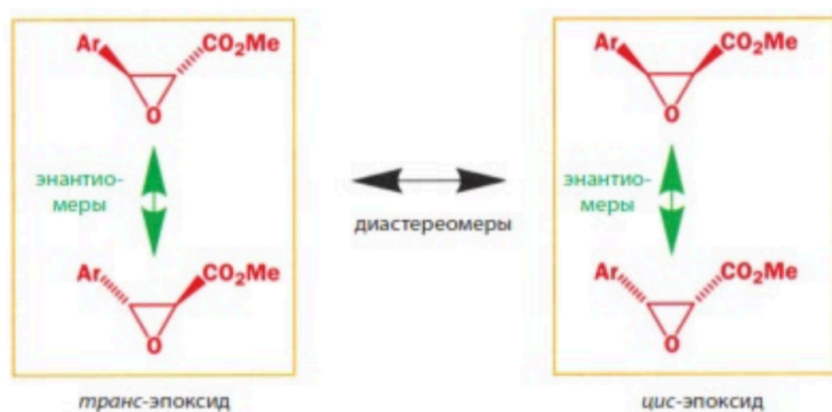
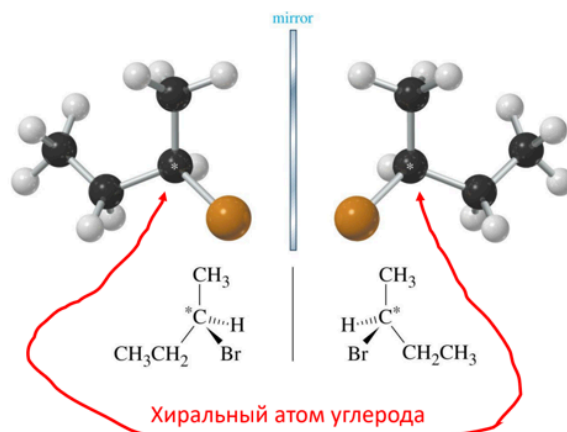


Рис. 2.3. Пример диастереомерии.

Под хиральным атомом углерода будем подразумевать атом углерода в состоянии sp^3 гибридизации, который лишен любого элемента симметрии. Иными словами, атом углерода с тетраэдрическим окружением (sp^3) и четырьмя различными заместителями хирален. Примеры хиральных объектов: руки, резьба, перчатки, ботинки. Если два заместителя одинаковы – углерод ахирален.

К «отцам» стереохимии относят:

- Био: определил, что растворы биологически активных соединений вращают плоскость поляризованного света в различных направлениях (1815-1817).
- Пастера: показал, что оптическая активность возникает в следствии различного расположения групп в молекуле.
- Вант-Гоффа: в 1874 г. показал, как атомы в молекуле располагаются в пространстве.



(a) Structures A and B are mirror-image representations of bromochlorofluoromethane (BrClFCH₃).

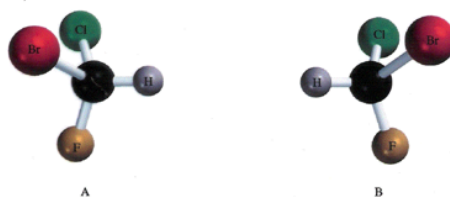


Рис. 2.4. Пример хиральных соединений.

Важно понимать, что, имея изначально нехиральное соединение, получить из него оптически чистые стереоизомеры нельзя.

Номенклатура оптически активных соединений

- d-/l- или +/-,

где d (dextro) – направо, по часовой стрелке, а l (leuvo) – налево, против часовой стрелки. Определяется из измерения угла вращения плоскости плоскополяризованного света. Это экспериментальные данные.

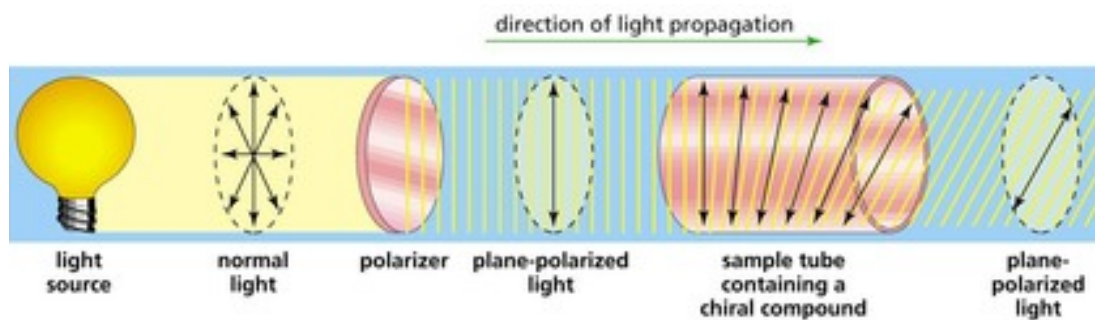


Рис. 2.5. Оптическая активность: специфическое и наблюдаемое вращение.

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{cl},$$

где $[\alpha]$ – удельное вращение, α – наблюдаемое вращение, c – концентрация в г/мл, l – длина ячейки в дм.

- D-/L-

Расположение заместителей направо или налево вокруг хирального центра (устарело, используется для аминокислот и углеводов)

- R-/S-,

где R (rectus) – по часовой стрелке, а S (sinister) – против часовой стрелки. Основано на расположении заместителей вокруг хирального центра по старшинству.

Сtereoхимические проекции Фишера

Рассмотрим проблему отображения трехмерного атома углерода на двумерном носителе и выделим способы его проекции. На плоскости мы можем разместить только две из четырех связей (третья будет смотреть на нас, четвертая – от нас). Что нам надо сделать: изобразить тень от молекулы. Наиболее простые проекционные формулы – клиновидные проекции.

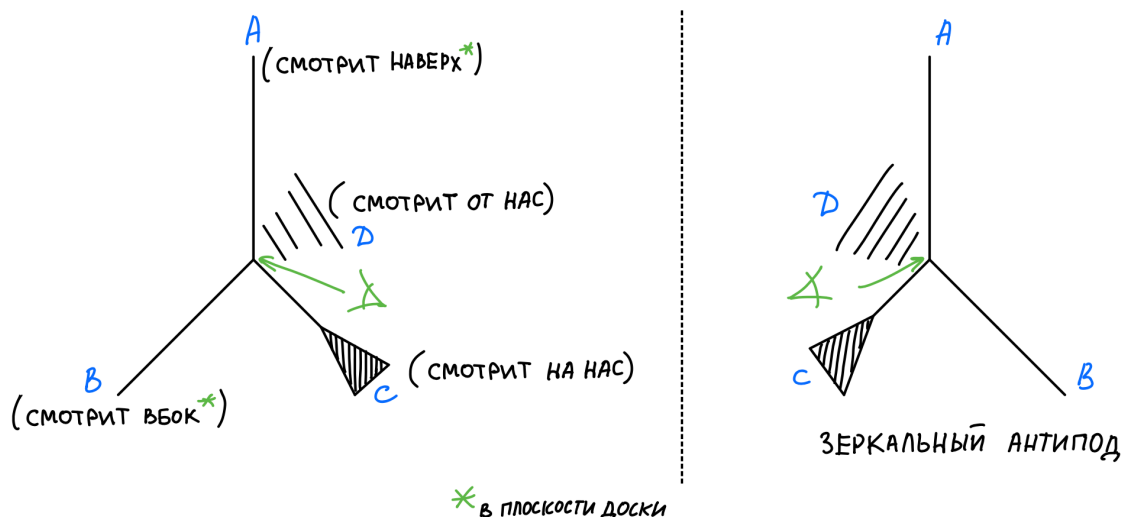


Рис. 2.6. Клиновидные проекции.

Перейдем из этой проекции к проекциям Фишера. Проекция Фишера – это асимметрический атом углерода, у которого по горизонтали находятся связи, смотрящие на нас, а по вертикали – связи, смотрящие от нас.

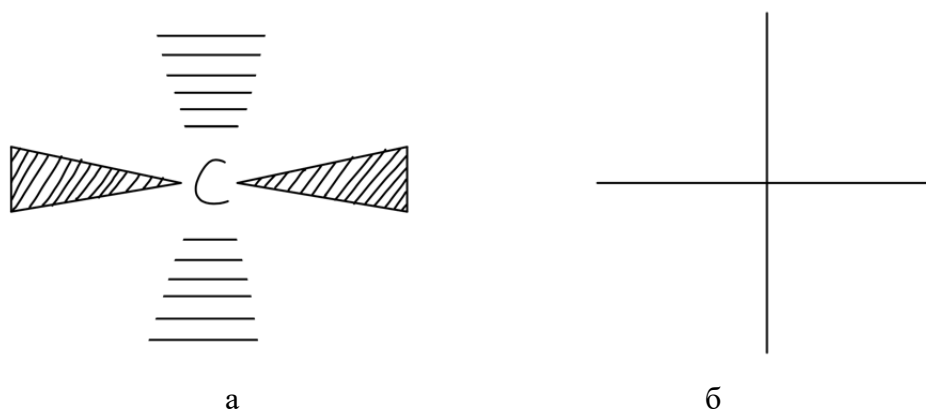


Рис. 2.7. Проекция Фишера (а) и их упрощенное изображение (б).

В центре упрощенной проекции Фишера находится асимметрический центр. Посмотрим на проекцию как изображено на рис (2.6). Мы увидим все так, как показано на рис (2.8).

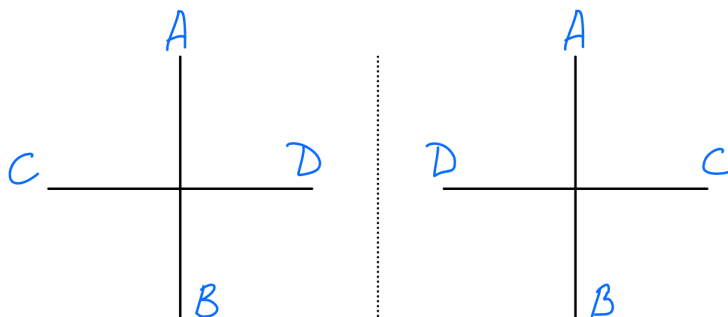


Рис. 2.9. Переход от клиновидных проекций к проекциям Фишера.

Таблица 2.1. Углы вращения некоторых соединений.

Соединения	$[\alpha]$	# * центров
Penicillin V	+233.0	3
Sucrose	+66.5	10
Camphor	+44.3	2
Cholesterol	-31.3	8
Morphine	-132.0	5

Количественной характеристикой успешности асимметрической реакции является оптическая чистота, энантиомерный избыток (то, насколько смесь обогащена одним или иным изомером):

$$\text{Энантиомерный избыток} = \frac{\text{Наблюдаемый угол}}{\text{Идеальный угол}} * 100$$

R/S-номенклатура

R/S-номенклатура или современная номенклатура Кана-Ингольда-Прелога подразумевает определенные направления (по и против часовой стрелки) падений старшинства заместителей.

Найдем самый младший заместитель молекулы (имеет наименьшую массу) и «возьмемся» за него – тогда мы видим три «лепесточка». Если падение старшинства среди них происходит по часовой стрелке, это R-изомер, если против – S-изомер. Получается, за распределение отвечают три самых старших заместителя.

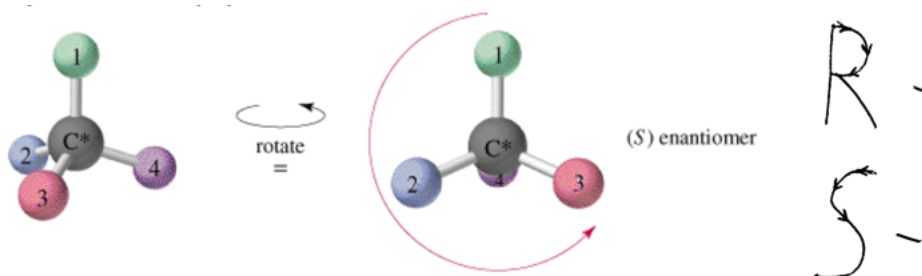


Рис. 2.10. Графическое изображение рассматриваемых манипуляций: поворачиваем молекулу так, чтобы младшая группа смотрела на нас, проводим стрелку от старшего заместителя к младшему и смотрим на ее направление.

Рассмотрим пример (рис 2.11). Самый младший заместитель – H . Самый старший заместитель из оставшихся – Br , затем F , после – CH_3 . Убывание идет против часовой стрелки, значит это S -изомер.

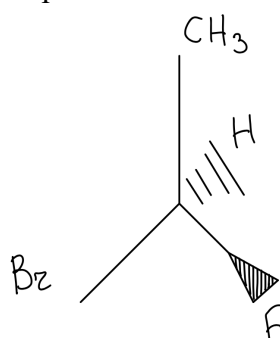


Рис. 2.11. Графическое изображение рассматриваемого примера.

Следующий пример – пример с молочной кислотой (рис. 2.12). Взались на водород, самый старший – кислород. Получается, это также S -изомер.

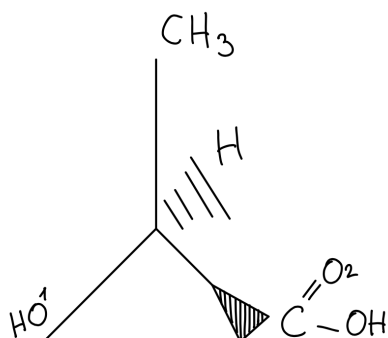


Рис. 2.12. Графическое изображение рассматриваемого примера.

Рассмотрим случай, когда водород стоит в менее удобном для нас положении (рис 2.13). Чтобы перевести сложный для нас пример в более удобное положение, важно делать четное количество перестановок. В этом случае ответ также S -изомер.

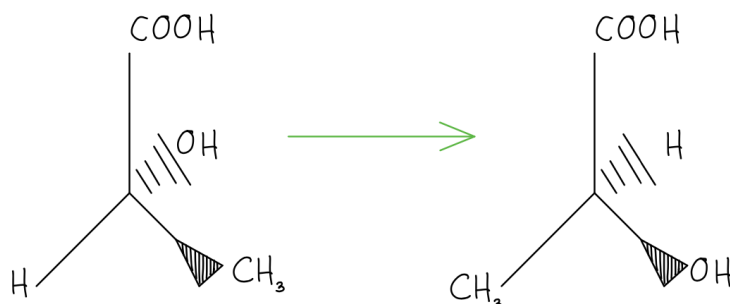


Рис. 2.13. Графическое изображение рассматриваемого примера.

Проекция Фишера

Чуть проще определять знак проекцией Фишера. Правила определения остаются теми же (от старшего к младшему), но появляется дополнительное условие: «ножка», за которую мы держимся в процессе, должна быть на вертикали внизу.

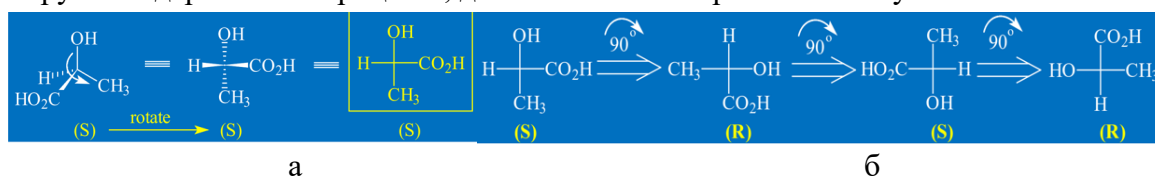


Рис. 2.14. Пример использования проекции Фишера (а): важно сделать четное количество перестановок так, чтобы водород находился внизу (б).

При обсуждении проекций Фишера, важно понимать, что правила обращения с ними более строгие:

- Углеродный скелет по вертикали
- Наиболее окисленный атом углерода сверху
- Вращение в плоскости на 180° не изменяет конфигурации
- Поворот на 90° (нечетное число любых перестановок) приводит к оптическому антиподу

Мезо форма имеет плоскость симметрии, поэтому поворот на 180° приводит к оптическому антиподу (рис.2.15)

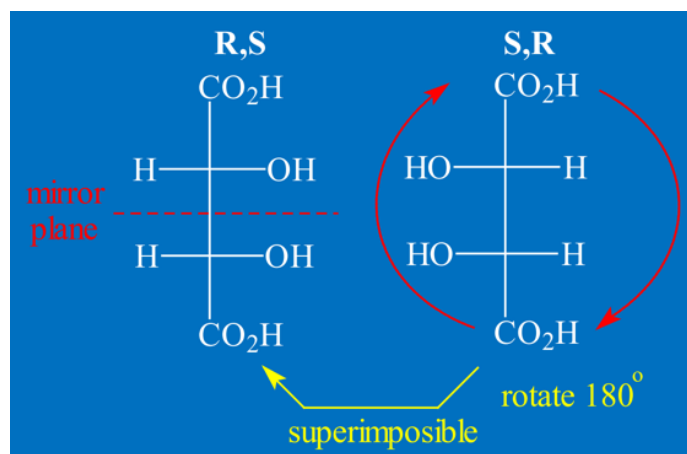


Рис. 2. 15. Графическое изображение рассматриваемых свойств.

Энанτιомеры

Диастереомеры – стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями. Рацемат – смесь энантиомеров в соотношении 1:1.

Мы говорили, что разные оптические антиподы пахнут по-разному (например, тмин и мята). Зачастую они также оказывают разное действие. Например, талидомид — седативное снотворное лекарственное средство, получившее широкую известность из-за своей тератогенности после того, как было установлено, что в период с 1956 по 1962 годы в ряде стран мира родилось по разным подсчётам от 8000 до 12 000 детей с врождёнными уродствами, обусловленными тем, что матери принимали препараты талидомида во время беременности. Талидомидовая трагедия заставила многие страны пересмотреть существующую практику лицензирования лекарственных средств, ужесточив требования к лицензируемым препаратам.



Рис. 2.16. Энантиомеры в медицине.

Согласно требованиям Администрации по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, США), с 1999 г. все лекарственные средства, содержащие хиральные центры, должны применяться в виде оптически чистых энантиомеров со степенью хиральности не менее 99%.

В настоящее время российская фармацевтическая промышленность использует около 8 тысяч условных тонн субстанций в год, из которых около 1,7-1,9 тысяч условных тонн производят российские предприятия. Доля высокотехнологичных субстанций (более 6 стадий синтеза) составляет 35% (в том числе 15%, произведенных

в РФ) в количественном выражении и 34% (в том числе 5%, произведенных в РФ) в денежном, а доля биотехнологических, соответственно, – 39% в денежном выражении, из которых в РФ производится всего 2%. Образующийся дефицит закрывается импортом субстанций, при этом основными странами, из которых происходят поставки на российский рынок, являются Китай и Индия (суммарно около 70% от всего импорта субстанций в 2007 году).

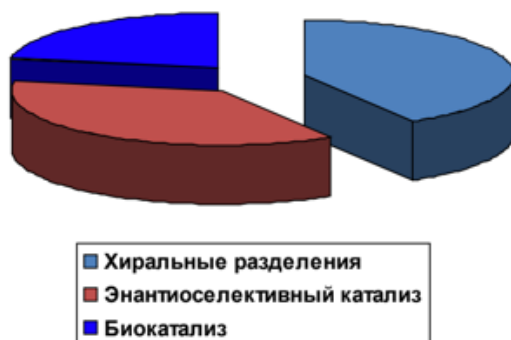


Рис. 2.17. Методы получения энантиомерно чистых лекарственных препаратов.

Практическое задание на дом:

- R-изомер ибупрофена не активен, но быстро превращается в S-изомер в организме. Приведите структуру R-изомера ибупрофена.

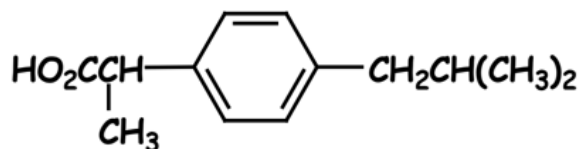


Рис. 2.18. Графическое изображение условий задания.

- Каптоприл используется при лечении гипертензии. В составе каптоприла два оптических центра, оба S-конфигурации. Приведите его структуру.

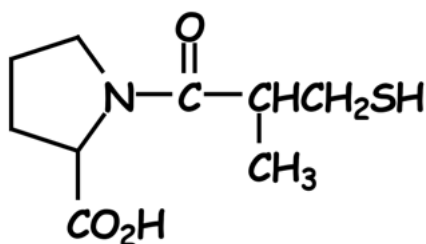


Рис. 2.19. Графическое изображение условий задания.

Лекция 3. Алканы. Циклоалканы

Физические свойства алканов

Первая тема органической химии в рамках нашего курса – алканы. Циклоалканы мы будем изучать в меньшей степени, т. к. большинство реакций для их получения мы узнаем только в конце семестра. С точки зрения химии алканы – не очень хорошие вещества в силу их слабой реакционной способности.

Рассмотрим особенности температуры кипения алканов:

- Меньше, чем у других соединений с одинаковым числом атомов углерода
- Меньше межмолекулярных взаимодействий

Таблица 3.1. Температура кипения нескольких химических соединений.

Химическое соединение	Температура кипения
Метан	-164 °С
Гексан	68,7 °С
Вода	100 °С
Пентанол-1	137 °С

Разветвленная структура уменьшает площадь поверхности, как следствие уменьшается температура кипения. Разница в теплоте свидетельствует о большей устойчивости разветвленных алканов.

Конформации алканов

Вспомним отличие конформации от конфигурации: конформации переходят друг в друга без разрыва химических связей, а конфигурации – только с расщеплением.

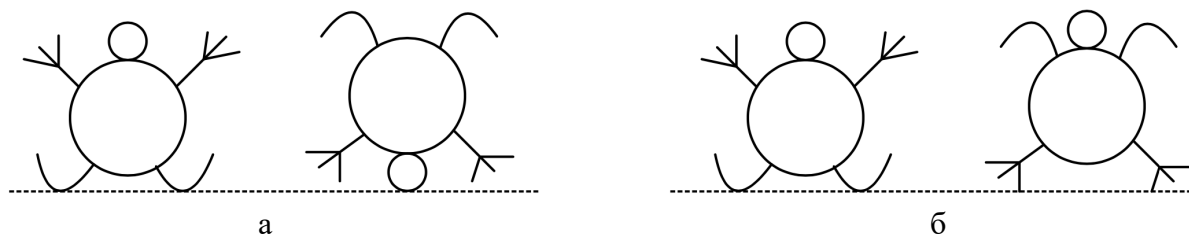


Рис. 3.1. Схематическое различие конформации (а) от конфигурации (б).

Вдоль σ -связи в алканах существует вращение, которое может приводить к двум конформациям. Первая конформация – заторможенная, вторая – заслоненная. Первый тип более устойчив ввиду меньшего отталкивания между связями.

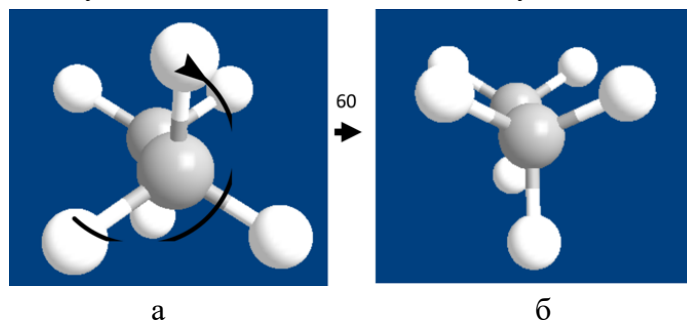


Рис. 3.2. Заторможенная (а) и заслоненная (б) конформации.

Добавим к способам изображения трехмерного атома углерода на плоскости, о которых говорили в прошлой лекции, еще один – проекции Ньюмана В этом случае мы смотрим вдоль связи углерод-углерод.

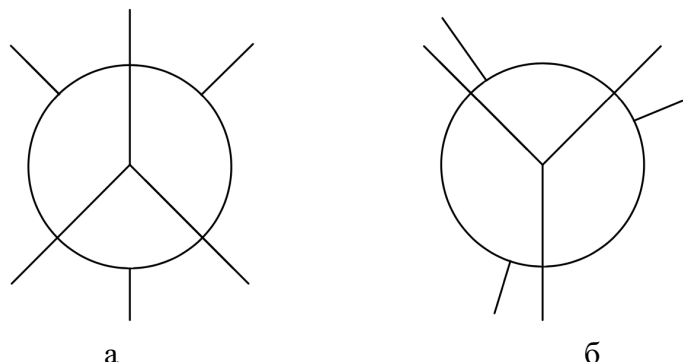


Рис. 3.3. Проекция Ньюмана для заторможенной (а) и заслоненной (б) конформации. Подумаем, какие силы в молекуле стабилизируют одну конформацию или дестабилизируют другую:

- Электронное отталкивание
- Торсионное напряжение

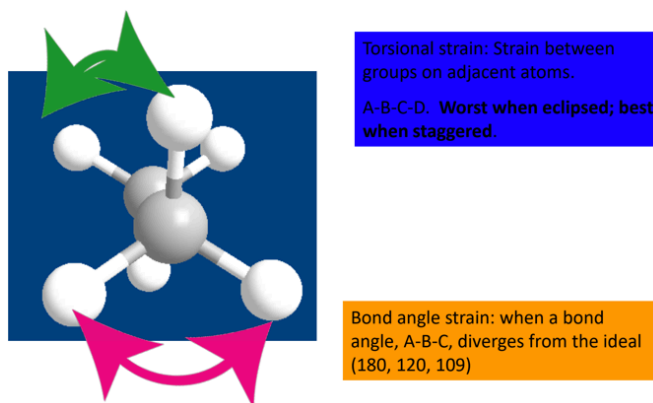


Рис. 3.4. Какие есть силы в молекуле?

Проведем конформационный анализ бутана. Самая стабильная конформация – полностью заторможенная, с наименьшей энергией. Следующая – конформация гош (средняя между заторможенной и заслоненной), она имеет высокую энергию. Также есть полностью заслоненная (наиболее высокоэнергетическая) и частично заслоненная.

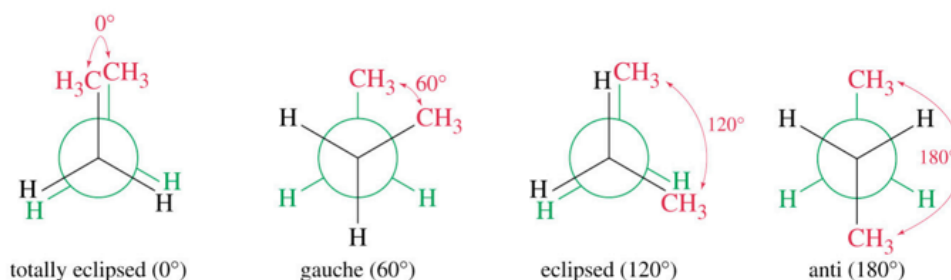


Рис. 3.5. Конформации для бутана: полностью заслоненная (а), гоша (б), (частично) заслоненная (в) и полностью заторможенная (г).

Изобразим энергетический профиль для вращения С-С в пентане. Начнем с не самой заторможенной конформации и будем вращать переднюю метильную группу (основа – 180°). После поместим результат на энергетическую диаграмму. Прделаем ту же работу для заслоненных конформаций (еще раз провернем результат на 120°), получим вторую заслоненную конформацию. Поместим все на одну диаграмму.

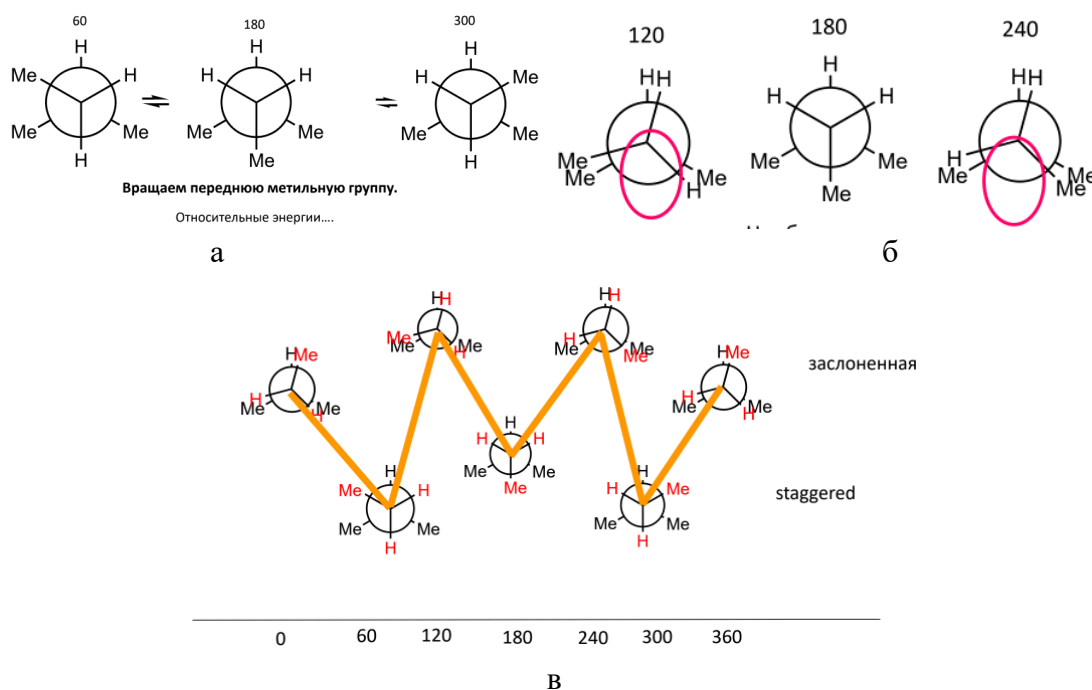


Рис. 3.6. Графическое изображение рассматриваемого случая: энергетический профиль для не полностью заторможенной конформации (а) и заслоненной (б), итоговый результат (в).

Химические свойства алканов

Вспомним, что в химической реакции происходит разрыв одних связей и образование других. Существует два типа разрыва: гомолитический и гетеролитический. Гомолитический приводит к образованию двух частиц (радикалов), несущих одинаковый заряд. Радикал – частица, содержащая неспаренный электрон. Среди его свойств:

- 7 валентных электронов
- Высокая реакционная способность
- Sp^2 гибридизация
- Плоский

- Стабилизация за счет индуктивного эффекта и гиперконъюгации

Стабильность радикалов найдет свое воплощение в региоселективности реакций – с точки зрения реакций высокая региоселективность считается хорошим фактором. Реакция региоселективна, если получилось более половины одного из продуктов. Есть более строгий термин – региоспецифичность (когда получается более 95%). Можно выстроить следующий порядок радикалов от менее стабильного до более стабильного:

- Метильный
- Первичный
- Вторичный
- Третичный

Радикалы образуются за счет гомолитического разрыва ковалентной связи – через:

- Свет ($h\nu$)
- Нагрев (Δ)
- Инициаторы радикальных реакций (ROOR, пероксиды, АИБН)

Галогенирование алканов

Для галогенирования используют только хлорирование и бромирование. Реакция с фтором неуправляема, реакция с иодом очень медленная для использования. Три факта свидетельствует о том, что механизм радикальный:

- Свет, нагрев или добавление пероксида необходимы для того, чтобы реакция прошла
- Введение кислорода ингибирует реакцию
- Перегруппировки не наблюдаются

Механизм включает три этапа:

1. Зарождение: два радикала образуются в результате гомолиза σ -связи, что начинает реакцию.
2. Рост/развитие: радикал реагирует с другим реагентом, образуя новую связь и еще один радикал.
3. Обрыв/гибель: два радикала объединяются, образуя стабильную связь. Удаление радикалов из реакционной смеси без образования новых радикалов останавливает реакцию.

В отличие от хром-радикала, бром-радикал более стабилен. Из-за разницы в энергии бромирование всегда более селективно, ΔE_a (бромирования) больше ΔE_a (хлорирования).

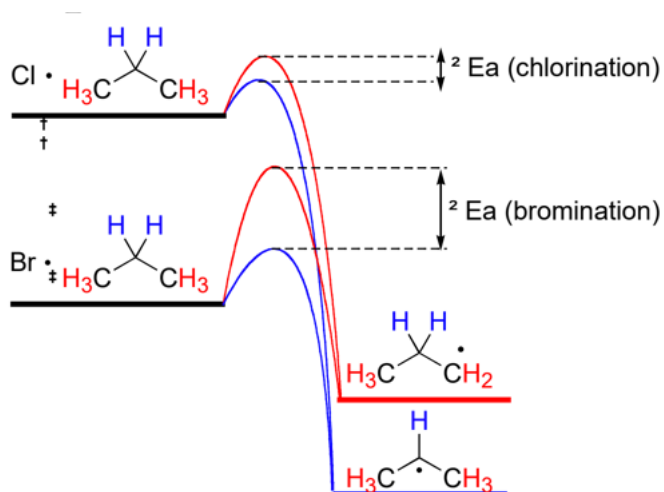


Рис. 3.7. Графическое изображение рассматриваемого случая.

- Поскольку стадия, определяющая скорость бромирования, является эндотермической, более стабильный радикал образуется быстрее, и часто преобладает продукт галогенирования с одним радикалом.
- Поскольку стадия, определяющая скорость хлорирования, является экзотермической, переходное состояние напоминает исходное вещество, образуются оба радикала, и в результате получается смесь продуктов.

Озоновый слой и ХФУ (хлорфторуглероды):

- ХФУ инертны, не имеют запаха, нетоксичны и используются в качестве хладагентов, растворителей и аэрозольных топлив.
- Они нерастворимы, летучи в воде и легко уходят в верхние слои атмосферы, где они разлагается высокоэнергетическим солнечным светом, образуя радикалы, которые разрушают озон с помощью радикального цепного механизма.

Лекция 4. Алкены. Часть 1

Номенклатура алкенов

Перейдем к, пожалуй, наиболее сильно насыщенной различными синтетическими методами, части – углеводородам. В отличие от алканов, алкены открывают выход на практически любые классы соединений. Многие реакции алкенов характеризуются высокой региоселективностью и стереоселективностью.

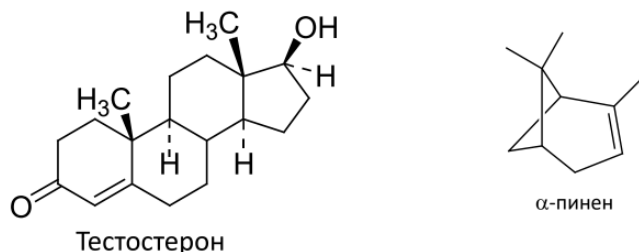


Рис. 4.1. Алкены.

Ввиду наличия в алкенах π -связи, мы сталкиваемся с цис- и транс-конфигурациями. Чтобы определить их наличие, при двойной связи мы должны наблюдать два одинаковых заместителя по одну сторону от плоскости.

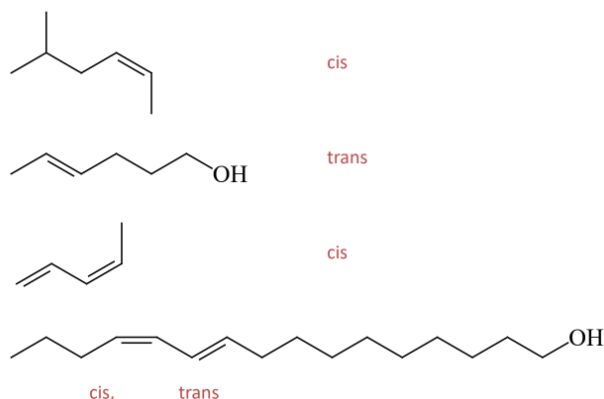


Рис. 4.2. Геометрические изомеры: цис и транс.

В случае на рис. 4.3 номенклатура цис и транс не применима, так как мы не наблюдаем двух одинаковых заместителей. Однако мы можем изобразить черту и при каждом атоме углерода, образующем двойную связь, можем выбрать старший заместитель. Если оба старших заместителя будут находиться по одну сторону от черты (аналог цис), будем называть изомер -изомером. Если заместители находятся по разные стороны, это -изомер. Цис- и транс-изомерия возможна также в циклоалканах.

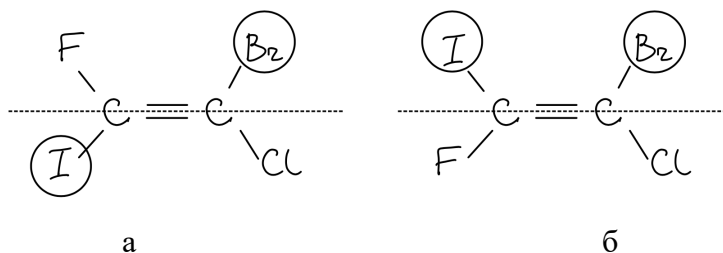


Рис. 4.3. E-изомер (а) и -изомер (б).

Строение алкенов

Атом углерода в алкенах находится в состоянии sp^2 -гибридизации. Получается, один p -электрон остается негибридизованным. Из этого набора электронов получается три гибридных орбитали. Три орбитали и равноудаленное друг от друга расположение в пространстве – это равносторонний треугольник. Эта фигура плоская, поэтому алкены, в отличие от алканов, плоские.

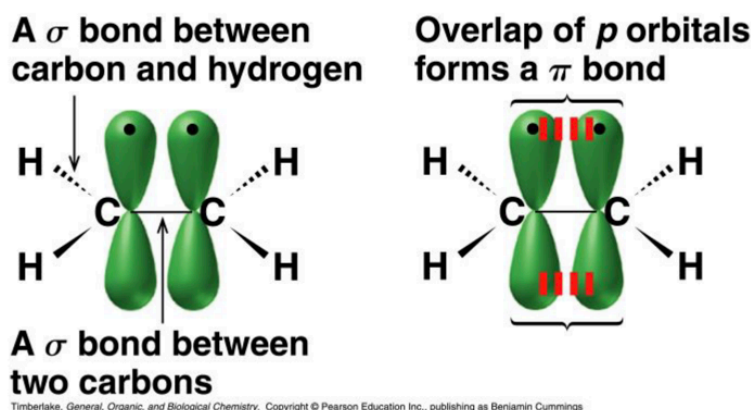


Рис. 4.4. Строение алкенов.

Перпендикулярно этой плоскости находится негибридизованный p -электрон. Соответственно, перекрывание пары таких электронов образует π -связь. Комбинация π - и σ -связей называется двойной связью.

Кратность связей в алкенах выше, чем в алканах, следовательно, длина связей в алкенах короче (классическая длина – 1,33-1,34 Å).

Термодинамическая стабильность алкенов

Оценка термодинамической стабильности алкенов похожа на конформационный анализ бутана, проводимый нами ранее. Наиболее стабильный конформер бутана – заторможенный, с антиперепланным расположением самых объемных заместителей. В случае алкенов, у нас также может быть цис-изомер и транс-изомер. Конформации типа гош получиться не может, так как перекрывание p -электронных облаков должно быть син-перепланным.

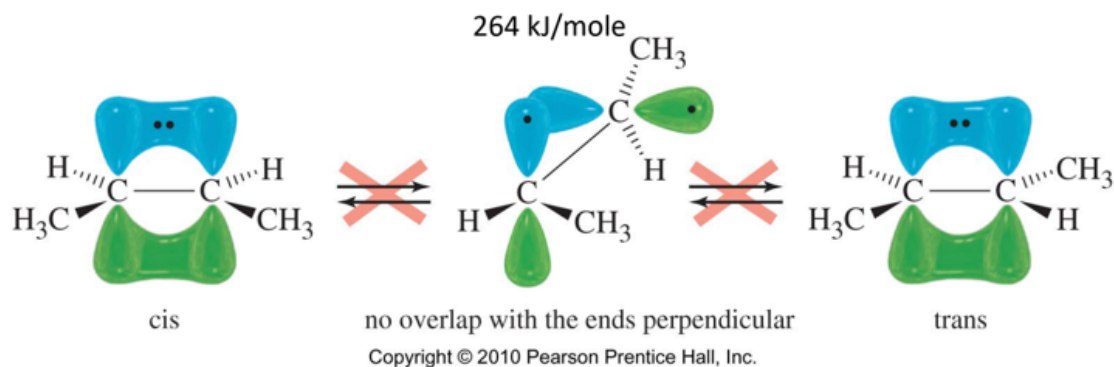


Рис. 4.5. Термодинамическая стабильность алкенов.

Транс-изомеры алкена более термодинамически стабильны, так как они разведены на большее расстояние, нежели цис-изомеры. Чтобы проверить это, нужно провести эксперимент: получить из алкена алкан и посмотреть на изменение внутренней энергии.

Таблица. 4.1. Теплоты гидрирования циклоалкенов.

Циклоалкен	ΔH° гидрирования, ккал/моль
Цис-циклооктен	23,0
Транс-циклооктен	31,2
Транс-циклононен	26,5
Цис-циклононен	23,6
Цис-циклодецен	20,7
Транс-циклодецен	24,0
Цис-циклоундецен	24,6
Транс-циклоундецен	24,5

Запомним, термины цис- и транс- мы относим к продуктам, а син- и анти- – к процессам. Син-присоединения приводят к цис-продукту, а анти-соединения – к транс-продукту.

Получение алкенов

Вспомним, что гласит правило Зайцева: при отщеплении галогеноводорода или частицы H от молекулы, водород отщепляется от наименее гидрогенизированного атома. Иными словами, образуется наиболее термодинамически стабильный (наиболее замещенный) алкен.

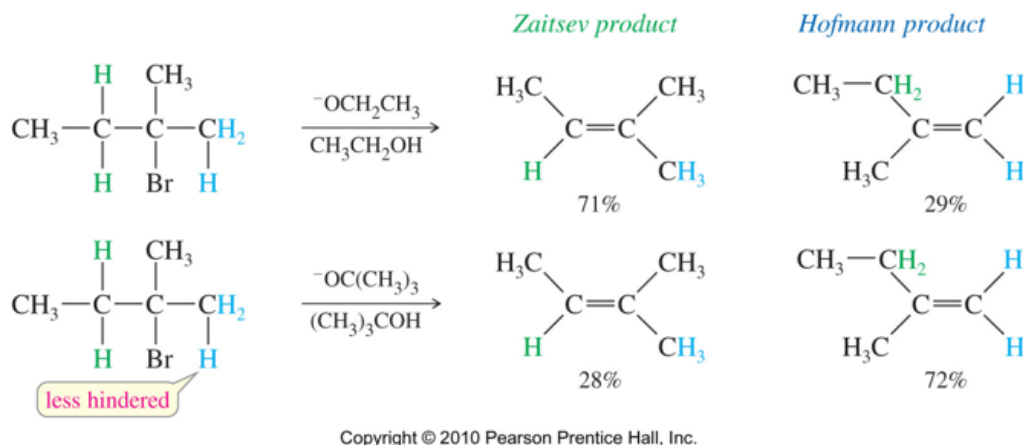


Рис. 4.6. Получение алкенов. Дегидроалогенирование.

Рассмотрим пример на рис. 4.6. – мы видим зеленый водород, который приведет к образованию интернального алкена, и синий – он приведет к образованию терминального алкена. Среди условий реакции: основание и соотношение упомянутых алкенов.

Одна из первых задач, которые вам надо выполнить в практикуме, – получение циклогексена, это та же реакция элиминирования (отщепление молекулы воды). С чем

начинается это отщепление: как мы уже говорили, практически любую реакцию в органической химии мы можем представить как кислотно-основное взаимодействие (в рамках теории Льюиса).

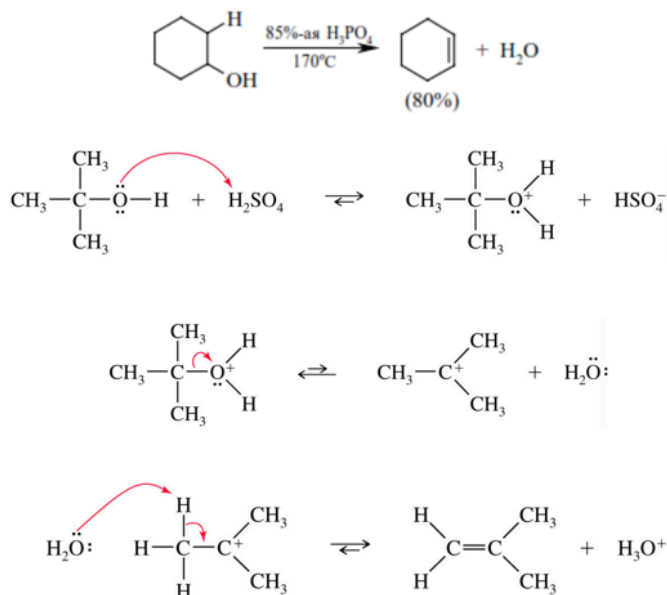


Рис. 4.7. Получение алкенов. Дегидратация.

Наряду с дегидратацией, есть также реакция дегидрогенирование, – ее мы будем использовать чаще ввиду более мягких условий. Ее самый простой способ – дегалогенирование.

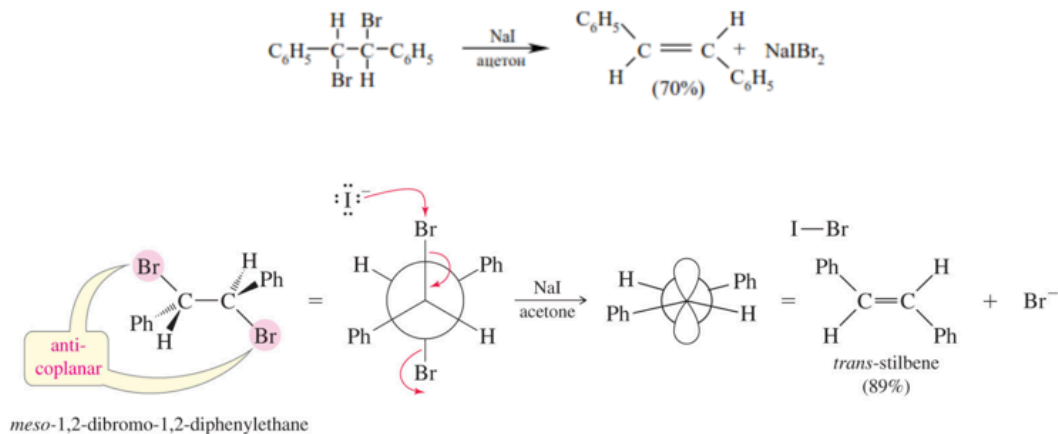


Рис. 4.8. Дегалогенирование.

Среди прочих методов:

- Дегидрирование
- Восстановление алкинов

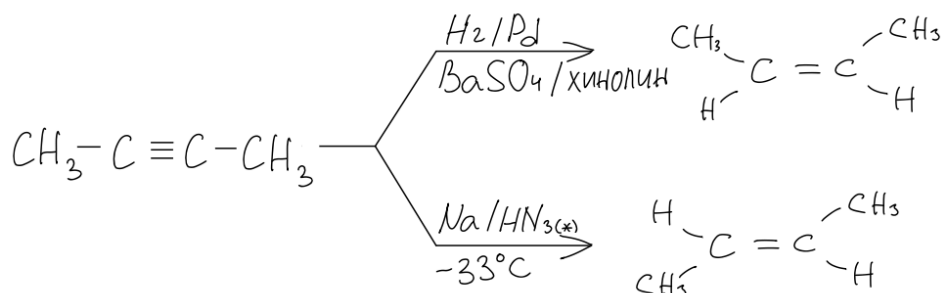


Рис. 4.9. Пример рассматриваемого метода.

- Крекинг: термический и аналитический
- Реакция Г. Виттига
- Другие

Реакции электрофильного присоединения (Ad_E)

Основной реакцией всей этой темы можно считать реакцию электрофильного присоединения, более того, алкены будут крайне охотно вступать в реакции присоединения. Реакция присоединения – реакция, в которой уменьшается кратность связи. Электрофильное присоединение – присоединение ввиду более высокой электронной плотности между двумя атомами углерода и более высокой их электроотрицательности.

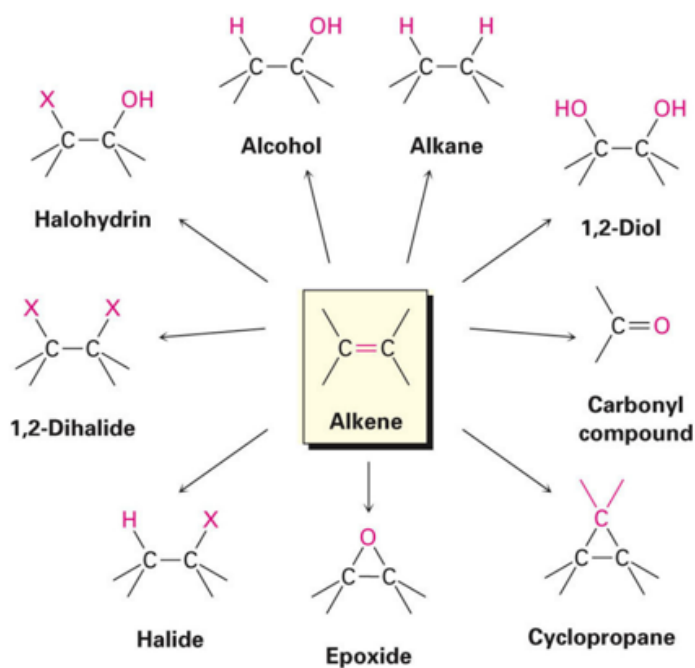


Рис. 4.10. Реакции присоединения.

- В отличие от галогенирования алканов, механизм ионный, а не радикальный.
- Он не зависит от облучения, присутствия кислорода.

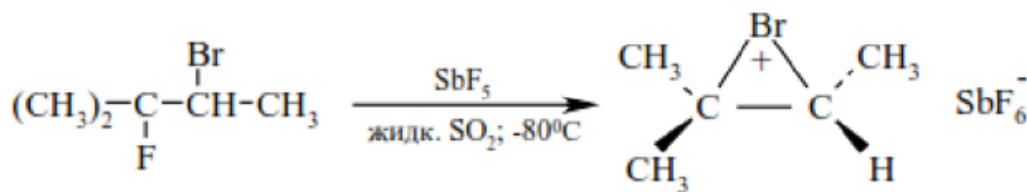


Рис. 4.11. Бромониевый ион

Существование бромониевого иона можно доказать экспериментально, взяв не нуклеофильный анион, либо громоздкие заместители, либо и то и другое, и сделать рентгеноструктурный анализ. Сопряженное присоединение – присоединение, в случае которого нуклеофильную роль на себя принимает растворитель. Для того, чтобы присоединение совершилось, анион галогена должен быть не очень активным нуклеофилом, поэтому сопряженное присоединение в основном рассматривается при использовании молекулярного галогена для хлора.

Лекция 5. Алкены. Часть 2

Региоселективность электрофильного присоединения

На прошлой лекции мы остановились на реакции электрофильного присоединения. Главную роль с точки зрения алкена в электрофильном присоединении играют π -электроны. Чем эта электронная пара концентрированнее, тем быстрее алкен реагирует.

Таблица 5.1. Скорости присоединения галогенов.

Алкен	Относительная реакционная способность	
	При хлорировании	При бромировании
Этилен	-	0.01
Бутен-1	1.00	1.00
Цис-бутен-2	64	27
Транс-бутен-2	20	17.5
2-метилпропен (изобутилен)	58	57
2-метилбутен-2 (триметилэтилен)	11000	13700
2.3-диметилбутен-2 (тетраметилэтилен)	430000	190000

Из таблицы 5.1 следует, что чем выше электронная плотность в молекуле алкена, тем быстрее происходит реакция.

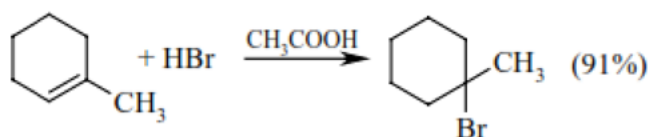
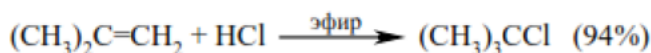


Рис. 5.1. Классическое правило Марковникова. Присоединение HX.

Рассмотрим региоселективность электрофильного присоединения подробнее, начнем с присоединения HX. Правило Марковникова гласит, что при присоединении галогеноводорода галоген присоединяется к самому замещенному атому углерода. Иными словами, водород присоединяется к наименее гидрогенизированному атому водорода. Так как изначально Марковников сформулировал правило для алкенов, попробуем расширить его для присоединения любых частиц.

Обратимся к механизму – мы должны рассмотреть два возможно образующихся карбокатиона: более или менее замещенного.

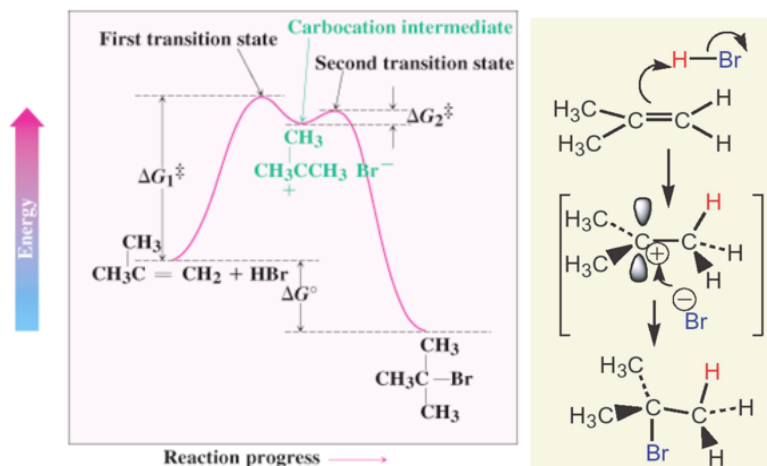


Рис. 5.2. Присоединение HX.

Расширяя границы правила Марковникова, отметим, что электрофил всегда присоединяется к наиболее гидрогенизированному атому водорода, а нуклеофил – наоборот. Так, правило описывает региоспецифичность, показывая более стабильный карбокатион.

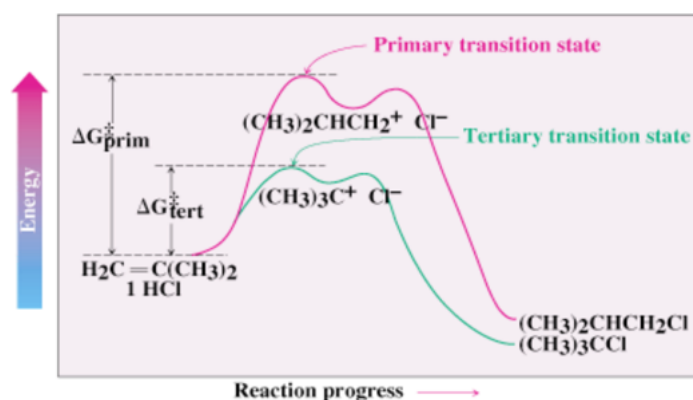


Рис. 5.3. Правило Марковникова. Региоспецифичность;

Иногда правило пытаются применить к не алкенам (рис. 5.4), чего делать нельзя. Распишем два возможных π -комплекса, которые тут получатся и сравним их электроустойчивость. Опираясь только правилом Марковникова, мы бы пришли ко второму варианту, однако первый – более стабильный. Так, когда в качестве заместителя рассматривается $\rightarrow Y^{\delta+}/+$, о правиле Марковникова речи идти не может.

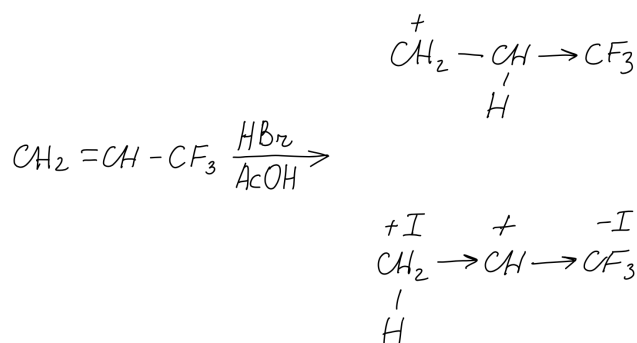
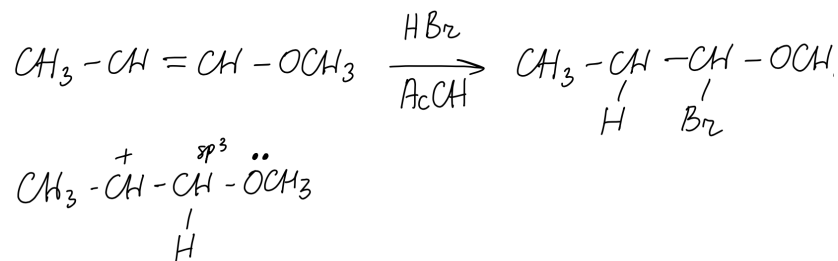


Рис. 5.4. Графическое изображение рассматриваемого примера.

Рассмотрим другой пример. Здесь атомы одинаково гидрогенизированы – правило Марковникова особо не применимо. Тем не менее, увидеть региоселективность здесь мы можем. Запишем два карбокатиона и рассмотрим их стабильность: второй карбокатион существенно более стабильный.



ИЛИ

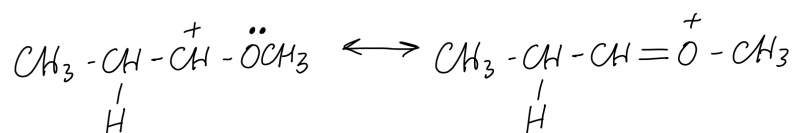


Рис. 5.5. Графическое изображение рассматриваемого примера.

Рассмотрим третий пример. Возьмем алкен похожего строения и посмотрим на распределение зарядок как в динамике, так в статике.

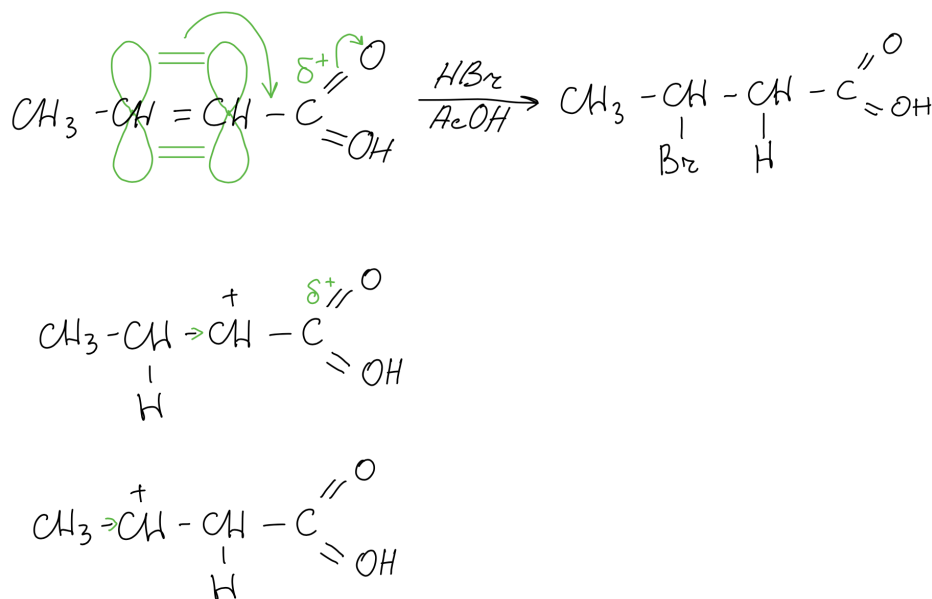


Рис. 5.6. Графическое изображение рассматриваемого примера.

Подводя итог, мы можем вывести современную трактовку правила Марковникова: любая электрофильная частица, присоединяется так, чтобы образовался более стабильный карбокатион.

Стереоселективность

Стереоселективность присутствует тогда, когда в качестве интермедиата присутствует ониевый ион. Так, когда есть ониевый ион, есть стереохимия. Когда карбокатион открытый – стереохимии нет. Любое электрофильное присоединение, которое стереохимически чистое, это антиприсоединение.

Исключения в большей степени касаются субстратов. Возьмем пространственно затрудненный и присоединим к нему электрофильную частичку (рис. 5.7). Если посмотрим на стереохимию, это будет син-аддукт, хотя по канонам карбокатион приводит и к тому, и к другому.

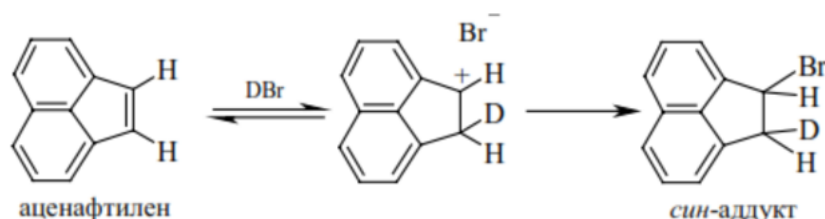


Рис. 5.7. Графическое изображение рассматриваемого примера.

Рассмотрим еще один классический пример – получение лактонов (внутримолекулярных циклических эфиров). Возьмем непредельную карбоновую кислоту и введем ее в реакции электрофильного присоединения (рис. 5.8).

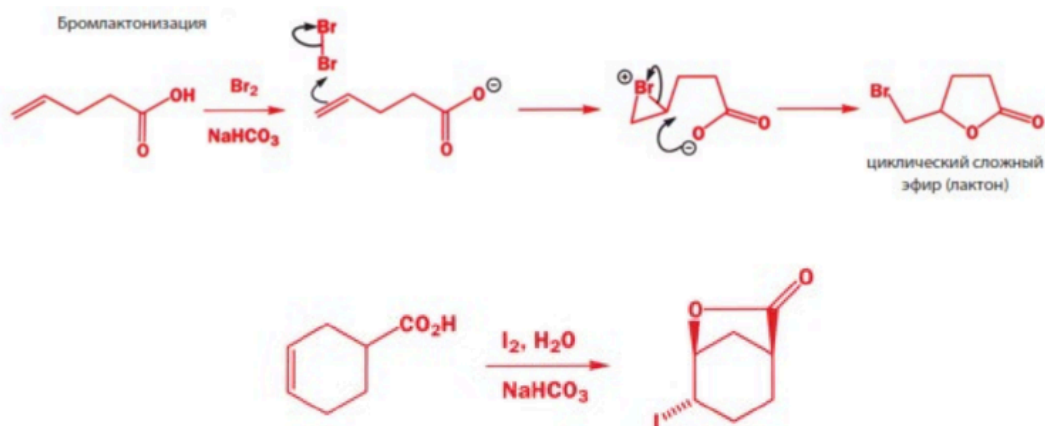


Рис. 5.8. Лактонизация. Графическое изображение рассматриваемого примера.

Следующая важная реакция – присоединение воды. Вспомним классический способ получения этанола – гидратацию этилена на кислом катализаторе. Кислый катализ необходим, т. к. вода не обладает достаточной электрофильностью, чтобы быть присоединенной к двойной связи, поэтому сначала присоединяется тот, протон, который мы «берем взаймы», а вода выступает внешним нуклеофилом. Если вода присоединяется через протон, то реакция протекает через карбокатионный интермедиатор.

Причина, по которой гидратация (присоединение воды к алкенам) очень ограничена, – карбокатион: кроме того, что он лишает нас стереоселективности, образование карбокатиона приводит к возможным перегруппировкам. Рассмотрим

классический пример (рис.5.9). Следуя правилу Марковникова, получим подобный вторичный карбокатион (1). Несмотря на то, что эта форма устойчивей вторичной, третичный карбокатион будет еще стабильней (3).

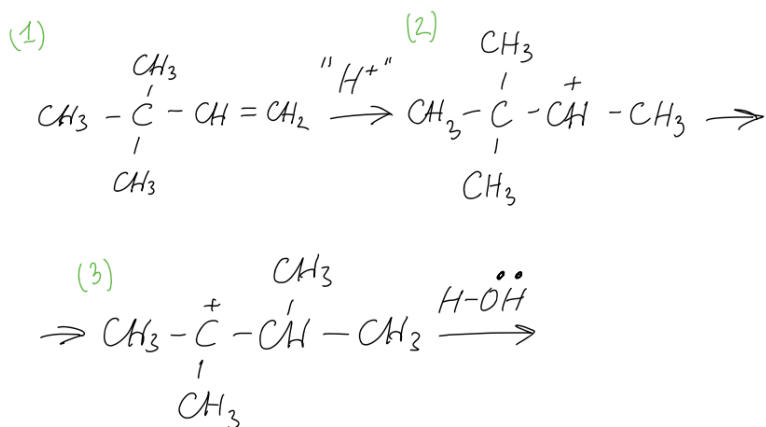


Рис. 5.9. Графическое изображение рассматриваемого примера.

Рассмотрим второй пример (рис.5.10). Так, прямая гидратация нашла свое применение только для двух гидроксильных соединений: этанола и пропанола-2.

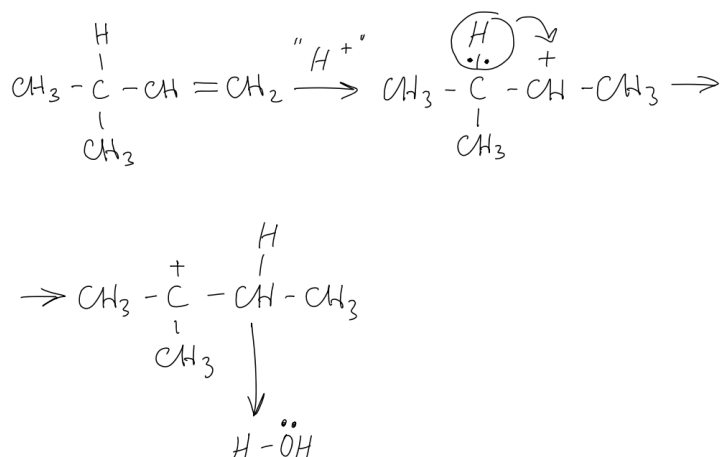


Рис. 5.10. Графическое изображение рассматриваемого примера.

Если углеродный скелет разветвленный, гидратация в кислой среде, протекающая через открытый карбокатион, всегда будет приводить к перегруппировкам, и нужного нам спирта мы не увидим. Что делать в этой ситуации, образование какой частицы необходимо избежать? Образование карбокатиона – так, надо направить реакцию электрофильного присоединения в сторону ониевого иона, что с протоном невозможно. Здесь на помощь приходят соли ртути – они способны присоединяться к двойной связи как электрофилы.

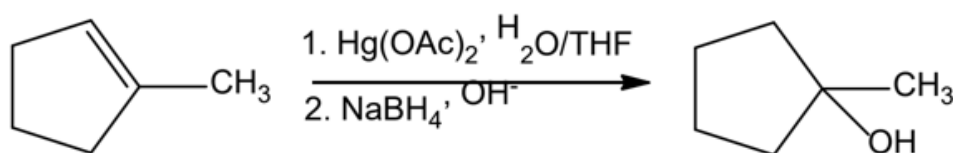
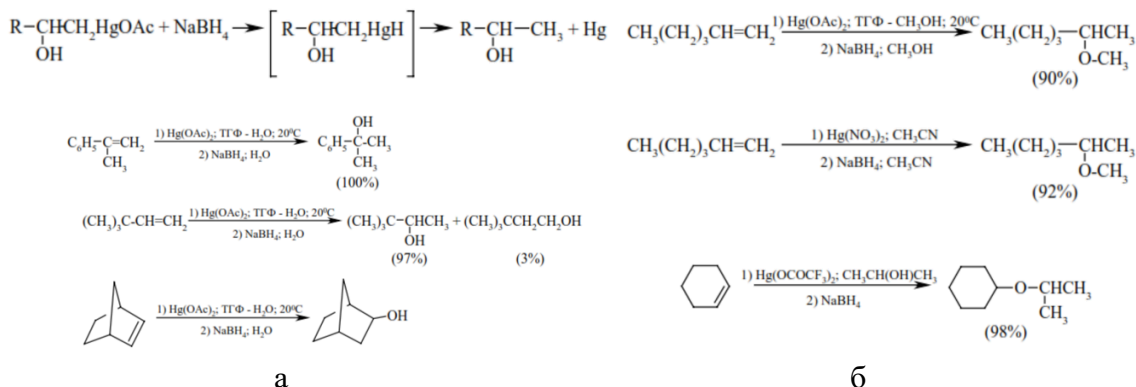


Рис. 5.11. Оксимеркурирование – демеркурирование алкенов.

После того как мы получили продукт присоединения, обязательно должна идти стадия демеркурирования, восстановления ртути борогидридом натрия. Спиртовая группа в этом случае берется из молекулы воды. Воду как внешний нуклеофил можно подменить на спирт, – тогда получится простой эфир. Такая реакция называется алкоксимеркурирование, подробнее мы рассмотрим ее в теме получения простых эфиров.



а

б

Рис. 5.12. Демеркурирование (а) и алкоксимеркурирование (б).

Гидроборирование

Так, мы успешно обошли карбокатион, а можно ли обойти правило Марковникова (обойти региоселективность)? Во всех предыдущих реакциях из терминального алкена получался либо вторичный галогенид, либо вторичный спирт. Можно ли как-то обмануть природу и получить первичный галогенид или первичный спирт? Из школьной программы нам известен перекисный эффект Хараши, но он хорошо работает только для тяжелых радикалов. Кроме того, это радиальная реакция, а она не отличается особыми избирательностями. Так продолжалось, пока в середине прошлого века не появилась реакция гидроборирования.

Рассмотрим реагенты, которые будем использовать в дальнейшем.

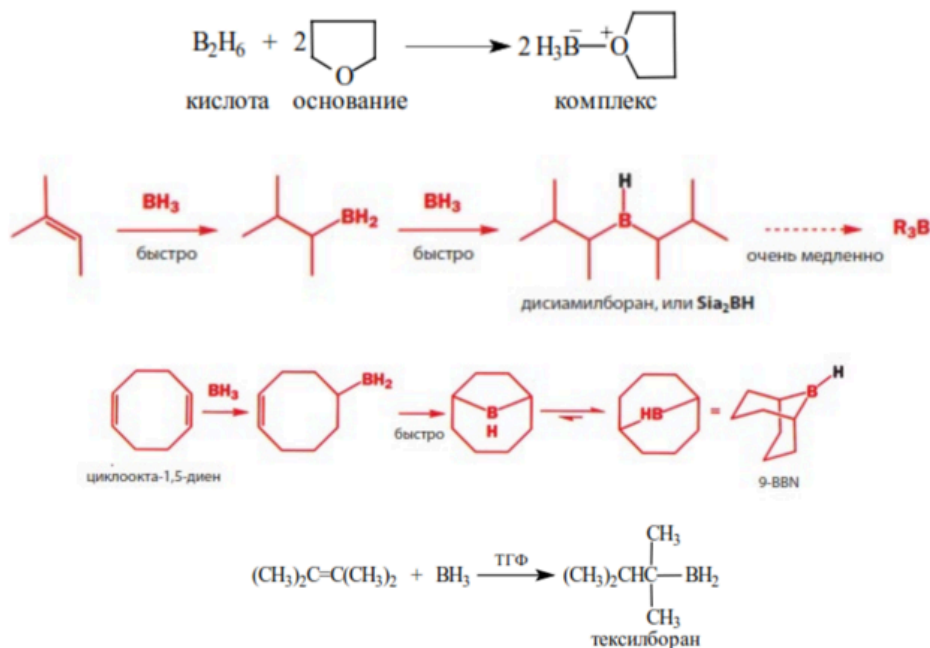


Рис. 5.13. Реагенты.

Механизм – всегда синхронное син-присоединение. В отличие от электрофильного присоединения, эта реакция региоспецифична и стереоспецифична. Для алкинов подобная реакция также применима, в будущем мы отдельно сравним гидроборирование алкинов и алкенов. Еще один гидроборирующий реагент – пирокатехинборан, используемый для гидроборирования алкинов.

Бораны мы вводим для того, чтобы «застолбить» первичное положение при первичном атоме углерода, практически всегда мы будем превращать бораны во что-то другое. Самый простой способ – получить первичный спирт. Электрофильным присоединением получить первичный спирт нереально, вода в присутствии перекиси не будет давать никакой селективности, – остается гидроборирование.

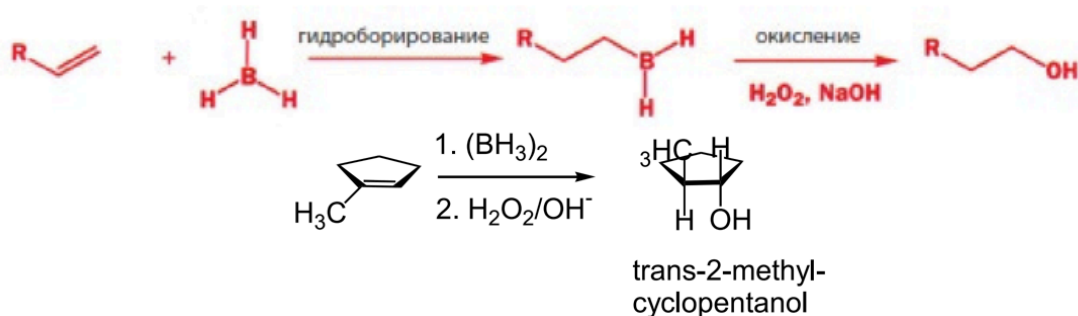


Рис. 5.14. Замена «В» на OH-группу.

Борную группу также можно заменить на водород.

Лекция 6. Алкены. Часть 3

Гидрирование и эпексидирование

В прошлый раз мы остановились на реакциях электрофильного присоединения, интермедиатах и их перегруппировках и сравнили электрофильное присоединение с гидроборированием – процессом, позволяющим изменить региоселективность *AdE*. На этой лекции мы рассмотрим реакции окисления двойной связи.

Рассмотрим восстановление алкенов – реакцию гидрирования. Для реакции гидрирования (независимо от того, что мы гидрируем) всегда важно использовать катализатор (благородный металл, например, платину, палладий, осмий, рутений и пр.). металл превращает молекулярный водород в атомарный (более реакционноспособный) – тогда процесс уже можно описывать с т. з. стереохимии. На рис. 6.1 мы наблюдаем син-присоединение, которое приводит к цис-продукту.

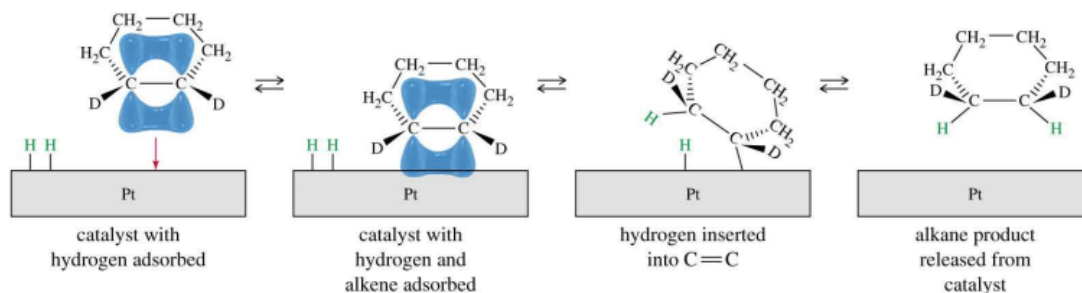


Рис. 6.1. Восстановление алкенов.

Гидрирование алкенов протекает селективно при условии наличия ароматического фрагмента, ароматичность – крайняя степень делокализации.

Существенно большее применение нежели гидрирование нашло эпексидирование. Эпексид – старорежимное название трехчленного цикла. Современная номенклатура называет это аксераном/оксациклопропаном.

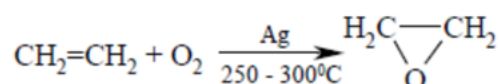


Рис. 6.2. Эпексидирование – замена атома углерода кислородом.

Эпексидирование кислородом на серебряном катализаторе – довольно простой способ, но пригодный не для всех алкенов. Точно также как мы говорили о гидратации алкенов, где прямая гидратация используется только для получения этанола и пропанола-2, окисление кислородом используется в промышленности только для получения этиленоксида и пропиленоксида. В наших экспериментах мы будем использовать надкислоту, способы получения: кислота с перекисью водорода или хлорангидрид с перекисью водорода. Самые распространенные условия эпексидирования – метаклорнадбензойная кислота (MCPBA).

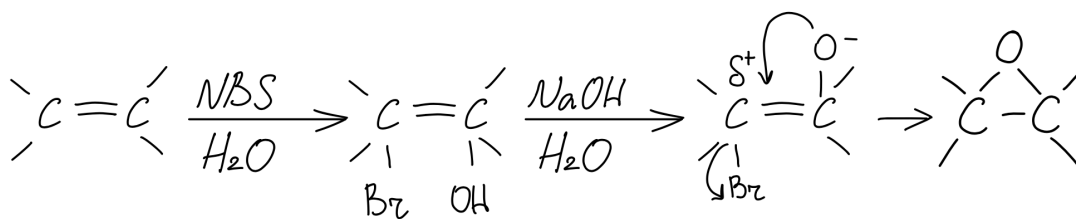


Рис. 6.3. Пример.

Рассмотрим еще один простой способ получения эпоксидов, задача – получить бромгидрин. Мы знаем, что в присутствии нуклеофила брома осуществить сопряженное присоединение воды сложно, поэтому используем NBS-реагент.

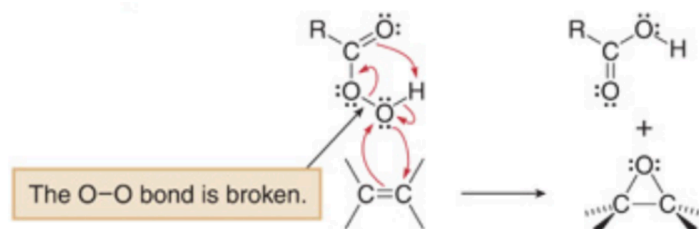


Рис. 6.4. Механизм эпоксирования.

Ранее мы определили, что донорные заместители повышают скорость электрофильного присоединения, а акцепторные – замедляют. В нашем механизме будут наблюдаться аналогичные правила. Так, более сильно замещенные двойные связи реагируют быстрее. Алкильные группы на двойной связи делают его более «богатым электронами».

Таблица 6.1. Относительные скорости эпоксирования.

Ethylene	$H_2C = CH_2$	1
Propene	$CH_3CH = CH_2$	22
2-methylpropene	$(CH_3)_2C = CH_2$	484
2-methyl-2-butene	$(CH_3)_2C = CHCH_3$	6525

С точки зрения стерео-селективности реакции речь идет о син-присоединении. Возьмем два разных алкена (цис и транс) – син-присоединение будет протекать с сохранением конфигурации исходного алкена. Причиной этому является конформационная жесткость циклопропана (в нем отсутствует вращение). Из этого следует, что образование двух связей с кислородом происходит синхронно.

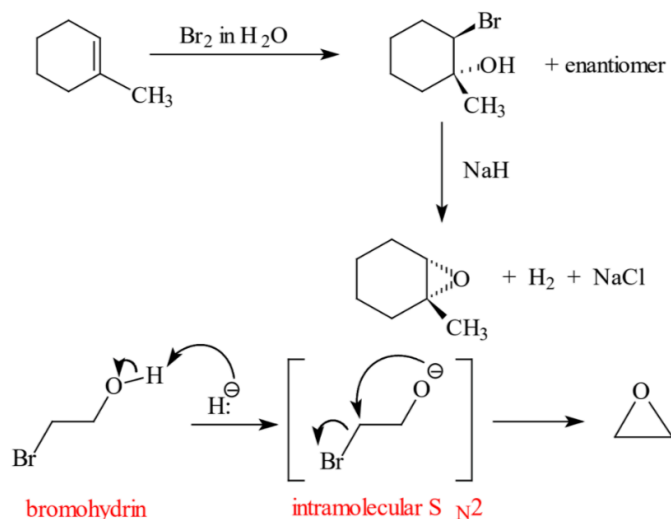


Рис. 6.5. Получение эпоксидов.

Помимо анти-гидроксилирования также существует и син-гидроксилирование. На рис.6.6 можно наблюдать две такие реакции: окисление по Вагнеру (реакция Вагнера) и окисление по Криге. Реакция проходит через образование марганцевых либо осмиевых эфиров.

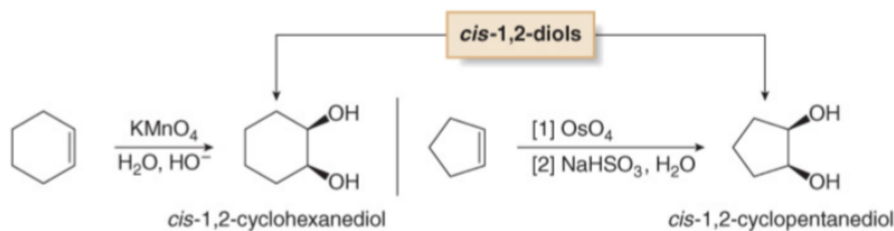


Рис. 6.6. Син-гидроксилирование.

Чтобы избежать ошибок, рекомендуется запомнить мнемоническое правило с рис.6.7: если у нас есть *цис*-алкен, к которому мы проводим анти-присоединение, то получается *трео*-форма (две гидроксильные группы находятся по разные стороны). Если мы берем *транс*-алкен и проводим анти-гидроксилирование или электрофильное присоединение, то образуется *эритро*-форма и, если «хвост» и «голова» одинаковы, то оптически неактивная *мезо*-форма.

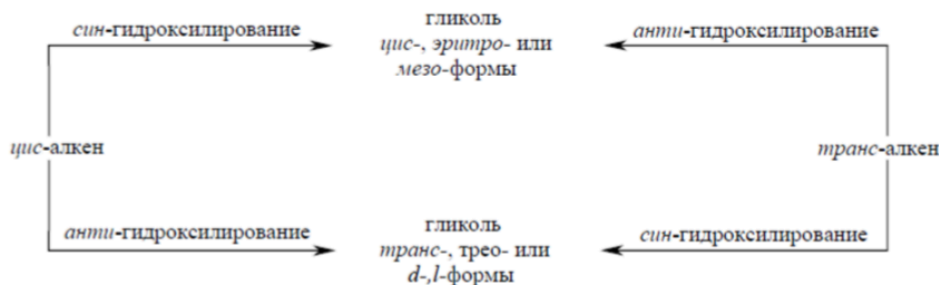


Рис. 6.7. Мнемоническое правило.

Так, мы рассмотрели эпоксицирование. При нем разрывается только σ -связь, менее прочная составляющая двойной связи. Теперь поговорим о более жестком окислении, в котором разрушается вся двойная связь.

Озонолиз

Работа с озоном требует пониженных температур, чтобы он разрушал только двойную связь. Традиционные условия для озонолиза: -78° (температура смеси сухой лед-ацетон). После проведения реакции окисления следует стадия гидролиза (стадия разрушения), после которой образуется два кетона.

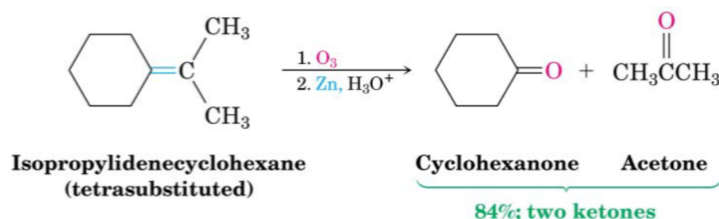


Рис. 6.8. Озонолиз.

Механизм озонолиза включает в себя две стадии: образование мольозонида, в котором еще наблюдается σ -связь, и перегруппировка его в озонид. В озониде уже нет σ -связи, но есть эфирная и пероксидная (последняя связь не очень стабильная, поэтому обычно озонид в последствии подвергается гидролизу и разрывается на две части).

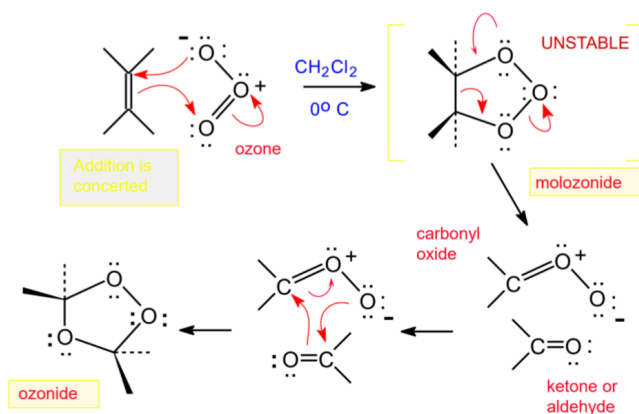


Рис. 6.9. Механизм.

Пример 1. Если в раствор поместить посторонний кетон (например, бензофенон), он включается в часть образующихся озонидов. Это происходит, потому что мы создаем конкуренцию своему родному карбонильному соединению, искусственно вводя еще один кетон.

Пример 2. Когда несимметричный алкен подвергается озонолизу, нередко образуются три разных озонида.

Теперь рассмотрим судьбу озонита. Как уже упоминалось ранее, он содержит пероксидную связь, поэтому не особо устойчивый. Он также склонен к нуклеофильной атаке. Самый простой нуклеофил – вода. Если взять подкисленную воду, то она нуклеофильно заместит один из кислородов (рис.6.10). По сути, это кислый гидролиз.

Так, получается два (либо один, при условии симметричности исходного алкена) карбонильных фрагмента и перекись водорода.

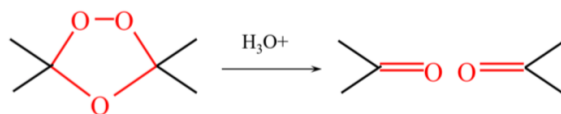


Рис. 6.10. Окислительная обработка (кислота).

Так, альдегиды окисляются до карбоновых кислот. Формальдегид окисляется до углекислого газа, который теряется в виде газа. Эти окисления происходят потому, что H_2O_2 является продуктом гидролиза.

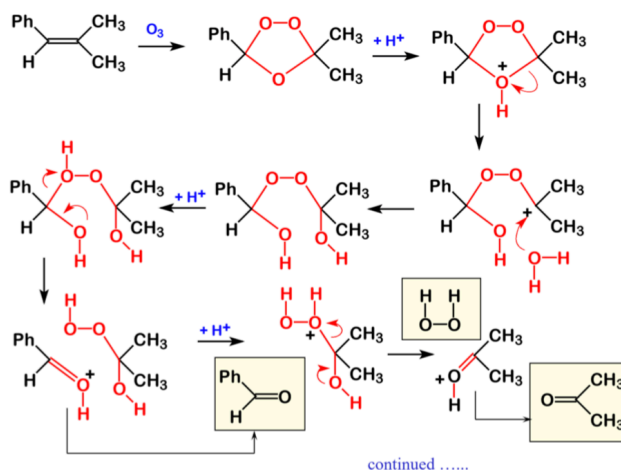


Рис. 6.11. Механизм.

Какая проблема возникает: у нас сгенерирована молекула хорошего окислителя, которая будет окислять все подряд. Однако в случае нашего предыдущего алкена вторым продуктом является ацетон. Кетоны значительно более стабильны к окислителю, и в этом случае проблем нет, но получим мы два разных альдегида, перекиси на обоих не хватит. Так, из двойной связи можно получить либо альдегид/кетон, либо кислоту. Если нам нужен альдегид, надо разрушить перекись. Если нам нужна кислота, перекись надо добавлять извне.

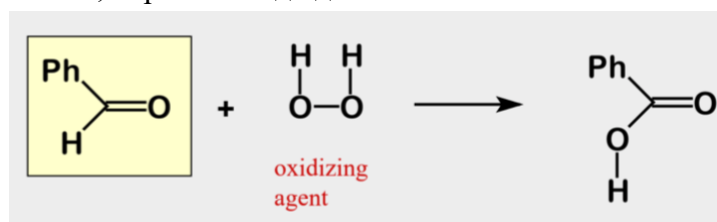


Рис. 6.12. Перекись водорода является продуктом окислительной обработки.

Методы расщепления озонидов делятся на две группы:

- Восстановительные
- Окислительные

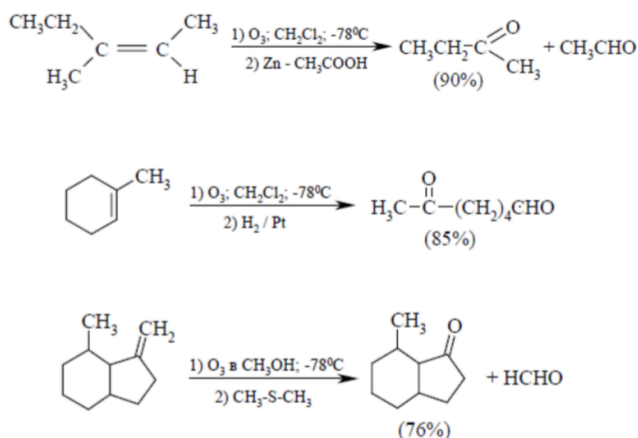


Рис. 6.13. Примеры.

Восстановительное расщепление позволяет выделить сильный восстановитель — карбонильное соединение в виде альдегида, а окислительное расщепление дает CO_2 .

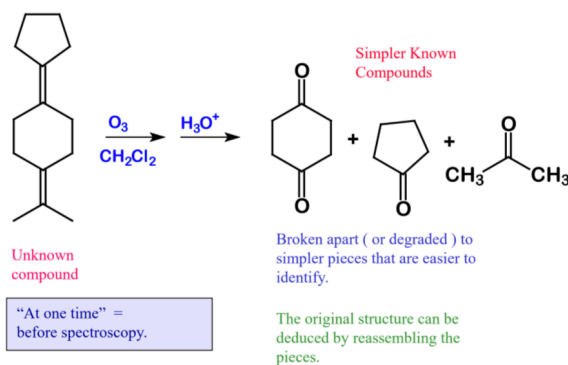


Рис. 6.14. Пример использования озонлиза для доказательства структуры путем деградации.

На рис.6.14. изображено получение набора карбонильных соединений после озонлиза и последующего гидролиза.

Радикальные реакции алкенов

Одну радикальную реакцию мы вспоминали еще при обсуждении алканов — аллильное галогенирование по К. Циглеру, когда реагент NBS вводит галоген в положение, соседнее с -связью. На этой лекции мы рассмотрим перекисный эффект (реакцию) Хараша — использование HBr , но в присутствии перекиси как инициатора радикальной реакции. Иногда это называют присоединением против правил Марковникова, однако правило Марковникова применимо только к определенному механизму реакции, поэтому пытаться применить его на другом механизме неверно.

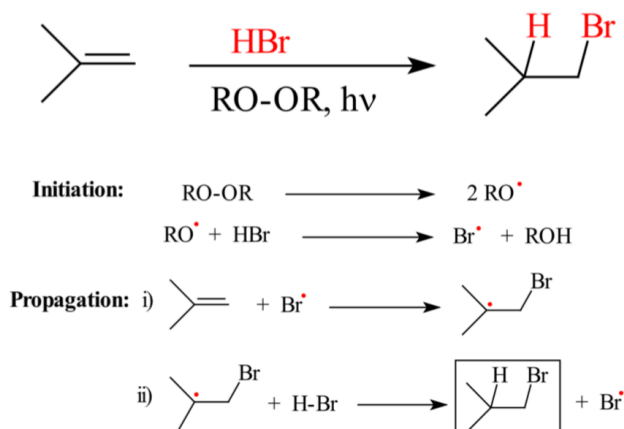


Рис. 6.15. Радикальные реакции алкенов.

Механизм подразумевает цепную реакцию:

1. Перекись-инициатор претерпевает гомолитический разрыв химической связи
2. Пероксидный радикал генерирует радикал брома
3. Стадия присоединения (уменьшение кратности связи): бром может присоединиться к терминальному атому (тогда радикал получается третичный) либо к третичному (радикал оказывается у терминального атома). Третичный радикал наиболее стабильный.
4. Образующийся радикал забирает водород из молекулы $H - Br$ и генерирует бром-радикал.
5. Стадия развития цепи продолжается

Задание на дом

Нам известно, что третья стадия механизма (встреча радикала и алкена будет одинаковой как в реакции Хараши, так и в аллильном бромировании). Почему в первом случае это стадия присоединения, а во втором (рис.6.16) – стадия замещения?

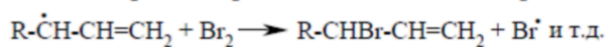
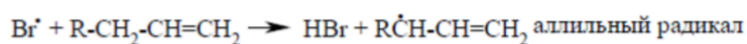
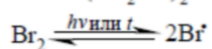
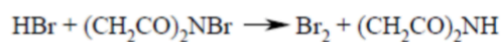
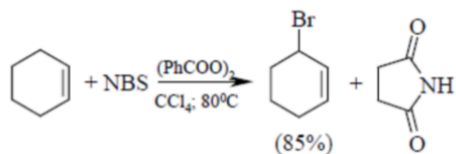
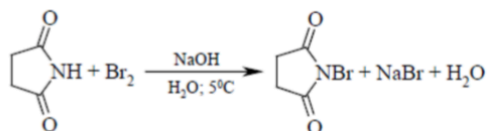


Рис. 6.16. Аллильное бромирование.

Лекция 7. Карбены. Алкины

Карбены

Карбены – нейтральные частицы, содержащие атом углерода с шестью валентными электронами.

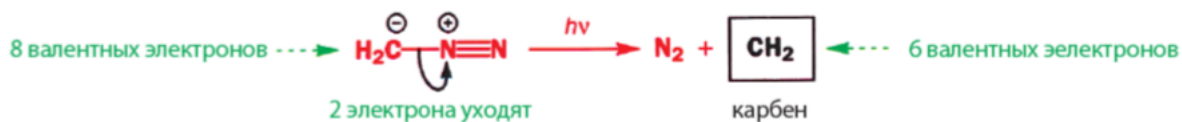


Рис. 7.1. Карбены.

К методам получения можно отнести:

- Катализируемый металлом (родий или медь) распад диазокарбонильных соединений (тип а)
- Термический распад диазосоединений, обычно тозилгидразонов (тип б)
- α -элиминирование из хлороформа под действием оснований (тип в)

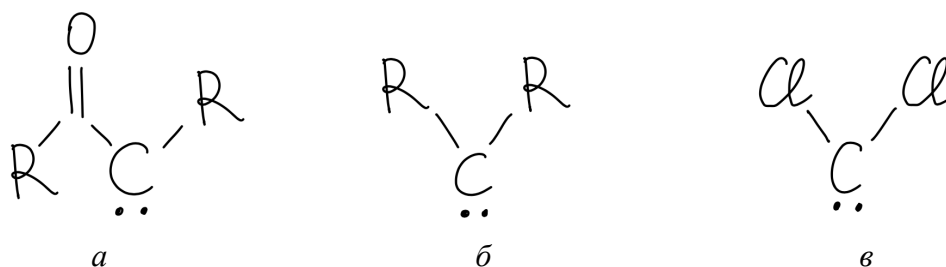


Рис. 7.2. Типы карбенов: а, б, в.

Также существуют подобные карбенам частицы – карбеноиды, некая «заготовка» для карбена.



Рис. 7.3. Карбеноид.

Карбен – секстетный углерод, отчего возникает проблема расположения электронов. Четыре из них образуют классические ковалентные связи, оставшиеся два могут быть расположены каждый на своей орбитали (т.н. триплетный карбен). Так, такие карбены имеют два неспаренных электрона: один на p -орбитали и один на sp^2 -орбитали. Обратная ситуация – синглетные карбены, они имеют два спаренных электрона на несвязывающей sp^2 -орбитали и свободную p -орбиталь. То, живет ли карбен в синглетной или триплетной форме, зависит от заместителей. Свойства триплетных карбенов:

- Валентный угол: 130-150°

- Наблюдаются методом ЭПР

Свойства синглетных карбенов:

- Валентный угол: 100-110°
- Все электроны спарены

Главная карбеновая реакция – циклопропанирование. Синглетные (стабилизированные мезомерными эффектами) карбены всегда присоединяются синхронно, конфигурации исходного алкена при этом сохраняется. Триплетные же карбены реагируют сначала одной орбиталью, стереоселективность в этом случае отсутствует.

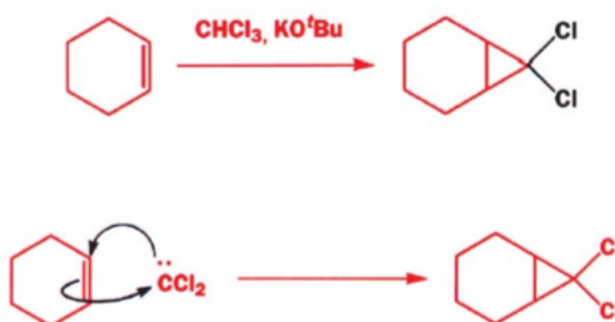


Рис. 7.4. Циклопропанирование.

М. Макоша предложил использовать межфазный катализ – для этого нужна молекула с гидрофобным и гидрофильным хвостом. Ниже представлены примеры циклопропанирования.

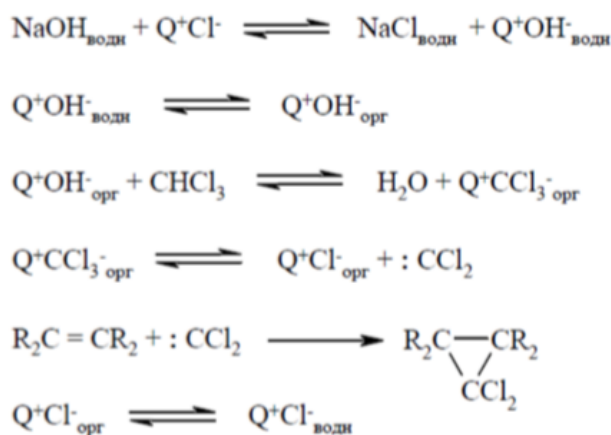


Рис. 7.5. Межфазный катализ. М. Макоша, 1969.

Алкины

Алкины – атомы углерода, которые соединены тройной связью. Простейший алкин – ацетилен ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$). Две σ -связи отходят от оси линейной молекулы. σ -связь образуется путем сквозного перекрытия двух sp -гибридных орбиталей. Каждая π -связь образуется путем параллельного перекрытия двух $2p$ -орбиталей.

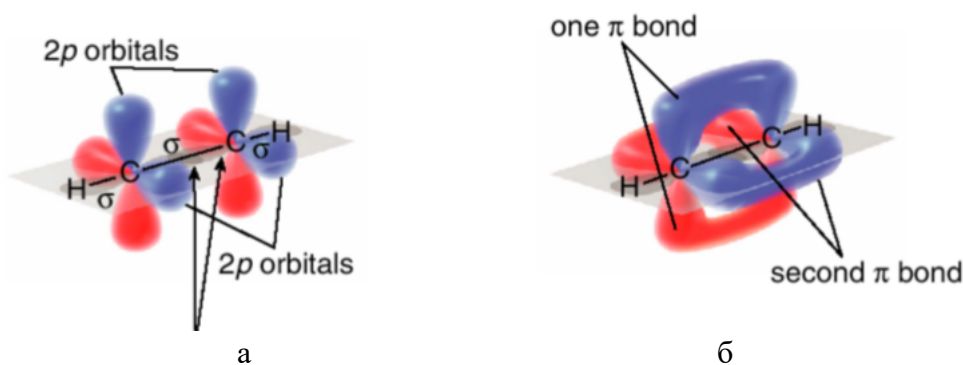


Рис. 7.6. Перекрывание двух sp -гибридных орбиталей образует связь C-C σ -связь (а), перекрывание двух наборов из двух $2p$ -орбиталей образует две C-C π -связи. (б).

Таблица 7.1. Физические свойства некоторых низкомолекулярных алкинов.

Название	Формула	t плавления ($^{\circ}\text{C}$)	t кипения ($^{\circ}\text{C}$)	Плотность при 20°C (г/мл)
Ethyne	$\text{HC} \equiv \text{CH}$	-81	-84	Газ
Propyne	$\text{CH}_3\text{C} \equiv \text{CH}$	-102	-23	Газ
1-Butyne	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CH}$	-126	8	Газ
2-Butyne	$\text{CH}_3\text{C} \equiv \text{CCH}_3$	-32	27	0,691
1-Pentyne	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C} \equiv \text{CH}$	-90	40	0,690
1-Hexyne	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C} \equiv \text{CH}$	-132	71	0,716
1-Octyne	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C} \equiv \text{CH}$	-79	125	0,746
1-Decyne	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{C} \equiv \text{CH}$	-36	174	0,766

Способы получения алкинов для нас пока не будут отличаться от тех, что были изучены в школе:

- Дегидрогалогенирование
- Элиминирование геминальных дегалогенидов
- Получение гомологов ацетилена реакцией нуклеофильного замещения – этот способ лежит в их свойствах

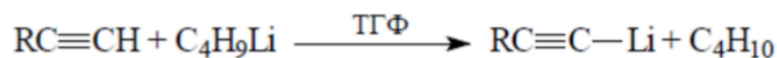
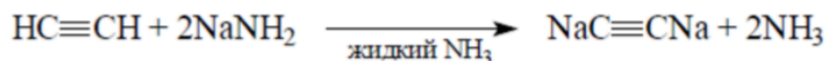


Рис. 7.7. Получение алкинов реакциями S_N .

Допустим, необходимо получить трет-бутилацетилен. Рассмотрим два способа решения. Первый способ – алкилирование дианиона. Как правило, у нас есть: $\text{HC}\equiv\text{CH}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$, CH_3I .

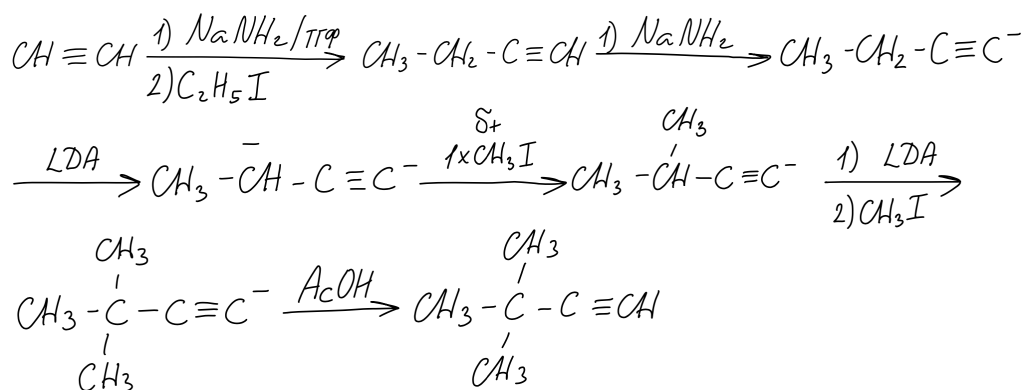


Рис. 7.8. Способ 1.

Второй способ больше завязан на свойства карбонильных соединений.

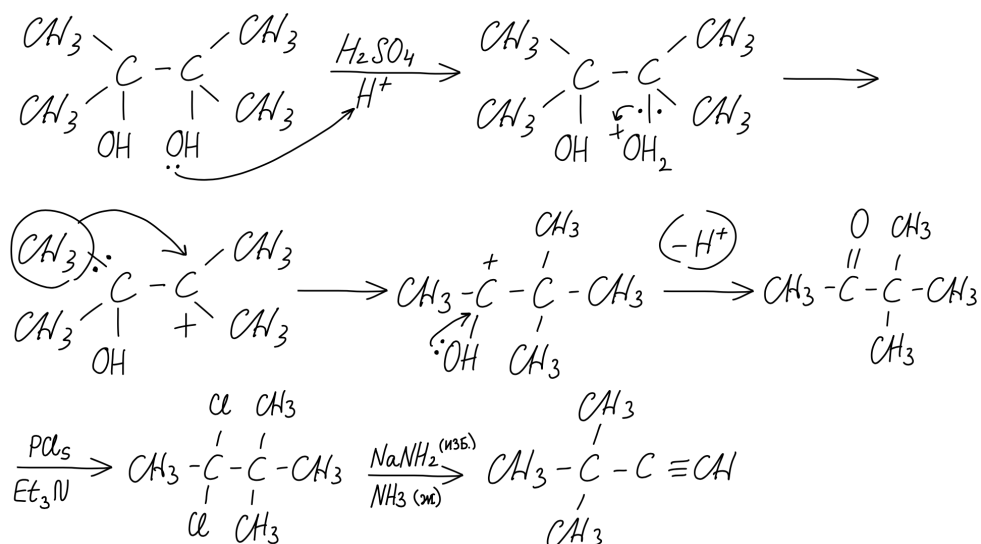


Рис. 7.9. Способ 2.

Второй пример: получим фенилацетилен.

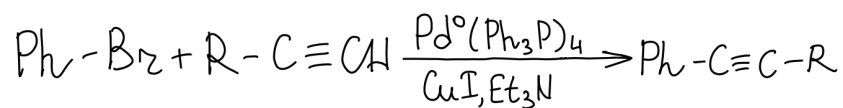


Рис. 7.10. Графическое изображение рассматриваемого случая.

Электрофильное присоединение к алкинам: обычно алкены активней алкинов в -
реакциях.

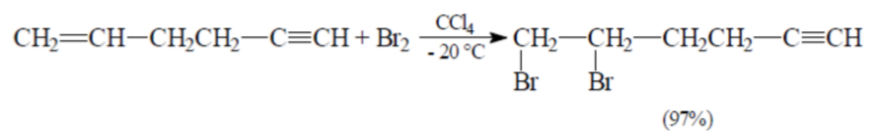


Рис. 7.11. Графическое изображение рассматриваемого случая.

Лекция 8. Алкины. Диены

Химические свойства алкинов

Продолжим рассматривать химические свойства алкинов. В алкинах присутствует две π -связи, следовательно, электрофильное присоединение к алкинам может протекать два раза. Ранее мы пришли к выводу, что алкены активнее алкинов, и реакции с ними требуют гораздо меньше времени, нежели с последними. На рис. 8.1 можно заметить некоторые зачатки стереоселективности.

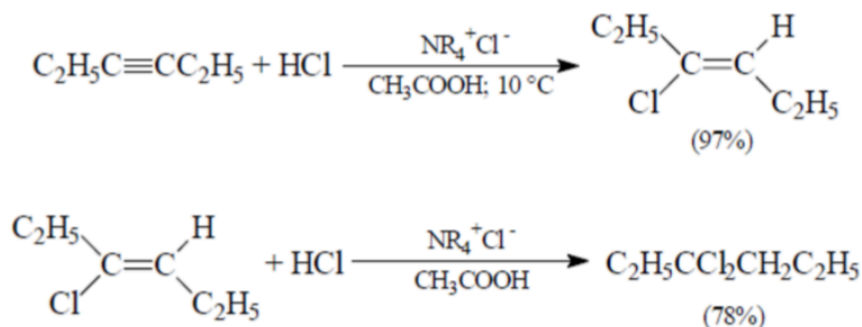


Рис. 8.1. Присоединение HX. Реакцию можно осуществить по стадиям.

Рассмотрим реакцию Кучерова, а для этого вспомним гидратацию алкенов – вода сама по себе не может присоединиться к π -связи, так как ей не хватает кислотности. Поэтому для присоединения воды мы искусственно вносим электрофил. Подобную же практику решили перенести на алкины.

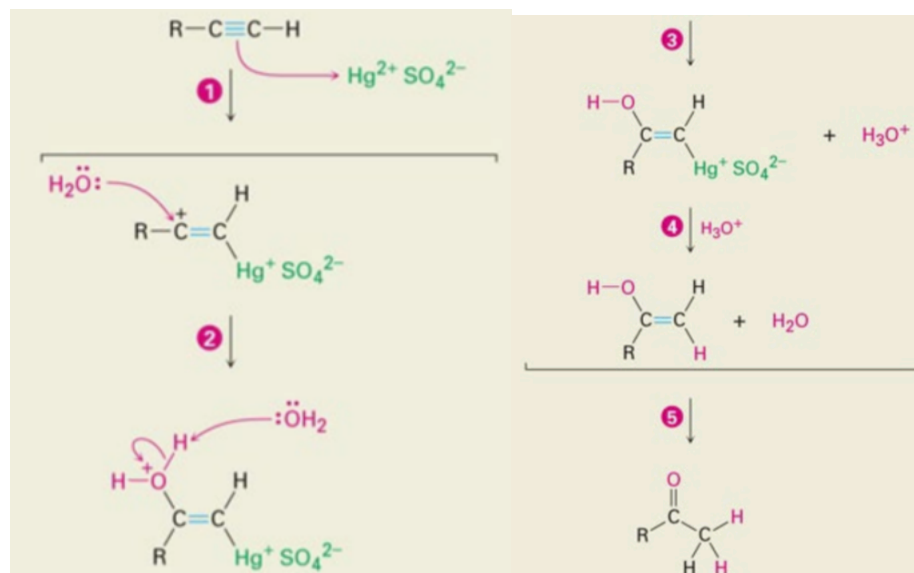
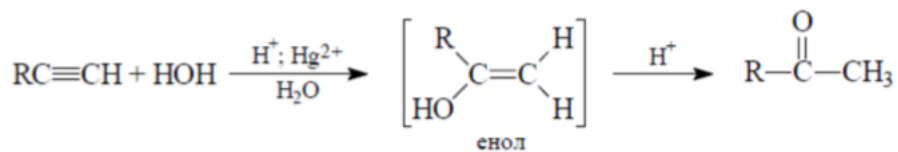


Рис. 8.2. Гидратация алкинов, 1881 год.

Рассмотрим подробнее гидратацию алкинов на рис. 8.2:

1. Алкин использует пару электронов для атаки электрофильного иона ртути (II), образуя ртутьсодержащий виниловый карбокатионный промежуточный продукт
2. Нуклеофильное воздействие воды на карбокатион образует связь С-О и дает протонированный ртутьсодержащий енол
3. Выделение H^+ из протонированного енола водой дает ртутьорганическое соединение
4. Происходит замена Hg^{2+*} на H^+ с получением нейтрального енола
5. Енол подвергается таутомеризации с получением конечного кетонового продукта

Реакция протекает в достаточно мягких условиях, но мы опять сталкиваемся с ограничением, которое дает правило Марковникова, и получаем кетоны. В алкенах мы обходили ограничение через гидроборирование, точно также поступим и в случае алкинов. Гидроборирование является более интересным инструментом чем галогенирование или электрофильное присоединение ввиду его селективности. В качестве реагента будем использовать пирокатехинборан.

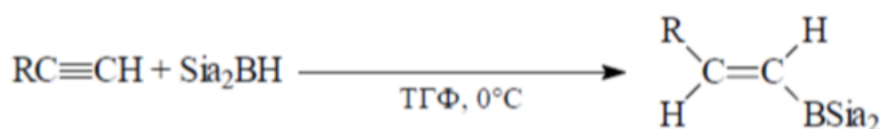


Рис. 8.3. Гидроборирование алкинов.

Что мы делаем с борными производными:

- Замена на водород
- Замена на галоген – это пригодится при сборке сопряженных диенов
- Замена на -группу

Ацетилен-алленовая перегруппировка – перегруппировка терминальных алкинов в интернальные.

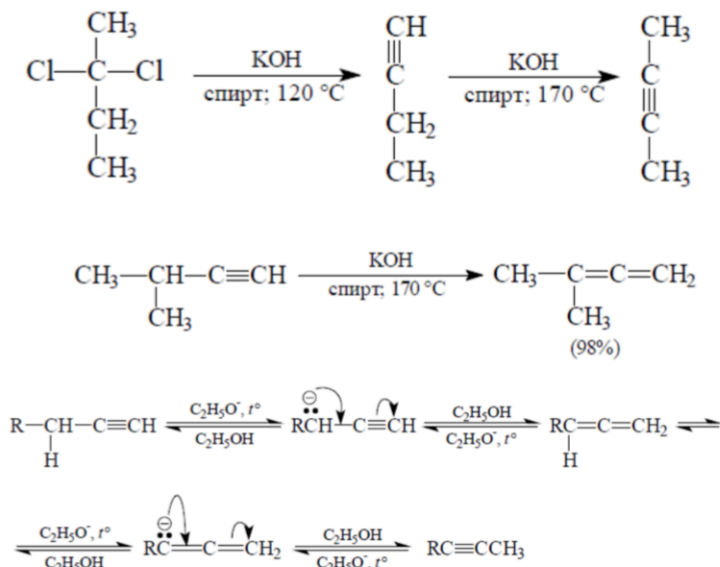


Рис. 8.4. Механизм ацетилен-алленовой перегруппировки.

Рассмотрим, как в противовес термодинамике переместиться к терминальному алкену. Для этого используем КАРА – калиевую соль диаминопропана.

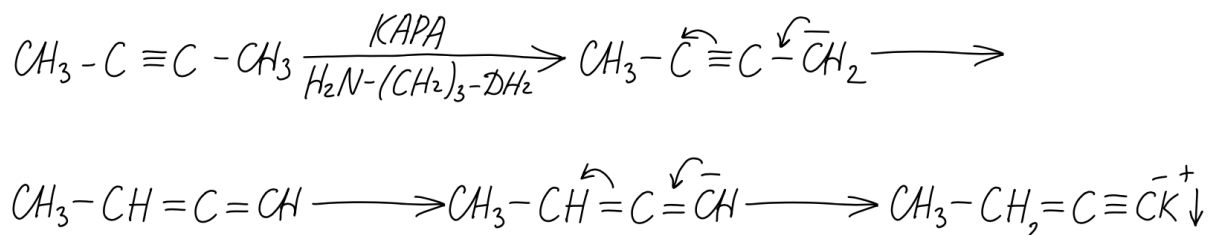


Рис. 8.5. Графическое изображение рассматриваемого случая.

Нуклеофильное присоединение к алкинам: обычно присоединяют цианиды и спирты. Рассмотрим последний случай.

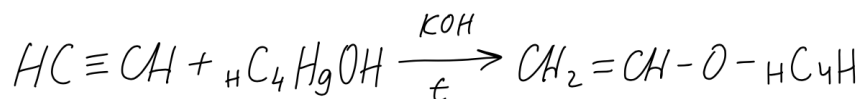


Рис. 8.6. Графическое изображение рассматриваемого случая.

Диены

Диены – двойные алкены. Простейшая классификация диенов – по взаимному расположению двух двойных связей:

- Кумулированные (аллены), когда две -связи находятся рядом
- Изолированные, когда две петли -связи разделены минимум одним sp^3 -гибридным атомом
- Сопряженные, когда две -связи находятся в сопряжении (наиболее интересный нам вид)

Помня о стереохимии сопряженные диены будем разделять на три группы:

- E, E или транс, транс
- Z, Z или цис, цис
- Z, E или цис, странс

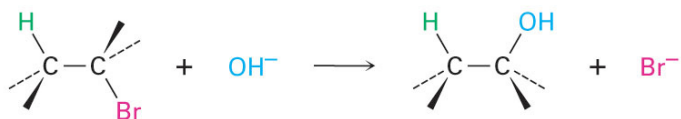
Диены построены из атомов углеродов sp^2 -гибридизации, такую связь нельзя назвать одинарной. Вдоль этой условной -связи способно происходить вращение кроме случаев какой-то конформационной жесткости.

Лекция 9. Нуклеофильное замещение

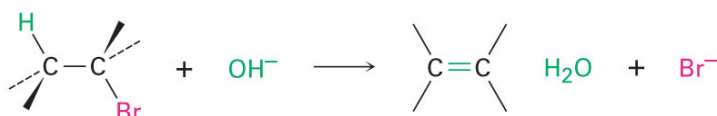
Механизмы нуклеофильного замещения

Мы переходим ко второй части нашей работы, в которой объединим четыре глобальные темы: нуклеофильное замещение, элиминирование, спирты, простые эфиры с эпоксидами. Два процесса, которые мы будем рассматривать ближайшее время: замещение и элиминирование.

Substitution



Elimination



© 2007 Thomson Higher Education

Рис. 9.1. Реакции замещения и элиминирования.

Замещение – реакция, не сопровождающаяся уменьшением кратности связи. При этом мы рассматриваем атом углерода в sp^3 -гибридизации. Элиминирование – отщепление частицы из молекулы.

Нуклеофильное замещение (S_N) пи насыщенном атоме углерода можно разделить на два механизма (рис. 10.2). Цифры 1 и 2 на рисунке означают порядок (молекулярность) реакции – количество молекул, входящих в кинетическое уравнение. Порядок может быть мономолекулярным или бимолекулярным, оба процесса состоят из двух стадий.

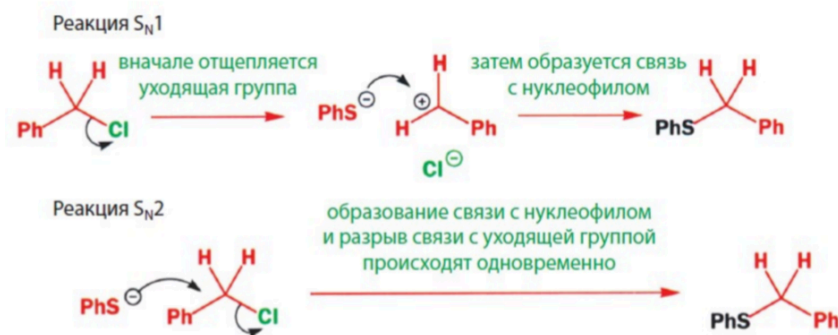


Рис. 9.2. Механизмы нуклеофильного замещения.

В мономолекулярном на первой стадии происходит ионизация (ковалентная связь становится ионной), после этого нуклеофил быстро атакует карбокатион. Скорость реакции определяется скоростью накопления катиона.

Во второй реакции (бимолекулярной) синхронно происходит атака нуклеофила и отщепление уходящей группы. Временно образуется пятивалентный атом углерода, скорость реакции определяется временем образования этого переходного состояния.

Мономолекулярный процесс

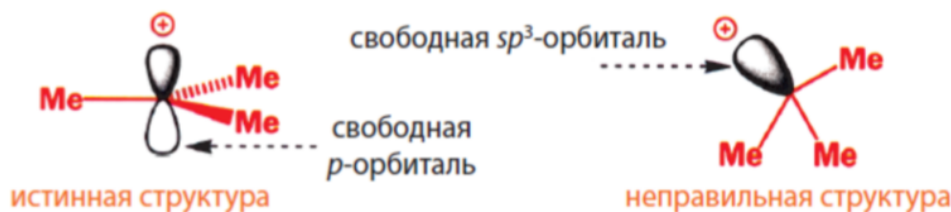


Рис. 9.3. S_N1 , геометрия карбокатиона.

S_N1 -реакция определяется стабильностью катиона, среди стабильных катионов – третичные, аллильные и бензильные. Истинная структура на рис. 10.3 подразумевает меньшее отталкивание между связывающими парами электронов.

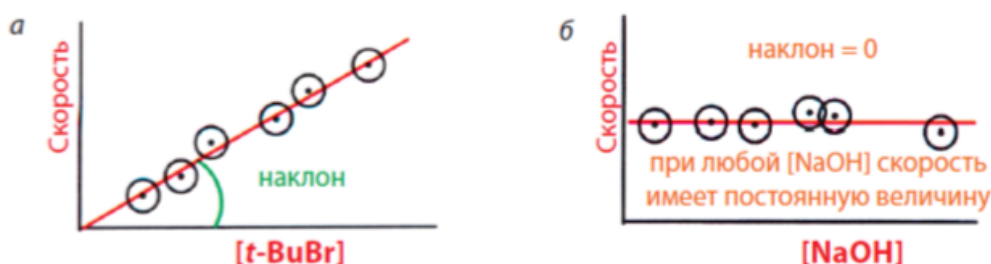


Рис. 9.4. Зависимости скорости реакции от концентрации $t-BuBr$ (а) и $NaOH$ (б).

Рассмотрим факторы, влияющие на скорость реакции. Среди них – строение субстрата. За относительную скорость замещения – единицу возьмем первичный этилбромид. При переходе к вторичному мы наблюдаем возрастание скорости на порядок, при переходе к третичному – увеличение скорости на 6 порядков. Это связано со стабильностью карбокатиона.

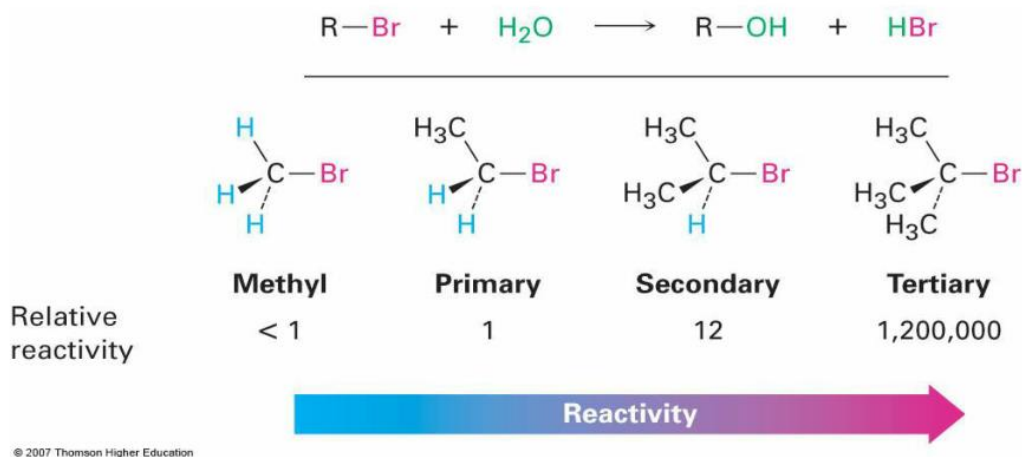


Рис. 9.5. Факторы, влияющие на скорость реакции. Строение субстрата.

С точки зрения стереохимии карбокатион плоский, следовательно атака нуклеофила на второй стадии равновероятна с двух сторон, и в идеальной ситуации мы должны увидеть рационализацию (половина молекул – обращение конфигурации,

половина – сохранение), но при условии, что нуклеофуг и нуклеофил одинаковы по старшинству. В реальности же мы наблюдаем 60% – обращение и 40% – сохранение.

Рассмотрим влияние растворителя: для ионной реакции они должны быть полярные. Полярные растворители можно разделить на полярные протонные (содержат достаточно кислых протонов) и неполярные (не содержат достаточно кислых протонов).

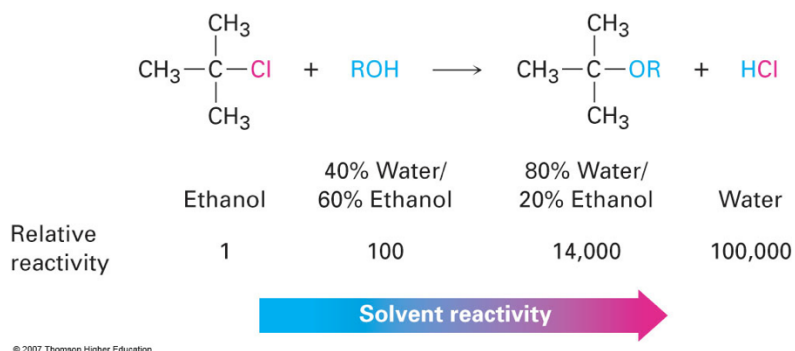


Рис.9.6. Природа растворителя.

Бимолекулярный процесс

S_N2 - реакция – более мощный синтетический инструмент. Отличие этой реакции от предыдущей заключается в ее стереоселективности.

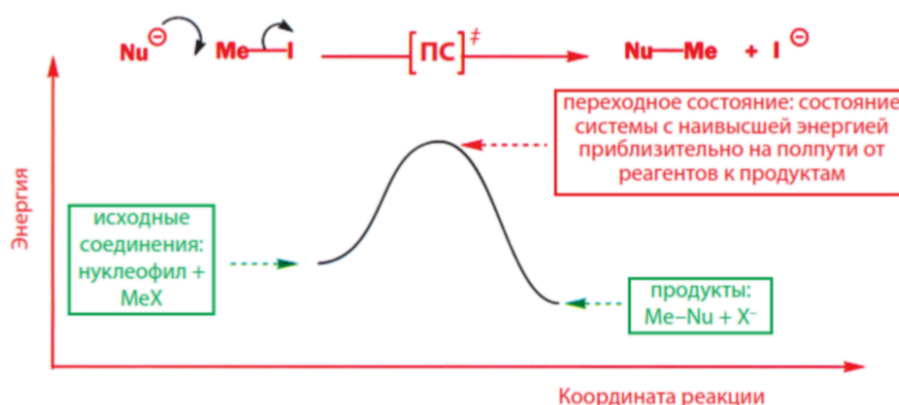


Рис. 9.7. S_N2 .

Таблица 9.1. Строение субстрата.

Структура				
Тип субстрата	Метил	Первичный	Вторичный	Третичный
Реакция S_N1 ?	Не реагирует	Не реагирует	Реагирует	Очень хорошо реагирует
Реакция S_N2 ?	Хорошо реагирует	Хорошо реагирует	Реагирует	Не реагирует

Рассмотрим примеры, когда реакция ускоряется даже при первичном субстрате. Аллильные и бензильные галогениды хорошо вступают в S_N1 -реакции по причине

стабильного карбокатиона, но с точки зрения строения субстрата они также хорошо вступают и в реакции вида S_N2 : во-первых, потому что они первичные, во-вторых, переходное состояние стабилизировано электронами кратной связи.

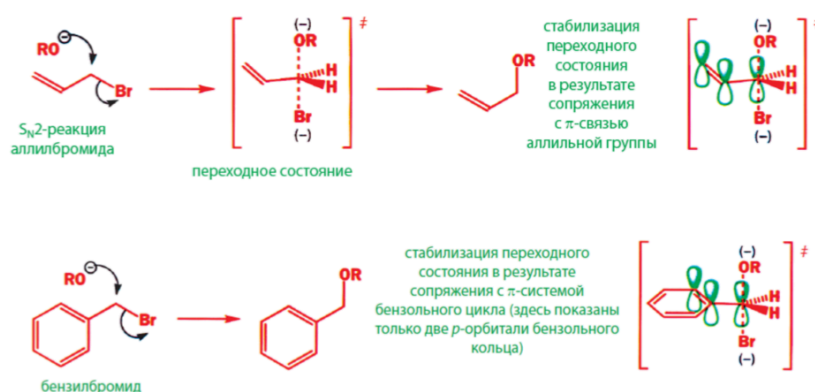

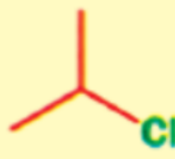

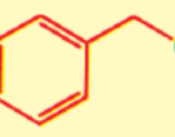

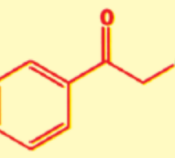


Рис. 9.8. S_N2 , строение субстрата.

Таблица 10.2. S_N2 , строение субстрата.

Алкилхлорид	Относительная скорость	Примечания
	200	Наименее затрудненный алкилхлорид
	0,02	Вторичный алкилхлорид; реакция идет медленно вследствие стерических затруднений
	79	Аллилхлорид; реакция ускоряется за счет -сопряжения в переходном состоянии
	200	Бензилхлорид несколько более реакционноспособен, чем аллильное производное: бензольное кольцо более эффективно вступает в -сопряжение, чем изолированная двойная связь.
	920	Сопряжение со свободной парой электронов атома кислорода ускоряет реакцию
	100 000	Сопряжение с карбонильной группой намного более эффективно, чем с двойной связью C=C или с бензольным кольцом. Эти -карбонилгалогениды являются наиболее реакционноспособными из всех алкилирующих реагентов.

Анхимерное содействие – ускорение реакции соседней группой. Его можно наблюдать в иприте, известном боевом отравляющем веществе. Иприт применяется как боевое вещество кожно-нарывного действия. Сера, которая несет на себе не поделенную электронную пару, вызывает внутримолекулярное нуклеофильное замещение. Помощь серы (рис. 9.9а) и называется анхимерным взаимодействием. В первую очередь, мы увидим подобное явление в резком росте скорости реакции нуклеофильного замещения хлора в подобных системах.

Анхимерное содействие также можно встретить в ароматической системе или гетероциклических соединениях.

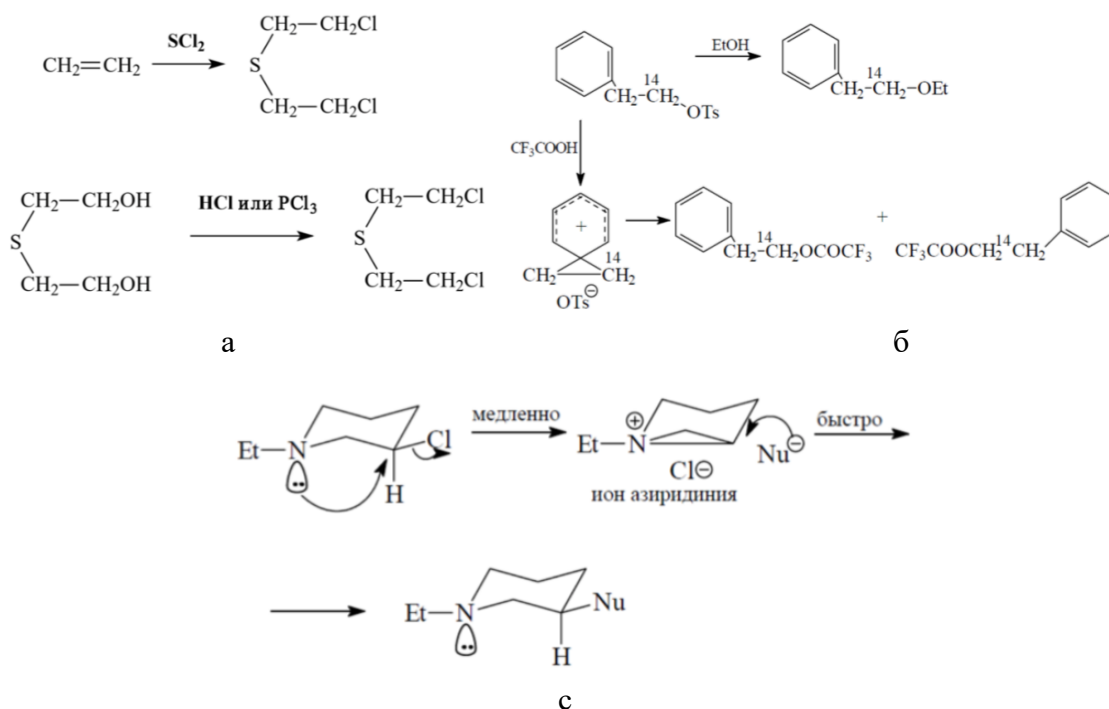


Рис. 9.9. Анхимерное содействие: иприт (а), ароматическая система (б), гетероциклическое соединение (с).

Рассмотрим плохие уходящие группы (по совместительству сильные нуклеофилы). К соединениям, не подвергающимся реакциям S_N2 , относятся: $R - F$, $R - OH$, $R - OR'$, $R - NH_2$.

Таблица 9.3. Природа уходящей группы.

X в MeX	pK_2 сопряженной кислоты HX	Реакция с $NaOH$
F^-	+3	Чрезвычайно медленная
Cl^-	-7	С умеренной скоростью
Br^-	-9	Быстрая
I^-	-10	Очень быстрая

Relative reactivity	$\text{OH}^-, \text{NH}_2^-, \text{OR}^-$	F^-	Cl^-	Br^-	I^-	TosO^-
	$\ll 1$	1	200	10,000	30,000	60,000

Leaving group reactivity

© 2007 Thomson Higher Education

Рис. 9.10. Реактивность уходящей группы.

Один из самых простых способов повысить кислотность сопряженной кислоты для уходящей группы – сделать тозилат (эфир серной кислоты). Так, если необходимо заменить -группу в спирте, хорошим решением будет превратить ее в толизат, а затем добавить нуклеофил.

Влияние растворителя

Влияние растворителя – это то, что может повернуть реакцию S_N1 , S_N2 при наличии такой возможности. Для первой реакции растворитель нужен полярный протонный, для второй – достаточно полярного (протон свяжет нуклеофил, понизит его концентрацию в кинетическом уравнении и тем самым понизит скорость реакции).

$$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Br} + \text{N}_3^- \longrightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}_3 + \text{Br}^-$$

Solvent	CH_3OH	H_2O	DMSO	DMF	CH_3CN	HMPA
Relative reactivity	1	7	1300	2800	5000	200,000

Solvent reactivity

© 2007 Thomson Higher Education

Рис. 9.11. Реакционная способность растворителя.

На рис. 9.12а катион сольватируется за счет взаимодействия с неподеленной парой электронов атома кислорода, анион сольватируется в результате образования водородной связи с протоном растворителя. Каждый ион сольватируется несколькими молекулами растворителя.

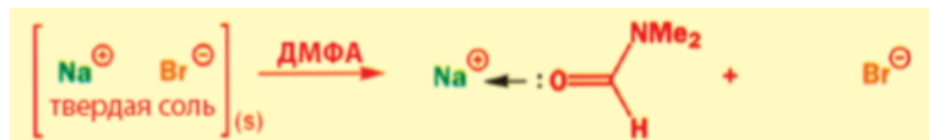
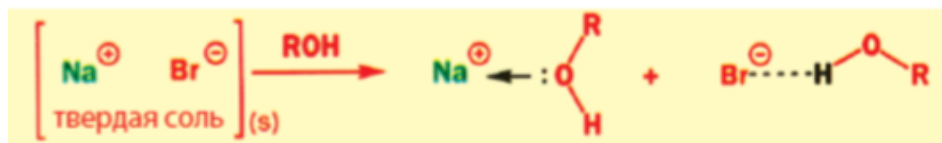
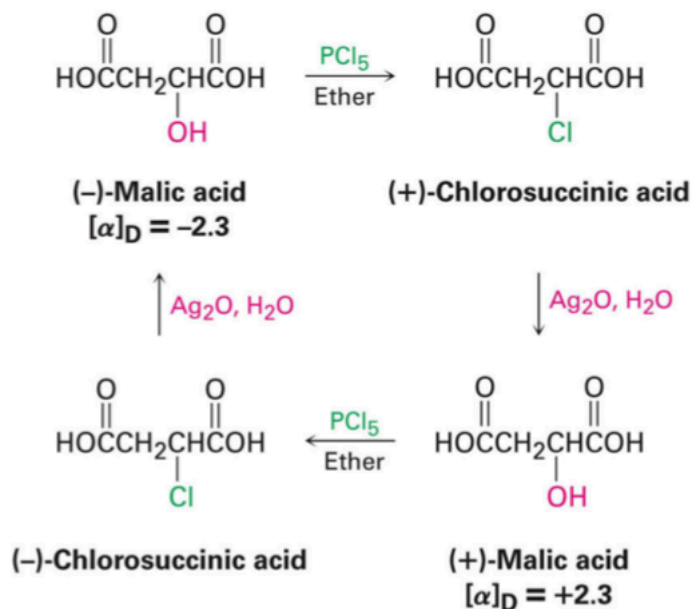


Рис. 9.12. Сольватация солей полярными апротонными растворителями.

На рис. 9.12б катион сольватируется за счет взаимодействия с неподеленной парой электронов атома кислорода, анион не сольватируется – образование водородной связи невозможно, анион остается «голым», следовательно, более нуклеофильным.

S_N2 -реакция протекает с обращением конфигурации при атакуемом атоме углерода, а S_N1 -реакция – с рацемизацией при этом атоме.



© 2007 Thomson Higher Education

Рис. 9.13. Вальденовское обращение.

Лекция 10. Элиминирование

Механизмы реакций элиминирования

Рассмотрим главную конкурирующую реакцию для нуклеофильного замещения – элиминирование (отщепление, удаления) – реакцию, обратную реакции присоединения. Реакция присоединения – химическая реакция, приводящая к одному продукту реакции из двух или трех реагирующих молекул. В результате такой реакции образуются две химические связи с уменьшением кратности связи у одного из реагентов.

Классификация реакций элиминирования:

- α – элиминирование: протон и уходящая группа покидают один атом углерода

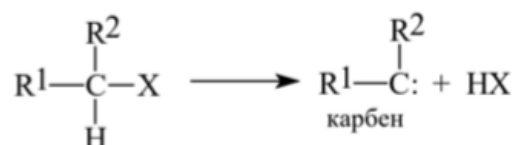


Рис. 10.1. Графическое изображение рассматриваемого процесса.

- β – элиминирование (фрагментация – частный случай): протон и уходящая группа находятся в соседних положениях

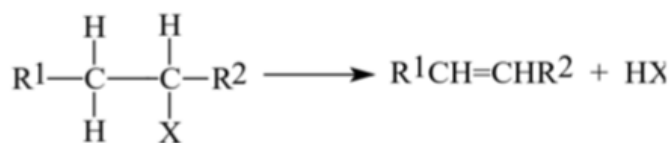


Рис. 10.2. Графическое изображение рассматриваемого процесса.

- γ – элиминирование



Рис. 10.3. Графическое изображение рассматриваемого процесса.

Посмотрим на весь спектр механизмов для элиминирования:

- $E1cB$ -элиминирование: первая стадия – депротонирование, вторая – отщепление уходящей группы



Рис. 10.4. Графическое изображение рассматриваемого процесса.

- E2-элиминирование: депротонирование и отщепление уходящей группы протекают одновременно



Рис. 10.5. Графическое изображение рассматриваемого процесса.

- E1-элиминирование: первая стадия – отщепление уходящей группы, вторая – депротонирование



Рис. 10.6. Графическое изображение рассматриваемого процесса.

Мономолекулярное элиминирование (E1). E1cB-элиминирование

Эта реакция, как и SN1, протекает через образование карбокатиона. Рассмотрим пример (рис. 10.7) – кинетическое уравнение будет включать концентрацию только субстрата, концентрация нуклеофила, которая в этом случае будет являться основанием, в кинетическое уравнение не входит. Среди двух стадий первая протекает медленно и определяет скорость всего процесса, вторая стадия протекает быстро.

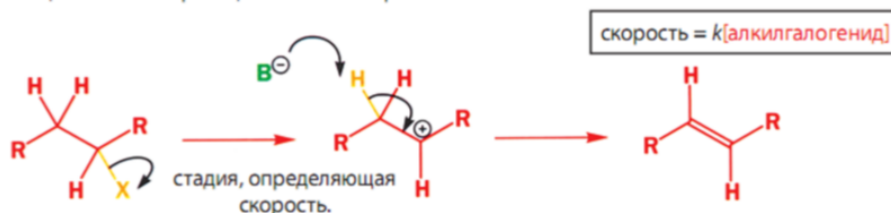


Рис. 10.7. Общий механизм.

Если мы наблюдаем карбокатионный интермедиат, напрашивается сравнение с SN1. Очевидно, мы будем наблюдать конкуренцию подобных реакций. Рассмотрим пример сольволиза (взаимодействия с растворителем) или метанолиза следующего третичного галогенида (рис. 10.8).

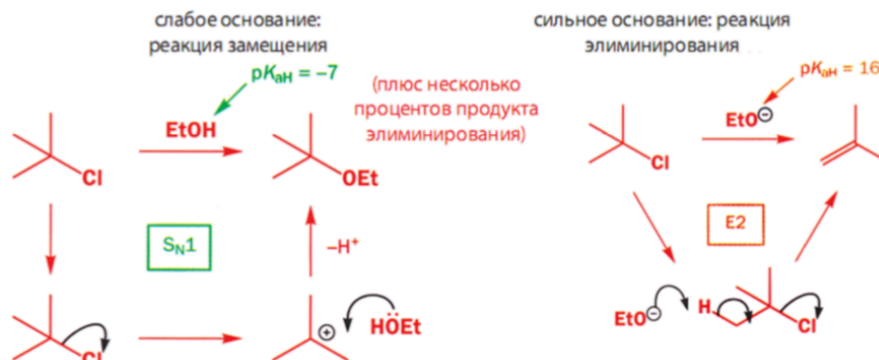
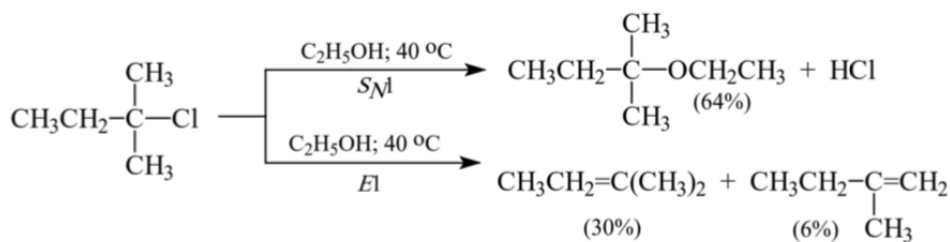


Рис. 10.8. Конкуренция замещение-элиминирование $\text{S}_{\text{N}}1$ - $\text{E}1$.

Для слабого основания больший вклад будет идти от реакции нуклеофильного замещения, для сильного – от реакции элиминирования. Более жесткий нуклеофил – больше процент элиминирования.

Еще раз вспомним правило Зайцева, если ранее мы толковали его так: при отщеплении галогеноводорода или частицы H от молекулы, водород отщепляется от наименее гидрогенизированного атома, – то теперь будем рассматривать его так: элиминирование приводит к образованию наиболее устойчивого алкена.

Теперь рассмотрим другой край элиминирования – $\text{E}1\text{cB}$ -элиминирование, протекающее через образование сопряженного основания. Карбокатион стабилизируют электроннодонорные заместители, карбоион – электроноакцепторные

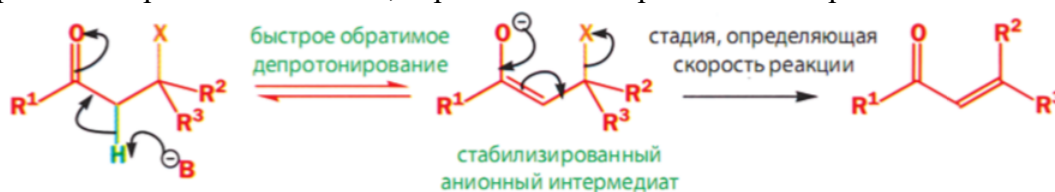


Рис. 10.9. Механизм $\text{E}1\text{cB}$.

Бимолекулярное элиминирование ($\text{E}2$). Элиминирование по Зайцеву и Гофману

Если нет акцепторов, мы говорим о $\text{E}2$ -элиминировании, для которого не нужен стабильный карбокатион или карбоион.

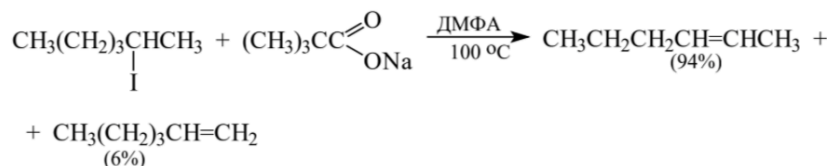


Рис. 10.10. Общий механизм E2-элиминирования;

- Нуклеофилы, являющиеся сильными основаниями, предпочитают вступать в реакции элиминирования, а не нуклеофильного замещения.
- Нуклеофилы (или основания) с большими пространственными требованиями предпочитают вступать в реакции элиминирования, а не замещения.
- Повышение температуры в большей степени благоприятствует протеканию реакций элиминирования, а не реакций замещения.

Теперь мы будем рассматривать элиминирование не только по Зайцеву, но и обратное ему по своей региоселективности, – элиминирование по Гофману (не путать с реакцией Гофмана), к нему приводят пространственно-затрудненные основания. Два продукта на рис. 10.11 – две крайности, первый будем называть продуктом элиминирования по Зайцеву (или зайцевским), второй – по Гофману.

ЗАЙЦЕВ



ГОФМАН

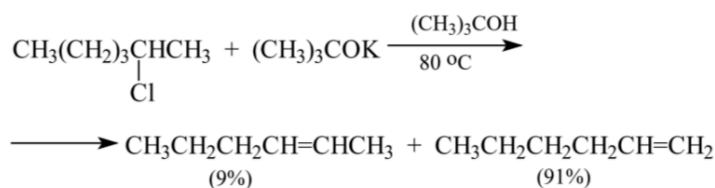


Рис. 10.11. Элиминирование по Зайцеву и Гофману.

Таблица 10.1. Зависимость региоселективности от уходящей группы. Чем более электроотрицательна (чем более электроноакцепторна) уходящая группа, тем больше будет алкена-1. $I < Br < Cl \leq OTs < S^+R < F < N^+R_3$

Субстрат	Основание, растворитель	% алкена-1	% алкена-2
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}(X)$ – CH_3			
$X = I$	$\text{CH}_3\text{O}; \text{CH}_3\text{OH}$	19	81

$X = Br$	$CH_3O^-; CH_3OH$	25	75
$X = Cl$	$CH_3O^-; CH_3OH$	33	67
$X = OTs$	$CH_3O^-; CH_3OH$	30	70
$X = F$	$CH_3O^-; CH_3OH$	69	31
$X = I$	$(CH_3)_3CO^-K^+; (CH_3)_3CON$	78	22
$X = OTs$	$(CH_3)_3CO^-K^+; (CH_3)_3CON$	83	17
$X = Cl$	$(CH_3)_3CO^-K^+; (CH_3)_3CON$	91	9
$X = F$	$(CH_3)_3CO^-K^+; (CH_3)_3CON$	97	3

Вспомним, что молекула может существовать в виде двух конформаций, в которых взаимное расположение протона и уходящей группы обязательно должно быть перипланарным (находиться в одной плоскости). Это может быть либо анти-перипланарное расположение, либо син-перипланарное. Элиминирование возможно из обеих конформаций. Для E2-элиминирования преимущественной конформацией будем считать заторможенную.

Син/анти-дихотомия

Дихотомия – разделение целого на две взаимоисключающие части. В нашем случае будем подразумевать дихотомию в син- и анти-элиминировании.

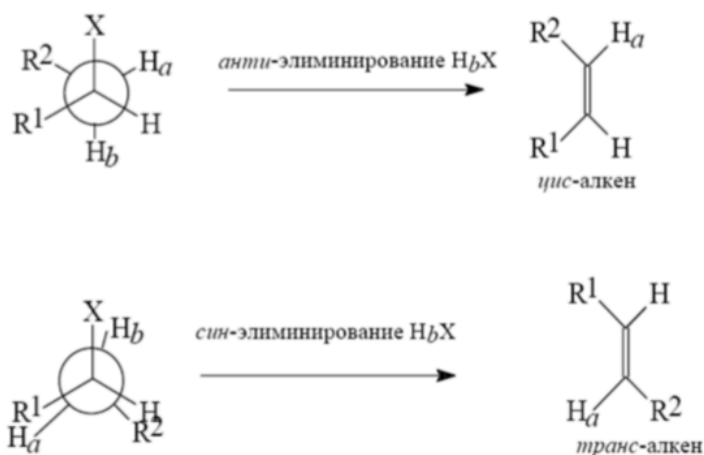


Рис. 10.12. E2-элиминирование: син-/анти-дихотомия.

В общем случае транс-алкены образуются преимущественно при син-элиминировании, тогда как цис-алкены получают практически целиком в результате анти-элиминирования из соединений $R^1CHX - C(H_aH_b) - R^2$.

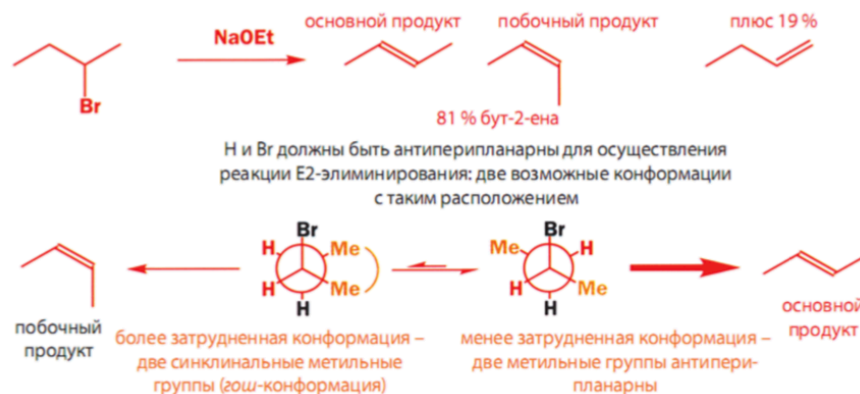


Рис.10.13. E2-элиминирование: стереохимия.

Сделаем выводы на основе ранее рассмотренного:

- E1 (S_N1) – стабилизация карбокатиона + хорошие нуклеофуги + растворитель с высокой ϵ
- E1cB – стабилизация карбокатиона, т. е. наличие карбокси-, нитро-, сульфонил-, циано-групп.
- E2 – всегда (кроме особенных условий E1cB), когда есть основание.

Лекция 11. Спирты

Поговорим о применении наших механизмов S_N1 , S_N2 к спиртам. Спирты в абсолютном большинстве наших задач будут простейшими исходными, от которых мы дальше будем отталкиваться как в нуклеофильном замещении, так и в гормональных соединениях.

План лекции:

- Классификация спиртов;
- Некоторые свойства;
- Общие подходы к синтезу – замещение, присоединение, восстановление;
- Типичные свойства: дегидратация, замещение гидроксила, окисление, нуклеофильные свойства;
- Диолы – классификация, синтез, свойства.

Спирты, строго говоря, являются частью другого большого семейства гидроксильных соединений, содержащих ОН-группу (рис. 11.1).

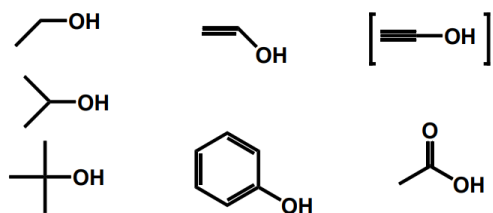


Рис. 11.1. Гидроксильные соединения.

Простейшая классификация спиртов производится по числу гидроксильных групп. Спирты могут быть одноатомными, то есть содержащими одну гидроксильную группу, двухатомными и многоатомными (рис. 11.2).

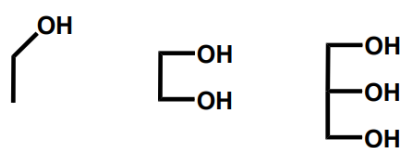


Рис. 11.2. Одноатомные, двухатомные и многоатомные спирты.

Одноатомные спирты, в свою очередь, классифицируют по расположению гидроксильной группы относительно атома углерода, они могут быть первичные, вторичные и третичные (рис. 11.3).

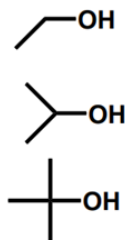


Рис. 11.3. Первичные, вторичные и третичные одноатомные спирты.

Существуют также виниловые спирты. Точнее сам виниловый спирт мы не видим, а видим, например, его простые эфиры.

	Длина связи, Å	Валентный угол
	C—H, 1,10	H—C—H, 109°
	O—H, 0,96	H—C—O, 110°
	C—O, 1,43	C—O—H, 109°

Рис. 11.4. Строение спиртов.

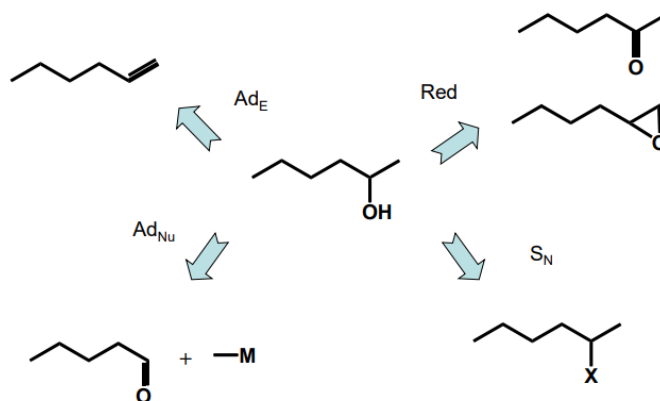
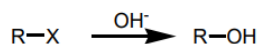


Рис. 11.5. Получение спиртов.

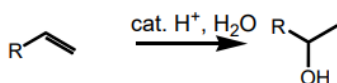
Мы уже знаем два способа получения спиртов из алкенов: гидроксимеркурирование с последующим демеркурированием и гидроболирование. Возможно также нуклеофильное замещение галогена или любой хорошей уходящей группы, например, тазилата. Другие способы пока для нас не знакомы, например, способ сохранения углеродного скелета – это восстановление карбонильной группы альдегида или кетона (гидрирование, то есть присоединение водорода по плоской карбонильной группе). Другой способ – нуклеофильное раскрытие эпоксида. Эпоксид – это очень удобный субстрат для нуклеофильного замещения. Казалось бы, уходящая группа не самая хорошая (уходит кислород с минусом), но реакцию обеспечивает высокое угловое напряжение эпоксида. Еще один способ построения спирта связан с изменением углеродного скелета с использованием реактива Гриньяра.

Методы сохранения углеродного скелета

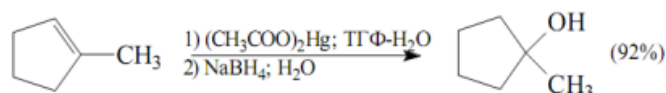
- *Нуклеофильное замещение*: щелочной гидролиз галогенидов или тозилатов. Механизм S_N2 . Ограничения на R: метильный, первичный, терпимо вторичный и абсолютно нетерпимо третичный, винильный или финильный.



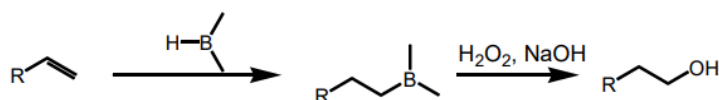
- *Гидратация* в присутствии каталитических количеств протона. Таким способом мы получаем спирты в случае, когда невозможна перегруппировка, как правило, этанол и пропанол-2.



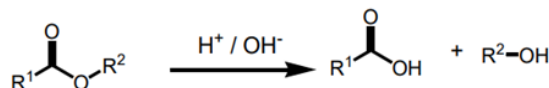
Более универсальной разновидностью этого способа является гидроксимеркурирование соли ртути и последующее демеркурирование.



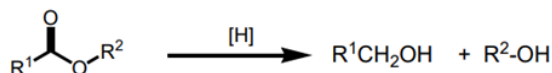
- Если мы хотим обмануть региоселективность присоединения по правилу Марковникова, мы используем *гидроборирование* с последующим окислительным расщеплением. Однако на выходе получится два спирта, причем нашего спирта по молям будет в два раза меньше. Разделить их будет проблематично, особенно если структурно они близки.



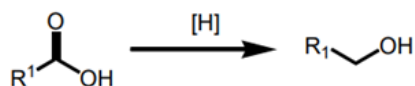
- *Гидролиз сложного эфира* применяется в случае, если мы имеем дело со спиртом сложного строения, встречающимся в составе сложного эфира какого-нибудь природного источника.



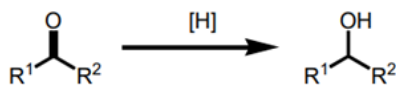
- *Восстановление сложного эфира* сводится к восстановлению кислоты, при этом получается два спирта.



- Можно восстанавливать и саму карбоновую кислоту. Классическим восстановителями в данном случае является литий алюмогидрид.



- Восстановление карбонильной группы требует более мягкого восстановителя, такого как натрий боргидрид.



- Удаление защитных групп.

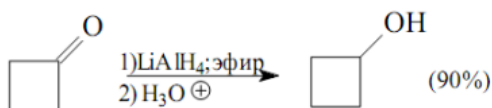
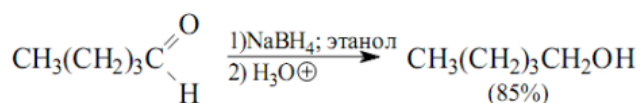
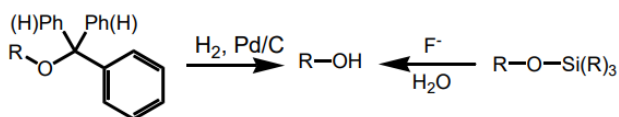
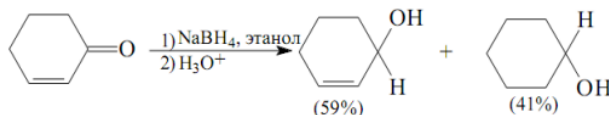
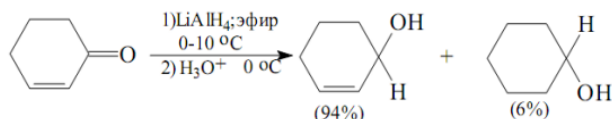


Рис. 11.6. Примеры получения спиртов.

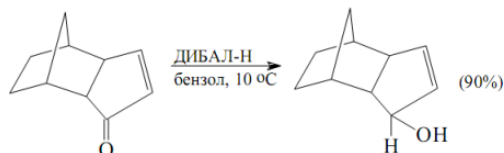
Рассмотрим пример, когда у нас есть двойная связь, сопряженная с карбонильной группой. Если мы возьмем более мягкий и удобный в работе боргидрид натрия, то никакой селективности мы не получим. С одной стороны, мы видим восстановление карбонильной группы, а с другой – полное восстановление всех кратных связей.



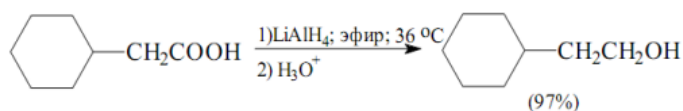
Алюмогидрид лития в данной ситуации восстанавливает только карбонильную группу, практически не затрагивая кратную связь.



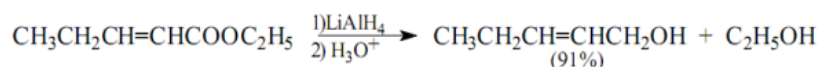
Другой разновидностью алюмогидрида лития является ДИБАЛ-Н, он имеет ту же реакционно-способную часть. ДИБАЛ-Н используют из-за его пространственной затрудненности.



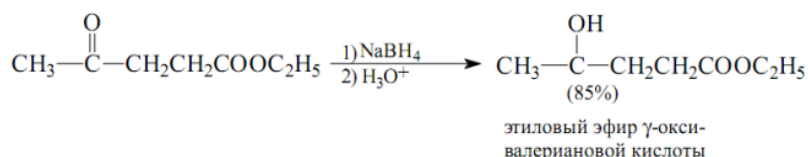
Если мы говорим о восстановлении карбоксильной группы, то используется алюмогидрид лития. Получается очень высокопроизводительная реакция: сначала она идет очень бурно, поскольку происходит встреча кислого протона и гидрид иона.



Алюмогидрид лития можно также использовать для восстановления карбоксильной группы в составе сложного эфира при наличии сопряжения двойной связи, двойная связь при этом не затрагивается.



Но если мы берем менее мощный восстановитель, такой как натрий боргидрид, то сложноэфирная карбоксильная группа не затрагивается, а восстанавливается только карбонильная.



Почему боргидрид менее активен, чем алюмогидрид? Бор – житель второго периода, а алюминий – третьего, т.е. атом алюминия крупнее, и перекрытие орбиталей происходит не так эффективно. Связь В-Н более ковалентна, чем связь Al-Н, которая носит более ионный характер. Соответственно, гидрид ион, который является восстановителем, более активен, когда он более ионен, а не ковалентен.

Часто встречается реакция – нуклеофильное раскрытие эпоксидов. Эпоксиду живется трудно по причине безумного углового напряжения, поэтому гидрид ионы в составе комплексного гидрида раскроют эпоксид по механизму S_N2 . Гидрид ион будет атаковать менее замещенный и более пространственно доступный атом.

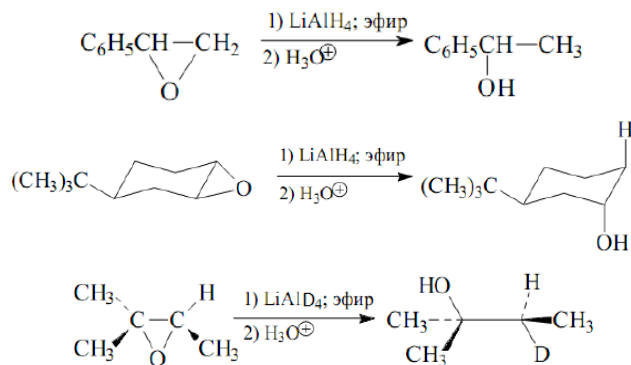


Рис. 11.7. Реакции раскрытия эпоксида.

Методы увеличения углеродного скелета

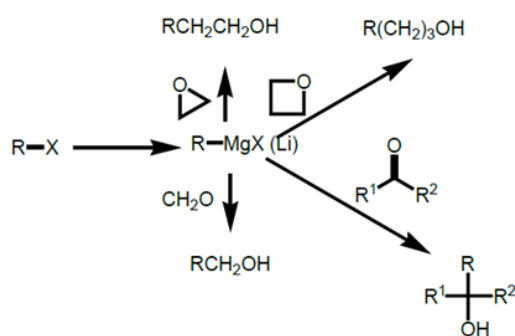
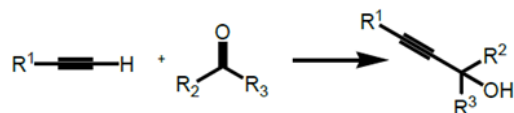


Рис. 11.8. Синтез спиртов с увеличением углеродного скелета.

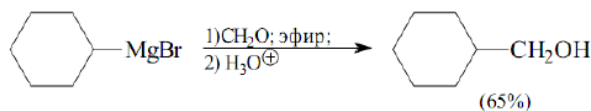
Перейдем к реакциям с ростом углеродного скелета. У нас есть углерод-нуклеофил и углерод-электрофил, между которыми образуется химическая связь С-С. Самый простой пример – взаимодействие углерод-нуклеофилов, таких как реактив Гриньяра, с карбонильными соединениями. В результате реакции образуются либо третичный спирт из кетона, либо вторичный спирт из альдегида, либо первичный спирт из формальдегида.

Возможен синтез спирта при раскрытии оксирана, испытывающего безумное угловое напряжение. Только на этот раз оксиран будет раскрывать не гидрид ион, а С-нуклеофил. Таким способом можно раскрывать как трехчленные циклы, так и четырехчленные, у которых угловое напряжение значительно меньше.

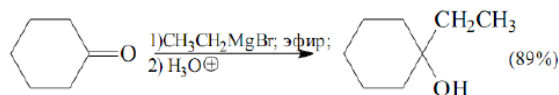
Еще одна реакция, которая напоминает взаимодействие С-нуклеофилов с карбонильными соединениями – реакция Фаворского-Реппе:



Рассмотрим конкретные примеры. Циклогексил магнийбромид с формальдегидом дает первичный спирт циклогексил карбинол.

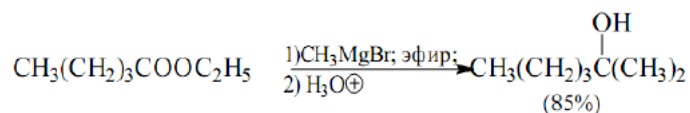


Также с приличным выходом мы можем получить третичный спирт из кетона и этилмагнийбромида.



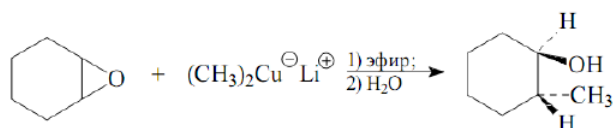
Обычно $\text{H}_3\text{O}^{\oplus}$ – это соляная кислота, но если мы возьмем соляную кислоту в случае третичного спирта, то помимо протонирования получим кучу побочных реакций, таких как замещение и элиминирование. Поэтому на практике используется насыщенный раствор хлорида аммония.

Возможно присоединение двух эквивалентов реактива Гриньяра к карбоксильной группе:



Когда мы присоединяем реактив Гриньяра не к карбонильной, а к карбоксильной группе, присоединение, как правило, происходит чуть медленнее и в два этапа. Когда присоединяется 1 моль реактива Гриньяра, получается кетон, который, как правило, более реакционно способен, чем сложный эфир, поэтому на стадии получения кетона реакцию нам не остановить, и присоединяется второй реактив Гриньяра до третичного спирта.

Рассмотрим реакцию раскрытия эпоксида диалкилкупратами. Связь C-Li дает более жесткий нуклеофил, а C-Cu – более мягкий.



Химические свойства спиртов

Химическая реакция – это разрыв одних связей и образование других. Какие связи мы можем разорвать у спирта?

1) Кислотность.

Во-первых, мы можем разорвать связь O-H, так называемая, OH-кислотность спиртов. OH-кислотность спиртов невелика относительно уксусной кислоты и фенола, а относительно ацетилена, амида и, тем более, алканов имеет серьезное значение. За счет отщепления протона мы повышаем нуклеофильность и далее проводим реакцию нуклеофильного замещения при атоме R' , например, реакцию Вильямса получения простых эфиров.

2) «Основность».

Разрыв ковалентной связи C-O приведет к нуклеофильному замещению, но OH-группа крайне плохая, как уходящая, поэтому мы активируем ее при помощи кислоты Льюиса и заменяем уже активированную группу.

3) Окисление – разрыв связи с протоном H_a . Третичные спирты устойчивы к окислению, их окисление происходит с разрывом связи C-C.

4) Дегидратация – разрыв одновременно и связи C-O, и связи с протоном H_b .

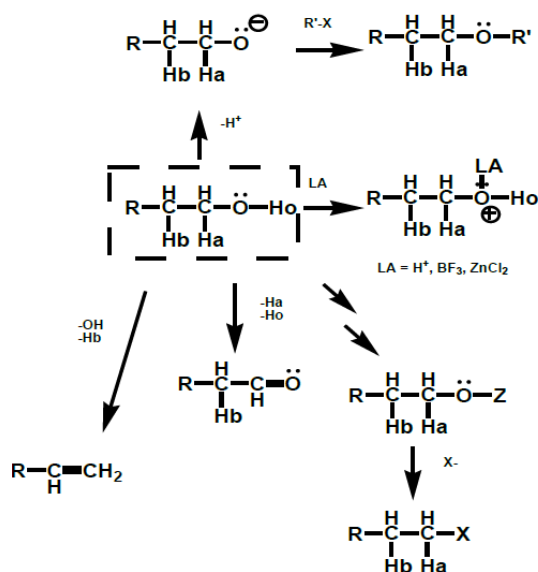


Рис. 11.9. Химические свойства спиртов.

R—OH		type of reaction	Product
R—OH	dehydration	→	alkenes
R—OH	oxidation	→	ketones, aldehydes, acids
R—OH	substitution	→	R—X halides
R—OH	reduction	→	R—H alkanes
R—OH	esterification	→	R—O—C(=O)—R' esters
R—OH	tosylation	→	R—OTs tosylate esters (good leaving group)
R—OH	(1) form alkoxide (2) R'X	→	R—O—R' ethers

Рис. 11.10. Типы реакций спиртов.

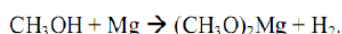
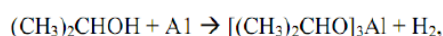
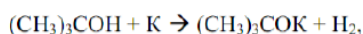
Кислотность спиртов

ROH	pK _a
(CH ₃) ₃ C-OH	18,0
(CH ₃) ₂ CHOH	17,1
CH ₃ CH ₂ OH	15,9
CH ₃ OH	15,5
HOH	15,7
ClCH ₂ CH ₂ OH	14,3
FCH ₂ CH ₂ OH	13,9
CF ₃ CH ₂ OH	12,4
CF ₃ CH ₂ CH ₂ OH	14,6
CF ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	15,4
(CF ₃) ₃ COH	5,4

Рис. 11.11. Кислотность спиртов в водном растворе.

В качестве опорной точки для оценки кислотности спиртов выберем воду, ее кислотность равна 15,7. Спирты по кислотности находятся вокруг этого значения. Говорить, что спирты являются слабыми кислотами, несколько опрометчиво. Например, спирт (CF₃)₃COH содержит три сильнейших акцептора при атоме углерода, непосредственно связанного с гидроксильной группой, его значение кислотности сравнимо с карбоновыми кислотами, однако это скорее исключение. Вводя донорные заместители, мы наблюдаем падение кислотности.

В школе мы говорили, что этанол не реагирует с NaOH, значения pK у них схожи. Если у нас есть спрос на этилат, можно взять спиртовой раствор NaOH, и этилат, присутствующий в равновесной концентрации, сделает свое дело. Чтобы полностью депротонировать спирт, нужно использовать основания заведомо более сильные, чьи сопряженные кислоты имеют много большие значения pK, например, амид натрия, либо активные металлы:



Алкоголяты используются как основания для элиминирования и получения простых эфиров (реакция Уильямсона). Реакция идет по механизму S_N2, значит, мы имеем следующее ограничение на субстрат: R² не может быть третичным.

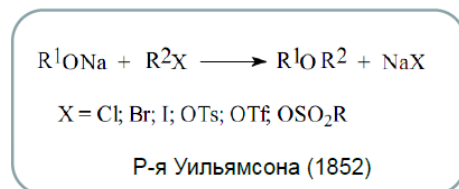


Рис. 11.12. Реакция Уильямсона.

Если мы хотим построить такой эфир, у которого один из атомов углерода вторичный, а другой – первичный, то алкоголят должен быть при вторичном, а уходящая группа при первичном атоме. Если сделать наоборот, будет заметен вклад элиминирования.

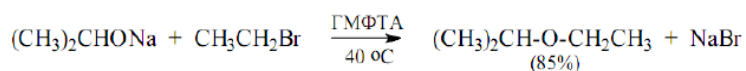
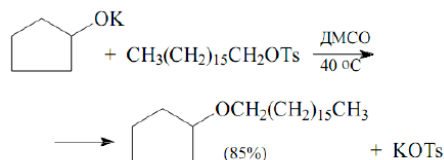


Рис. 11.13. Пример реакции получения простого эфира.

Спирты как нуклеофилы

Спирты как нуклеофилы участвуют в следующих реакциях (рис. 11.14):

- Депротонирование, повышение нуклеофильности и получение простых эфиров
- Замещение ОН-группы под действием нуклеофилов (реакция Мицунобу)
- Реакции с производными карбоновых кислот: переэтерификация, реакция ангидридов карбоновых кислот, приводящая к сложным эфирам, реакция галогенангидридов
- Раскрытие напряженных циклов с получением первичных спиртов тиолов, или аминов
- Электрофильное присоединение с сопряженным нуклеофилом
- Получение эфиров сульфокислот

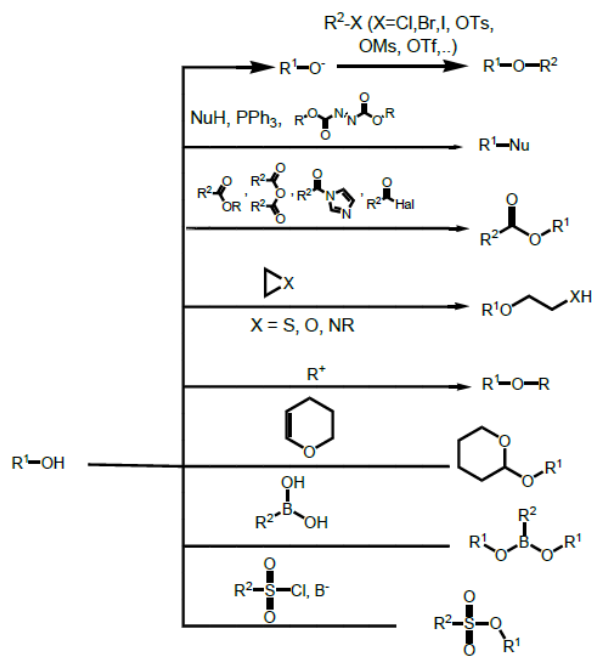


Рис. 11.14. Спирты как нуклеофилы.

Дегидратация спиртов

Для дегидратации спиртов используется либо серная кислота, либо концентрированная фосфорная кислота. В школе мы говорили, что для межмолекулярной дегидратации необходима температура 140°C , для внутримолекулярной – 180°C и выше. Однако эти цифры справедливы только для первичных спиртов. При переходе к вторичным и третичным спиртам температура будет падать. Соответственно, вторичные спирты будут претерпевать внутримолекулярную дегидратацию уже при температуре 140°C , а третичные – при комнатной температуре. Отсюда мы делаем вывод, что третичные спирты больше всего на свете боятся кислоты.

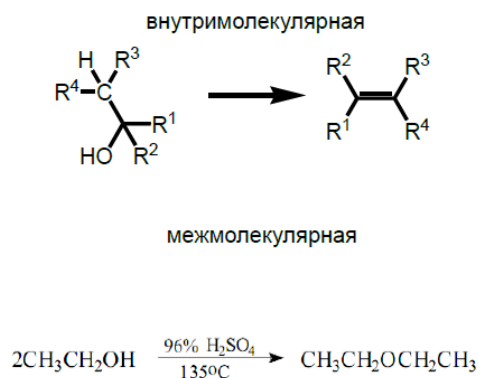


Рис. 11.15. Реакция дегидратации спиртов.

Существует два механизма дегидратации спиртов. Более простым для нашего восприятия является механизм через карбокатион: протонирование, отщепление воды,

образование карбокатиона и, при условии отсутствия сильного нуклеофила (для этого используют серную или фосфорную кислоту), выброс протона.

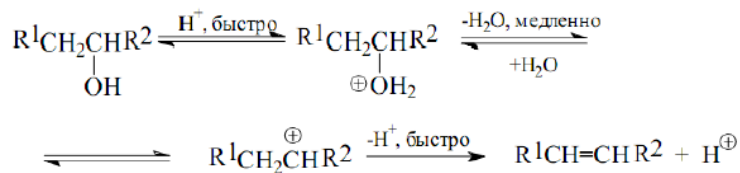


Рис. 11.16. Дегидратация с образованием карбокатиона.

Но далеко не все спирты спокойно перенесут образование карбокатиона, так как при этом происходят перегруппировки углеродного скелета. Чтобы избежать образования карбокатиона, пары спирта пропускают через окись алюминия, и получается соответствующий алкен.

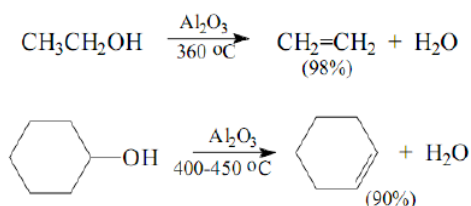


Рис. 11.17. Дегидратация окисью алюминия

Если мы используем кислоты, то происходят перегруппировки. Рассмотрим классический пример соседства с третбутильной группой. Образование вторичного карбокатиона вызовет миграцию алкильной группы с образованием третичного карбокатиона, который более стабилен. Далее возможно два варианта выброса протона: с образованием алкена по Зайцеву или по Гофману.

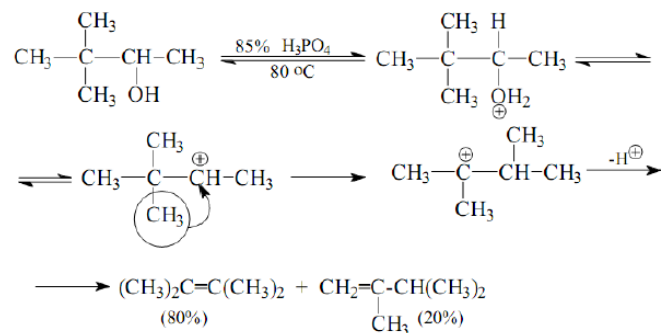


Рис. 11.18. Дегидратация с использованием кислоты.

Кроме алкильного сдвига возможен также гидридный сдвиг.

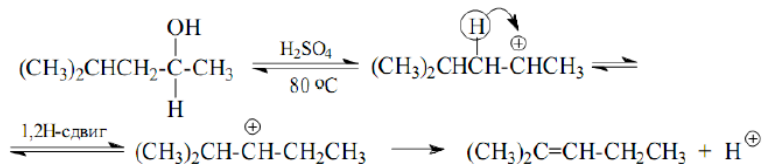
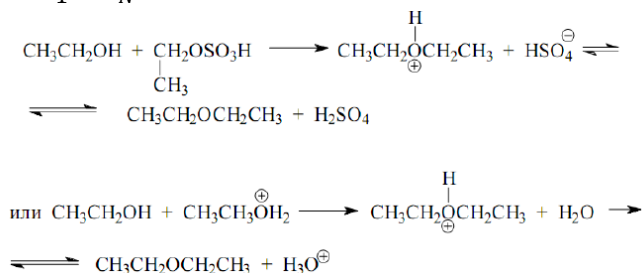


Рис. 11.19. Гидридный сдвиг.

Если мы имеем дело с третичным спиртом, то дегидратация происходит по механизму e_1 или S_N1 . В случае вторичного спирта каждую ситуацию нужно разбирать

отдельно. Первичный же спирт никакого карбокатиона не даст, поэтому даже в серной кислоте не может быть e_1 и S_N1 .



Нуклеофильное замещение

К сожалению, гидроксильная группа является плохой уходящей. Есть два способа превращения плохой уходящей группы в хорошую. Первый способ заключается в превращении ее в эфиры сильных по сравнению с водой кислот. Второй способ – взаимодействие с кислотами Льюиса. При этом спирт выступает в качестве основания Льюиса, донора электронной пары, кислота Льюиса подбирает эту электронную пару, и образуется хорошая уходящая группа.

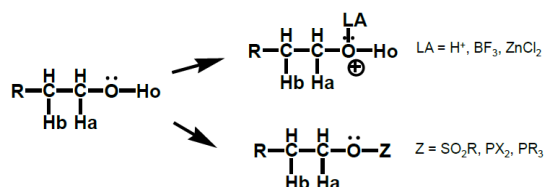


Рис. 11.20. Нуклеофильное замещение.

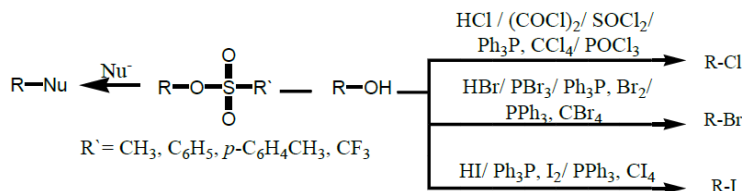
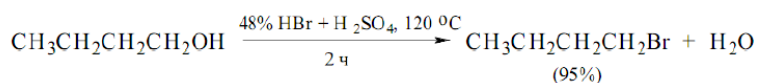


Рис. 11.21. Замещение на галоген.

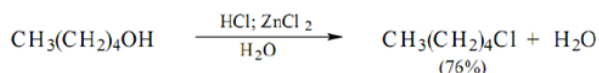
Начнем с самого простого – замещение на галоген. Конечно, мы знаем замечательный способ с образованием тозилата, но он содержит две стадии и имеет умеренный выход. Тозилаты следует использовать в случае, когда вам крайне интересна стереохимия. Если спирт был определенной стереохимии, то его тозилат будет той же стереохимии, поскольку стереоцентр не затрагивается. Мы должны научиться заменять ОН-группу на галоген в одну стадию.

1) Первичные спирты (S_N2).

Для реакции необходимо присутствие серной кислоты, так как она активирует ОН-группу, и из плохой заряженной уходящей группы OH^- образуется вода.



Второй пример – проба Лукаса. Кислотой Льюиса является $ZnCl_2$, она координируется по кислороду и создает хорошую уходящую группу.



Проба Лукаса позволяет отличить третичный спирт от вторичного и первичного. Как только мы сливаем третбутанол и соляную кислоту, мы видим помутнение – начинает отделяться не смешивающийся с водой слой хлористого третбутила. В реакции используется концентрированная кислота, чтобы подавить гидролиз хлорида цинка, и чтобы хлор подавил обратную реакцию, поскольку вода тоже является нуклеофилом.

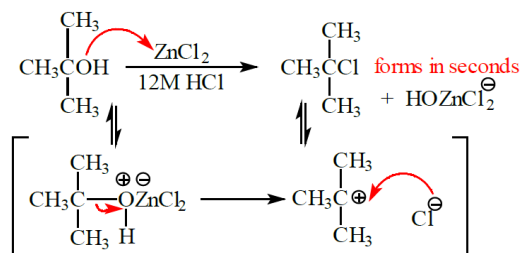


Рис. 11.22. Проба Лукаса, третичный спирт.

Для вторичных спиртов, в отличие от третичных, процесс будет более время затратным. При первичном спирте образуется переходное состояние пентакоординированного атома углерода.

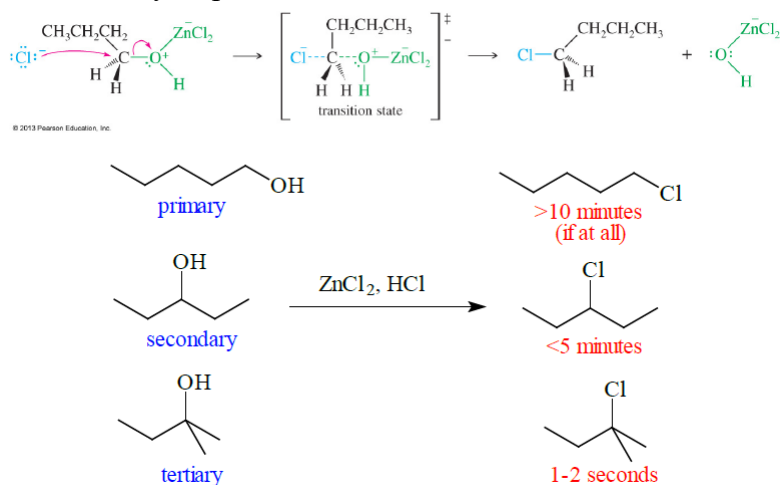


Рис. 11.23. Проба Лукаса.

2) Вторичные спирты (S_N1 или S_N2).

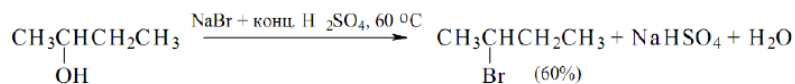


Рис. 11.24. Галогенирование вторичного спирта.

Судя по продукту замещения, перегруппировки не было, значит, скорее всего, не было и карбокатиона, и реализовывался механизм S_N2 .

Если мы возьмем пентанол и более сильную кислоту, 14% выхода говорят нам о вкладе S_N1 .

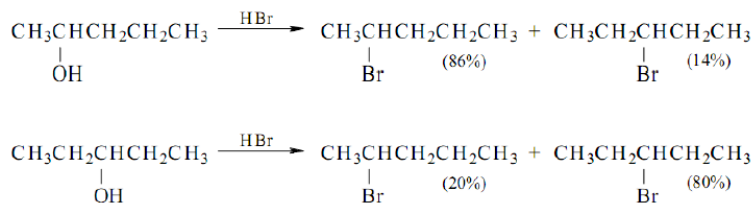


Рис. 11.25. Галогенирование вторичного спирта, вклад S_N1 .

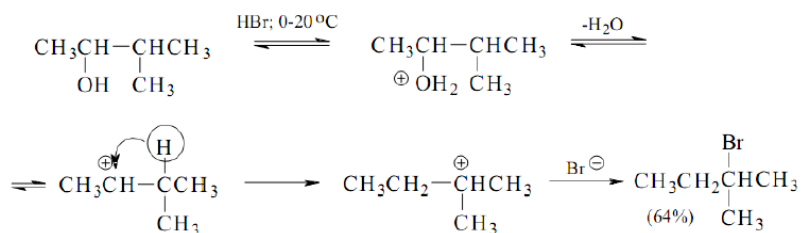


Рис. 11.26. Механизм.

В случае вторичного спирта мы наблюдаем заметное присутствие реакции S_N1 , т.е. возможно два вида реакций. Мы можем наблюдать это в реакциях расширения цикла. Самые стабильные циклы – шестичленные, потому что угол в них наиболее приближен к идеальному углу, равному 109,27.

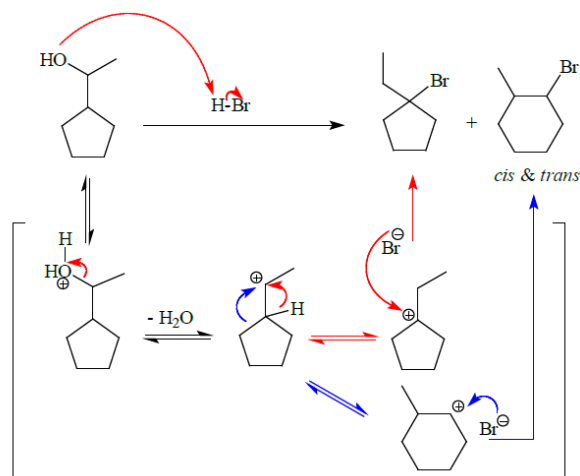


Рис. 11.27. Расширение цикла.

3) Третичные спирты (S_N1).

Реакции протекают строго по S_N1 механизму, очень быстро и с хорошими выходами.

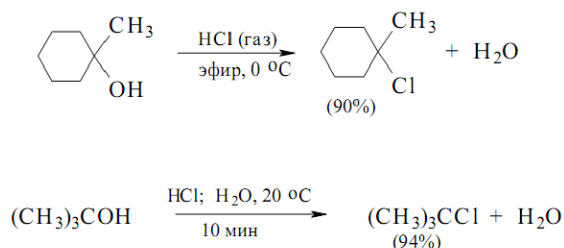


Рис. 11.28. Галогенирование третичного спирта.

Для замещения мы в основном использовали кислоты. Попробуем уйти от кислот и, следовательно, от карбокатионов, используя тригалогениды фосфора. Условия реакций очень мягкие. Мы используем первичные спирты и не видим следов перегруппировок. Побочным продуктом реакции является фосфористая кислота.

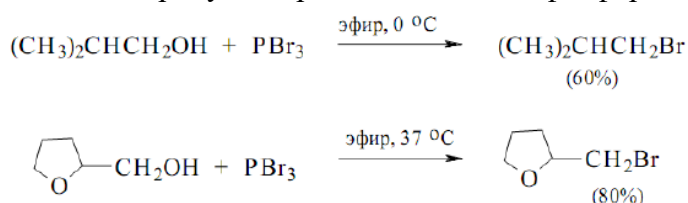


Рис. 11.29. Замещение трибромидом фосфора.

Лучшим реагентом для замещения на галоген является хлористый тианил. Побочные продукты – газы, которые просто улетят.

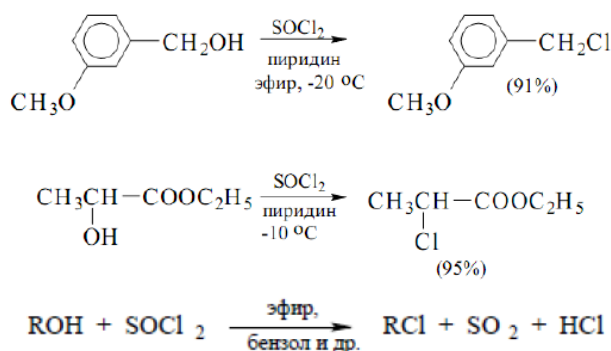


Рис. 11.30. Замещение хлористым тианилом.

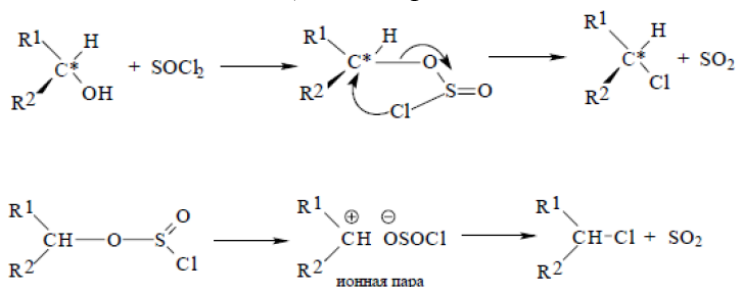


Рис. 11.31. Механизм.

Ситуация несколько меняется, если мы хотим проводить стереоселективные реакции. Наличие соляной кислоты приводит к частичной рацемизации карбокатиона. Теоретически в реакции должно наблюдаться сохранение стереохимии, но вылетающая на первой стадии соляная кислота этому не способствует.

Нуклеофильное замещение может быть либо рацемизацией в S_N1 , либо Вальденовским обращением в S_N2 . Сохранение – это синоним двойного обращения. Рассмотрим реакцию спирта с хлористым тианилом, идущую с обращением. Используемый в реакции пиридин связывает выделяющийся хлороводород в соответствующую аммонийную соль. Пиридин готовит нам не свой собственный нуклеофил, а нуклеофил извне. Следовательно, мы имеем дело с чистейшим механизмом S_N2 .

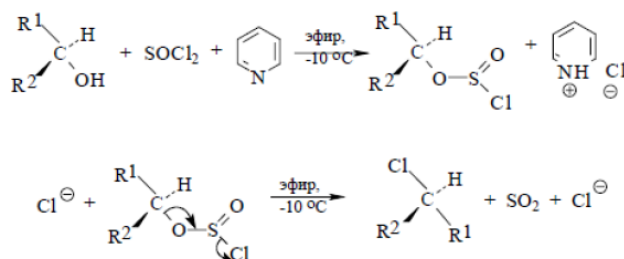


Рис. 11.32. Хлористый тианил, с обращением.

Если вместо пиридина мы возьмем такой растворитель, как диоксан, который является нуклеофилом на первой стадии и уходящей группой – на второй, то двойное S_N2 приводит нас к практически полному сохранению конфигурации.

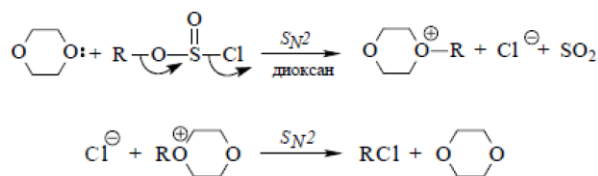


Рис. 11.33. Хлористый тианил, без обращения.

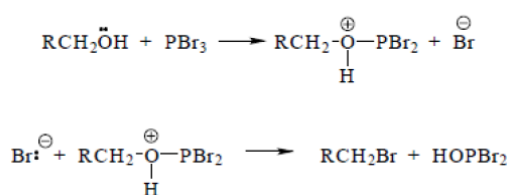
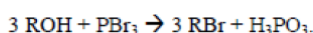


Рис. 11.34. Реакции с трибромидом фосфора.

Рассмотрим реакции с трибромидом фосфора, протекающие по механизму S_N2 . Мы сталкиваемся с двумя проблемами. Во-первых, образуется кислота HOPBr_2 , поэтому мы добавляем основание пиридин или триэтиламин. Во-вторых, мы сталкиваемся с проблемой выделения. Чаще всего реакцию проводят в перегонной колбе. Очевидно, что бромиды испаряются легче, чем соответствующие спирты, и мы отгоняем их из нашей реакционной смеси.

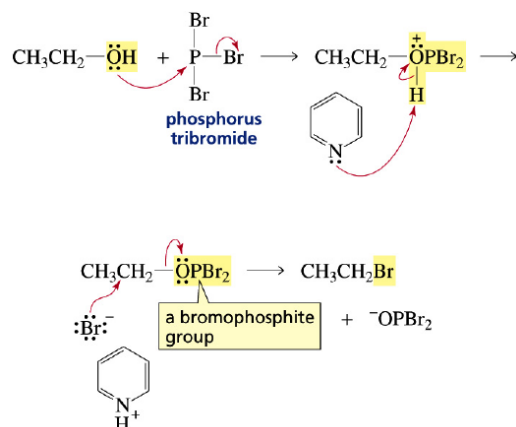


Рис. 11.35. Механизм реакции с трибромидом фосфора.

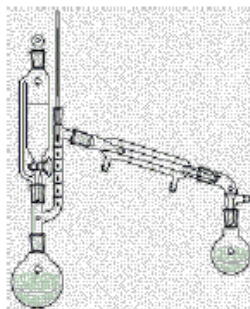


Рис. 11.36. Перегонная колба.

Рассмотрим еще более мягкий способ, чистейший S_N2 механизм, основанный на образовании ключевого интермедиата $ROP(C_6H_5)_3$ и отщеплении трифенилфосфиноксида. Реакция протекает как с первичными, так и с вторичными спиртами. Но для вторичных спиртов характерно выделение небольшой доли продукта перегруппировки.

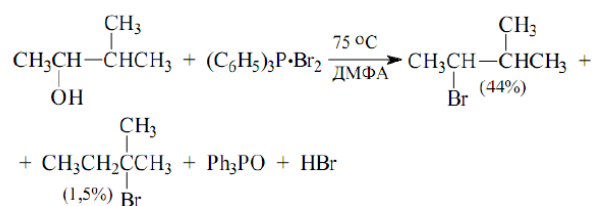
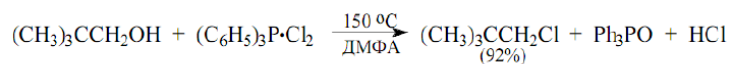
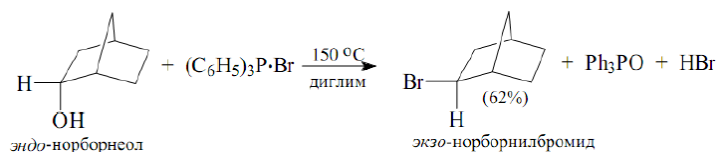
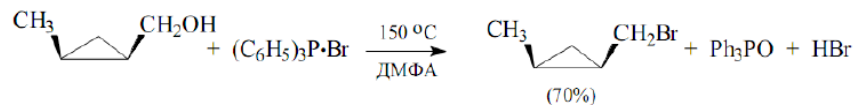


Рис. 11.37. Пример.

Присутствие Вальденовского обращения также является доказательством механизма S_N2 .



Мы не наблюдаем раскрытия трехчленного цикла пропанового фрагмента в следующей реакции.



Использование тетрагалогенидов позволяет значительно смягчить условия реакции, при этом в продуктах полностью отсутствуют сильные минеральные кислоты. Мы можем в одну стадию получить бромид из спирта по механизму S_N2 . Это возможно за счет образования ключевого интермедиата, очень хорошей уходящей группы Ph_3PO .

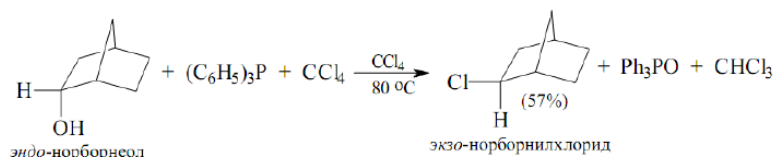
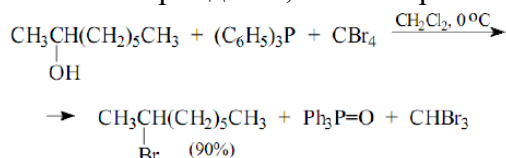


Рис. 11.38. Примеры.

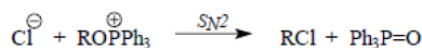
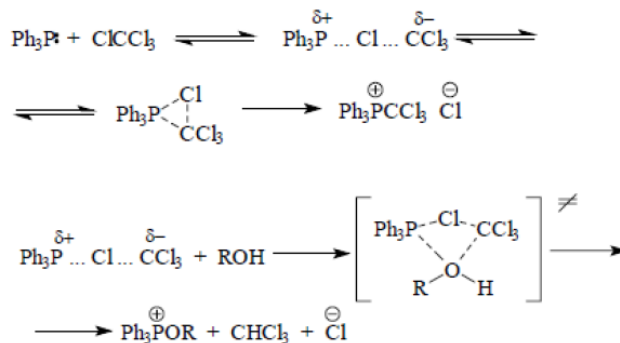


Рис. 11.39. Образование ключевого интермедиата.

В качестве примера рассмотрим реакцию Мицунобу (1967).

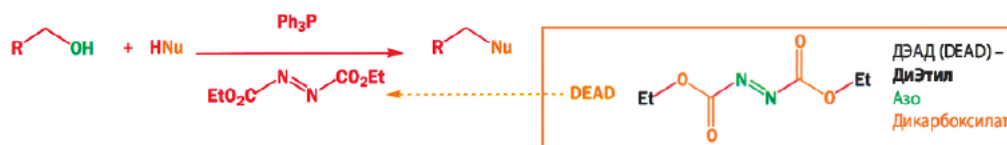


Рис. 11.40. Реакция Мицунобу.

Мы проводим нуклеофильное замещение ОН-группы на нуклеофил в отсутствии кислот Льюиса, протонных кислот и проч. Реакция Мицунобу содержит пять стадий.

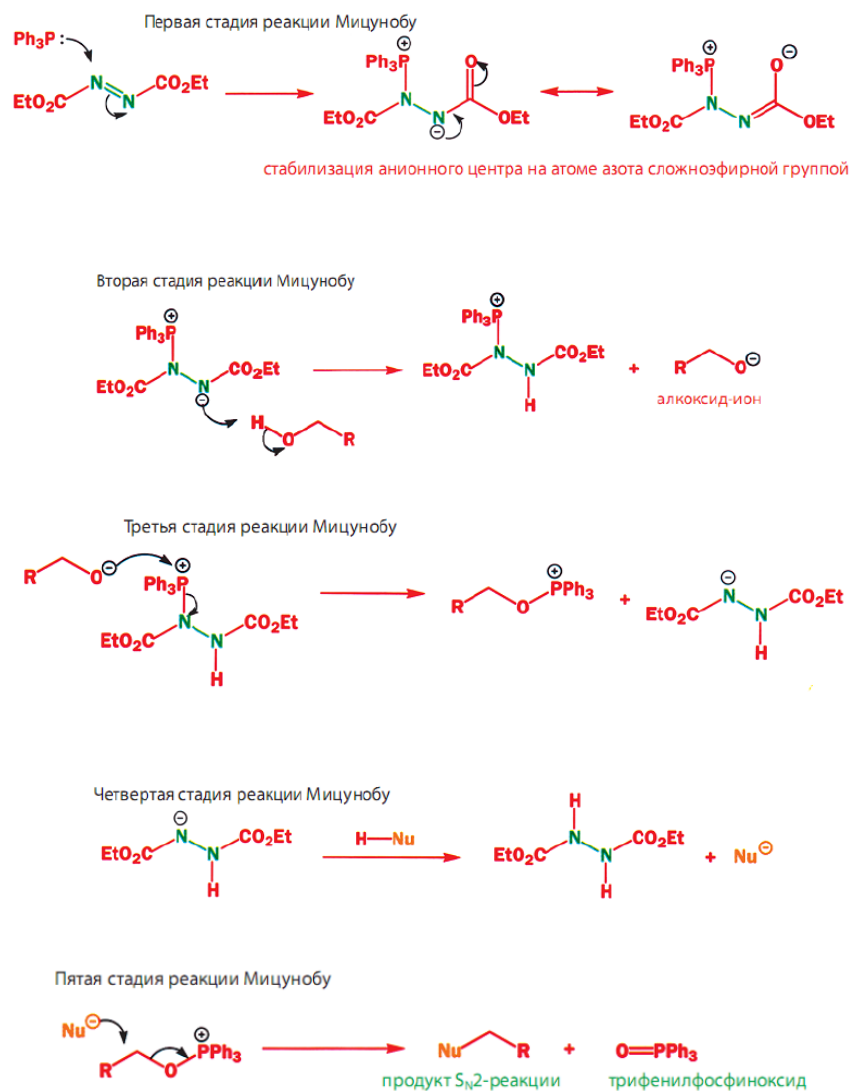
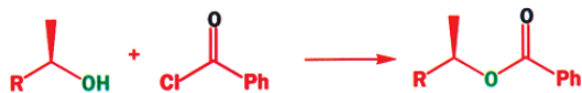


Рис. 11.41. Стадии реакции Мицунобу.

Реакция Мицунобу происходит с обращением конфигурации. В первой реакции ниже стереохимия сохраняется, так как спирт реагирует связью О-Н, а в реакции Мицунобу обращается, поскольку он реагирует связью С-О.

Образование сложного эфира из вторичного спирта с сохранением конфигурации



Образование сложного эфира из вторичного спирта с обращением конфигурации по реакции Мицунобу

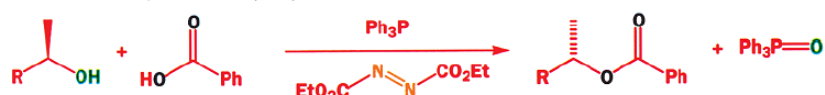


Рис. 11.42. Реакции с сохранением и с обращением конфигурации.

Лекция 12. Спирты (продолжение). Эфиры.

На прошлой лекции мы остановились на реакции Мицунобу. Плохую уходящую ОН-группу мы модифицируем в хорошую и замещаем на незаряженный нуклеофил. В реакции используется такое соединение, как DEAD. Реакция Мицунобу включает пять стадий (рис. 11.41). Обычно реакцию Мицунобу используют для получения оптически-активных сложных эфиров. Если мы возьмем спирт и хлорангидрид кислоты, то спирт выступит как нуклеофил, а не уходящая группа. Стереос центр не будет затрагиваться. Если же мы хотим провести реакцию с Вальденовским обращением, то мы проводим реакцию Мицунобу, при этом ОН-группа становится уходящей (рис.11.42).

Второй после протонирования метод модификации уходящей группы – метод с образованием производных серной кислоты: тозилатом, мезилом и трифлатом (рис. 12.1).

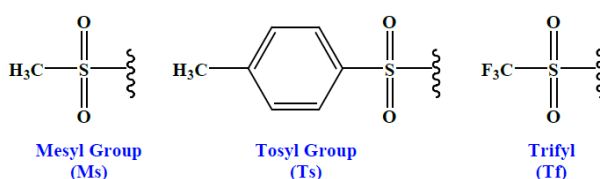


Рис. 12.1. Производные серной кислоты.

Рассмотрим реакцию взаимодействия первичного спирта с тозилхлоридом в пиридине. С вторичными спиртами тозилхлорид взаимодействует значительно медленнее. Для вторичных спиртов лучше использовать торифлат или мезил.

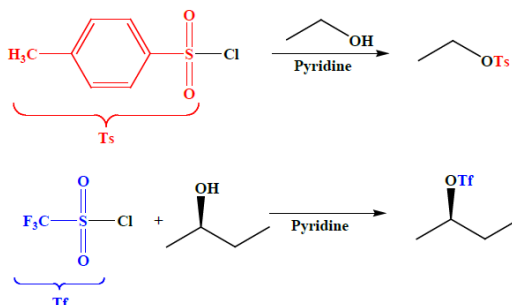


Рис. 12.2. Реакции с образованием производных серной кислоты.

Реакция протекает с образованием соответствующего тозилата (сложного эфира серной кислоты), далее под действием нуклеофила происходит либо классическое нуклеофильное замещение по механизму S_N2, либо, если основание пространственно затруднено или слишком сильное, конкурирующий процесс – элиминирование.

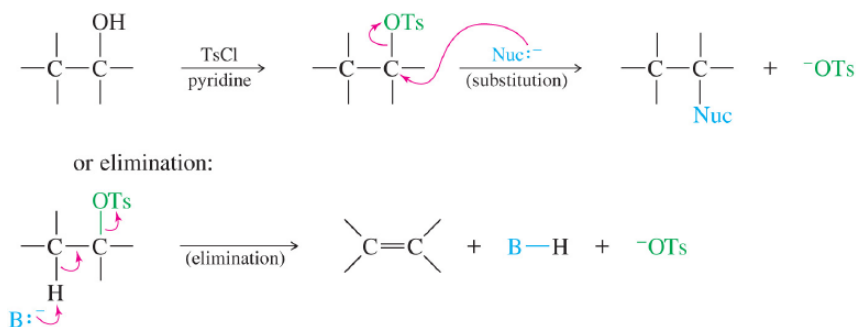


Рис. 12.3. Механизм.

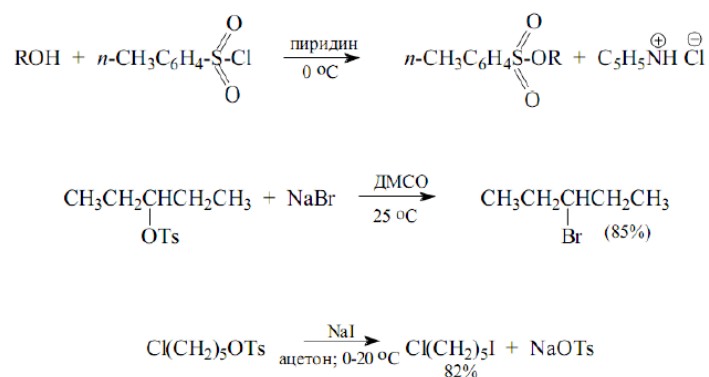


Рис. 12.4. Примеры.

Доля элиминирования будет возрастать в случае использования KF , поскольку F^- является более сильным основанием, чем Br , Cl или I . В реакции используется межфазный катализатор, поскольку тозилат нерастворим в воде, а KF нерастворим в органике.

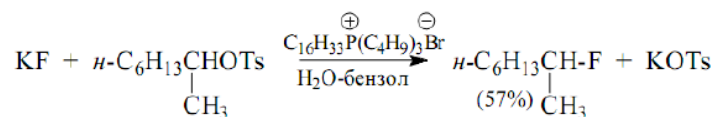


Рис. 12.5. Реакция с фторидом калия.

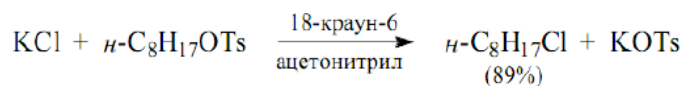


Рис. 12.6. Реакция с участием краун-эфира.

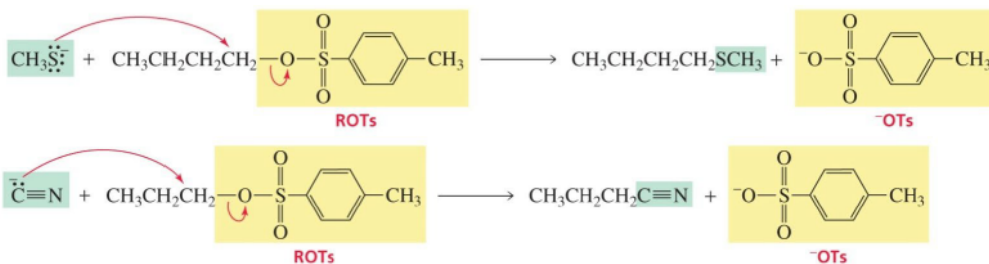


Рис. 12.7. Замещение тозилата.

Тозилат можно заменить на все, что угодно, обладающее более или менее приличными нуклеофильными свойствами.

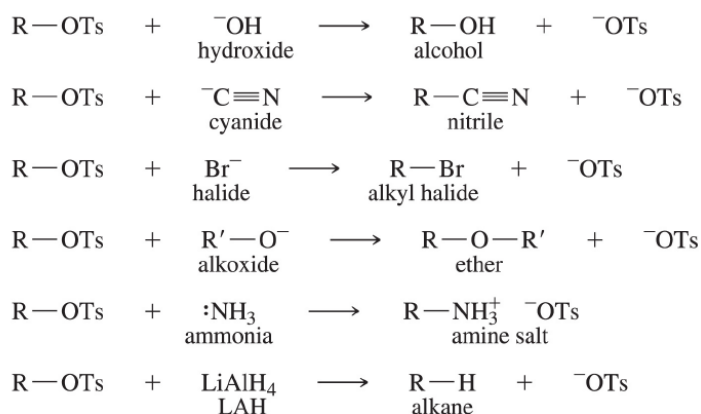


Рис. 12.8. Варианты замещения тозилата.

С целью обращения конфигурации можно из тозилата снова получить спирт. Во всех приведенных реакциях (рис. 12.8) помимо анионов присутствуют и катионы. Катионы не очень хорошо влияют на нуклеофильное замещение, поскольку они притягивают к себе анионы. Чтобы выделить анионы, мы используем либо растворитель, либо краун-эфир (рис. 12.9). В зависимости от размера краун-эфиров в них можно поместить металл (литий, натрий или калий).

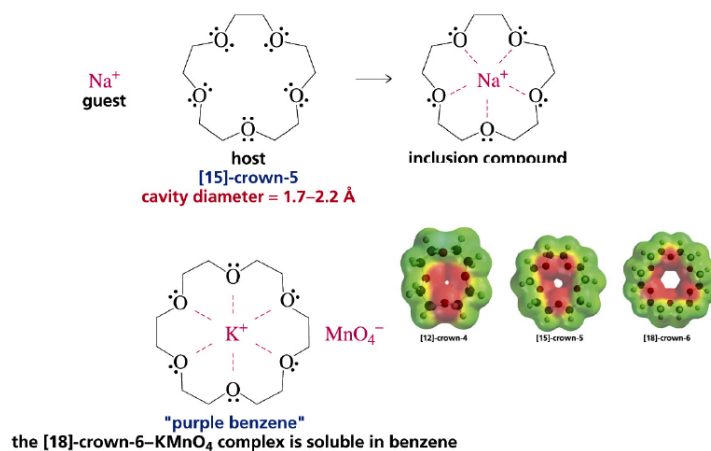


Рис. 12.9. Краун-эфирьы.

Окисление спиртов

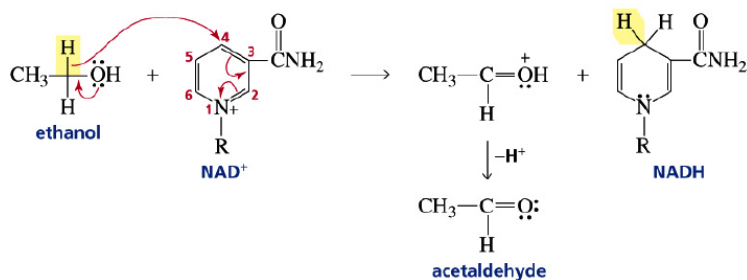


Рис. 12.10. Окисление спирта ферментом NAD^+ .

Внутри каждого из нас протекает процесс окисления спиртов, но не кислородом, а ферментом NAD^+ . Вне человека окисление протекает по точно такому же механизму. Оно связано с отрывом протона, находящимся в α -положении, на его месте остается пара электронов, которую мы уводим к окислителю, и на кислороде получается плюс. Минус и плюс соединяются с образованием двойной альдегидной связи. Первичные спирты могут быть окислены в альдегиды, за это отвечает фермент алкогольдегидрогеназа. Альдегиды являются крайне токсичными для нашего организма. Фермент альдегиддегидрогеназа, отщепляя α -протон, переводит полученный альдегид в кислоту. Кислота также токсична, но существенно меньше, чем альдегид.

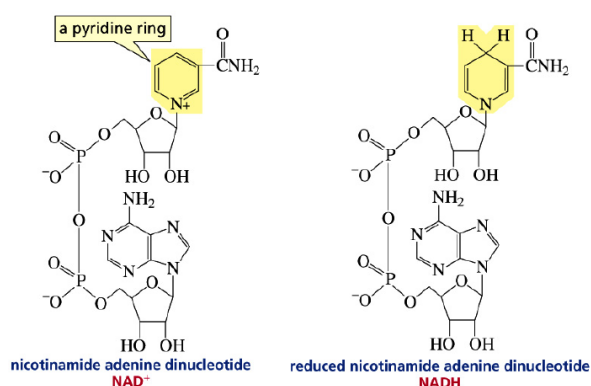


Рис. 12.11. Природный окислитель и восстановитель.

Природным окислителем является NAD^+ , принимая протон, он переходит в $NADH$, который является природным восстановителем. По химическим свойствам аналогом $NADH$ с такой же восстановительной силой является боргидрид натрия.

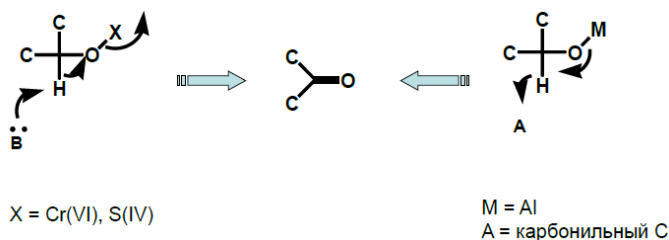


Рис. 12.12. Окисление спиртов в лаборатории.

Окисление спиртов происходит и вне организма человека. Самыми известными мягкими окислителями спиртов являются кислоты Льюиса: поливалентный хром или четырехвалентная сера. (Безусловно, мы можем использовать дихромат в кипящей серной кислоте или перманганат, но в жестких условиях.) Итак, Cr(VI), S(IV) координируются по не поделенной электронной паре кислорода, а основание, которое мы будем добавлять, заберет протон, чья кислотность после такой координации, очевидно, вырастет. Возможен другой механизм окисления с алюминием, о нем мы поговорим чуть позже.

Приведем классический пример окисления хромом. Пара электронов передается хрому, образуется эфир хромовой кислоты, на кислороде образуется дефицит электронов. Вода, выступая как основание, будет отщеплять протон из α -положения.

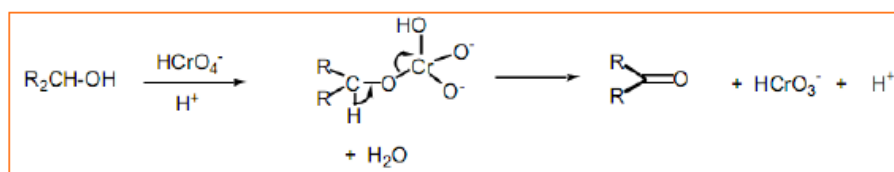


Рис. 12.13. Окисление хромом.

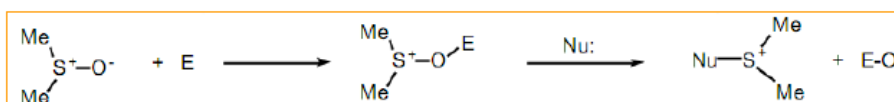


Рис. 12.14. Окисление диметилсульфоксидом.

Когда спирт окисляется в альдегид, один атом водорода остается при альдегидной группе, значит, возможно дальнейшее окисление. Окисление начинается с координации кислоты Льюиса по гидроксильной группе. Если мы проводим окисление в кислых средах, то карбонильная группа может перейти в форму геминального диола, где присутствует гидроксильная группа, на которую набрасывается окислитель. Если мы проводим окисление в не кислых средах, то есть шанс остановиться на стадии получения альдегида. Поэтому хромовая смесь в кислых средах, дихромат в серной кислоте, перманганат в кислоте сразу же переводят первичный спирт в кислоту, но на промежуточной стадии образуется альдегид, у которого есть α -протон. Вторичный спирт содержит только один α -протон, поэтому вне зависимости от окислителя он может окислиться только один раз. Дальнейшее его окисление возможно лишь в более жестких условиях с разрывом C-C связи. Третичный спирт может подвергнуться окислению только с деструкцией C-C связи.

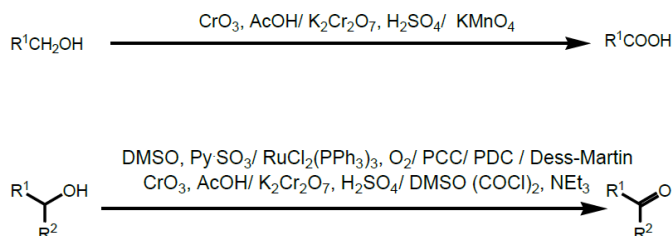


Рис. 12.15. Окисление первичных и вторичных спиртов.

Рассмотрим окислительные реагенты на основе шестивалентного хрома. Хотя Cr(VI) канцерогенен, и работать с ним надо аккуратно, он дает нам достаточно большой спектр реагентов. Самым простым является реактив Джонса: CrO_3 в кислой среде. Первичные спирты в этом случае всегда будут переходить в кислоты, а вторичные – в кетоны. Выходы реакций получаются вполне пристойными.

CrO_3 -ацетон-вода- H_2SO_4 Джонс (1949) вторичные в кетоны
первичные в кислоты

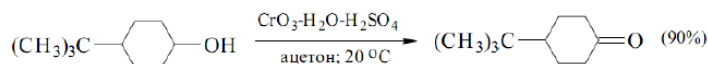


Рис. 12.16. Реактив Джонса.

Если мы хотим остановиться на стадии альдегидов, не стоит использовать кислоту в явном виде. На помощь приходит реагент Саретта-Коллинза, который представляет собой комплекс CrO_3 с двумя молекулами пиридина.

$CrO_3 \cdot 2Py$ Саретт (1953), Коллинз (1968)
первичные в альдегиды

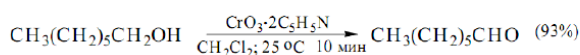


Рис. 12.17. Реактив Саретта-Коллинза.

Аналогом является реактив Кори: хлорхромат в пиридине.

$CrO_3 \cdot HCl \cdot Py$ Кори (1975) первичные в альдегиды

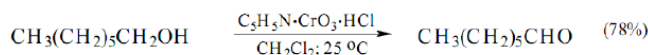


Рис. 12.18. Реактив Кори.

Механизм окисления реагентом на основе хрома: нуклеофильная атака спиртом электрофильного центра окислительного реагента, образование соответствующего протонированного эфира, разложение эфира с образованием двойной связи C=O, хромовой кислоты и воды.

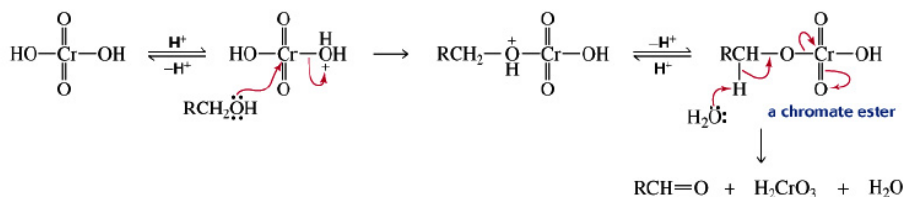


Рис. 12.19. Механизм.

Рассмотрим окислительные реагенты на основе четырехвалентной серы. Реагент Моффата – смесь DMSO (диметилсульфоксида) и DCC (дициклогексил карбодиимид, использующийся для сочетания аминокислот, для пептидного синтеза). Смесь является кислотой Льюиса, а спирт – основанием Льюиса. Спирт атакует серу, в результате чего отщепляется симметричная дициклогексин мочевины. Окисление завершается образованием карбонильной группы. Условия реакции очень мягкие, комнатные. Негативный аспект данной реакции – образование диметилсульфида, имеющего неприятный запах.

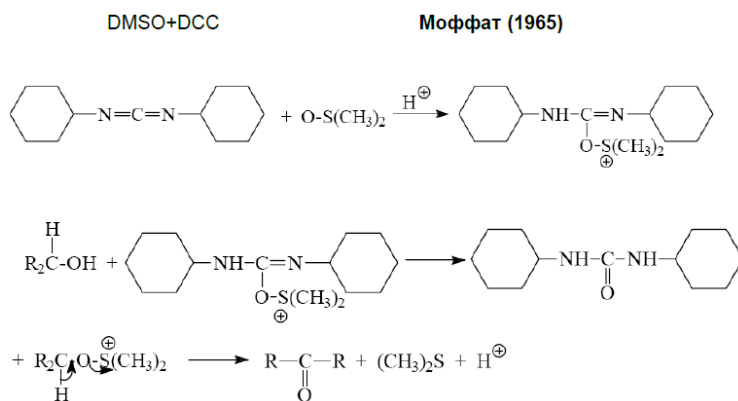


Рис. 12.20. Реактив Моффата.

Реагент Дёринга – смесь DMSO (диметилсульфоксида) и SO_3 . Оксид SO_3 – очень активная кислота Льюиса. Мы добываем ее из олеума отгонкой, получается жидкость, которая достаточно быстро тримеризуется, превращаясь в ватку с иголочками. Один из способов зафиксировать SO_3 – получить комплекс с пиридином. При окислении образуется тот же самый интермедиат, что и с реактивом Моффата, который в итоге преобразуется в карбонильное соединение.

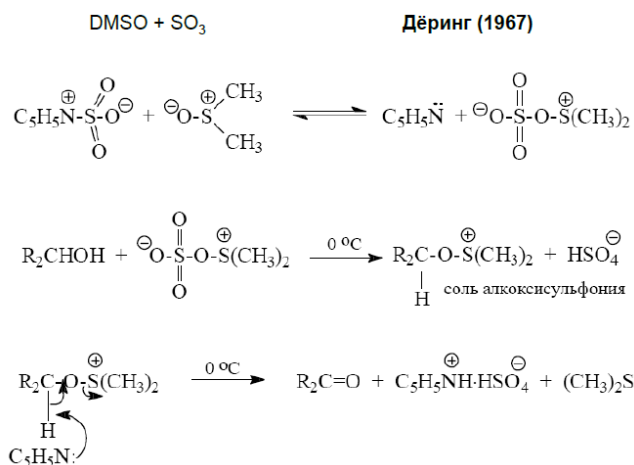


Рис. 12.21. Реактив Дёринга.

Второй механизм окисления основан на использовании металла алюминия, так называемое, окисление по Oppenauerу. В реакции участвуют спирт и третбутоксид алюминия. Образуется алколюлят и третбутанол, самый не кислый из спиртов. Образовавшийся алколюлят взаимодействует с карбонильным соединением. Мы знаем, что алюминий – оксофильный металл, поэтому алюминий координируется по атомам кислорода карбонильного соединения и забирает себе пару электронов из связи С-Н. Если в предыдущих реакциях основание забирало водород без электронов, то здесь карбонильный центр забирает пару электронов связи С-Н. Тем самым, после отщепления мы видим иной алколюлят, а наш вторичный спирт окисляется в карбонильное соединение.

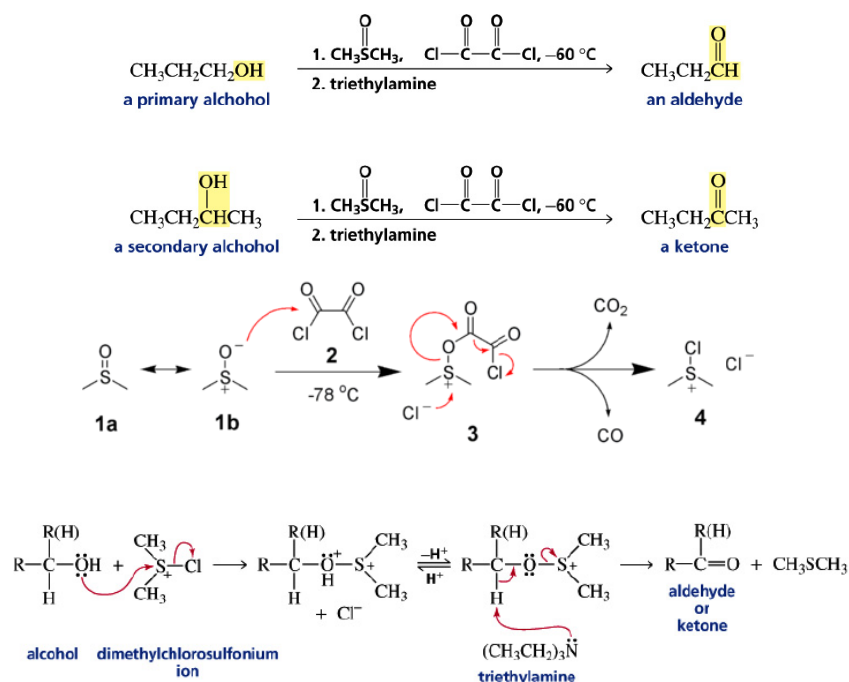


Рис. 12.24. Окисление по Сверну.

Тест на алкоголь в современных реалиях – хроматографический прибор. В некоторых странах, например, во Франции существует обязательное требование, чтобы у водителя в автомобиле находился тестер на алкоголь, а хроматографическое оборудование стоит достаточно дорого. Есть более простые устройства, так называемые, трубочки Мохова-Шинкаренко, внутри которых содержится хромат калия. Трубочку надрезают с двух сторон, к одному концу присоединяют полиэтиленовый мешочек, а к другому – мундштук. Необходимо через трубку надуть мешок, то есть пропустить некоторое количество выдыхаемого воздуха. Если желтый порошок становится зеленым, т.е. шестивалентный хром переходит в трехвалентный, то в выдыхаемом воздухе есть, что окислять, т.е. либо спирт, либо альдегид.

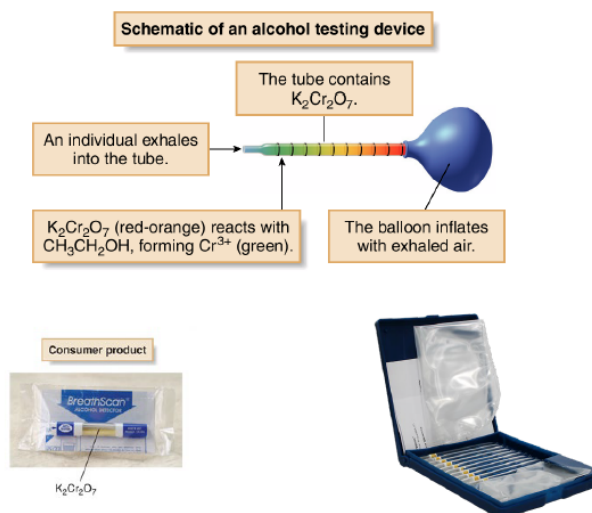


Рис. 12.25. Использование окисления спиртов в тестах на алкоголь.

Гидроксильная группа открывает нам доступ к синтезу различных соединений, но иногда ее кислотные свойства могут мешать. В сравнении с классическими минеральными кислотами спирт – слабая кислота, но в сравнении с углеводородами – весьма сильная. Чтобы нейтрализовать на время кислотные свойства спирта, т.е. перевести спирт в простой эфир, используются защитные группы. Защитным группам выдвигаются три основных требования: установка и удаление защитной группы должны происходить в мягких условиях, и защита должна быть стабильной в достаточно широком интервале pH, чтобы мы могли проводить реакции как в кислых, так и в щелочных средах.

Одной из разновидностей такой защиты является тетрагидропиранильная защита. Мы берем дигидроперан, который является идеальным субстратом для электрофильного присоединения, и газообразный HCl, он протонирует наш алкен, и на образовавшийся катион набрасывается неподеленная электронная пара спирта, и мы получаем тетрагидропиранильный эфир. С точки зрения классической органической химии полученное соединение называется ацеталем. Ацеталь очень легко гидролизуется без нагревания, без экстремальных кислот типа HI, а простой обработкой разбавленной соляной кислотой. Для обратной реакции нужна вода.

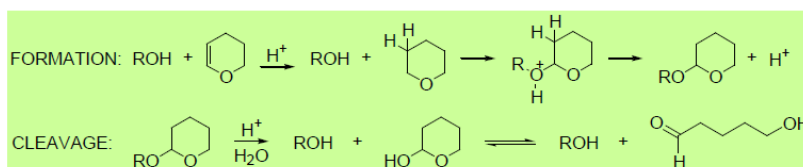
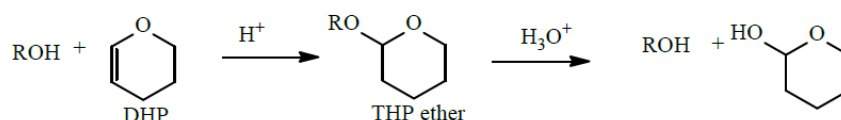


Рис. 12.26. Тетрагидропиранильная защита.

Приведем пример использования защитной группы. Пусть мы хотим из спирта, который содержит терминальный алкин, получить алкен. Нужно депротонировать алкин амидом натрия, алкилировать его галлоидным алкилом и произвести син-восстановление. Но как только вы возьмете амид натрия, с ним будет реагировать более кислый протон OH-группы, поскольку у первичных спиртов $pK=16$, а у терминальных алкинов $pK=26$. Если же мы возьмем два эквивалента амида натрия и депротонируем и OH-группу, и алкин, мы добровольно вводим в нашу реакцию примесь. Поскольку нам мешает OH-кислотность, мы устанавливаем защитную группу (дигидропиранильная защита), теперь мы лишены самого кислого протона. Удаление защитной группы производится полосканием в соляной кислоте.

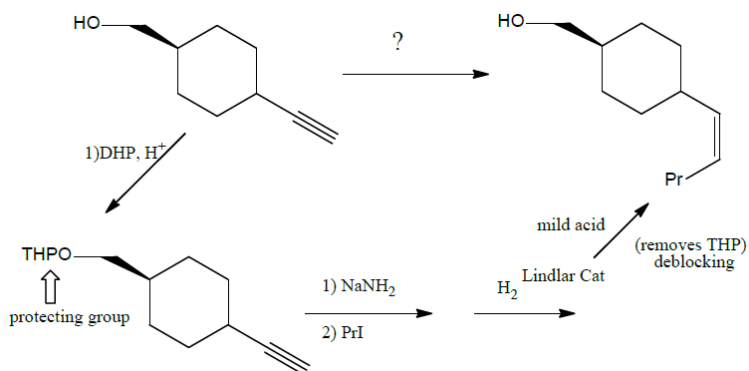


Рис. 12.27. Пример использования защитной группы.

Пусть мы хотим получить производное этанола, при этом у нас есть ацетилен или ацетиленид натрия и бромоспирт. Если мы напрямую будем алкилировать бромоспиртом ацетиленид, сильная кислота вытеснит слабую из ее соли. Поэтому мы должны защитить ОН-группу, а после, проведя реакцию, удалить ее.

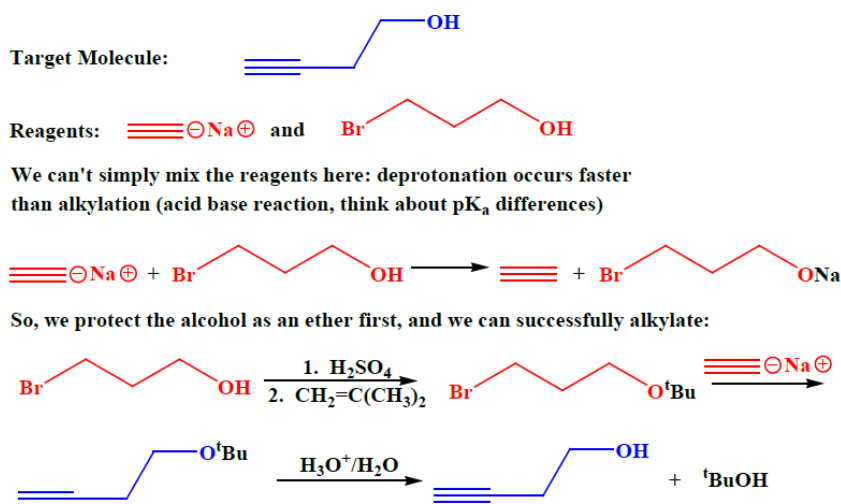


Рис. 12.28. Пример использования защитной группы.

Самые лучшие защитные группы для спиртов – кремниевые, для удаления их применяют фторид ион. Используется, как правило, триалкилселилхлорид, причем варьируя размер алкильных групп, мы можем сделать избирательную защиту. Если у нас достаточно развесистые алкильные группы, то кремний сможет подойти только к первичной гидроксильной группе, в то время как вторичные и третичные останутся нетронутыми. Пиридин используется как основание, чтобы связать HCl.

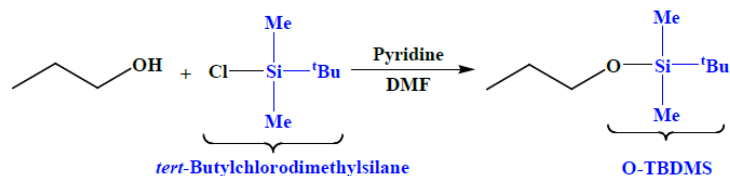


Рис. 12.29. Кремниевая защитная группа.

Главные достоинства кремниевой защиты:

- устойчивость в широких интервалах pH (4-12),
- устойчивость во многих органических реакциях,
- удаление при помощи фторид-аниона (NBu₄F; TBAF),
- силиловые эфиры летучи (можно, например, защитить спирт и удалить его из какой-нибудь смеси, и затем, удалив кремниевую защиту, получить чистый спирт).

Простые эфиры. Эпоксиды

Мы уже сталкивались с простыми эфирами в дегидратации спиртов, в алкоксимеркурировании алкенов, в получении виниловых эфиров, в свойствах алкоголятов и проч.

Способы получения простых эфиров

Межмолекулярная дегидратация спиртов позволяет получать только симметричные простые эфиры первичных спиртов, не очень хорошо – вторичных, но никак не третичных.

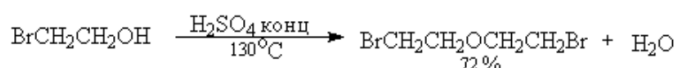


Рис. 12.30. Дегидратация первичного спирта.

Алкоксимеркурирование позволяет получать несимметричные простые эфиры. При добавлении электрофильного реагента ацетата или трифторацетата ртути к тетрагидрофурану вместо воды и после стадии демеркурирования мы получаем простой эфир с достаточно приличными выходами. Этим способом можно.

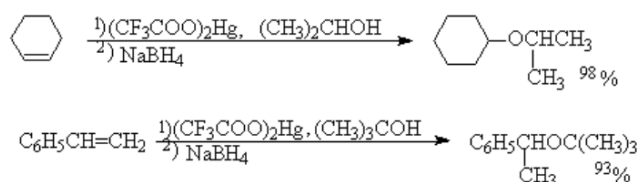


Рис. 12.31. Алкоксимеркурирование.

Возможна внутримолекулярная реакция, при этом гидроксильная группа находится в той же самой молекуле, что и кратная связь. Тогда растворителем для ацетата или трифторацетата ртути является чистый ТГФ, в качестве нуклеофила выступает кислород.

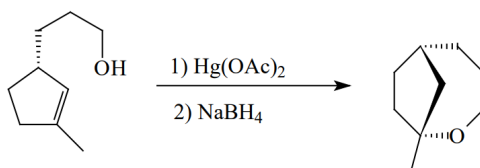


Рис. 12.32. Внутримолекулярная реакция.

Классическим методом получения сложных эфиров является реакция Вильямсона. В отличие от алкоксимеркурирования реакция Вильямсона зажата в ограничениях со всех сторон. Алкоголят ион замещает хорошую уходящую группу: йод, бром, хлор или тозилат, мезилат. Реакция протекает по механизму S_N2 , значит, атом углерода должен быть первичным, терпимо – вторичным, но ни в коем случае не третичным.

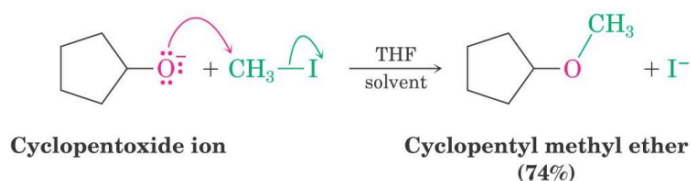


Рис. 12.33. Реакция Вильямсона.

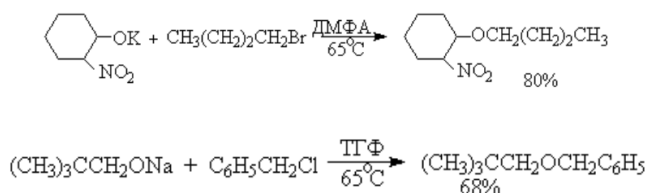


Рис. 12.34. Примеры.

Для удаления натрия и калия из алкоголятов используют краун-эфиры. Посмотрим на краун-эфиры не как на связыватели катионов щелочных металлов, а как на циклические простые эфиры.

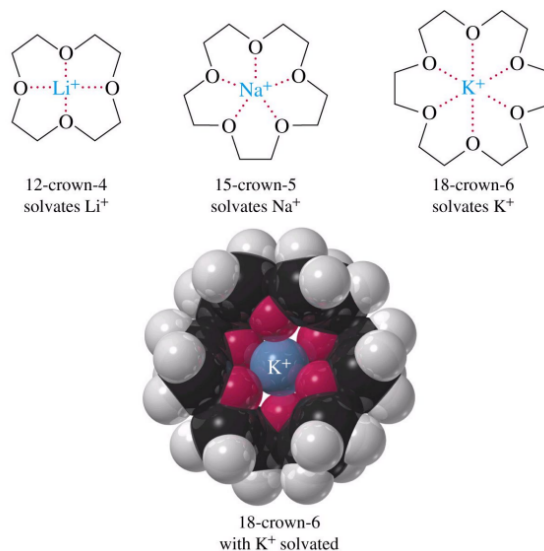


Рис. 12.35. Краун-эфиры.

Для синтеза краун-эфиров мы используем фенолят пирокатехина и дигалогенид с кислородным мостиком. Выход составляет 45%, что для макромолекулы является хорошим результатом.

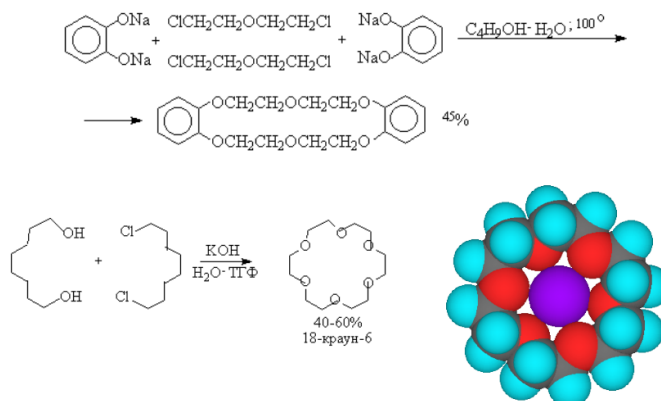


Рис. 12.36. Синтез краун-эфиров.

Простой эфир можно получить из глюкозы или любого другого сахара. Глюкоза содержит пять нуклеофильных кислородных центров, из нее с помощью йодистого метила мы получаем пентаметилловый эфир.

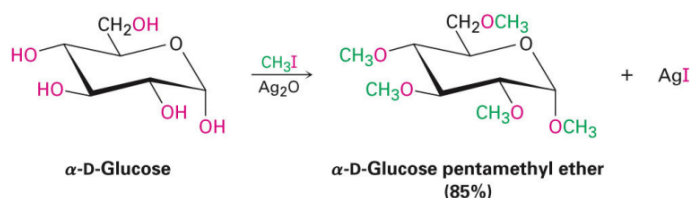
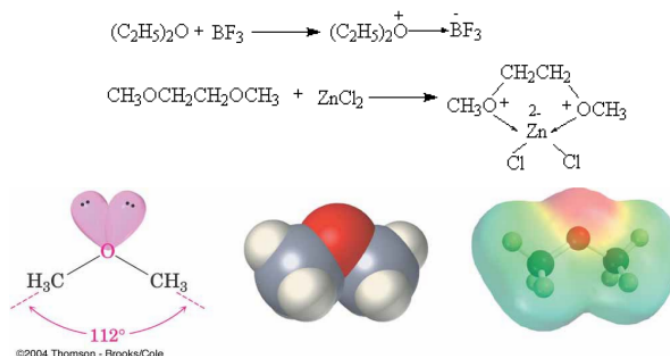


Рис. 12.37. Получение простого эфира из глюкозы.

Свойства простых эфиров

Многие реакции мы проводим в диэтиловом эфире, в тетрагидрофуране, отсюда напрашивается вывод, что простые эфиры не очень реакционно способны в реакциях S_N2 . Алкокси-группа RO^- является плохой уходящей группой и сильнейшим нуклеофилом, поэтому во многих нуклеофильных реакциях эфиры стабильны. Но если мы используем кислоту, для них возможно кислотное расщепление. При использовании протонной кислоты или Льюиса образуется донорно-акцепторная связь и положительный заряд на кислороде, что повышает его нуклеофильные свойства.

При довольно жестких условиях 140°C с участием йодоводородной кислоты происходит кислотное расщепление эфира молочной кислоты на галогенид и спирт.



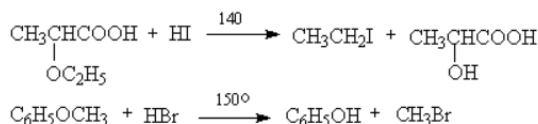


Рис. 12.38. Кислотное расщепление эфиров.

Поговорим о механизме кислотного расщепления. Возьмем изопропил этиловый эфир, в изопропиле мы видим вторичный атом углерода, соединенный с кислородом, в этиле – первичный. Кислород, как носитель неподеленной электронной пары, отдает ее протону йодоводородной кислоты. Далее плохая уходящая группа О-алкил становится хорошей уходящей группой ОН, и образуется спирт. Йод-нуклеофил решает к кому легче подойти с тыла, и выигрывает метильный атом, потом первичный, вторичный и уже третичный.

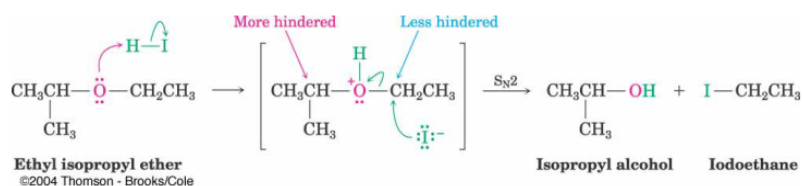


Рис. 12.39. Механизм кислотного расщепления.

Если есть возможность для образования стабильного катиона, кислотное расщепление проходит по механизму S_N1 .

В качестве примера рассмотрим циклический простой эфир тетрагидропиранильное производное при кипячении с йодоводородной кислотой. Йод оказывается у более пространственно доступного атома, поскольку механизм S_N2 .

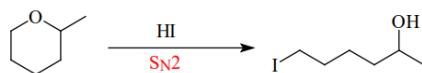


Рис. 12.40. Пример расщепления циклического эфира.

В следующей реакции образуется фенол, ни в коем случае не бромбензол, нуклеофильного замещения при вторичном атоме углерода мы пока не рассматриваем.

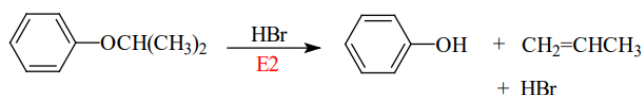


Рис. 12.41. Пример расщепления эфира.

Метилтретбутиловый эфир используется в жизни как антидетонационная добавка к моторному топливу. Чтобы получить его в реакции Вильямсона, в качестве исходных реагентов нужно взять йодистый метил и третбутоксид.

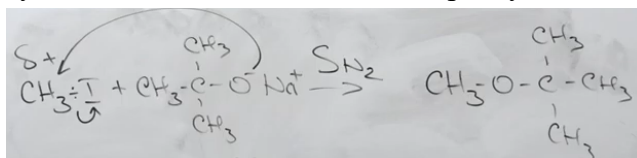


Рис. 12.42. Получение метилтретбутилового эфира.

Для получения эфира анизол используются фенолят натрия и йодистый метил.

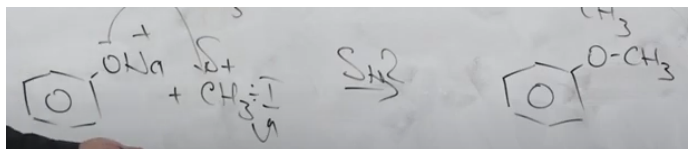


Рис. 12.43. Получение анизол.

Если мы возьмем бромбензол и метилат натрия, то метилат натрия наткнется на неприятие его электронами бензольного кольца, он не сможет подойти с тыла к атому углерода, при котором находится бром, значит, реакции не будет.

На первой стадии расщепления метилтретбутилового эфира образуется оксониевый ион. Далее по механизму S_N1 образуются метанол и стабильный третичный карбокатион, который уже поджидает ион йода.

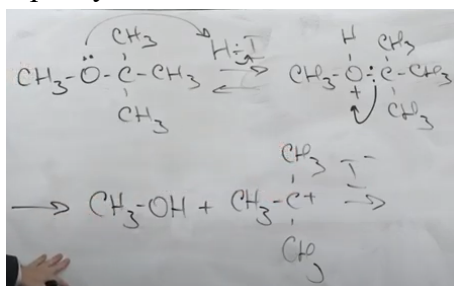


Рис. 12.44. Расщепление метилтретбутилового эфира.

В случае расщепления анизол невозможно образование метильного карбокатиона, несмотря на сильно кислую среду ни о каком механизме S_N1 речи не идет. Уходящей группой является метильная группа, образуются фенол и йодистый метил.

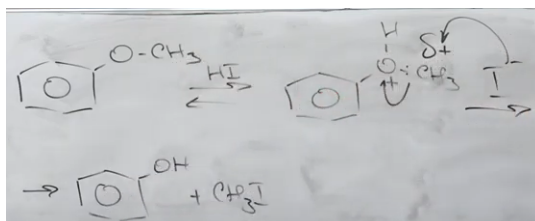


Рис. 12.45. Расщепление анизол.

Если мы возьмем фенол и обработаем его сильным основанием, например, гидридом натрия, получим соответствующий алкоголят и введем его в реакцию с бромистым алилом, у нас получится олиловый эфир фенола. Если мы будем нагревать этот эфир, то произойдет перегруппировка Кляйзена. Однако мы получим интермедиат, у которого нарушена ароматичность, поэтому мы срочно убираем протон и отправляем его к фенолу.

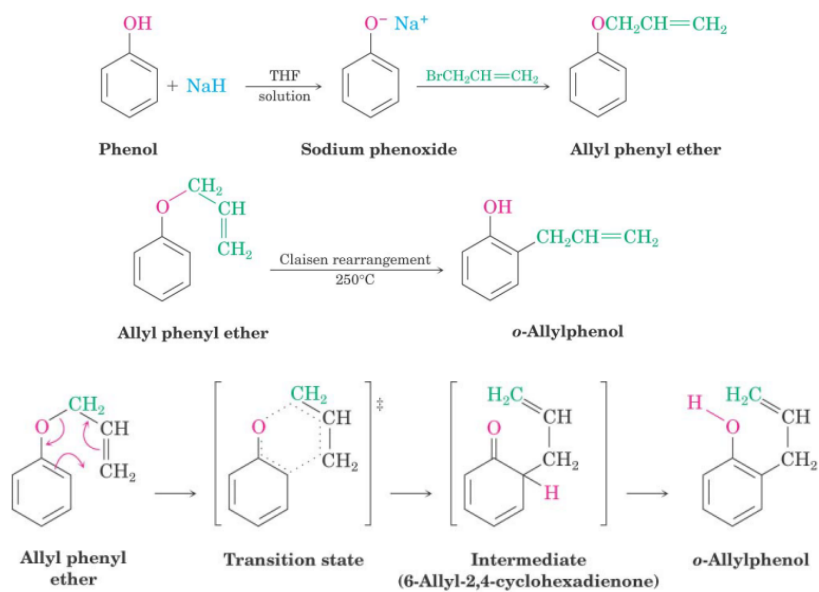


Рис. 12.46. Перегруппировка Кляйзена.

Лекция 13. Эпоксиды. Диолы

Эпоксид или оксиран – оксациклопропан, циклопропановый фрагмент, в котором одна метиленовая составляющая замещена на кислород. На рис. 13.1 изображен феромон самки таракана, в котором мы видим два эпоксидных фрагмента.

Эпоксидный фрагмент является достаточно опасным для человеческого организма, как любое алкилирующее соединение, поскольку мы с вами – белковые тела, а белки – это нуклеофилы. На этом принципе построена целая серия таких цитотоксических средств, которые содержат эпоксидные фрагменты, алкилируют нуклеиновые кислоты и влияют на их синтез. Они могут проалкилировать и плохие нуклеиновые кислоты, но попутно, к сожалению, могут зацепить и хорошие.

Periplenone B

female cockroach sex pheromone

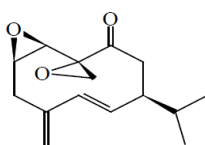


Рис. 13.1. Феромон самки таракана.

Epothilone B

anticancer drug from soil bacteria

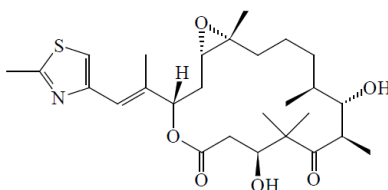


Рис. 13.2. Противораковый препарат.

Получение эпоксидов

В промышленности окись этилена получают в громадных количествах, так как из нее получают этиленгликоль. Этиленгликоль (также пропиленгликоль) используется как антифриз. Сам этиленгликоль замерзает при достаточно высокой температуре, а вот его смесь с водой может не замерзать вплоть до -47°C . Наиболее часто его применяют в системах охлаждения автомобилей, а также в системах отопления индивидуальных домов.

Классический способ получения окисей этилена и пропилена – окисление на оксиде серебра при достаточно высокой температуре (рис. 13.3). В лабораторных условиях таких реакций мы проводить не будем, речь идет о промышленном производстве.

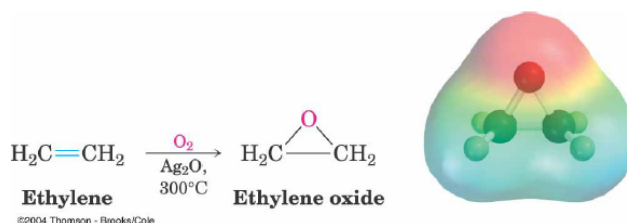


Рис. 13.3. Получение окиси этилена.

Наиболее известный лабораторный способ получения эпоксидов основан на использовании надкислот, например, мета-хлорнадбензойной кислоты (mCPBA) и растворителя хлористого метилена. Реакция протекает в чрезвычайно мягких условиях при комнатной температуре, надо только перемешать реагенты. Мета-хлорнадбензойная кислота продается не в чистом виде, а виде суспензии, чтобы стабилизировать это состояние, суспензию, обычно, промывают фосфатным буфером. Прореагировавшая mCPBA выпадает в виде обычной метахлорбензойной кислоты в хлористом этилене. Отфильтровав ее и упарив маточный раствор, получаем эпоксид. Необходимо помнить, что эпоксиды – достаточно летучие соединения.

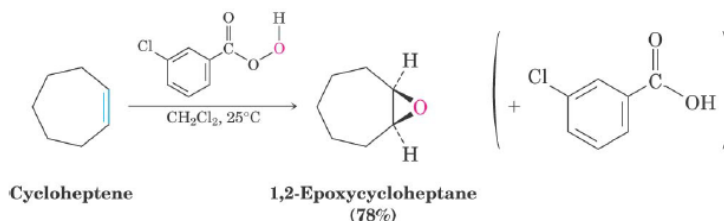


Рис. 13.4. Получение эпоксидов с использованием надкислот.

Второй способ получения эпоксидов также имеет в качестве стартового вещества алкен. На первой стадии мы получаем соответствующий галогенгидрин. Хлоргидрин получается в результате присоединения воды как нуклеофила при хлорировании. Если же мы хотим получить бромгидрин, мы используем NBS, поскольку бром в воде не даст нам значимое количество бромгидрина. Мы можем легко отделить бромгидрин, так как он плохо смешивается с водой и лежит отдельным слоем. К этому слою мы прикапываем щелочь, которая депротонирует наш спирт, в котором O^- внутримолекулярно замещает хлор с тыльной стороны, и образуется эпоксид. Механизм реакции похож на $\text{S}_\text{N}2$.

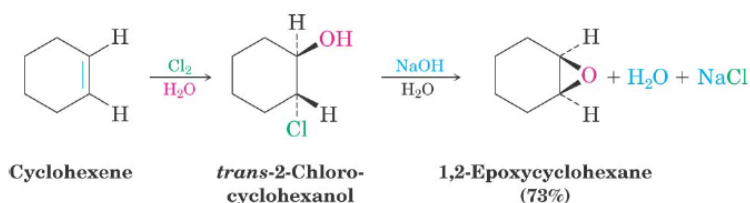


Рис. 13.5. Получение эпоксидов.

Относительно плоской двойной связи эпоксид может быть как с одной стороны, так и с другой. В общем виде, мы говорим, что, не имея хиральных субстратов и хиральных реагентов, мы получаем рацемат. Существует также хиральное

эпоксидование, так называемое, эпоксидование по Шарплесу. Оно используется только для алиловых спиртов. Кислород берется из гидропероксида. В качестве катализаторов, кислот Льюиса, мы используем изопропилоксититан и тарترات (сложный эфир винной кислоты). В зависимости от структуры кислородсодержащий цикл эпоксида смотрит либо на нас, либо от нас. Не имея хиральных реагентов, никакой оптической активности, мы не получим.

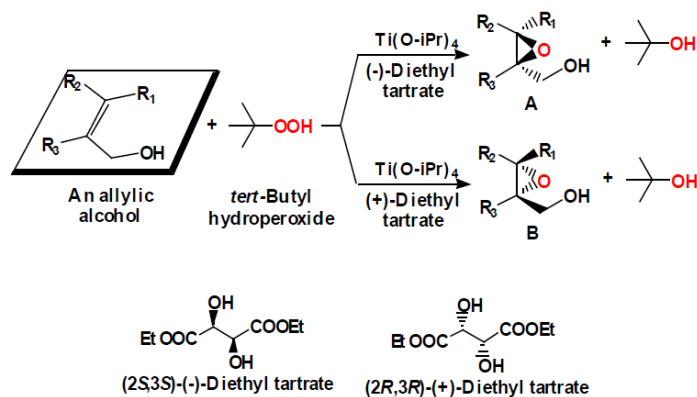


Рис. 13.6. Эпоксидование по Шарплесу.

Реакционная способность эпоксидов

С точки зрения органической химии эпоксиды являются частным случаем простых эфиров. Сравним их свойства (рис. 13.7). Ранее мы говорили, что простые эфиры невосприимчивы к нуклеофильным реагентам, поскольку в качестве уходящей группы выступает алкокси-группа. Поэтому, хоть простые эфиры и гораздо устойчивее эпоксидов, но вступить в реакцию нуклеофильного замещения они не могут. На прошлой лекции мы говорили только о кислотном расщеплении простых эфиров, то есть сначала мы должны приготовить уходящую группу, например, протонировать, а уже потом ввести ее в S_N2 реакцию, или S_N1 , в зависимости от субстрата. Без подготовки OR-группа как уходящая еще хуже, чем OH-группа. Поэтому энергия активации простых эфиров, безусловно, будет выше.

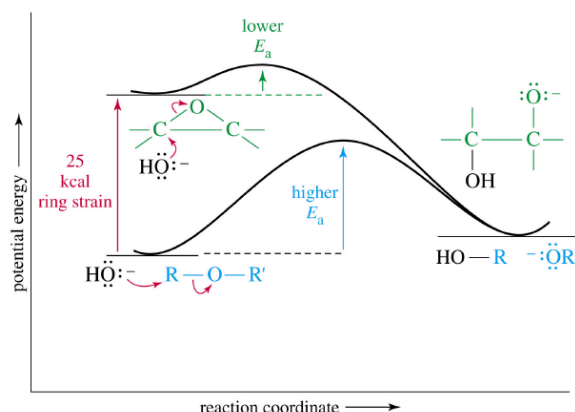


Рис. 13.7. Реакционная способность эпоксидов.

Эпоксид испытывает трудности, связанные с наличием у него двух видов напряжения: углового (порядка 50 градусов – это очень большая величина) и торсионного, которое возникает в заслоненной конформации отталкивающихся групп. Главенствующую роль, конечно, играет угловое напряжение. В результате наличия этих напряжений эпоксиды будут существенно более реакционно способными соединениями, более нестабильными и также ожидаемо восприимчивыми к нуклеофильным реагентам (по механизму S_N2).

Раскрытие оксиранового цикла

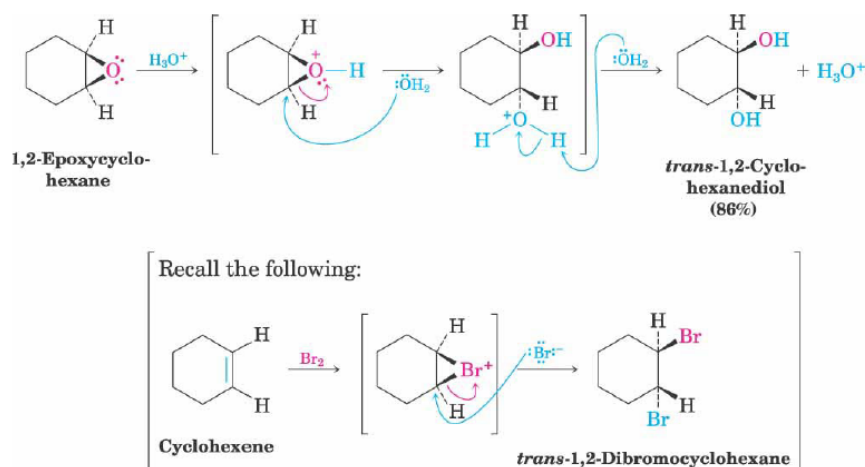


Рис. 13.8. Раскрытие оксиранового цикла.

Раскрытие эпоксидов напоминает реакцию раскрытия бромониевого иона, мы помним, что это стереоселективный процесс, который приводит к *транс*-продукту. К нашему эпоксидному циклу мы добавляем протон H_3O^+ , но здесь нет возможности для стабилизации карбокатиона. Из плохой уходящей алкокси-группы мы делаем хорошую уходящую спиртовую группу и получаем *транс*-эпоксид.

На самом деле мы уже знакомы с этой реакцией – реакция Прилежаева получения *транс*-диолов. В реакции Прилежаева мы используем смесь кислоты с перекисью водорода. Перекись водорода берется как минимум 50%. Таким образом, у нас есть много воды и много кислоты, значит, эпоксид в такой нуклеофильной среде не живет. Напомним, что мы получаем живущие эпоксиды в не нуклеофильных растворителях (хлористом метиле). А если мы будем эпоксидировать надкислотой, по сути, кислотой в присутствии перекиси водорода, то нуклеофила будет очень много, в этом случае та же самая реакция протекает до конца, и мы выделяем *транс*-вицинальный диол.

Раскрытие оксиранового цикла по такому механизму лежит в основе промышленного получения гликолей (этиленгликоль, пропиленгликоль).

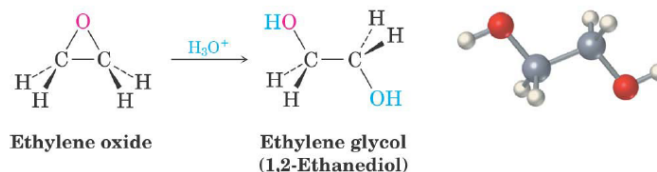


Рис. 13.9. Получение этиленгликоля.

Сходный процесс мы можем наблюдать в нашем организме. Карбамазепин (противоэпилептический препарат) в организме претерпевает следующий метаболизм. Двойная связь эпоксируется ферментом цитохромом р450. Далее, поскольку мы с вами состоим из воды, эпоксид не выживает и гидролизуется в соответствующий диол.

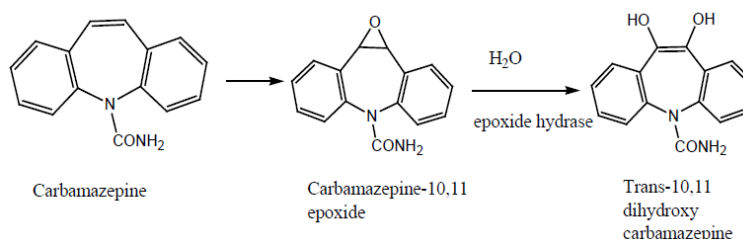
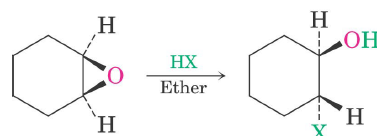


Рис. 13.10. Метаболизм карбамазепина.

Аналогично мы можем раскрывать эпоксиды соответствующими водными растворами галоген водородов. Если у нас нет условий для стабилизации карбокатиона, механизм реакции преимущественно S_N2 .



A trans 2-halocyclohexanol

where $X = \text{F, Br, Cl, or I}$

Рис. 13.11. Раскрытие эпоксидов водными растворами галоген водородов.

Рассмотрим ситуацию, когда эпоксид будет несимметричным. Пусть у нас есть эпоксид, состоящий из первичного и вторичного атомов углерода. Главной целью для S_N2 атаки будет первичный атом углерода, соответственно, спирт должен получиться вторичным. Пара электронов атома кислорода отдается протону, Cl^- атакует атом углерода с наиболее пространственно доступной стороны из антиположения, и мы получаем спирт и примесь продукта замещения OH-группы на хлор. Мы не наблюдаем перегруппировок, карбокатион не образуется. Если мы введем в эпоксид изотопную метку, мы увидим, что она осталась при том же вторичном атоме, при котором была.

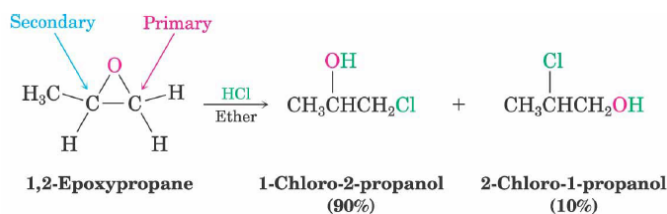


Рис. 13.12. Раскрытие несимметричного эпоксида.

Пусть теперь один из атомов углерода будет третичным. Неподеленная пара электронов атома кислорода передается протону, но в отличие от предыдущего примера кислород оказывается у первичного атома углерода. В данном случае после того, как мы активируем кислород, у нас образуется стабильный третичный карбокатион, на который приходит хлор. Первый продукт является следствием реакции S_N1 , а второй – S_N2 .

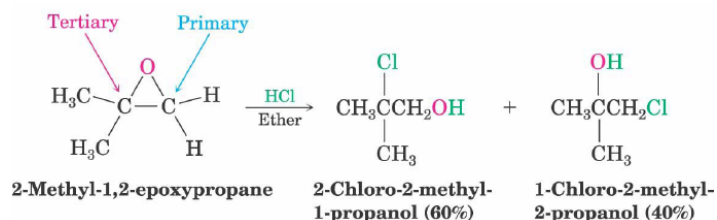


Рис. 13.13. Раскрытие эпоксида с третичным атомом углерода.

Эпоксиды достаточно легко вступают в S_N2 реакцию под действием нуклеофилов различной природы (рис. 13.14). Самый простой нуклеофил – вода, раскрытие эпоксида водой приводит к образованию гликоля. Если мы берем в качестве нуклеофила аммиак, первичный или же вторичный амин, то получается β -аминоэтанол или его производные. При использовании С-нуклеофила, например, цианид иона, метиллития, реактива Гриньяра, образуется связь С-С. При использовании гидросульфидов получаем тиолы. Натриевая соль ацетилена как нуклеофил также раскрывает наш эпоксидный цикл. Можно добавить к этому списку реакции раскрытия алкоголями, комплексными гибридами с дейтерием.

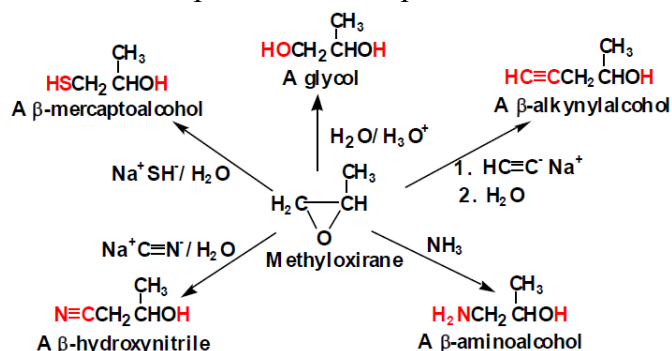


Рис. 13.14. Нуклеофильное раскрытие эпоксидов.

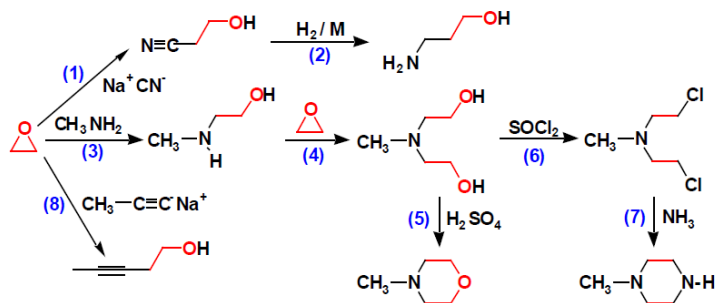


Рис. 13.15. Эпоксиды в тонком органическом синтезе.

Рассмотрим дальнейшие возможные трансформации (рис. 13.15):

- Можно получать спирты, производные этанола, с тройной связью.
- Возьмем избыток эпоксида и метиламин, который сначала одной своей N-H связью расщепит эпоксид, а потом второй. Заменяя в полученном двойном амино-спирте гидроксильную группу на хлор, мы получаем азотистый иприт. Затем, вводя аммиак, мы проводим двойное внутримолекулярное нуклеофильное замещение и получаем гетероцикл, либо дегидратируем полученный диол с образованием морфолинового фрагмента.
- Вводя нитрильный фрагмент, мы можем впоследствии гидролизовать его, например, до карбоксильной группы, либо гидрировать на палладии или на платине и получить пропаноламин.

Раскрытие эпоксидного цикла лежит в основе синтеза одного из самых известных лекарственных препаратов – новокаина (13.16). Новокаин – это сложный эфир аминокислоты и аминокислоты. Стопроцентным признаком использования реакции эпоксида является спирт, у которого в β -положении находится фрагмент, способный проявлять нуклеофильные свойства. Соответственно, на первой стадии окись этилена нуклеофильно раскрывается диэтиламино, получается соответствующий аминоэтанол, который потом будет вступать в реакцию тарификации с образованием нашего новокаина.

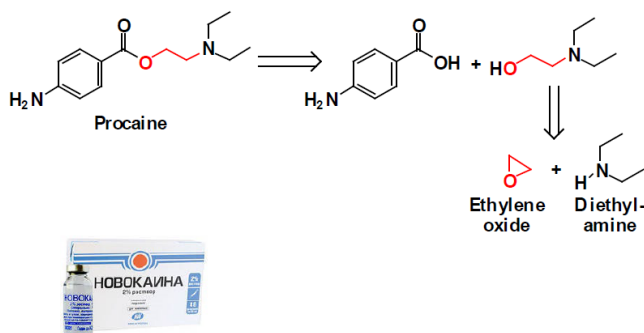


Рис. 13.16. Синтез новокаина.

Эпихлоргидрин – это эпоксидный фрагмент, у которого в качестве заместителя находится группа CH_2Cl . Первичный хлорид склонен к реакциям S_N2 замещения. Если мы берем недостаток нуклеофила, сначала замещается хлор, в случае избытка нуклеофила раскрывается эпоксид, и мы получаем 1,3-дизамещенный пропанол-2.

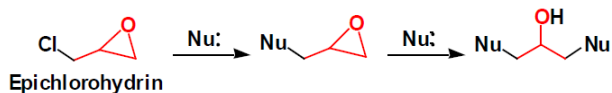


Рис. 13.17. Эпихлоргидрин.

Раскрытие эпоксида лежит в основе получения наданола. Мы видим спирт, в β -положении у которого есть нуклеофил, значит, имело место раскрытие эпоксида. Сначала мы берем фенолят и замещаем хлор в эпихлоргидрине, а затем раскрываем эпоксидный фрагмент с помощью соответствующего первичного третбутиламина.

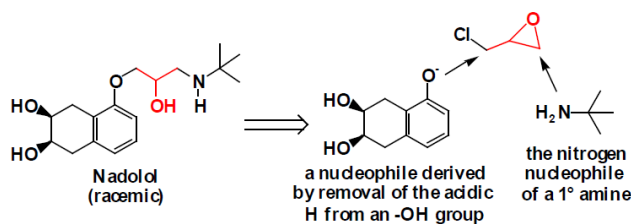


Рис. 13.18. Надолол.

Теперь вы должны уметь получать эпоксиды и стереоселективно раскрывать их по S_N2 механизму любыми нуклеофилами: С-нуклеофилами, цианидами, металлоорганическими соединениями, OS-нуклеофилами, алкоголятами, спиртами, азотсодержащими нуклеофилами и комплексными гидридами.

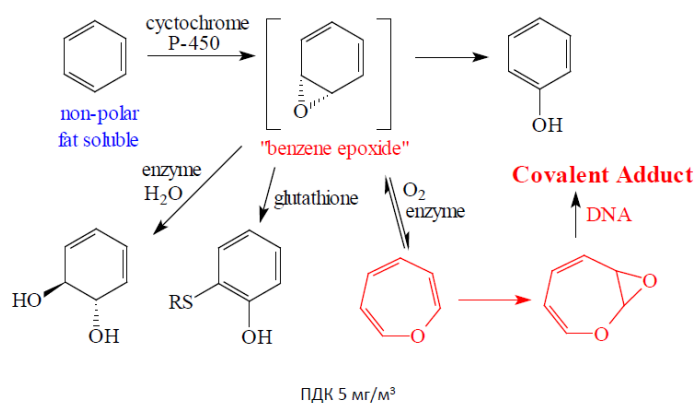


Рис. 13.10. Токсичность бензола.

Поговорим о том, где еще мы можем встретить раскрытие эпоксидов в нашем организме. Рассмотрим причину токсичности бензола. ПДК составляет 5 мг/м³. Бензол более токсичен для организма, чем, например, толуол. Считается, что толуол может быть окислен и выведен из организма в виде кислоты или соли кислоты, бензол же – нет, он неполярный, жирорастворимый, водонерастворимый, его очень тяжело вывести. Как только бензол попадает в наш организм, его поджидает цитохром и превращает в эпоксид. В самом простом случае эпоксид может превратиться в фенол, который тоже достаточно токсичен. Но еще хуже: эпоксид может связать наш фермент глутатион пероксидазу. Глутатион защищает наш организм от пероксидов (т.е. от старения) и связывает токсичные катионы металлов. Глутатион имеет на одном из своих концов тиольный фрагмент, который и раскрывает эпоксидный цикл. Однако, самое неприятное: эпоксид может перейти в другой оксоцикл и связаться с нуклеиновой кислотой.

Двухатомные спирты

Диолы делятся на геминальные и вицинальные. У геминальных диолов две гидроксильные группы находятся при одном атоме углерода. Пока для нас подобные диолы неустойчивы и достаточно легко отщепляют молекулу воды, превращаясь в карбонильные соединения. Но на самом деле все относительно, и равновесие сильно зависит от заместителей. Могут быть очень электронно-акцепторные заместители,

например, гексафторацетон, который находится в полностью гидратированной форме, чтобы перевести его в карбонильную форму, его нужно несколько суток кипятить с концентрированной серной кислотой. Но такие экстремальные ситуации мы не рассматриваем, а говорим, что в общем геминальные диолы неустойчивы.

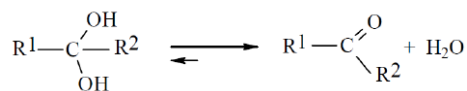


Рис. 13.11. Геминальный диол.

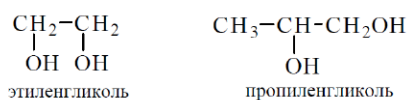


Рис. 13.12. Вицинальные диолы.

У вицинальных диолов или гликолей две гидроксильные группы находятся при соседних атомах углерода. Вицинальными диолами являются, например, этиленгликоль и пропиленгликоль, которые получили такие названия, потому что были получены из окиси этилена и пропилена.

Существует третья группа двухатомных спиртов, в которых две гидроксильные группы находятся достаточно далеко друг от друга, чтобы не влиять друг на друга. У геминальных диолов они находятся при одном атоме, поэтому обязаны реагировать совместно. Аналогично в вицинальных диолах.

Гидролиз оксиранов является главной реакцией для получения гликолей. С получением гликолей мы сталкивались в теме алкенов: гидроксирование по Вагнеру водным раствором перманганата, гидроксирование по Криге с последующим разложением бисульфитом натрия (син-гидроксирование). Существует анти-гидроксирование для реакции Прилежаева, которую мы проводим в воде как нуклеофильном растворителе, и остановиться на стадии эпоксида не можем.

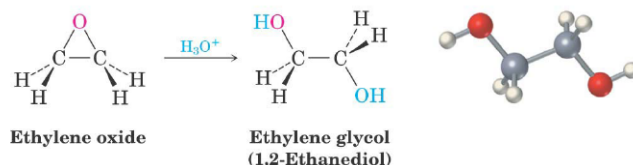


Рис. 13.13. Гидролиз оксирана.

Классическим способом получения вицинальных диолов является пинаконовое сдвайвание или пинаконовое восстановление.

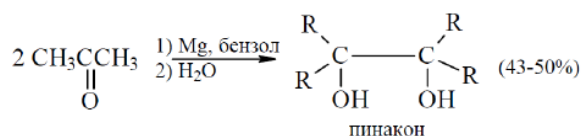


Рис. 13.14. Пинаконовое сдвайвание.

Мы берем кетон (ацетон), магний и бензол, в результате реакции получается пинакон. В английском языке он называется пинакол, но на русский язык перевели как пинакон. Магний, будучи активным металлом, очень легко превращается в катион, давая два

электрона. Магний отдает электрон атому углерода, атом углерода, принимая этот электрон, сам становится радикалом, в итоге мы получаем анион-радикал.

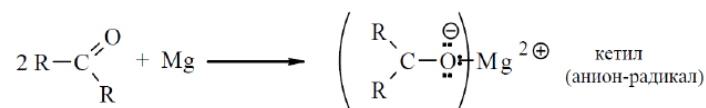


Рис. 13.15. Анион-радикал.

Нестабильная конструкция рекомбинирует сама с собой, и происходит сдваивание. Чтобы получить спирт, гидролизуем полученную конструкцию.

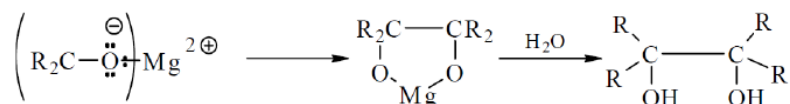


Рис. 13.16. Гидролиз.

Использование воды – поэтическое преуменьшение, потому что гидроксид магния не растворим в воде, все покроется корочкой гидроксида магния, и реакция дальше не пойдет. Использовать сильные кислоты, например, соляную или серную, тоже не стоит, потому что третичный спирт больше всего на свете боится кислоты. Соответственно, для того чтобы разложить этот алкоголь мы используем насыщенный раствор хлорида аммония.

Введение в реакцию хлорида титана резко повышает выходы. Хлорид титана, как любая кислота Льюиса, координируется по кислороду и забирает у него электроны. Введение кислоты Льюиса повышает электрофильность карбонильного центра.

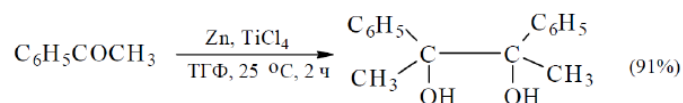


Рис. 13.17. Реакция с хлоридом титана.

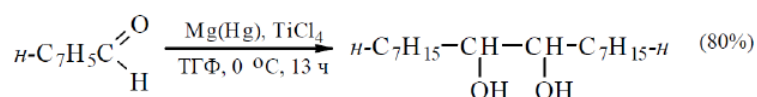


Рис. 13.18. Пинаконовое сдваивание альдегидов.

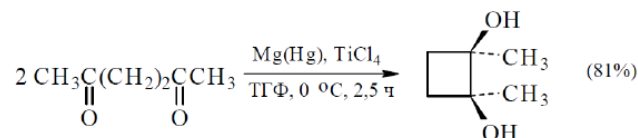


Рис. 13.19. Внутримолекулярное пинаконовое сдваивание из дикетона.

Можно сдваивать циклические кетоны, например, циклопентанон или циклогексанон.

Рассмотрим еще один способ получения гликолей. Мы привыкли считать енолы неустойчивыми, но если мы зафиксируем енол кремнием, то полученный селиловый эфир енол будет чрезвычайно стабильным соединением. Для этого мы используем диизопропиламид лития (LDA), который является в первую очередь хорошим основанием, поэтому он не реагирует с электрофильным центром

карбонильной группы, а депротонирует его в соседнем положении. Полученный алкен мы можем прогидроборировать и заменить борную группу на ОН-группу. Причем бор пойдет к наиболее пространственно доступному центру, и там же окажется ОН-фрагмент. Удаляем мы кремниевую защиту либо в кислой среде, либо, используя тетрабутиламмоний фторид, и получаем транс-диол. В данном случае мы можем говорить о стереоселективности.

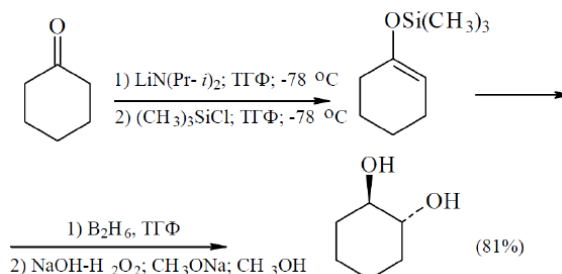


Рис. 13.20. Гидроборирование селиловых эфиров.

Для получения 1,3-диолов мы используем сопряженный диен. Сопряженный диен нельзя гидратировать: как только сопряженный диен почует протон, он сразу же полимеризуется. Но если мы используем гидроксимеркурирование, то сначала гидроксимеркурируется пространственно более доступная связь, затем вторая, и после демеркурирования мы получаем 1,3-диол.

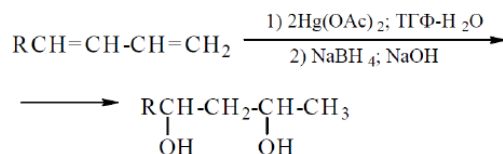


Рис. 13.21. Получение 1,3-диола.

Формальдегид в воде дает достаточно устойчивый гминальный диол, который реагирует с нашим алкеном в кислой среде по механизму, аналогичному электрофильному присоединению, и получается шестичленный гетероцикл.

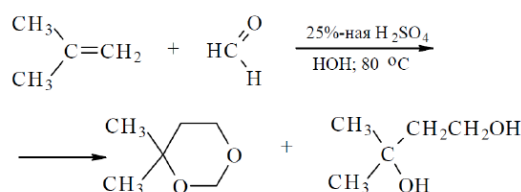


Рис. 13.22. Получение 1,3-диола.

Если мы хотим получить 1,х-диолы, мы используем восстановление соответствующих производных дикарбоновых кислот или дикарбонильных соединений, разделенных одним, двумя, тремя и т.д. количеством атомов углерода.

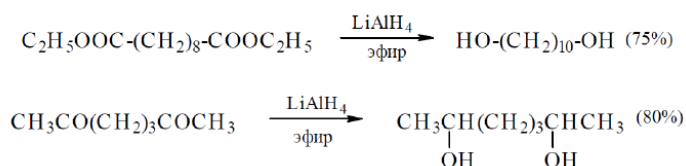


Рис. 13.23. Получение 1,х-диолов.

Попытаемся дегидратировать наш пинакон. Указанный выход в 62% – поэтическое преувеличение, в лучшем случае можно получить 50%.

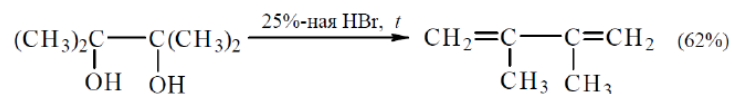


Рис. 13.24. Дегидратация пинакона.

Если вы хотите дегидратировать такие гиминальные диолы пинаконного вида с целью получения диенов, используйте бескислотный способ на оксиде алюминия.

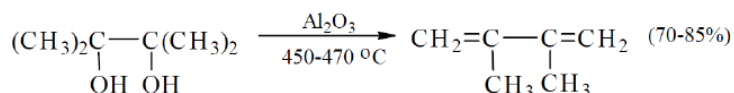


Рис. 13.25. Дегидратация на оксиде алюминия.

Поскольку выход реакции составляет 50%, есть второй продукт (пинаколиновая перегруппировка). Если наш пинакон дегидратировать в присутствии концентрированной серной кислоты, он перегруппируется в пинаколин.

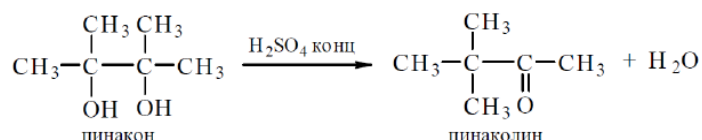


Рис. 13.26. Пинаколин.

Если мы попытаемся пинаконово сдвоить циклический кетон, у нас получится 1,2-диол, который в концентрированной серной кислоте даст спиросоединение.

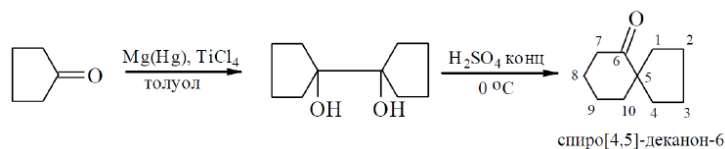


Рис. 13.27. Спиросоединение.

Рассмотрим подробнее механизм пинаколиновой перегруппировки. Пара электронов атома кислорода атакуют протон, получается хорошая уходящая группа – вода. В случае очень стабильных катионов возможно замыкание эпоксидного цикла, но ненадолго, так как эпоксид не любит нуклеофильные среды. Образуется третичный катион, далее происходит 1,3-алкильный сдвиг, миграция алкильной группы, и получается протонированная форма карбонильного соединения. Гидросульфат ион как основание забирает протон, давая нам кетон.

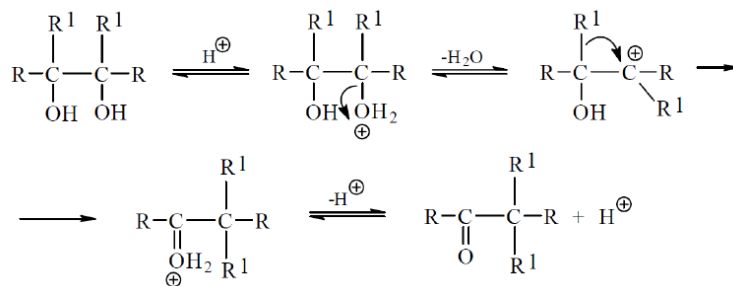


Рис. 13.28. Механизм пинаколиновой перегруппировки.

В случае очень стабильных катионов возможно выделение эпоксида. В концентрированной серной кислоте при нагревании произойдет перегруппировка.

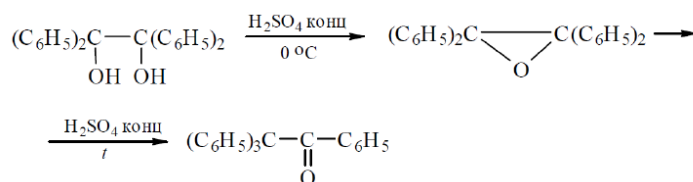


Рис. 13.29. Образование эпоксида.

Возможна реакция межмолекулярной дегидратации гликолей с образованием устойчивого шестичленного цикла диоксана.

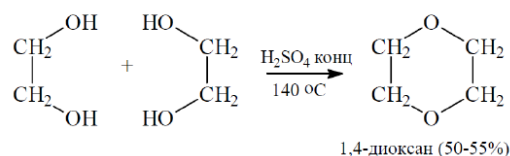


Рис. 13.30. Межмолекулярная дегидратация гликолей.

Если диолы содержат две гидроксильные группы на достаточном удалении друг от друга, то возможна внутримолекулярная циклизация. Кислота активирует одну группу, а вторая выступает по отношению к ней как нуклеофил. Такой S_N2 подобный механизм приводит нас к получению тетрагидрофурана. Тетрагидрофуран используется как растворитель при гидроксимеркурировании или при гидроборировании.

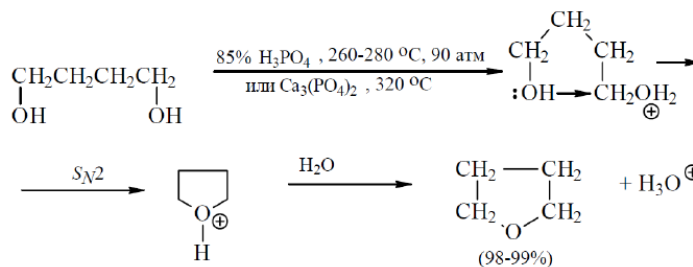


Рис. 13.31. Внутримолекулярная циклизация.

Одной из самых распространенных реакций диолов является окислительное расщепление. Первый метод носит название метода Малапрада. Йодная кислота расщепляет диол по связи С-С, давая две молекулы альдегида. Лучше использовать цис-гликоль, чтобы две гидроксильные группы смотрели в одну сторону.

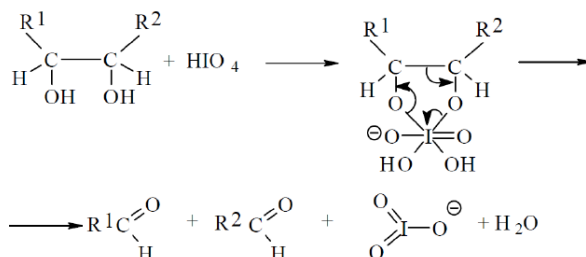
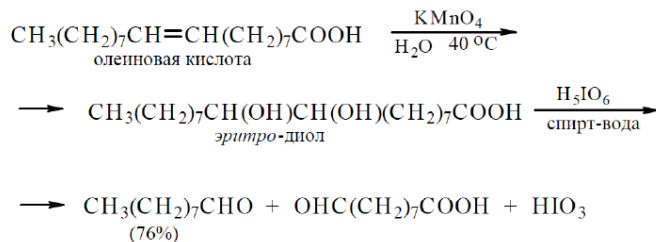


Рис. 13.32. Метод Малапрада.

Следующий метод носит имя Криге, но, по сути, схож с предыдущим. В данном случае, поскольку у нас нет водорода, образуется дикетон. Тетраацетат свинца играет ту же роль, что и поливалентный йод.

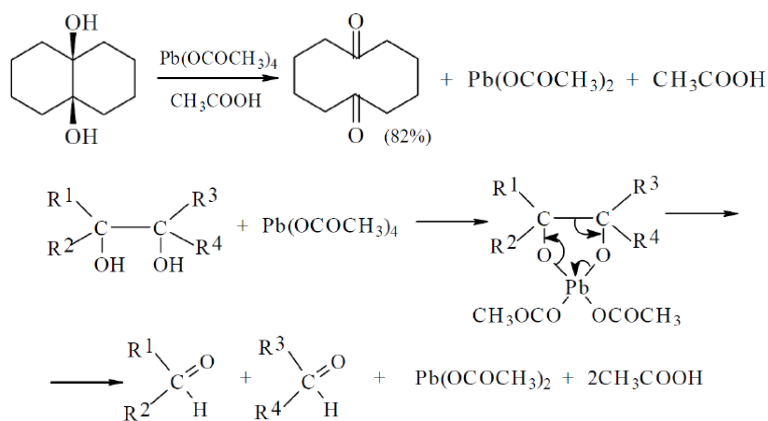


Рис. 13.33. Метод Криге.

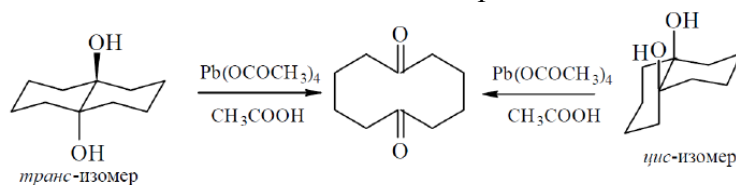


Рис. 13.34. Пример со стереохимией.

Этиленгликоль чрезвычайно ядовит, поскольку он окисляется в диальдегид – глиоксаль. Поэтому все охлаждающие антифризные системы переводят на пропиленгликоль. Пропиленгликоль тоже метаболизируется, но в альдегидокетон, который уже существенно менее токсичен.

Следует сказать и что-то приятное о гликолях, а именно, рецепторы нашего языка воспринимают гликоли как сладкие.

Лекция 14. Диены

Тема сегодняшней лекции посвящена диеновым углеводородам, но мы также будем немного говорить об алкинах, поскольку получение сопряженных диенов связано с получением и со свойствами алкинов.

Диеновые фрагменты вы можете увидеть во многих соединениях, наблюдаемых в природе. Например, витамин D₃ содержит полиеновый сопряженный фрагмент. Полиены также входят в состав витамина А.

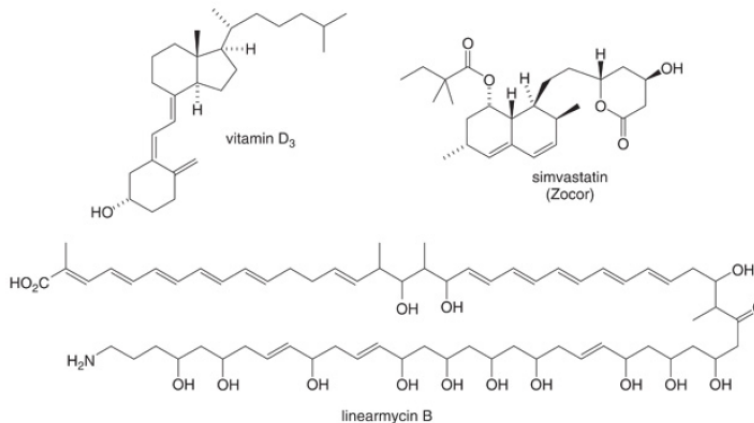


Рис. 14.1. Примеры соединений с диеновыми фрагментами.

Классификация диенов

Мы в основном будем говорить о сопряженных диенах, но формально классификация более сложная. Диены бывают кумулированные (аллены) или 1,2-диены, сопряженные и изолированные, то есть алкены, которые разделены одним или несколькими атомами углерода, находящимися в состоянии sp³ гибридизации. Внутри сопряженных диенов мы можем провести следующую классификацию:

- транс-транс диены, когда оба фрагмента алкена находятся в транс-конфигурации,
- цис-цис диены,
- смешанный диены.

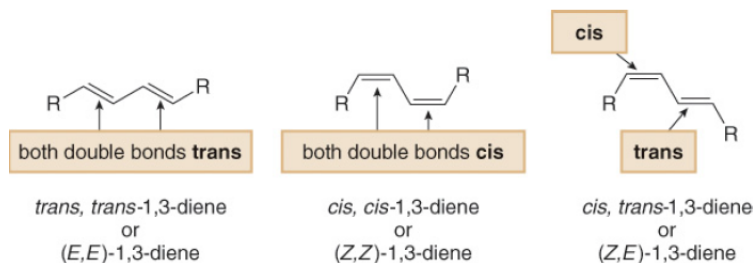


Рис. 14.2. Классификация сопряженных диенов.

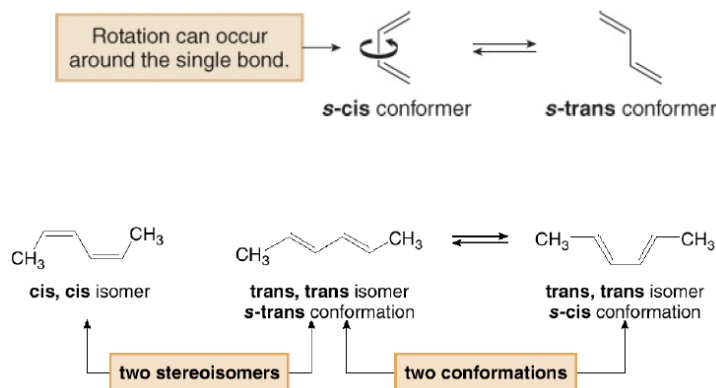


Рис. 14.3. Строение сопряженных диенов.

Сопряженный диен содержит две двойные и одну одинарную связь, вокруг которой возможно вращение. Соответственно, мы имеем две возможные конформации: цисоидная и трансоидная. Относительно друг друга цис-цис и транс-транс являются двумя стереоизомерами. Транс-транс и цис-транс относительно друг друга являются конформациями.

Возникает вопрос, как же возможно вращение вдоль σ -связи, если она на самом деле образована двумя атомами углерода в состоянии sp^2 гибридизации. Классическая σ -связь – это sp^3 гибридное состояние. Данная связь, которую мы изображаем σ , на самом деле не будет являться таковой.

Получение диенов

Первая реакция получения сопряженных диенов – неокислительное сдвигание ацетилена с получением винилацетилена, к которому затем добавляется хлороводород в присутствии солей одновалентной меди. Ранее мы показали, что двойная связь в реакциях электрофильного присоединения при прочих равных условиях является более реакционно способной, чем тройная связь. Здесь же присоединение хлороводорода протекает по тройной связи, практически не затрагивая двойную. Полученный диен является более термодинамически устойчивой системой, нежели терминальный алкин, который образуется, если мы ведем в реакцию двойную связь.

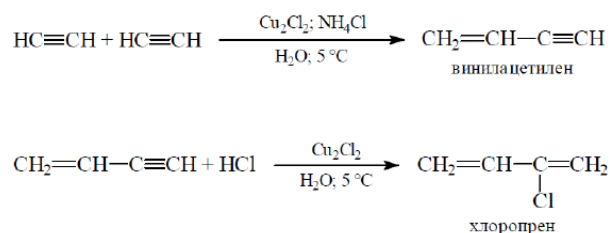


Рис. 14.4. Получение сопряженных диенов.

Диены можно подвергать стереоселективному восстановлению, например, гидрированию на коллоидном никеле при комнатной температуре. Очевидно, в этом случае мы будем иметь дело с процессом синприсоединения, когда оба атома водорода относительно каждой из двойных связей будут находиться с одной стороны.

ультрафиолетового облучения при охлаждении, а E-винилбромид – продукт реакции гидроборирования и последующего расщепления борана бромом в основных условиях. В результате реакции мы получаем E,Z-диен или E,E-диен.

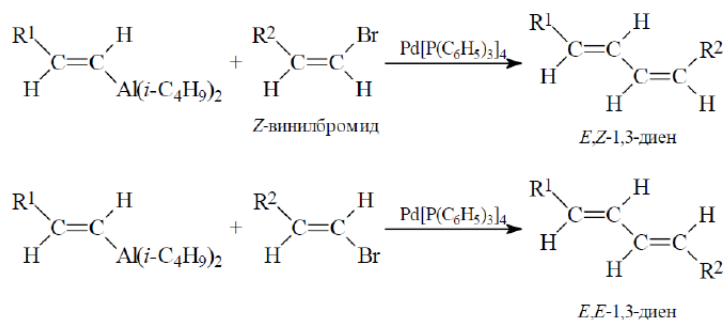


Рис. 14.9. Реакция кросс-сочетания аланов.

Литиевые производные получают из соответствующих бромидов с использованием бутиллития в эфире при температуре -78°C и ниже. Такая низкая температура нужна для того, чтобы избежать реакции элиминирования бромоводорода и возвращения к исходному алкену. Получив такое литиевое производное, мы можем непосредственно использовать его в реакции кросс-сочетания. Либо при взаимодействии с солями меди из него может быть получен дивинил купрат, который точно также подвергается окислительному сдвиганию. Главный минус данной реакции заключается в том, что мы получаем симметричный диен, в котором обе двойные связи имеют одинаковую стереохимию, соответственно, в данном случае речь идет только о Z,Z-диене.

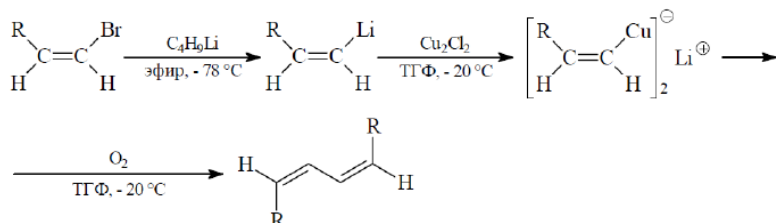


Рис. 14.10. Получение сопряженных диенов.

Некоторое время назад мы сказали, что главным сырьем для получения диенов как симметричных, так и несимметричных, являются алкины, а вернее диины, содержащие две сопряженные тройные связи. Поговорим о том, как же нам получить такие соединения. На первом этапе из алкина мы получаем соответствующий ацетиленид меди. Далее мы подвергаем его окислительному сдвиганию, в качестве окислителя может быть использован кислород воздуха, то есть просто продуваем воздух через реакционную смесь. Соответствующие диины получаются с весьма хорошими выходами.

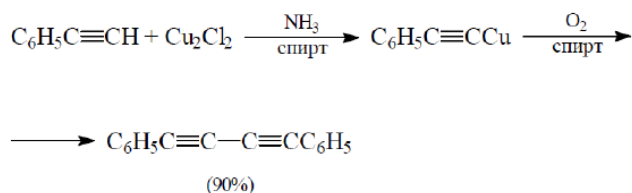


Рис. 14.11. Получение диноов.

Либо в качестве окислителя может быть использовано трехвалентное железо, например, красная кровяная соль.

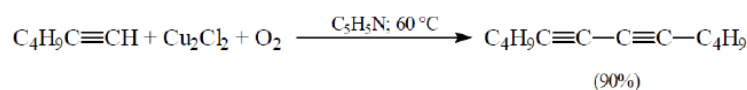
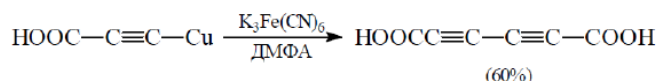


Рис. 14.12. Получение диноов.

Две упомянутые выше реакции носят название реакций Глазера-Эглинтгтона, с их помощью можно получить симметричный диин.

Альтернативной реакцией, в которой получают несимметричные диины, является сочетание по Кадио-Ходкевичу. Сначала мы должны приготовить бром-производное, содержащее атом галогена при sp гибридном атоме углерода. Для этого через литирование мы получаем литиевую соль, и бром в диэтиловом эфире при охлаждении дает нам подобную бром-производную. Следующей стадией будет сочетание бром-производной и терминального алкина, соль одновалентной меди в присутствии амина позволяет нам получить несимметричный диин. Главный минус данной реакции в том, что диин может быть восстановлен в диен с одинаковой стереохимией двух алкеновых фрагментов. Для получения диенов с разной стереохимией алкеновых фрагментов мы будем использовать реакции кросс-сочетания.

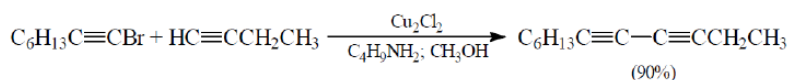
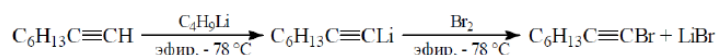


Рис. 14.13. Сочетание по Кадио-Ходкевичу.

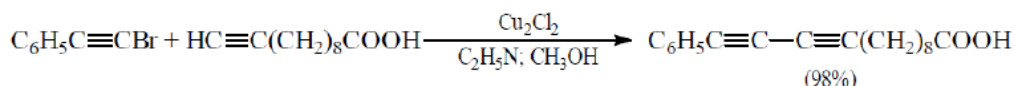


Рис. 14.14. Получение несимметричных диноов.

Следующей стадией после получения несимметричных диноов будет восстановление алкинового фрагмента в алкен. Восстановление протекает стереоселективно. Самым простым является восстановление алкина водородом на

катализаторе палладии. Так как алкен может быть восстановлен дальше в алкан, мы используем не простой палладий, а нанесенный на сульфат бария и отравленный хинолином – катализатор Линдлара. Есть еще одна разновидность данного катализатора с нанесением палладия на карбонат кальция или ацетат свинца с использованием хинолина как отравляющего реагента. Очевидно, что когда водород координируется по поверхности металла, то возможен только син-процесс, который приведет нас строго к цис-алкенам.

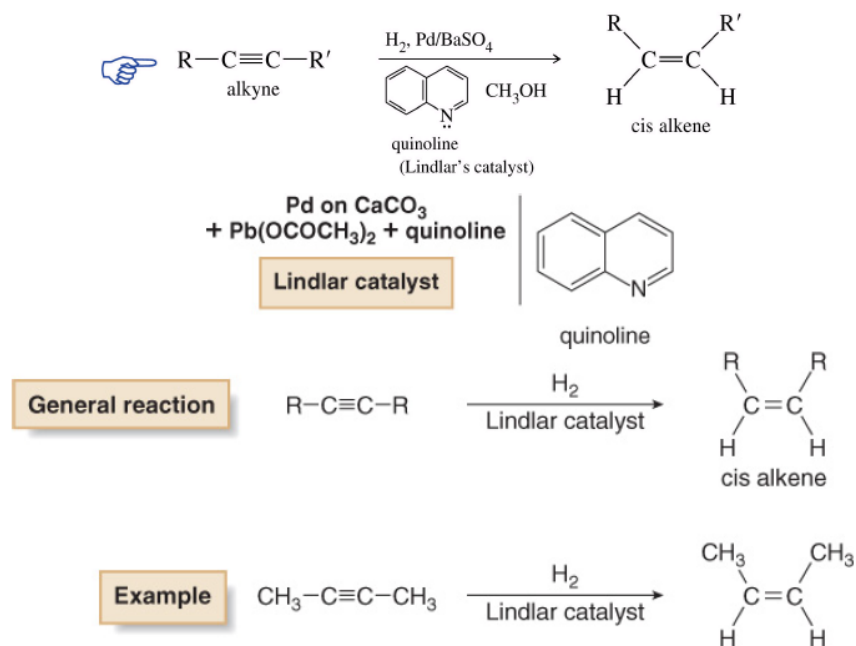


Рис. 14.15. Восстановление алкина.

Для син-восстановления можно также использовать ДИБАЛ-Н (диизобутилалюминийгидрид), который готовится из соответствующих триалкилалюминиевых производных гидрированием с избытком водорода в достаточно непростых условиях. Мы используем изобутильную группу, поскольку она разветвленная, чтобы алюминий присоединялся к наиболее пространственно доступному атому углерода. ДИБАЛ-Н взаимодействует с терминальными алкинами, реакция протекает в мягких условиях в толуоле в инертной атмосфере. После этого обработка спиртом (метанолом или этанолом) приводит к замещению алюминиевого фрагмента на водород. Продуктом является исключительно цис-алкен.

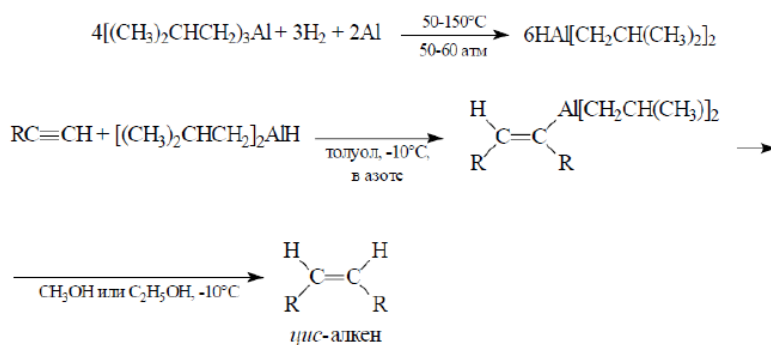


Рис. 14.16. Восстановление с использованием ДИБАЛ-Н.

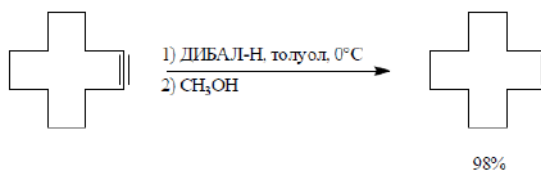


Рис. 14.17. Син-гидрирование циклического алкина.

Иным катализатором для син-гидрирования является коллоидный никель (P-2-Ni). Для его получения используется растворимая соль никеля, например, ацетат никеля и боргидрид натрия в качестве восстановителя. Реакция протекает в этаноле с добавлением этилендиамина. Обратите внимание на то, что выходы в данных реакция очень хорошие.

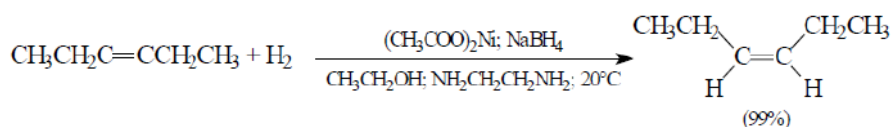


Рис. 14.18. Син-гидрирование с коллоидным никелем.

В отличие от реакции с ДИБАЛ-Н в данном случае исходный алкен может содержать кислые протонные группы. Очевидно, ДИБАЛ-Н как носитель гидрид ионов будет реагировать с этими фрагментами, давая соответствующие алкоколяты.

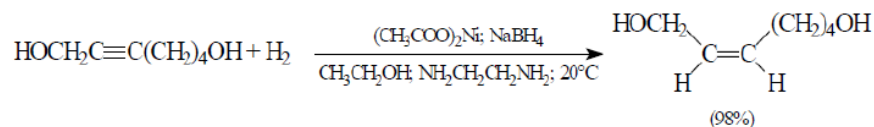


Рис. 14.19. Син-гидрирование с коллоидным никелем.

Одним из самых известных способов антиприсоединения водорода с получением транс-алкенов является действие натрия в жидком аммиаке.

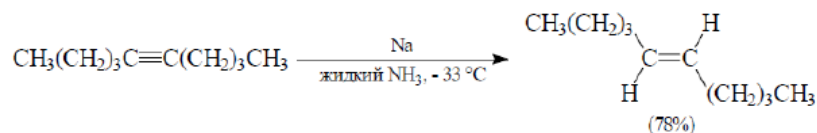


Рис. 14.20. Получение транс-алкена.

Превращаясь в соответствующий катион, натрий отдает электрон, который присоединяется к sp гибриднему атому углерода. sp гибридный атом углерода обладает повышенной электроотрицательностью, поэтому он охотно принимает электрон, превращаясь в анион-радикал. Поскольку реакция протекает в жидком аммиаке, иногда добавляется спирт как источник протона, соответствующий винильный анион достаточно быстро протонируется, и остается просто радикал. Радикал присоединяет электрон от второго эквивалента натрия и превращается в соответствующий винильный анион. Если алкин содержал два заместителя, винильный анион может принять две конфигурации, но наиболее устойчивой будет транс-конфигурация. После чего данный анион протонируется с образованием транс-алкена.

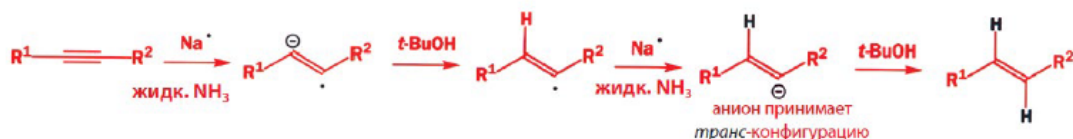


Рис. 14.21. Механизм.

Стереоселективность восстановления объясняется более высокой стабильностью транс-винильного аниона в сравнении с соответствующим цис-винильным анионом.

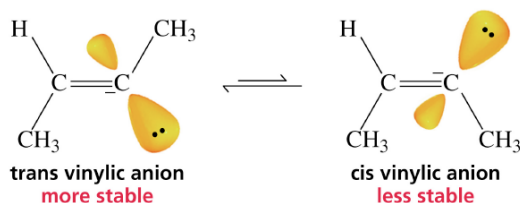


Рис. 14.22. Стереоселективность восстановления.

Аналогично для анти-гидрирования с получением транс-алкенов можно использовать алюмогидрид лития. Но алкин не должен содержать карбонильные и карбоксильные фрагменты, а растворители должны быть очищены.

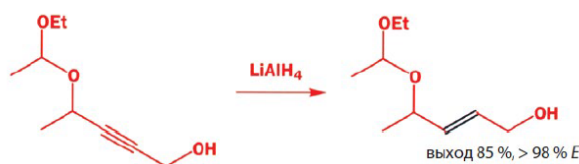


Рис. 14.23. Анти-гидрирование с алюмогидридом лития.

Водород на катализаторе Линдлара с количественным выходом 97% дает цис-алкен, а алюмогидрид с выходом 85% дает анти-алкен.



Рис. 14.24. Сравнение.

Полученный спирт сфингозин именно с такой стереохимией двойной связи активно синтезируется в природе и является главной составляющей фосфолипидных мембран.

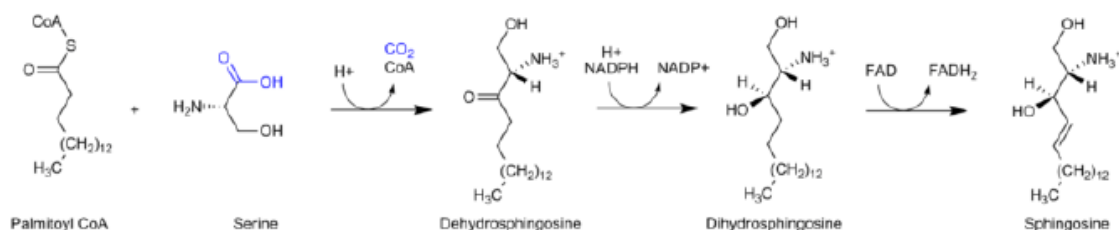


Рис. 14.25. Сфингозин.

Поговорим о том, зачем нам нужны сопряженные диены. Вспомним бурную индустриализацию молодой Советской Республики. Индустриализация характеризуется ростом числа машин, разнообразием машинных механизмов, которые использует человек, как в сельском хозяйстве, так и в промышленности. Для этого нужен металл, топливо и смазка, и уплотнения. Уплотнения нужны для того, чтобы топливо и смазка не вытекали из наших железных механизмов. Они делаются из каучука, а каучук – это природный полимер бутадиена, который содержится в млечном соке гевеи. К сожалению, гевея не произрастала на территории Советского Союза, главным источником гевеи в те времена была Латинская Америка. Трудности транспортировки и нежелание торговать с молодой Советской Республикой привели к тому, что у нас возник дефицит этого сырья. В 30-е годы на одном из съездов была поставлена задача поиска каучука.

Простейшим растением, способным дать млечный сок, является одуванчик, но, к сожалению, концентрация в нем изопреновых систем невелика. Велись поиски аналогичных растений: в высокогорных районах Киргизии были найдены тау-сагыз и кок-сагыз, но они не смогли полностью удовлетворить спрос на каучуконосы. Тогда проблема была решена с другой стороны, предприняли попытки получить синтетический каучук, искусственный или дивиниловый, из доступного сырья этилового спирта на смешанных оксидах.

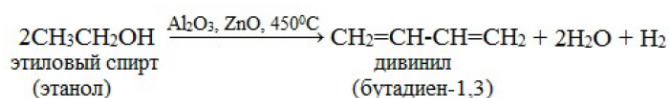
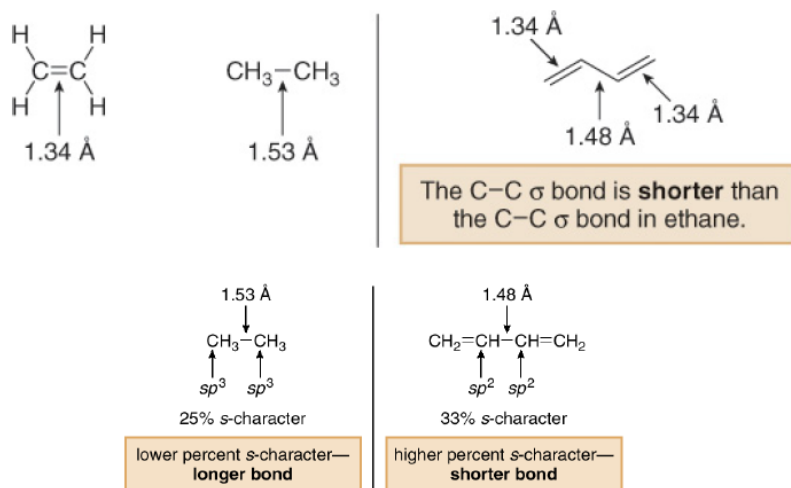


Рис. 14.26. Получение дивинила.

Безусловно, полученный дивинил не является идеальным мономером для дальнейшей полимеризации с целью получения резины, идеальным явился бы диметилбутадиен. Тем не менее, полимеризацией дивинила был получен синтетический каучук, который на долгое время заменил природные источники. Данный диен был получен учеником А.Е. Фаворского, Сергеем Васильевичем Лебедевым.

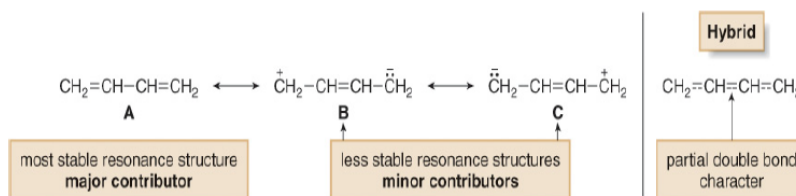
Строение диенов

Классическая длина связи в алканах составляет 1,53 Å, двойной связи в алкенах – 1,34 Å. Два атома углерода, находящиеся в состоянии sp² гибридизации, не могут образовать полноценную σ-связь, поэтому в характере этой связи будет частично присутствовать и характер π-связи. Это можно увидеть, сделав рентгено-структурный анализ и измерив длину связи. Длина связи, которую мы условно считаем σ, оказывается короче, чем в алкане, и составляет 1,48 Å. Это приводит к делокализации электронов в диенах. Мы можем изобразить либо две резонансные структуры, которые указывают на присутствие π-связи, либо резонансный гибрид, который показывает делокализацию π-электронов.



- Based on hybridization, a C_{sp²}-C_{sp²} bond should be shorter than a C_{sp³}-C_{sp³} bond because it is formed from orbitals having a higher percent s-character.

Рис. 14.27. Структура диенов.



The overlap of adjacent p orbitals increases the electron density in the C-C σ bond.

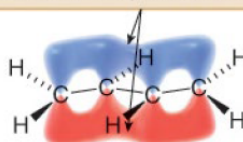


Рис. 14.28. Делокализация электронов в диенах.

Вступая в реакции, диены будут реагировать единой π-электронной системой. Такая делокализация приводит к повышению устойчивости диенов. Если мы возьмем классические несопряженный 1,4-пентадиен и сопряженный 1,3-пентадиен и будем гидрировать их до соответствующих ментанов, мы получим один и тот же продукт, но в первом случае у нас выделится 61 ккал на моль, а втором случае – 54 ккал на моль. Таким образом, выделение энергии в случае сопряженного диена будет ниже, и разность в 7 ккал составляет энергию сопряжения электронной диеновой системы.

Самой простой химической реакцией, в которой мы можем увидеть это сопряжение, является электрофильное присоединение, проводимое при недостатке электрофильного реагента: брома, хлора и соответствующего галогеноводорода. Региоселективность присоединения зависит от условий, в которых мы проводим реакцию. При низких температурах основным является продукт 1,2-присоединения, мы

вспоминаем правило Марковника образования более стабильного карбокатиона. При высоких температурах основным является продукт 1,4-присоединения. Это является еще одним доказательством единой сопряженной π -электронной системы.

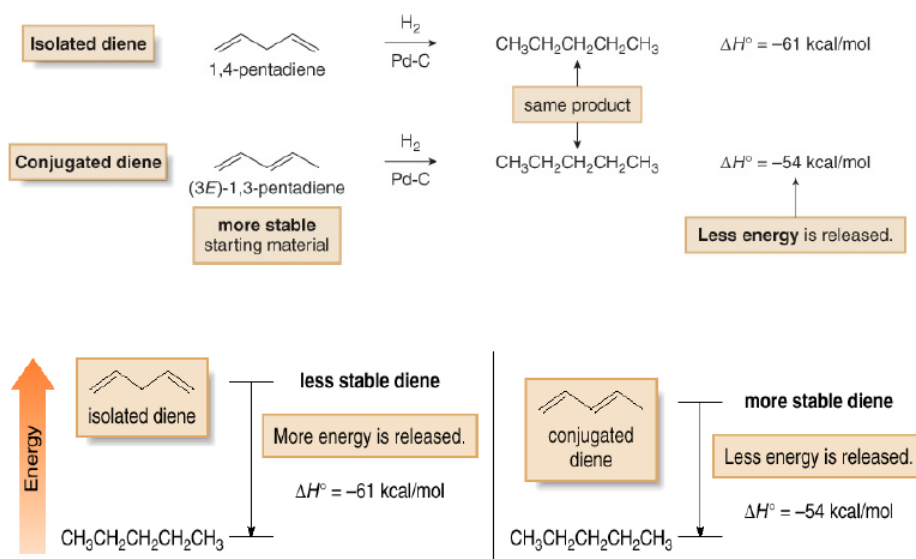


Рис. 14.29. Энергия сопряжения электронной диеновой системы.

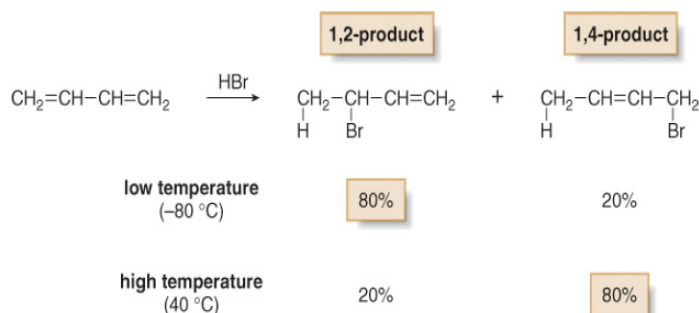


Рис. 14.30. Реакция электрофильного присоединения для диенов.

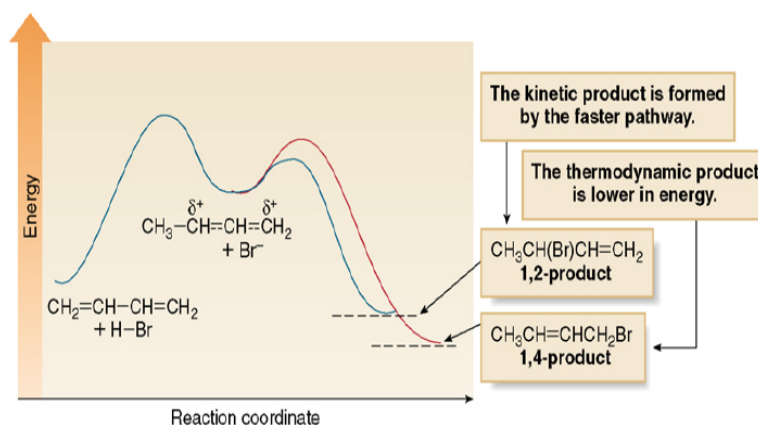


Рис. 14.31. Энергетическая диаграмма реакции электрофильного присоединения для диенов.

На энергетической диаграмме (рис. 14.31) мы видим, что с меньшей энергией активации и быстрее образуется продукт 1,2-присоединения, такой продукт мы будем называть продуктом кинетического контроля реакции. С большей энергией активации, но с меньшей конечной энергией образуется продукт 1,4-присоединения, который будем называть продуктом термодинамического контроля реакции.

Реакция Дильса-Альдера

Отто Дильс был учеником Фишера, вместе с Альдером в середине 30-х гг. они открыли эту реакцию и чуть позднее в середине прошлого века за образование и методологию построения связи С-С получили Нобелевскую премию. Для реакции Дильса-Альдера нам необходим сопряженный диен в цисоидной конформации и диенофил. Диен является источником четырех π -электронов, в то время как диенофил – двух. В роли диенофила может выступать все, что имеет π -связь, например, алкен, алкин, соединение со связью CN, CO (угарный газ), также NN. Мы наблюдаем синхронное образование двух новых σ -связей и одной π -связи.

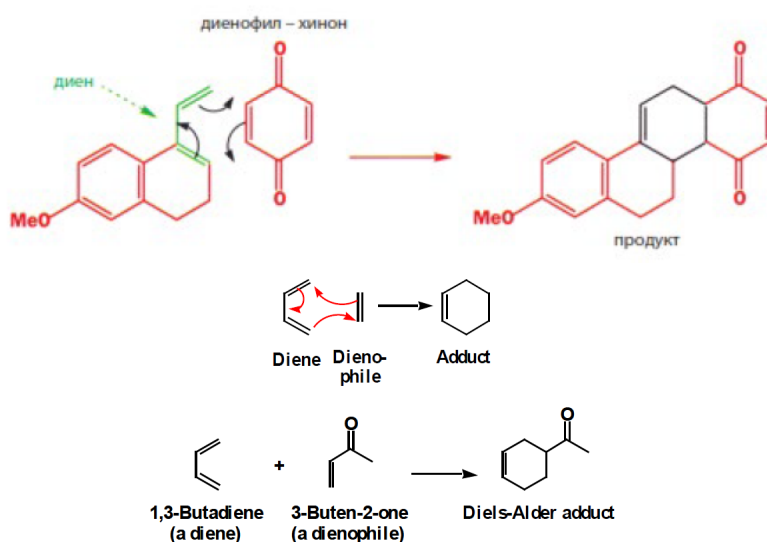


Рис. 14.32. Реакция Дильса-Альдера.

Продуктом реакции Дильса-Альдера всегда будет являться циклогексан или циклогексен и его производные.

Цисоидная конформация диена важна для реакции Дильса-Альдера. Если у нас нет никаких конформационных затруднений, то трансоидная конформация более стабильна, но из-за того, что вокруг формальной σ -связи у нас существует вращение, несмотря на то, что равновесие смещено в пользу транс-продукта, цисоидная конформация присутствует в равновесной смеси, и она вступает в реакции Дильса-Альдера. Некоторые диены существуют исключительно в цис-конформации, например, циклопентадиен. Другие диены существуют исключительно в трансоидной конформации и не могут вступать в реакции Дильса-Альдера, например, метилиден циклогексена.

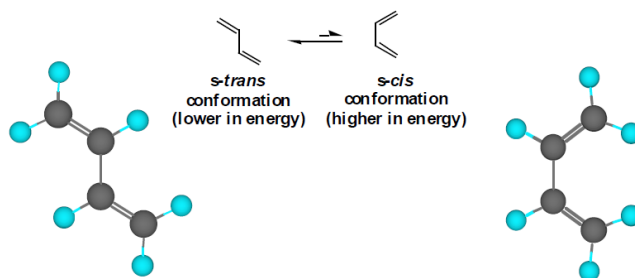


Рис. 14.33. Конформация диена.

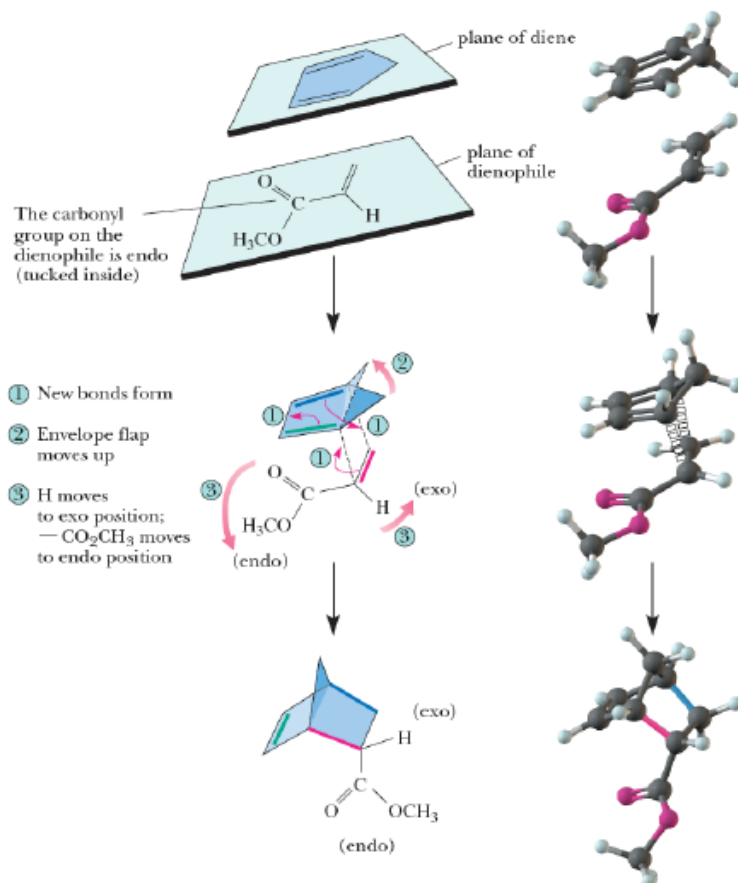


Рис. 14.34. Механизм реакции Дильса-Альдера.

Рассмотрим требования к заместителям в реакции Дильса-Альдера. Реакция с участием бутадиена и этилена протекает при температуре выше 200°C, повышенном давлении в течение достаточно длительного времени в запаянной ампуле.

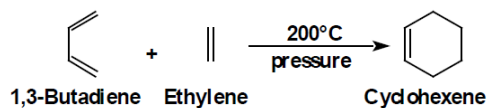


Рис. 14.35. Пример.

Если мы заменим этилен на метилвинилкетон, введя в диенофил электроноакцепторный заместитель, условия протекания реакции станут существенно мягче.

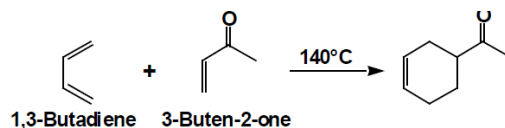


Рис. 14.36. Пример.

При введении в молекулу диена электронно-донорной метильной группы реакция протекает уже практически при комнатной температуре.

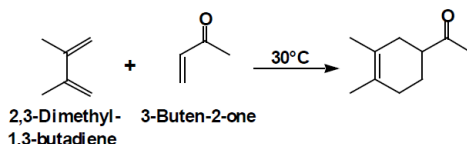


Рис. 14.37. Пример.

Первое правило: для успешного протекания реакции Дильса-Альдера диен должен содержать донорные заместители, в то время как диенофил – электронно-акцепторные заместители. Если мы возьмем достаточно реакционно способный циклопентадиен и нитроэтилен, то реакция Дильса-Альдера протекает за считанные секунды с разогревом реакционной смеси. Если же мы заменим нитроэтилен, который является крайне реакционно способным диенофилом, на алиламин, то данная реакция протекает несколько суток в запаянной ампуле при повышенной температуре.

Возьмем к циклопентадиену, одному из самых реакционно способных диенов в плане реакции Дильса-Альдера, потому что он нацело содержится в цисоидной конформации. Если мы с вами придем в химическую лабораторию, мы практически нигде не увидим бутылки с циклопентадиеном, поскольку он самопроизвольно при комнатной температуре за несколько часов димеризуется, сам с собой вступая в реакцию Дильса-Альдера, при этом одна молекула выступает как диен, а вторая – как диенофил. Продуктом реакции является дидициклопентадиен.

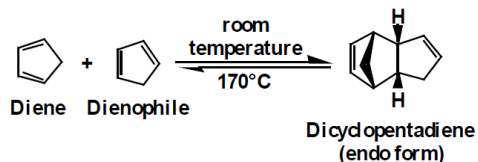


Рис. 14.38. Димеризация циклопентадиена.

Нужно сказать, что реакция Дильса-Альдера обратима, существует и ретро-реакция Дильса-Альдера, которая приводит нас назад к диену и диенофилу, правда, в отличие от прямой реакции она всегда протекает в достаточно жестких условиях.

Когда мы используем циклопентадиен, мы переходим к жестким каркасным структурам. В каркасных структурах заместители могут находиться либо в эндо-положении, когда он смотрит внутрь нашей молекулы, либо в экзо-положении, когда он смотрит вне нашей молекулы. *Второе правило,* которое мы будем использовать, заключается в том, что заместитель предпочитает находиться в эндо-положении.

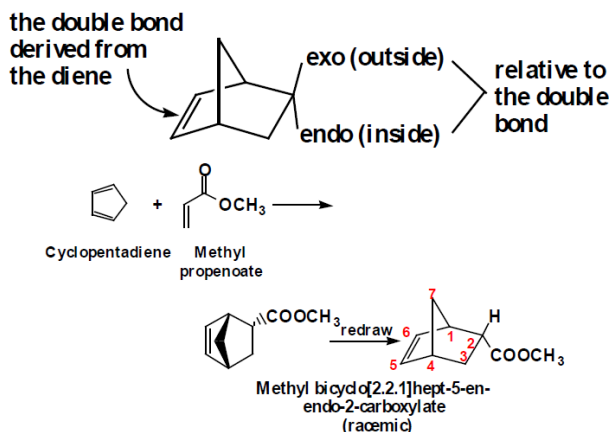


Рис. 14.39. Эндо и экзо-положение заместителя.

Соотношение эндо и экзо-изомеров для всех разное, например, для карбоновой кислоты, либо акриловой кислоты, либо ее эфиров соотношение эндо и экзо-изомеров составляет 95:5, для альдегида и нитрила соотношение уже более скромное 3:1.

Преимущественное образование эндо-продукта можно объяснить взаимодействием электронно-акцепторного заместителя с π -электронной системой диенофила, которая как бы заворачивается внутрь.



Рис. 14.40. Эндо правило.

Следующая закономерность, которую мы наблюдаем, это стереоспецифичность реакции. Поскольку образование двух σ -связей и одной π -связи происходит синхронно, то конфигурация нашего диенофила сохраняется в аддукте. Аддуктом является производная циклогексана, в которой затруднено вращение, поэтому расположение заместителей при π -связи сохраняется.

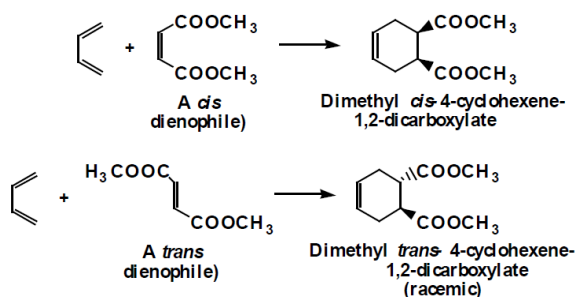


Рис. 14.41. Стереоспецифичность.

В реакции ниже аддукт имеет два атома водорода с одной стороны. В данном случае ангидрид малеиновой кислоты будет находиться с одной стороны, соответственно, атомы водорода, которые находились на концах нашей диеновой

системы, должны находиться с противоположной стороны. Мы наблюдаем сохранение стереохимии исходного диенофила.

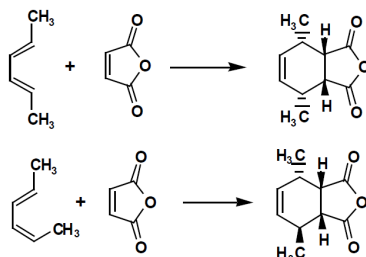


Рис. 14.42. Пример.

Если мы возьмем диметилловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты, либо саму ацетилендикарбоновую кислоту, валентный угол σ гибридного атома, в которой равен 180° , никакой стереохимии мы с вами не увидим. Из двух σ -связей ацетиленовой системы на реакцию Дильса-Альдера расходуется только одна. Полученный аддукт сам по себе является диенофилом, он содержит π -связь с двумя акцепторами и может вступать в реакцию циклоприсоединения или реакцию Дильса-Альдера с еще одним эквивалентом нашего сопряженного диена, который был взят изначально.

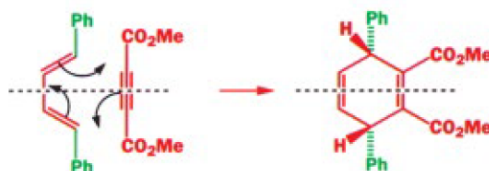


Рис. 14.43. Пример.

Реакция Дильс-Альдера зачастую позволяет подтвердить образование нестабильных диенофилов. Дегидробинзол – крайне нестабильная молекула, которая образуется при очень низких температурах. Она является диенофилом, поэтому если в момент образования мы предложим ей сопряженный диен, то произойдет реакция (4+2)-циклоприсоединения с образованием нового шестичленного цикла.

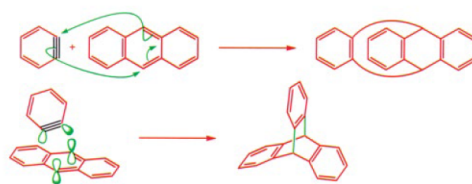


Рис. 14.44. Образование нестабильных диенофилов.

Задача: Мы помним, что результатом реакции Дильса-Альдера всегда является циклогексан, а вернее циклогексен, следовательно, левое кольцо было образовано по реакции Дильса-Альдера. Попробуйте определить исходные соединения. Подсказка: в реакции Дильса-Альдера не обязательно должны участвовать два соединения.

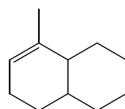


Рис. 14.45. Задача.

Лекция 15. Карбонильные соединения

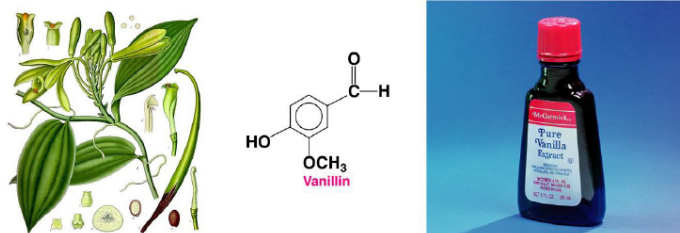


Рис. 15.1. Ванилин.

Наверное, самое известное карбонильное соединение – это ванилин, который выделяют в виде гликозида из соответствующего растения. Ванилин используется как ароматизатор. Ванилин растет в весьма теплых странах, поэтому был предложен способ его синтетического получения. Замена метильной группы в ванилине на этильную чуть ли не на несколько порядков повышает его душистость.

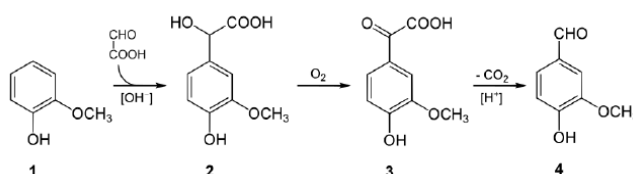


Рис. 15.2. Синтез ванилина.

Другие примеры карбонильных соединений приведены на рис. 15.3. Бутандион – ароматизатор, который используется как заменитель натурального масла.

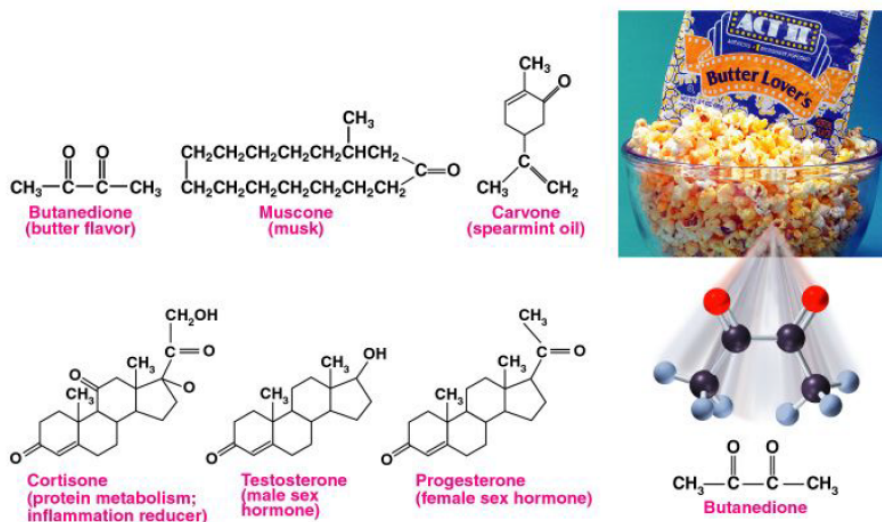


Рис. 15.3. Карбонильные соединения.

Поговорим о строении карбонильной группы: атом углерода, находящийся в sp^2 гибридном состоянии, связан двойной связью с атомом кислорода. Атом кислорода имеет более высокое значение электроотрицательности, поэтому связь будет полярной. Атом углерода в этой связи будет являться электрофильным центром, который склонен к реакциям нуклеофильного присоединения (с уменьшением кратности связи: двойная связь будет превращаться в одинарную).

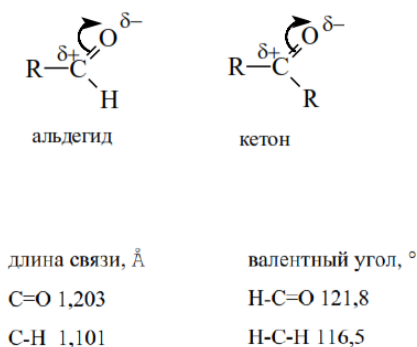


Рис. 15.4. Структура карбонильных соединений.

Если хотя бы один атом водорода присоединен к карбонильному атому углерода, такое соединение мы называем альдегидом. Если же водорода нет, а есть два радикала, соединение называется кетоном.

Table 15.1 Comparison of Physical Properties of Some Selected Compounds		
Compound	Boiling Point (°C)	Solubility in Water
Methanal (formaldehyde)	-21	Very soluble
Ethanal (acetaldehyde)	21	Very soluble
Propanal (propionaldehyde)	49	Soluble
Propanone (acetone)	56	Soluble
Butanal (butyraldehyde)	75	Soluble
Butanone	80	Soluble
Pentanal	103	Slightly soluble
2-Pentanone	102	Slightly soluble
3-Pentanone	102	Slightly soluble
Hexanal	129	Not soluble
2-Hexanone	127	Not soluble
3-Hexanone	124	Not soluble
Acetophenone	202	Not soluble

Рис.15.5. Физические свойства карбонильных соединений.

Температура кипения этанала равна 21°C, этанола - +78°C, этана - -90°C. Такой всплеск у этанола связан с наличием водородных связей, в альдегидах водородные связи существенно менее активны. С ростом гидрофобного хвоста падает растворимость в воде.

Получение карбонильных соединений

- Окисление спиртов
- Озонолиз алкенов
- Восстановление производных карбоновых кислот

Саму карбоновую кислоту нельзя восстановить в альдегид, можно восстановить только спирт, и для получения альдегидов мы будем использовать производные карбоновых кислот, в том числе сложные эфиры.

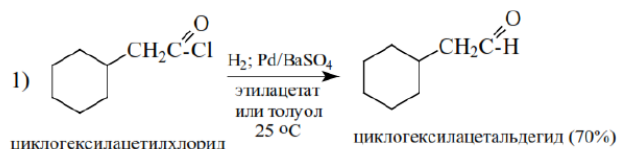


Рис. 15.6. Восстановление производных карбоновых кислот.

- Гидробарирование терминальных алкинов
- Реакция Кучерова
- Реакция Фриделя-Крафтса: взаимодействие бензола с хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии хлорида алюминия, после этого обязательно должна быть проведена обработка кислотой. Реакция приводит к образованию ароматического кетона.

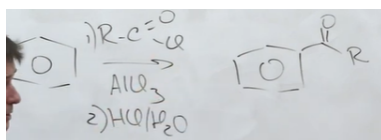


Рис. 15.7. Реакция Фриделя-Крафтса.

К сожалению, эта реакция применима не для всех условий. Если радикал содержит третичный атом углерода, то катион ацилия выбросит молекулу угарного газа и сделается третичным катионом. Для этих ситуаций используется реакция ацилирования металлорганических соединений.

- Ацилирование металлорганических соединений

Мы используем реактив Грильяра, хлорангидрид и CdI_2 , происходит переметаллирование, образование кадмий-органики, которая уже реагирует с хлорангидридом. Если не будет йодида кадмия, то реакция пойдет дальше и не остановится на стадии кетона.

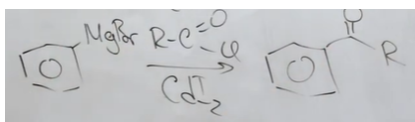


Рис.15.8. Ацилирование металлорганических соединений.

- Гидроформилирование алкенов (в промышленности)

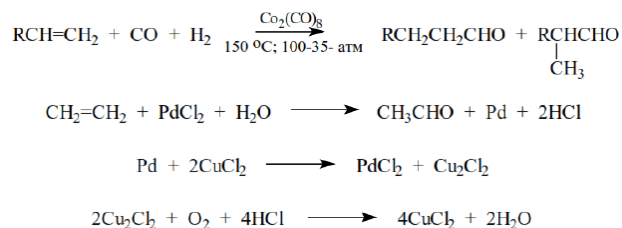


Рис. 15.9. Гидроформилирование алкенов.

- Пиролиз карбоксилатов щелочноземельных металлов или двухвалентного железа – нагревание до высокой температуры в отсутствие окислителя.

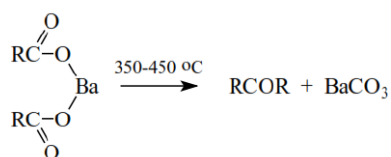


Рис. 15.10. Пиролиз.

Реакционная способность

Атом кислорода карбонильной группы имеет более высокое значение электроотрицательности, чем атомом углерода, который является электрофильным центром, к нему и направляется наш нуклеофил. Учитывая геометрию sp^2 гибридного атома углерода, атака нуклеофила равновероятна с двух сторон. При условии, что R и R' разные, мы имеем асимметрический центр, то есть атом углерода с четырьмя разными заместителями в sp^3 гибридизации. У нас нет предпочтений для одного или другого антипода, нет хиральных субстратов и реагентов, поэтому мы получаем рацемат.

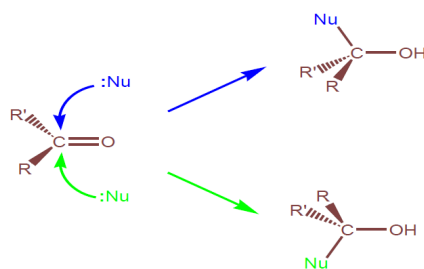


Рис. 15.11. Реакция нуклеофильного присоединения.

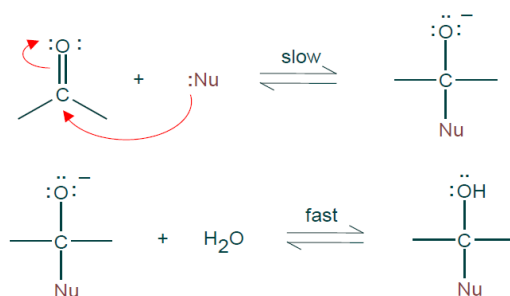


Рис. 15.12. Механизм нуклеофильного присоединения.

Первая стадия – атака нуклеофила. Нуклеофилы бывают заряженные (OH^- , SH^- , NH^-) и незаряженные (вода, аммиак, амины). Атакуя карбонильный центр, нуклеофил вызывает смещение электронной плотности к атому кислорода, это медленная стадия, она определяет скорость всего процесса. Пара электронов π -связи превращается в минус, который мы должны запротонировать. Протон может быть взят либо из растворителя, либо из нуклеофила. При одном и том же нуклеофиле скорость реакции будет определяться заместителями. Для ускорения реакции заместители должны повысить электрофильность атома углерода. Пусть при прочих равных условиях у нас есть ацетон и пропаналь: более реакционно способным в реакции нуклеофильного присоединения к карбонильной группе будет пропаналь, поскольку ацетон содержит две донорные группы, которые понижают электрофильность, а пропаналь содержит только одну. Если же в реакции все-таки присутствует кетон, то мы можем поднять его электрофильность, добавив кислоту. Кислота увидит одну из пар электронов на атоме кислорода и образует с ним химическую связь. Тем самым, рядом с карбонильным центром мы имеем кислород с плюсом. Можем написать соответствующую резонансную структуру.

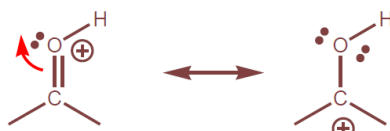


Рис. 15.13. Резонансная структура.

После протонирования нуклеофил уже более охотно атакует электрофильный центр. Реакции обратимы, но не всегда, это зависит от используемого нуклеофила.

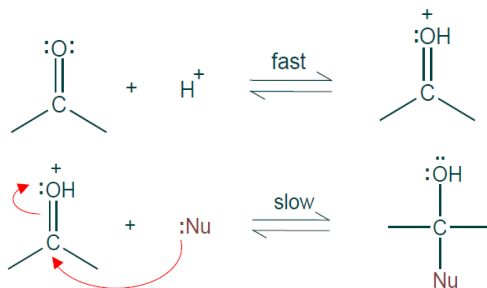


Рис. 15.14. Присоединение нуклеофила.

В результате присоединения нуклеофила образуется тетраэдрический sp^3 гибридный атом углерода. Однако если мы возьмем ту же самую приправу, которую мы использовали, и добавим ее к продукту, то плохая уходящая OH -группа превратится в хорошую уходящую – воду, поэтому наша реакция не всегда сможет остановиться на тетраэдрическом атоме углерода. Если в качестве нуклеофилов мы используем кислород (спирт, вода), серу (тиолы, бисульфит натрия) или углерод (реактивы Гриньяра, литий-органика), то, как правило, мы можем остановиться на тетраэдрическом атоме углерода.

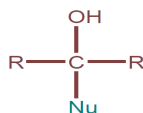


Рис.15.15. Тетраэдрический атом углерода.

Но если мы вводим сильный нуклеофил, например, атом азота или фосфора, то остановиться на этой стадии будет проблематично. Азот будет вызывать внутримолекулярное нуклеофильное замещение, то есть отщепление молекулы воды и образование кратной связи.

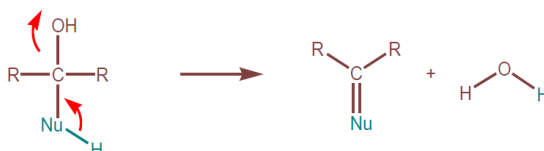


Рис. 15.16. Стадия отщепления.

Самый простой пример для объяснения реакционной способности карбонильной группы – присоединение цианид иона (цианид калия или натрия). Происходит атака нуклеофила с последующим протонированием, образуящегося алкоголята.

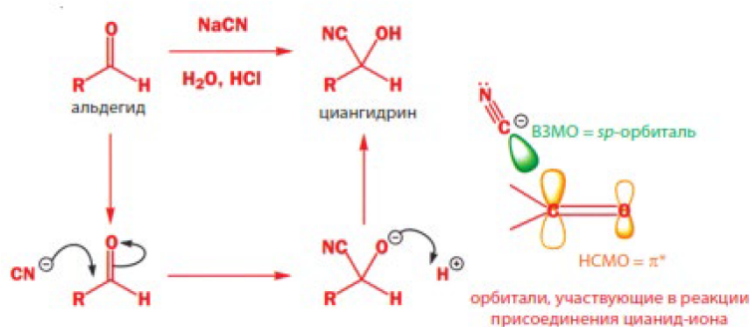


Рис.15.17. Присоединение цианида.

Редко кто использует HCN, чаще цианид натрия, хотя работа с цианидом натрия традиционно вселяет ужас. Цианид препятствует транспорту кислорода, как угарный газ, который блокирует гемоглобин, лишая его основной из функций. Поэтому нужно использовать не ионный цианид, а ковалентный, триметилселил цианид, работа с ним уже существенно безопаснее. По химическим свойствам триметилселильный фрагмент является полным синонимом протона, но крупного. Для того чтобы разрушить достаточно устойчивую связь кислорода с кремнием, мы используем фтор.

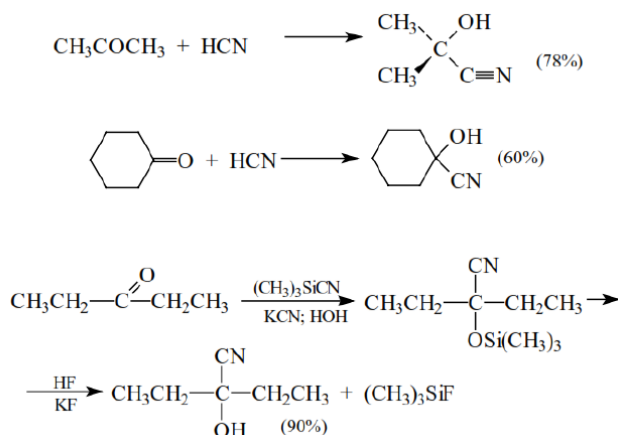


Рис. 15.18. Примеры.

В результате реакции мы получаем циангидрин. Цианид ион является не очень хорошей уходящей группой, но если мы возьмем основание, оно депротонирует наш циангидрин, образуя алколят ион. Алколят ион будет замещать циано-группу и выпускать цианид ион.

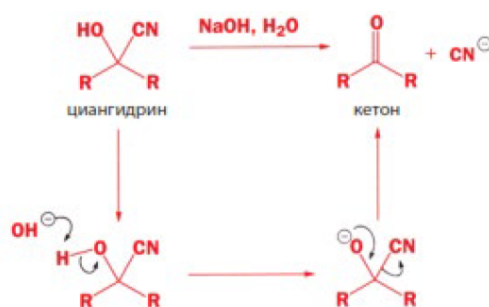


Рис. 15.19. Образование цианид иона.

В абрикосах, клубнях маниока содержится глюкозид, который от времени под действием фермента гидролизует, давая нам циангидрин, а циангидрин может в обратной реакции дать нам цианид ион. Косточки абрикоса из различных компотов лучше не употреблять, потому что они содержат цианид ионы.

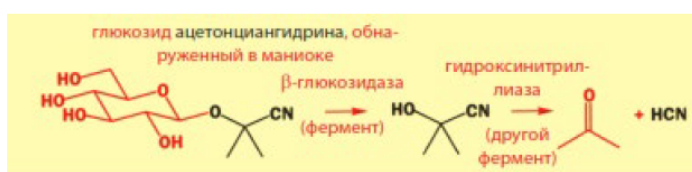


Рис.15.20. Цианид ион в природе.

Константы равновесия бензальдегида и метилэтилкетона отличаются на порядок, что свидетельствует о более высокой реакционной способности бензальдегида.

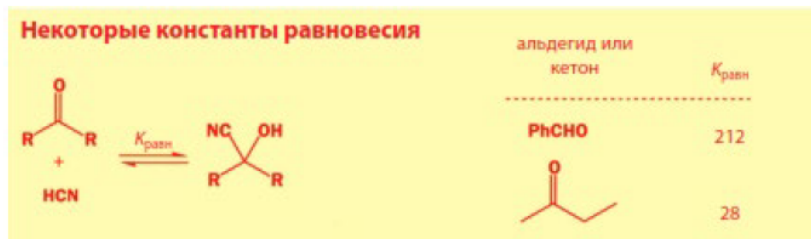


Рис.15.21. Некоторые константы равновесия.

Ранее мы представляли будто атака нуклеофилом происходит под прямым углом. На самом деле, есть траектория Бюрги-Дуница, которая учитывает атаку под прямым углом, при которой будет наиболее эффективное перекрывание орбиталей, и атаку под тупым углом, вызванную наличием π -связи.



Атака нуклеофила по карбонильной группе происходит со стороны, противоположной наиболее объёмному заместителю при хиральном атоме углерода, по отношению к карбонильной группе. Соответственно, могут реализоваться два варианта атаки, более выгодным из которых является тот, где нуклеофил подходит к субстрату со стороны наименее объёмного заместителя.

Рис.15.22. Траектория Бюрги-Дуница.

Присоединение цианида хорошо тем, что образуется C-C связь. Циано-группа, как правило, является предшественником карбоксильной группы, амидной группы, аминного фрагмента.

Можно присоединить также гидрид ион, ковалентную связь металл-Н (AlH и $NaBH_4$). NaH , являющийся источником ионного гидрида, никогда не используется. Бор является более мягким реагентом, потому что орбитали бора меньше, чем у алюминия, и перекрывание более эффективное, более высокая ковалентность связи. Боргидрид натрия хорош тем, что он позволяет работать не только в спиртовых средах, но и в воде.

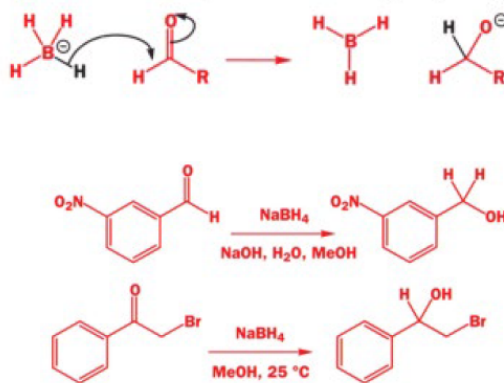


Рис. 15.23. Присоединение гидрид иона.

Рассмотрим нуклеофильное присоединение воды. Карбонильная группа нашего альдегида в углеродном спектре находится в районе 200 м.д. в зависимости от заместителей. Формальдегид, который является газом, растворяем в воде и направляем в спектрометр. В спектре мы видим единственный сигнал в районе 80 м.д. – это явно не карбонильная группа, а атом углерода, связанный с двумя акцепторами. В результате нуклеофильного присоединения воды к карбонильной группе мы получили геминальный диол. Геминальные диолы неустойчивы и тут же переходят, отщепляя воду, в соответствующие карбонильные соединения. Но в данном случае мы наблюдаем устойчивый геминальный диол. Устойчивость зависит от заместителей: донорные заместители смещают равновесие в диольную форму, а акцепторные – в карбонильную.

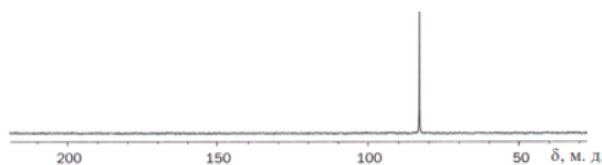


Рис. 6.1. Спектр ЯМР ^{13}C водного раствора формальдегида.

Произошло присоединение воды по карбонильной группе с образованием соединения, известного как 1,1-диол.

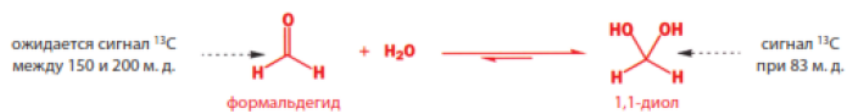


Рис.15.24. Присоединение воды.

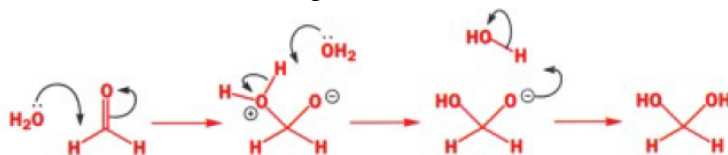


Рис. 15.25. Механизм.

Посмотрим на значения нескольких констант равновесия этого процесса. Возьмем за эталон уксусный альдегид, в этом случае константа равновесия равна единице, то есть скорость прямой реакции равна скорости обратной реакции. Заменяем атом водорода на метильную группу, тогда равновесие на три порядка сместится в сторону исходных веществ, то есть донорные группы смещают нас в сторону образования карбонильного соединения. Если мы уберем метильную группу и от уксусного альдегида перейдем к формальдегиду, то равновесие также сместится на три порядка, но в сторону диольного продукта. Например, константа равновесия гексафторацетона на 6 порядков превосходит таковую для уксусного альдегида. Хлораль гидрат очень давно использовался в медицинской практике как снотворное, успокоительное средство.

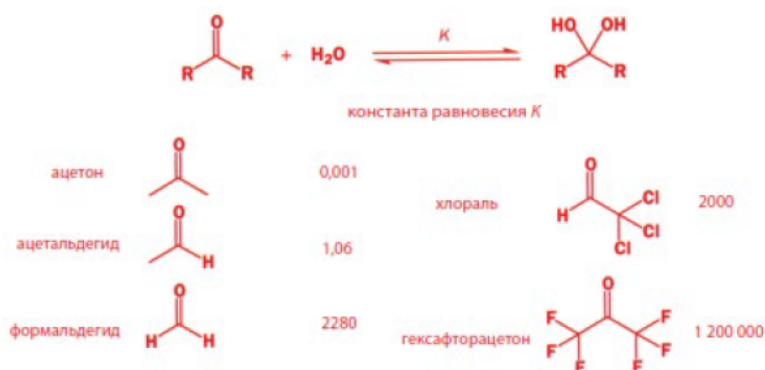


Рис.15.26. Константы равновесия для реакции присоединения воды.

Кислородсодержащие аналоги воды – это спирты. Нуклеофильность спиртов немного выше из-за донорных групп, поэтому спирты могут присоединяться к карбонильной группе, давая полуацетали. Механизм присоединения аналогичный.

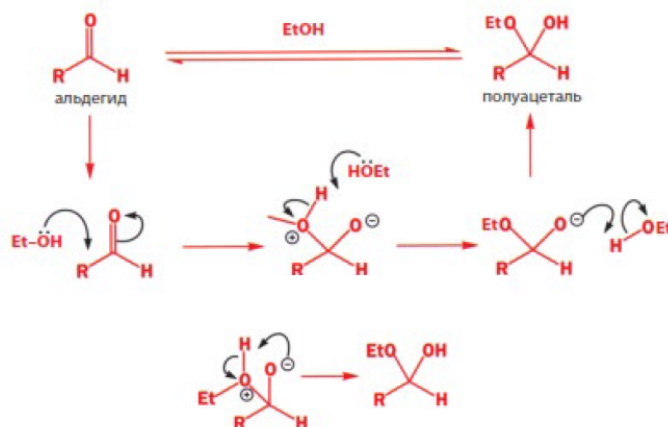


Рис.15.27. Присоединение спиртов.

Если есть полуацеталь, значит, должен быть и полный ацеталь. Ацеталь – это уже продукт не только карбонильной химии, а реакции S_N1 .

В теме углеводов мы плотно столкнемся с циклическими полуацетальными формами. Если в молекуле присутствует карбонильная группа и на дальнем конце гидроксильная группа, и если расстояние между ними составляет как минимум три атома углерода, то

равновесие смещено в сторону образования циклического полуацетала. Циклическая форма энергетически более выгодна.

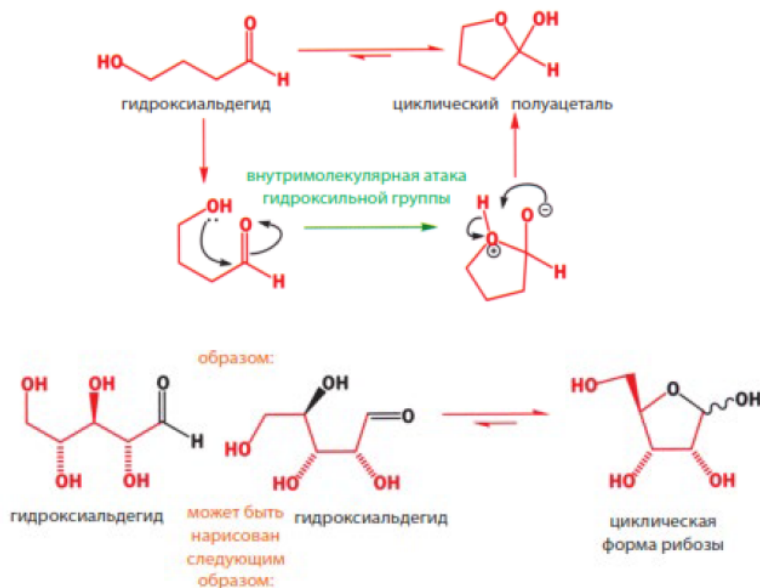


Рис.15.28. Циклические полуацетали.

Карбонильная группа плохо реагирует с незаряженными нуклеофилами, поэтому необходим катализ кислотами, протонными или кислотами Льюиса. Реакция не остановится на получении полуацетала. В реакционной смеси присутствует протон, и если он придет на атом кислорода ОН-группы, то из плохой уходящей группы получится хорошая уходящая группа – вода. При отщеплении воды образуется карбокатион, который тут же будет реагировать с еще одной молекулой спирта.

Если мы хотим получить полуацеталь, то нельзя ничего добавлять. Либо можно использовать основной катализ, добавляя основание, которое депротонирует спирт и повысит его нуклеофильную привлекательность. Полуацетали интересны нам разве что в химии углеводов. Практически всегда нам будут интересны ацетали. Мы уже знакомы с ацеталими на примере тетрагидропиранильной защиты.

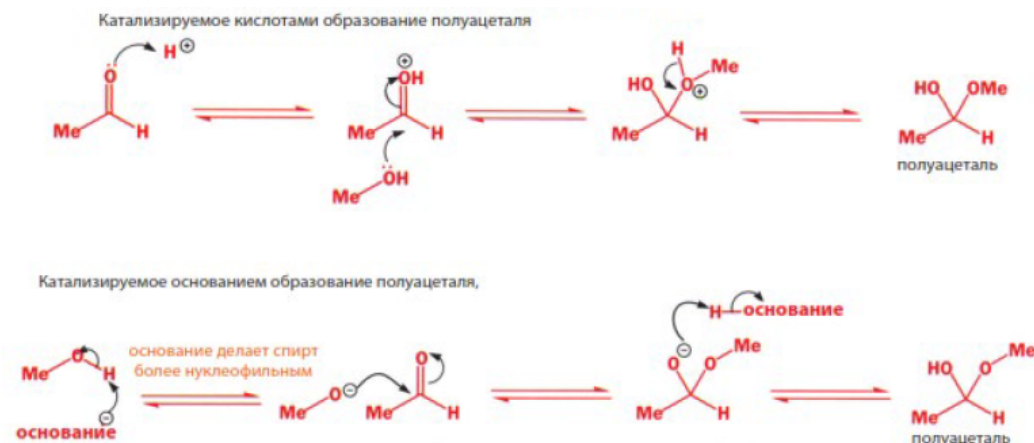


Рис.15.29. Катализируемое кислотами и основаниями образование полуацеталей.



Рис.15.30. Катализируемое кислотами и основаниями разложение полуацеталей.

Ацетали образуются только в присутствии кислот.

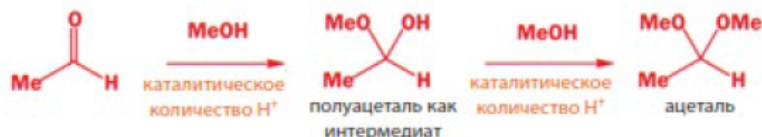


Рис. 15.31. Получение ацетала.

Рассмотрим механизм реакции после образования полуацетала. Все стадии обратимы. Сначала происходит протонирование атома кислорода гидроксильного фрагмента, затем образование хорошей уходящей группы и стабилизация карбокатиона, к которому тут же присоединится еще одна молекула спирта, и после депротонирования растворителем мы получим ацеталь. Ацеталь больше всего на свете боится кислой воды, поэтому в данной реакции мы фактически забираем воду и проводим азиотропную отгонку воды. Для этого мы используем толуолксилбензол – растворитель, который образует азиотроп с водой.



Рис. 15.32. Механизм.

Необязательно азиотропно отгонять воду, можно использовать молекулярные сита.

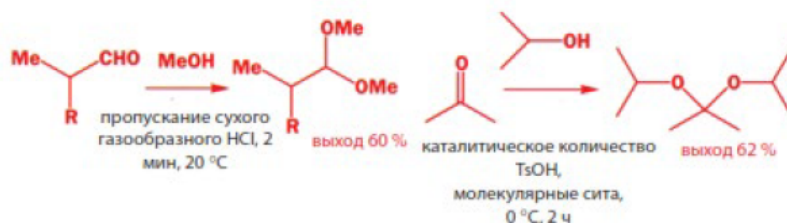


Рис. 15.33. Использование молекулярных сит.

С точки зрения химии ацеталь является простым эфиром. Простые эфиры достаточно инертны к нуклеофилам, единственная реакция, которую мы для них знаем – кислотное расщепление иодоводородной кислотой при 140°C. Но ацетали существенно более способны к гидролизу. Например, если мы прокипятим ацеталь в 3% соляной кислоте, то произойдет его разрушение до исходного карбонильного соединения и соответствующего спирта. Мы также можем использовать 20% серную кислоту.

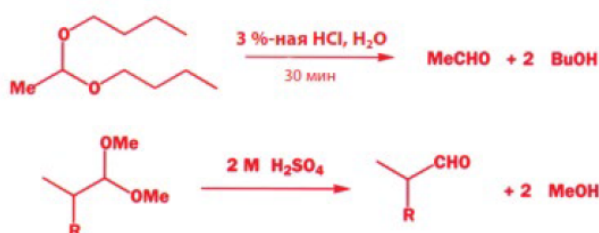


Рис. 15.34. Гидролиз ацеталей.

В синтетической практике чаще всего используются циклические ацетали, которые получают из многоатомных спиртов (этиленгликоль). Мы используем этиленгликоль, *TsOH* как кислоту и ксилотолуолбензол для азиотропной отгонки воды, в результате получается гетероцикл 1,3-диоксалан. Данная реакция обратима, значит, мы можем использовать ее как защитную группу. Таким образом, мы лишаем наше карбонильное соединение способности вступать в реакции нуклеофильного присоединения. Двухатомные спирты, как правило, являются защитными группами для карбонильных соединений.

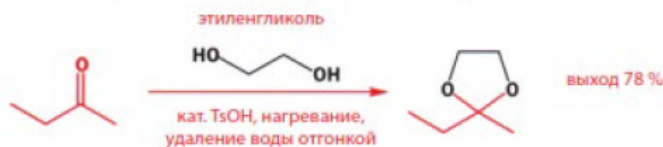


Рис. 15.35. Получение циклического ацетала.

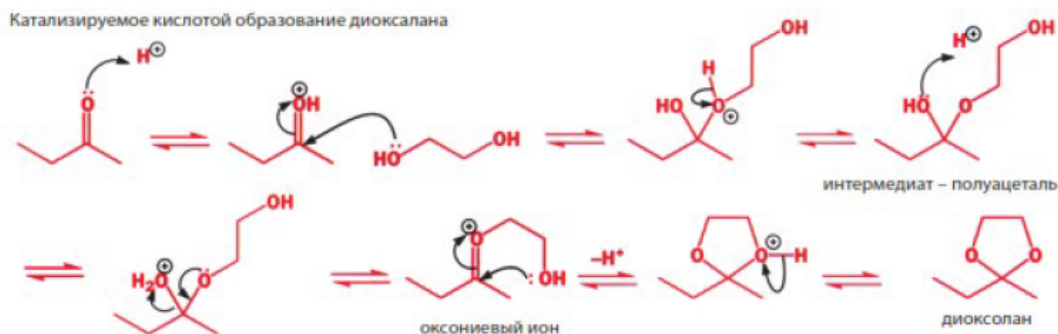


Рис.15.36. Механизм.

Мы уже сталкивались с защитными группами в спиртах. Спирт мешал нам своей кислотностью, и мы лишали его кислотности, делая селиловые производные. Теперь мы будем лишать наши соединения карбонильной активности. Получим из бромкетона реактив Гриньяра, либо нуклеофильно заменим бром на цианидный фрагмент. Если при постановке защитной группы мы производили азитропную отгонку воды, то при удалении нам, наоборот, нужен большой избыток кислой воды при нагревании.

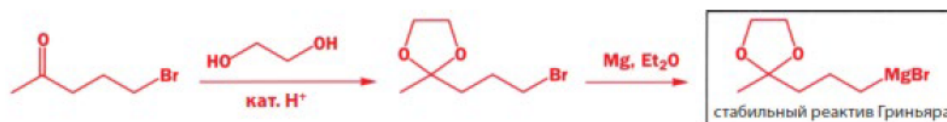


Рис. 15.37. Получение реактива Гриньяра.

Ближайшим аналогом кислорода в группе является сера. Она более нуклеофильна. Соответственно, можно использовать и тиоацетали. Для их получения мы используем соответствующие дитиолы и кислоты Льюиса.

Проводить подобные реакции с кетонами интересно только в одном случае, если мы хотим восстановить нашу карбонильную группу в CH_2 фрагмент. Мы получаем тиоацеталь и гидрируем его на катализаторе. Такой процесс используется в нефтехимии и называется гидроочисткой нефти от непредельных соединений, которые обладают меньшей калорийностью, и от серных соединений.

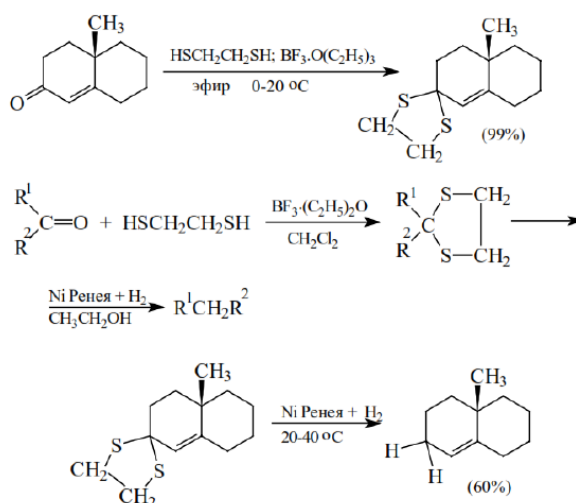


Рис. 15.38. Примеры.

1,3-дитиан – циклогексан, у которого метиленовые фрагменты в положениях 1 и 3 замещены на атом серы. Мы готовим дитиан из соответствующего 1,3-пропандитиола и эфира формальдегида.

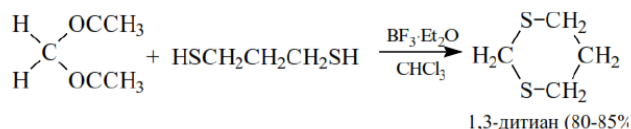


Рис. 15.39. Получение 1,3-дитиана.

Дитиан обладает следующими необычными свойствами. Метиленовый фрагмент между двух атомов серы обладает достаточно высокой СН-кислотностью. Мы берем бутиллитий, депротонируем дитиан и получаем соответствующее литиевое производное дитиана. Мы переключили полярность углерода, он был электрофилом в карбонильном соединении, а стал нуклеофилом. Если мы возьмем хороший субстрат для S_N2 замещения (первичный или вторичный галогенид, тозилат и т.д.), то наш нуклеофил замещает уходящую группу, и мы образуется связь С-С. После чего, удаляя серу с помощью ртути или кадмия, мы фактически нарастили наш формальдегид связью С-С.

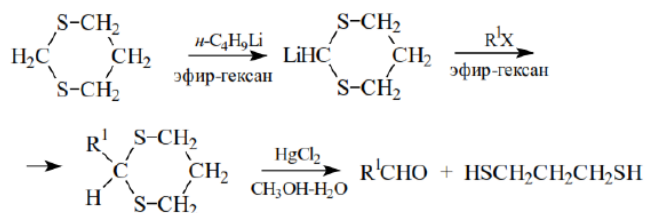
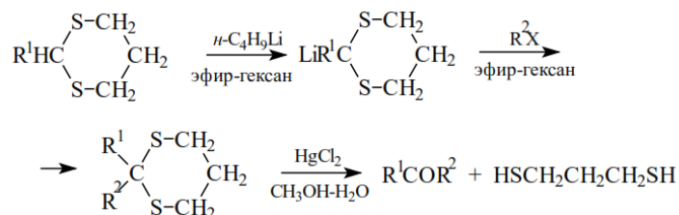


Рис. 15.40. 1,3-дитиан в органическом синтезе.

Такая высокая СН-кислотность объясняется тем, что у серы есть пустые орбитали, на которые мы можем делокализовать отрицательный заряд.



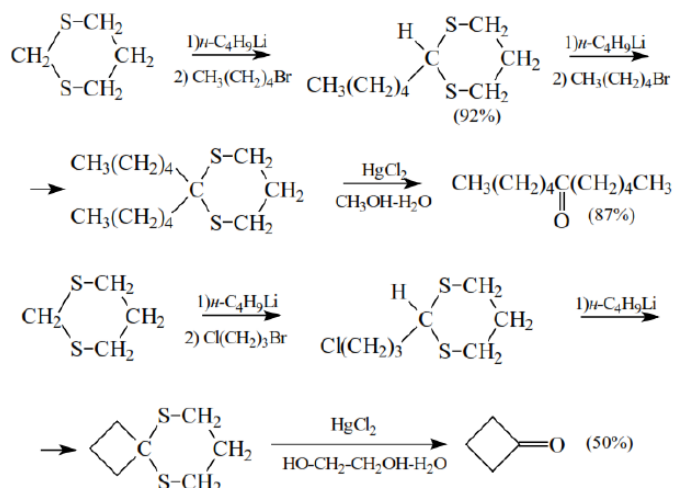


Рис. 15.41. Получение кетонов.

Раньше использовалось такое мышьяк содержащее боевое отравляющее вещество как люизит, для которого нужен был антидот. Классическим антидотом является дитиол, который образует достаточно устойчивую связь с мышьяком. Есть также унитиол – желтый порошок, который очень активно используется в качестве антидота при отравлении катионами тяжелых металлов (ртутью, кадмием, медью и т.д.) за счет образования прочных ковалентных связей и, соответственно, вывода этого металла.

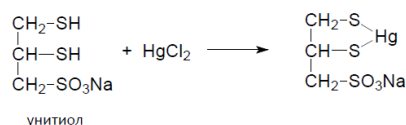


Рис.15.42. Тиолы, антидоты.

Унитиол нашел вторую жизнь как соединение, связывающее токсичную карбонильную группу, необратимо образуя в нашем организме. Но тиольный удар нужно нанести заранее, и на такие тиолы очень часто встречается аллергия.

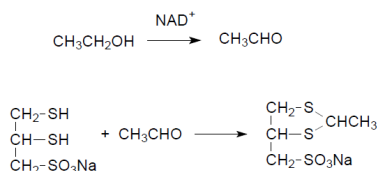


Рис.15.43. Унитиол.

Лекция 16. Карбонильные соединения. Продолжение

Перейдем к нуклеофильному присоединению различных металлоорганических соединений. Виктор Гриньяр под руководством своего наставника Барбье попробовал получить металлоорганическое соединение и, присоединив его как сильный С-нуклеофил к карбонильной группе, фактически, восстановил карбонильное соединение в соответствующий третичный, вторичный или в случае формальдегида первичный спирт. Сам же Барбье наблюдал эту реакцию, но не до конца разобрался в ней и оставил своему ученику. Ранее тоже были известны подобные реакции, начиная от Бутлерова еще за 35 лет до Гриньяра.

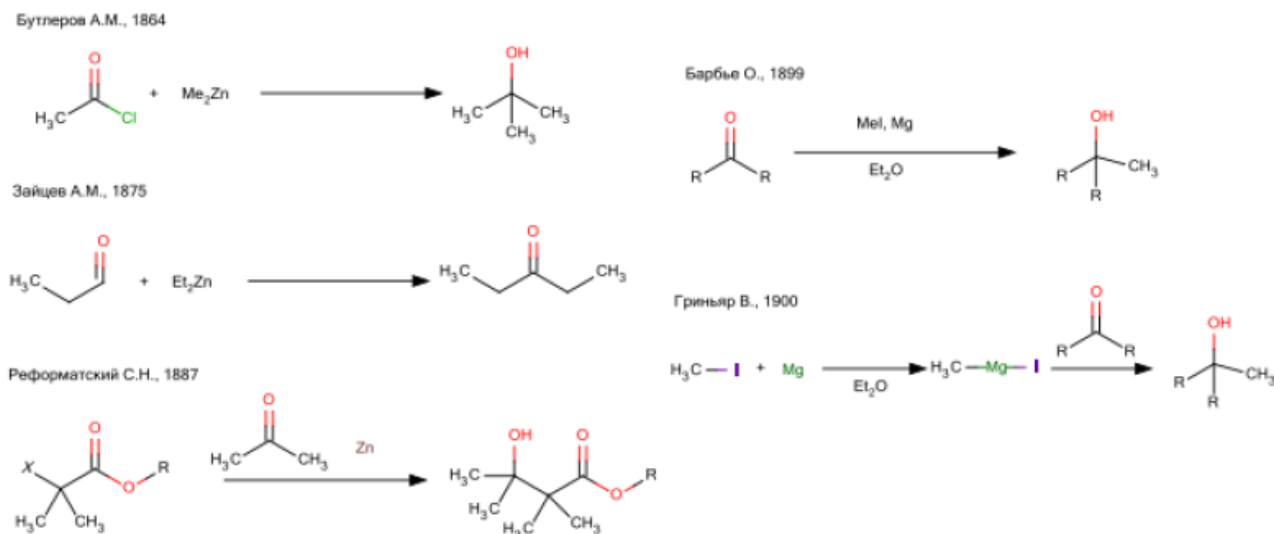


Рис.16.1. Реакции присоединения металлоганических соединений.

Данное взаимодействие интересно тем, что приводит нас к образованию С-С связи. Виктор Гриньяр (вместе с Сабатье) был одним из первых, кто получил Нобелевскую премию за методологию построения С-С связи.

Мы главным образом будем говорить о присоединении к карбонильным соединениям пниктогенов, элементов пятой группы. Присоединение некоторых нуклеофилов (С,О,S) заканчивается на стадии тетраэдрического продукта, sp^3 гибридного атома углерода, а присоединение азота и фосфора продолжается, и следует внутримолекулярное элиминирование.

Рассмотрим присоединение азотсодержащих нуклеофилов. Для активации карбонильного фрагмента в реакции используется кислота, незаряженные нуклеофилы, как правило, сами не очень хорошо взаимодействуют с неактивированной карбонильной группой.

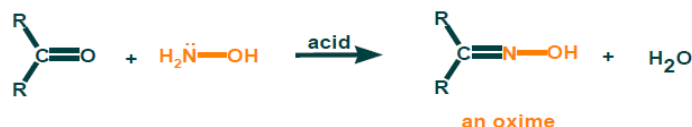


Рис.16.2. Присоединение азотсодержащих нуклеофилов.

Оксим можно достаточно легко отличить от карбонильной группы (ИК 1400 см⁻¹). Если восстановить оксим, то получится аминокислота аланин.

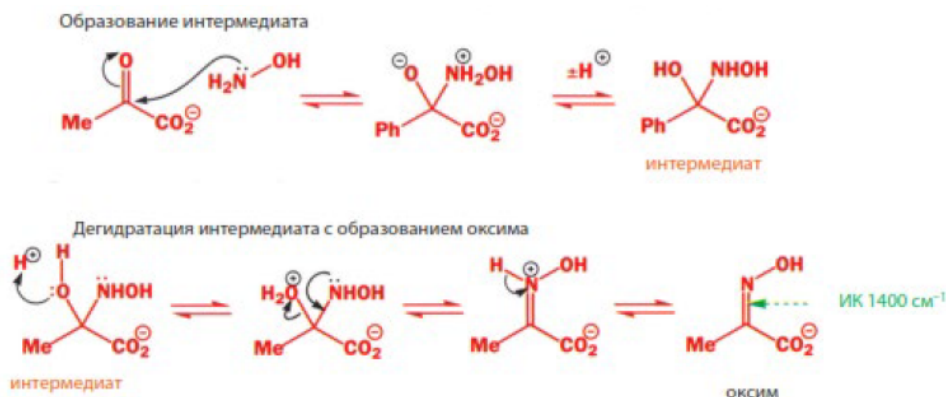


Рис. 16.3. Механизм.

Мы должны запомнить, что присоединение азотсодержащих нуклеофилов всегда приводит к стадии отщепления. Вновь образующийся sp² гибридный атом углерода похож на исходный кетон, с той лишь разницей, что атом кислорода с большим значением электроотрицательности теперь заменен на азот. Двойная связь C=N будет также склонна к нуклеофильному присоединению. Мы получили скрытую форму карбонильного соединения.

Уго Шифф предложил, так называемое, основание Шиффа. Он также предложил способ качественного определения альдегидов: реактив Шиффа приобретает розово-красное окрашивание в присутствии альдегидов. Он известен как один из основателей главного итальянского химического журнала, сооснователем был Станислао Канниццаро.

Поговорим о том, что же такое основание Шиффа, и как они получают. Мы используем первичный амин, либо аммиак или хлорид аммония, и в кислой среде образуется имин. Механизм ничем не отличается от получения оксимов.

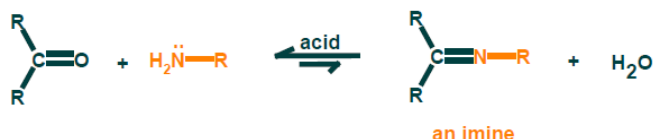


Рис. 16.4. Получение ими́на.

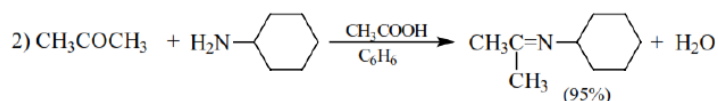
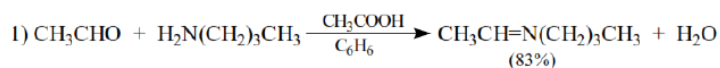
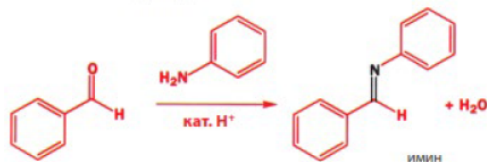


Рис. 16.5. Примеры.

Имины очень плохо растворяются в воде и выпадают в осадок. Обратите внимание, что реакция обратима. С одной стороны, это можно трактовать как снижение карбонильной активности, но не полное лишение карбонильных свойств. С другой стороны, имины являются важными предшественниками в синтезе аминов.

Мы имеем очень узкий интервал условий получения иминов. Если мы переборщим с кислым катализом, мы запротонируем нашу аминогруппу, и скорость реакции существенно упадет. Наилучший интервал для проведения данной реакции – от 3 до 4 значений pH. Если мы переходим к более высоким значениям pH, то лишаем себя катализа карбонильной группы, повышения ее электрофильности, и реакция также замедляется.

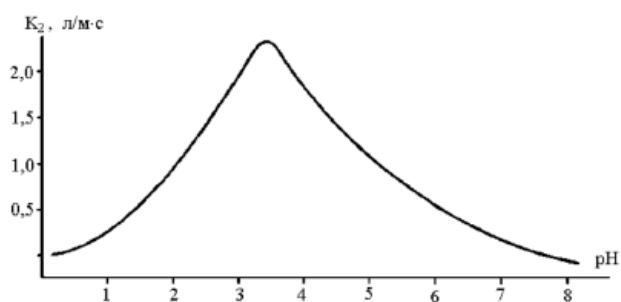
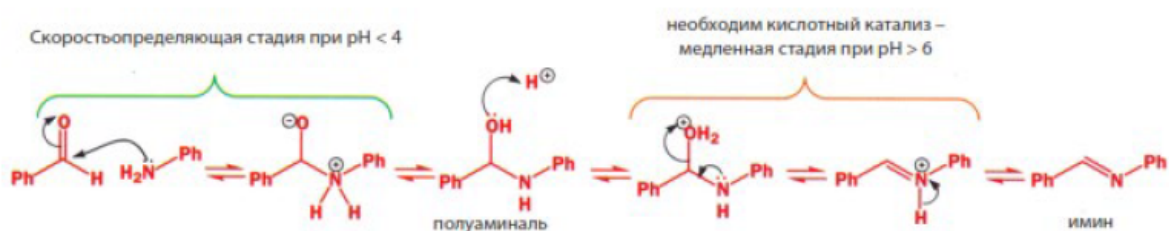


Рис. 16.6. Условия получения ими́на.

Но зачастую для многих иминов кислотный катализ оказывается не нужным, особенно если мы берем достаточно активное карбонильное соединение, такое как бензальдегид. Реакция получения иминов напоминает реакцию получения полуацеталей и ацеталей, для нее также характерна обратимость. Имины очень легко подвергаются гидролизу. Самый известный пример гидролиза иминов – присоединение реактивов Гриньяра к кратной CN-связи. Атом углерода, безусловно, электрофилен, присоединение к одной из связей дает нам иминьевую соль, которая после подкисления водной соляной кислотой дает нам имин. А имин в присутствии кислой воды неустойчив и дает карбонильное соединение.



Рис. 16.7. Механизм.

Реакция обратима, ее направление зависит от избытка или недостатка реагентов и от среды. Как правило, имины в воде не растворяются, если же мы будем кипятить имин с водной соляной кислотой, то он даст нам соответствующее карбонильное соединение.

Образование иминов мы можем наблюдать в природе. Рассмотрим реакцию образования фермент-субстратного комплекса, основанную на нуклеофильном присоединении аминогруппы фермента к карбонильной группе субстрата.

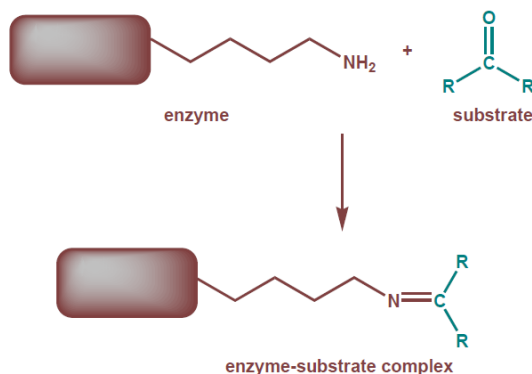


Рис. 16.8. Образование фермент-субстратного комплекса.

С такими реакциями вы сталкивались в практикуме в задаче хроматографического разделения гидразонов. Гидразоны – те же самые основания Шиффа, но полученные не из первичного амина, а из соответствующего арилгидразина. В практикуме использовался 2,4-динитрофенилгидразин, чтобы придать окраску. Гидразин в нашем случае содержит две амино-группы, но повышенной нуклеофильностью отличается группа, несвязанная с ароматическим кольцом. В кислой среде, как правило, используется капля концентрированной серной кислоты, в спирте происходит стадия присоединения, перенос протона, протонирование гидроксильной группы и внутримолекулярное замещение молекулы воды. В осадок выпадает в данном случае 2,4-динитропроизводная, имеющая нежный рыжевато-оранжевый цвет. Если использовать просто гидразин, то конечный продукт не будет иметь никакой окраски.

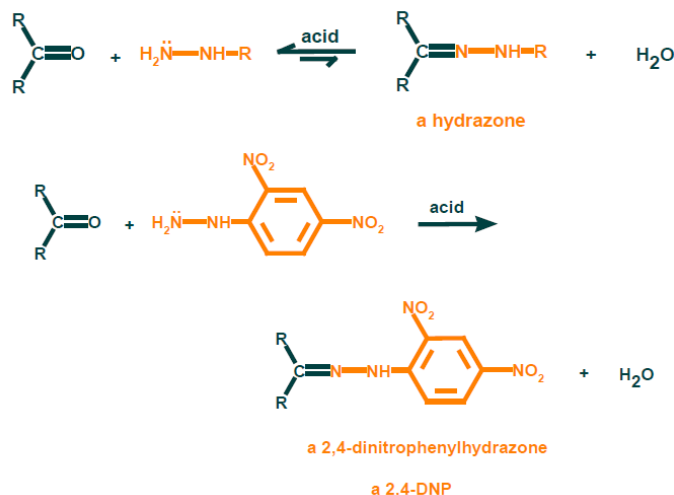


Рис. 16.9. Хроматографическое разделение гидразонов.

Пока мы говорим только об аммиаке и первичных аминах. Третичным аминам тяжело быть хорошими нуклеофилами, потому что они содержат разветвленные группы.

Перейдем к рассмотрению семикарбазонов, они содержат три атома азота, но два из них связаны с акцептором электронов, поэтому ждать от них нуклеофильности не приходится, соответственно, нуклеофильно присоединяется свободная амино-группа.

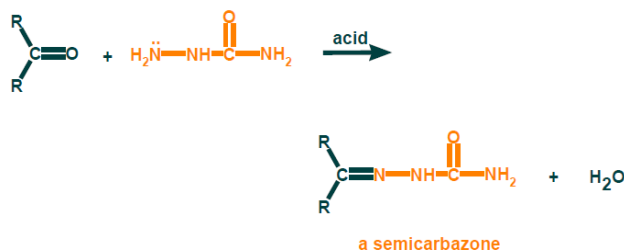


Рис. 16.10. Получение семикарбазонов.

Рассмотрим три изомера карбонильного соединения: метилпропилкетон, диэтилкетон и метилизопропилкетон. Температуры кипения у них практически одинаковые.

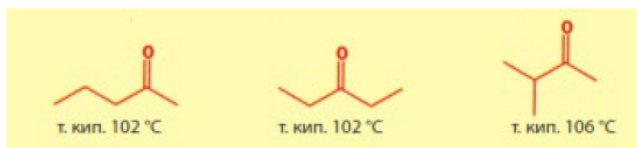


Рис.16.11. Изомеры $C_5H_{10}O$.

Начиная с разницы температур кипения в 10-15 градусов, мы уже можем пытаться разделить соединения, в данном случае это невозможно. На помощь нам приходят соответствующие семикарбазоны и гидразоны, для которых разница в температурах кипения уже существенна. Фенилгидразин называется реагентом Фишера.

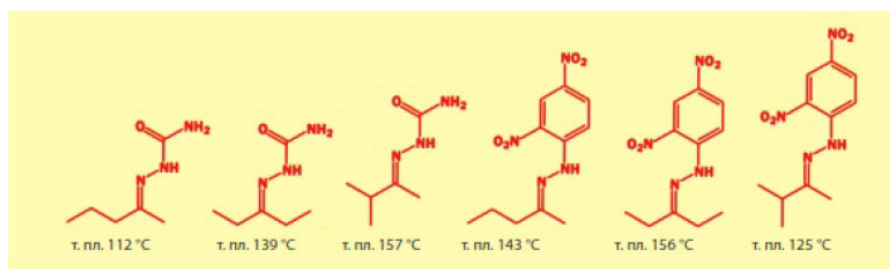


Рис.16.12. Семикарбазоны и гидразоны изомеров.

Образуя имин, мы отщепляем атом водорода от азота, что возможно только в случае первичных аминов и аммиака. Если мы используем вторичный амин, то атом азота уйдет на протонирование гидроксильного фрагмента. В этом случае ситуация оказывается напряженной, мы имеем sp^3 гибридный атом, возле которого находятся два акцептора и два нуклеофила. Поскольку протона при азоте нет, уходит протон от соседнего углерода, происходит β -элиминирование. В результате такой реакции образуется енамин.

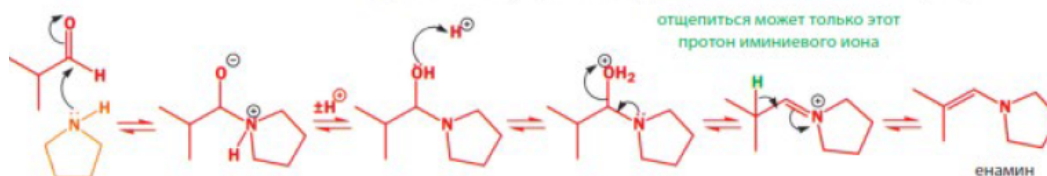
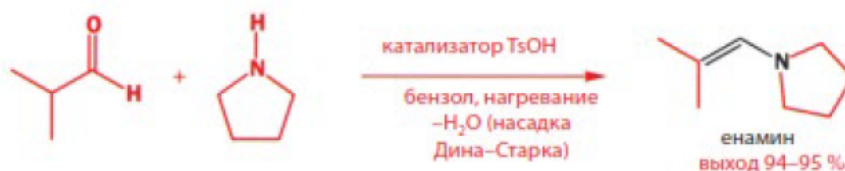


Рис. 16.13. Образование енамина.

Для получения енамина возьмем циклогексанон и вторичный амин пирролидин (пятичленный насыщенный гетероцикл) или пиперидин (шестичленный насыщенный гетероцикл), $TsOH$ как источник H^+ и растворитель, который образует азиатропы с водой (бензол или толуол). С точки зрения химии полученный енамин является алкеном, содержащим донорный заместитель. Мы можем написать для енамина резонансную структуру.

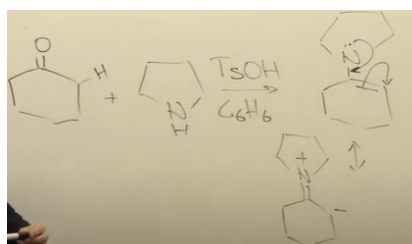


Рис. 16.14. Пример.

Известные нам C-нуклеофилы: металлоорганические соединения (цинк, магний, литий), CN-соединения и енамин. C-нуклеофил нужен для того, чтобы свести его C-электрофилом и образовать C-C связь.

Главная цель получения енамина – использование его в реакциях нуклеофильного замещения по механизму S_N2 . Самый простой вариант – взять галоидный алкил (первичный, терпимо вторичный, никак не третичный) и заместить в нем галоген. Связь C=N является скрытой формой карбонильного соединения, поэтому если полученную соль мы подвергнем обработке подкисленной водой, то вернем назад карбонильную группу. Мы создали связь C-C, не прибегая к металлоорганике. Вместо галоидного алкила мы можем использовать эпоксид.

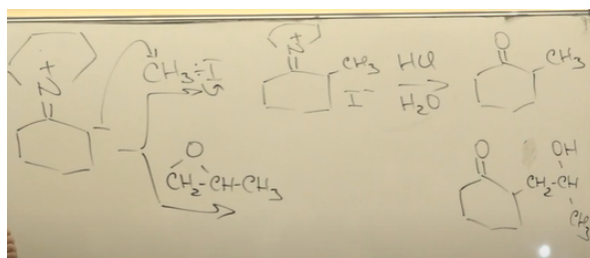


Рис. 16.15. Пример.

Второй способ применения енаминов – восстановительное аминирование. Добавляя к карбонильному соединению аммиак, получаем имин, который впоследствии восстанавливаем. Простейшим восстановителем для карбонильной группы является боргидрид натрия. Однако мы не можем в один котел кинуть карбонильное соединение, источник азота и боргидрид натрия, потому что последний восстановит карбонильное соединение до спирта, и ни о какой реакции нуклеофильного присоединения карбонильной группы не будет и речи. Для восстановления в данном случае мы будем использовать дезактивированный комплексный гидрид, который не восстанавливает карбонильную группу, но восстанавливает скрытую форму карбонильной группы. Тогда мы можем бросить все реагенты в одну колбу, не дожидаясь выделения ими́на, туда же добавляем $NaCNBH_3$, и образующийся имин восстанавливается до соответствующего первичного или вторичного амина.

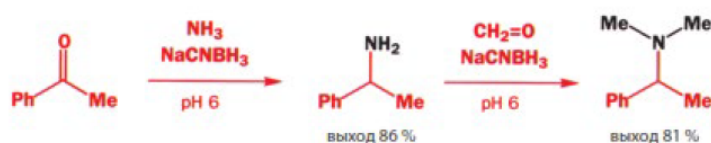


Рис. 16.16. Восстановительное аминирование.

В жизни мы можем наблюдать следующую реакцию пировиноградной кислоты с бензильным первичным амином. В результате образуются два ими́на, которые будут находиться в равновесии друг с другом. Проводя дальнейший гидролиз по новой и иминной связи, мы получаем аланин.

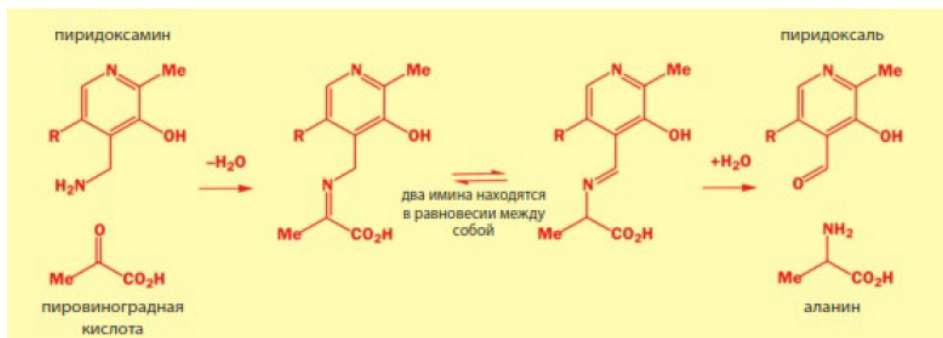


Рис. 16.17. Биосинтез аланина.

Присоединение азотсодержащих нуклеофилов всегда приводит к стадии отщепления. Первичные амины и аммиак дают имины, которые мы используем для того, чтобы скрыть карбонильную группу, либо впоследствии восстановить в амины. А енамины очень хорошо и алкилируются, и ацилируются, но мы еще не знаем производных карбоновых кислот. Ацилкатион – вторая разновидность электрофильного углерода. Таким образом, енамины можно проацилировать хлорангидридом уксусной кислоты, тогда после удаления аминогруппы у нас появится еще одна карбонильная группа, и получится 1,3-дикарбонильное соединение.

Реакция Виттига

В 1954 году Георг Виттиг впервые описал свою реакцию. А в 1979 году он получил Нобелевскую премию за вклад в превращение бор и фосфорсодержащих соединений в важные реагенты для органического синтеза. Реакция Виттига является классическим нуклеофильным присоединением. Мы берем карбонильную группу и реагент Виттига или ирид фосфора, который содержит С-нуклеофил, затем следует стадия нуклеофильного присоединения и отщепления трифенилфосфин оксида.

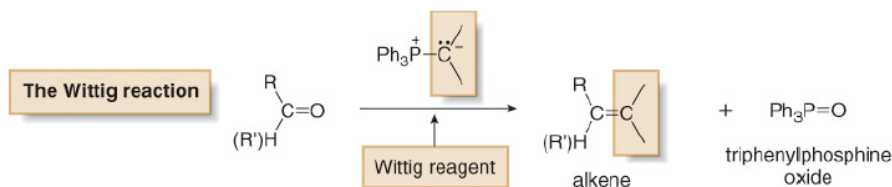


Рис. 16.18. Реакция Виттига.

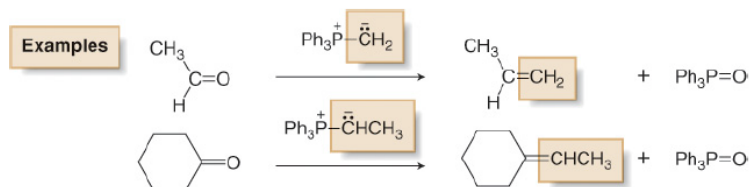


Рис. 16.19. Примеры.

Мы не имеем дело с присоединением фосфорсодержащего нуклеофила, поскольку фосфор с зарядом плюс не может проявить нуклеофильных свойств, но фосфор содействует в получении С-нуклеофилов. Реагент Виттига или ирид фосфора

можно написать в виде резонансной структуры с 10-электронным фосфором и 8-электронным углеродом.

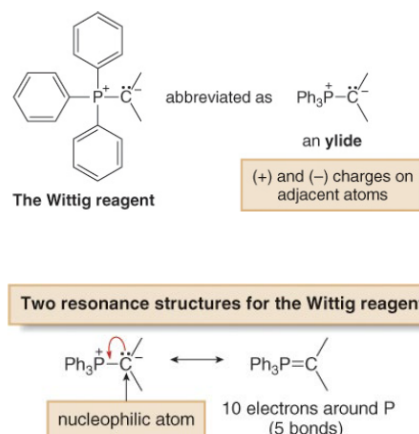
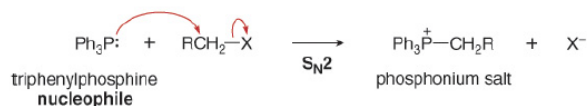


Рис. 16.20. Реагент Виттига.

Мы генерируем C-нуклеофил за счет удаления протона. Первая стадия представляет собой классическую S_N2 реакцию, в которой участвуют первичный или вторичный галогенид и трифенилфосфин, который ведет себя как аммиак, отдавая свою пару электронов углероду и образуя фосфониевую соль. В фосфониевой соли рядом с СН-фрагментом появляется электронно-акцепторный заместитель, который повысит СН-кислотность. Тогда с использованием сильного основания (бутиллитий, гидрид натрия, этилат натрия) мы можем депротонировать фосфониевую соль и образовать соответствующий ирид, для которого может быть представлена резонансная структура с σ -связью.

Step [1] S_N2 reaction of triphenylphosphine with an alkyl halide forms a phosphonium salt.



Step [2] Deprotonation of the phosphonium salt with strong base forms the ylide.

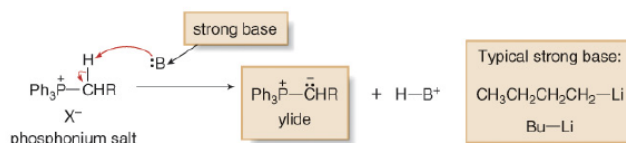
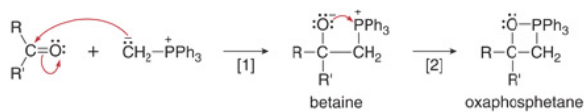


Рис. 16.21. Получение реагента Виттига.

Получив ирид, мы сгенерировали C-нуклеофил, и теперь присоединим его к карбонильной группе подобно реактиву Гриньяра, в результате чего образуется бетаин. Когда бетаин приходит к такой конформации, где атом кислорода и фосфор будут располагаться синперепланарно, через гетероциклический фрагмент оксофосфитан, произойдет элиминирование трифенилфосфин оксида. Продуктом реакции Виттига

всегда будет являться алкен – алефин, поэтому иногда данную реакцию называют алефинирование по Виттигу.

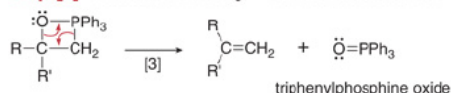
Steps [1]–[2] Nucleophilic addition and cyclization form a four-membered ring.



◆ In Step [1], nucleophilic attack of the negatively charged carbon atom of the ylide forms a new carbon–carbon σ bond, with cleavage of the C–O π bond. The product of this step is called a **betaine** (pronounced baita-ene).

◆ In Step [2], cyclization generates an **oxaphosphetane**, a four-membered ring containing a strong P–O bond.

Step [3] Elimination of $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ forms the alkene.



◆ In Step [3], **$\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (triphenylphosphine oxide) is eliminated**, forming two new π bonds. The formation of the very strong P–O double bond provides the driving force for the Wittig reaction.

Рис. 16.22. Механизм реакции Виттига.

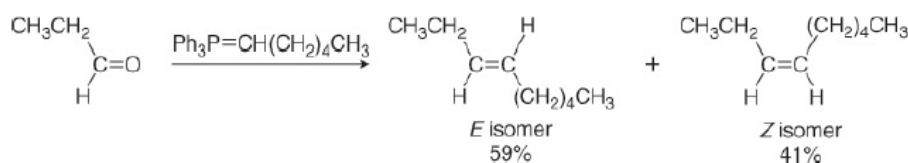
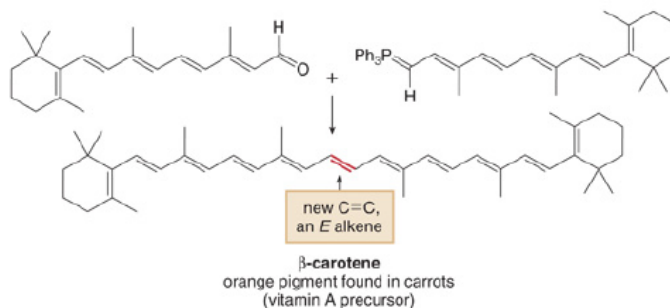


Figure 21.8 A Wittig reaction used to synthesize β -carotene



• The more stable E alkene is the major product in this Wittig reaction.

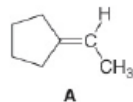
Рис. 16.23. Примеры реакций Виттига.

Давайте подумаем, что можно использовать в качестве исходных соединений в реакции Виттига. Рассмотрим подобный алкен (рис. 16.24), мы должны разрезать его на две части, одна из которых будет карбонильной группой – электрофильной составляющей реакции, вторая часть – нуклеофильной составляющей. Продуктами могут быть циклопентанон или уксусный альдегид. Уксусный альдегид – это почти газ, его температура кипения чуть меньше 21°C , и работы с ним осложнена в отличие от циклопентанона. Теперь посмотрим на два илида. Первый был получен из первичного галогенида, например, из бромистого этилтрифенилфосфина с последующей обработкой основанием. Второй был получен из вторичного циклопентил бромидом с последующей обработкой трифенилфосфин основанием. Поскольку мы говорим о реакции S_N2 , она протекает с меньшим количеством побочных процессов в случае

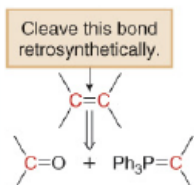
первичного галогенида. И работа с циклопентаном приятнее, чем с уксусным альдегидом.

How To Determine the Starting Materials for a Wittig Reaction Using Retrosynthetic Analysis

Example What starting materials are needed to synthesize alkene A by a Wittig reaction?

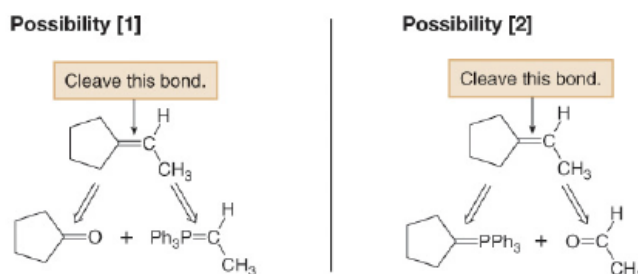


Step [1] Cleave the carbon-carbon double bond into two components.



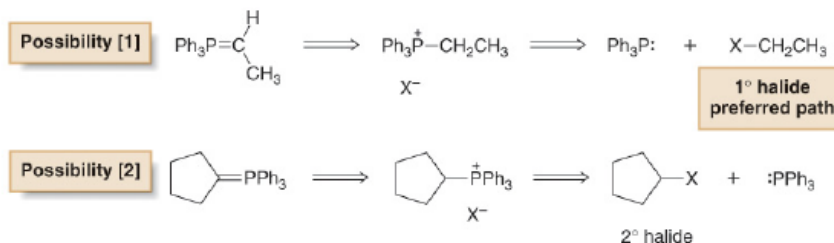
- Part of the molecule becomes the carbonyl component and the other part becomes the Wittig reagent.

There are usually two routes to a given alkene using a Wittig reaction:



Step [2] Compare the Wittig reagents. The preferred pathway uses a Wittig reagent derived from an unhindered alkyl halide— CH_3X or RCH_2X .

Determine what alkyl halide is needed to prepare each Wittig reagent:



Because the synthesis of the Wittig reagent begins with an $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction, the preferred pathway begins with an unhindered methyl halide or 1° alkyl halide. In this example, retrosynthetic analysis of both Wittig reagents indicates that only one of them ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}_3$) can be synthesized from a 1° alkyl halide, making Possibility [1] the preferred pathway.

Рис.16.24. Выбор исходных соединений реакции Виттига.

В чем заключается преимущество использования реактива Виттига по сравнению с реактивом Гриньяра? Пусть перед нами стоит задача из циклогексанона получить метилден циклогексан с двойной связью вне цикла. Можно просто взять реактив Гриньяра, присоединить его к карбонильной группе, получить третичный спирт и добавить к нему кислоту. Главный продукт такой реакции будет содержать кратную связь внутри цикла, потому что это более термодинамически стабильный алкен. Если же мы будем проводить реакцию по Виттигу, то никакой связи внутри

цикла мы не получим. Поэтому реакция Виттига хороша в том случае, когда мы хотим получить экзоциклическую двойную связь.

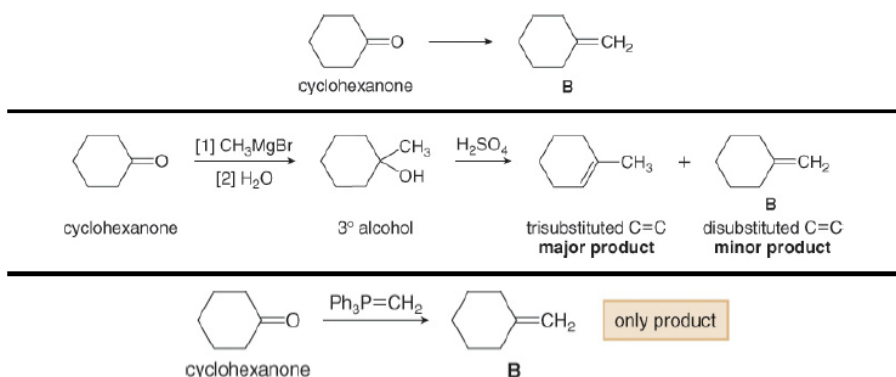


Рис.16.25. Преимущество реакции Виттига.

Мы увидели региоселективность реакции Виттига, поговорим о стереоселективности. Ирид – это карбанион, который стабилизируется акцепторным заместителем трифенилфосфином. Такие ириды называются нестабилизированными, потому что у них нет дополнительной группы для стабилизации карбаниона. Преимущественно в результате таких реакций образуется Z-изомер.

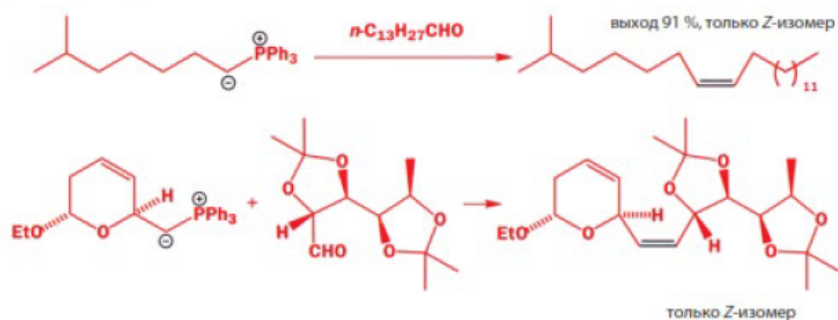


Рис. 16.26. Образование Z-изомера.

Существуют стабилизированные ириды, у которых карбанион с одной стороны стабилизирован трифенилфосфинным фрагментом, а с другой стороны находится еще один стабилизатор – группа, обладающая –m-эффектом. В случае стабилизированных иридов в реакции образуется транс-изомер.

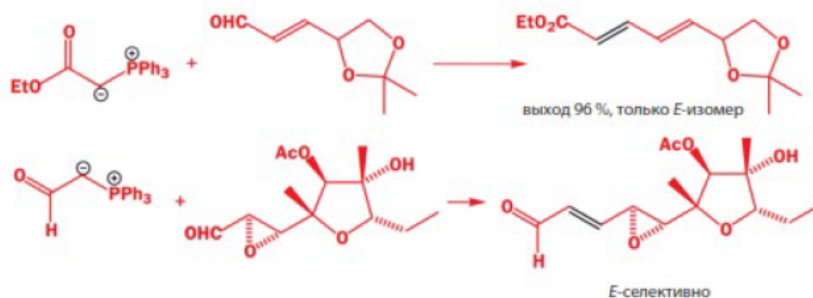
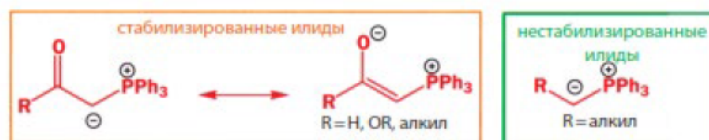


Рис. 16.27. Образование E-изомера.



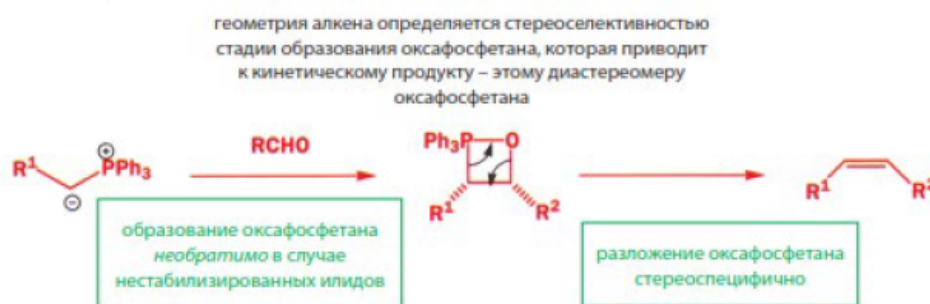
• Стереохимия реакции Виттига

Основное правило состоит в следующем:

- в случае *стабилизированных* илидов реакция Виттига *E*-селективна,
- в случае *нестабилizированных* илидов реакция Виттига *Z*-селективна.

Рис. 16.28. Стереоселективность реакции Виттига.

Стабилизированные илidy приводят нас к транс-алкенам, а нестабилизированные – к цис-алкенам. В случае нестабилизированного илidy (рис. 16.29) в результате присоединения нуклеофила карбонильной группы преимущественно образуется цис-изомер оксафосфитана, и после разложения оксафосфитана, после отщепления трифенилфосфин оксида образуется преимущественно цис-алкен.



Почему предпочтительно образуется *син*-оксафосфитан?

Этот вопрос был предметом длительных дебатов, поскольку механизм образования оксафосфитана не вполне выяснен. Одно из возможных объяснений основано на правилах орбитальной симметрии, которые мы рассмотрим в гл. 35 и 36. Нет необходимости подробно объяснять эти правила здесь; скажем только, что если илidy и карбонильное соединение реагируют друг с другом с образованием оксафосфитана в одну стадию, то они должны сближаться друг с другом под прямым углом. Если в переходном состоянии, как на приведенной схеме, большой заместитель располагается на возможно большем расстоянии от других групп, то образующийся оксафосфитан будет иметь *син*-конфигурацию.



Рис. 16.29. Нестабилizированные илidy.

При стабилизированном илidy реакции будут обратимы, а любая обратимость приведет к получению термодинамически более устойчивого продукта. Поэтому

нестабилизованное илиды присоединяются необратимо, давая соответствующий циклоалкен.

Реакция Хорнера-Уодсворта-Эммонса

Реакция Виттига дала после себя множество вариаций, одной из вариаций является модификация Хорнера-Уодсворта-Эммонса. Мы заменяем трифенилфосфин на фосфит – производную фосфористой кислоты, у которой еще остается одна пара электронов. Суть реакции остается той же самой: нуклеофил замещает галоидный алкил, происходит перегруппировка, отщепление одного из этокси-фрагментов и образование пятивалентного фосфора. Для данной реакции характерны более мягкие условия.

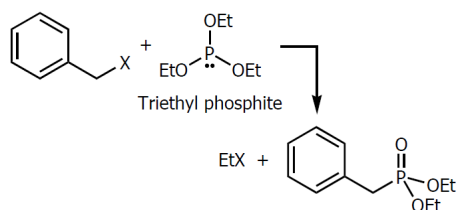


Рис. 16.30. Реакция Хорнера-Уодсворта-Эммонса.

Рассмотрим другой пример реакции с образованием фосфонового эфира. Наш продукт содержит два сильных акцептора при одном и том же атоме углерода, соответственно, мы имеем достаточно высокую СН-кислотность.

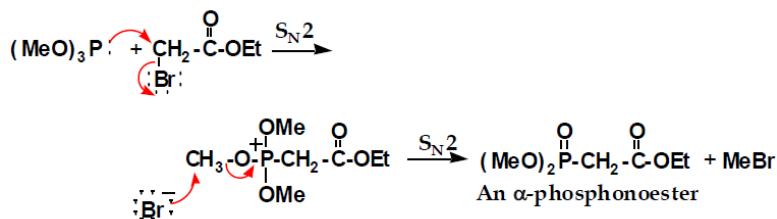


Рис. 16.31. Пример.

Используя гидрид натрия или этилат натрия как основание, мы депротонируем наш фосфонат и получаем соответствующий натрий фосфонат.

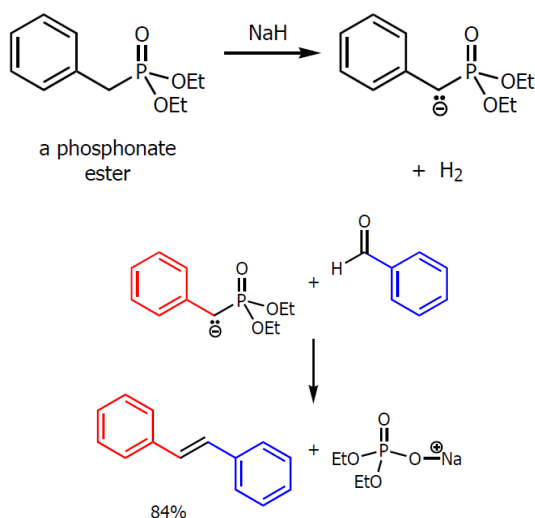


Рис. 16.32. Пример.

Заключительная стадия – нуклеофильное присоединение образующегося аниона к карбонильному фрагменту с образованием фосфата и алкена, находящегося исключительно в транс-конфигурации, чего нельзя было получить из классических реагентов Виттига.

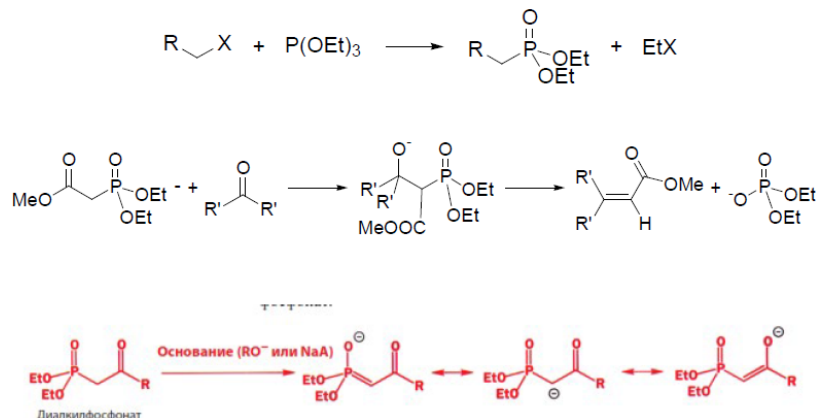


Рис. 16.33. Реакция Хорнера-Уодсворта-Эммонса.



Рис. 16.34. Стереоселективность.

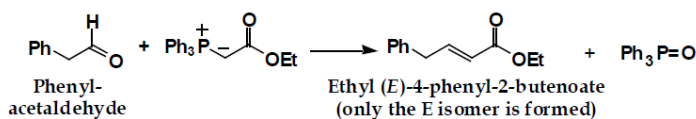
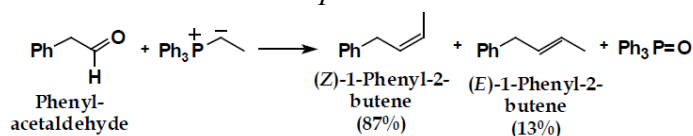


Рис. 16.35. Стереоселективность.

Реакция Кори-Чайковского

Реакция Кори-Чайковского отличается только тем, что вместо фосфорных илидов мы используем илиды серы. Для образования илида мы берем диметилсульфид, где сера является нуклеофилом, и метилиодид – субстрат для S_N2 реакции. Пара электронов серы атакует атом углерода, замещая уходящую группу I^- , получается соответствующая сульфониевая соль, затем, используя основания (гидрид натрия,

этилат натрия), отщепляем протон и получаем сульфониевый илид. Полученный илид мы можем присоединить к карбонильной группе и получить либо алкен с образованием трифенилфосфиноксида, либо эпоксидный фрагмент с элиминированием диметилсульфида.

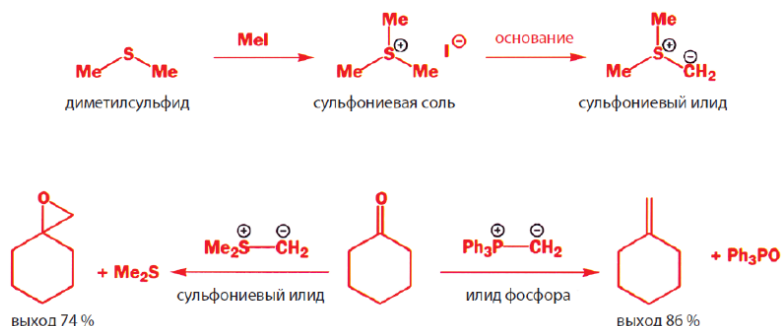


Рис. 16.36. Реакция Кори-Чайковского.

Разница реакций Виттига и Кори-Чайковского даже не в фосфоре и сере, а в теплоте образования трифенилфосфиноксида. Если есть возможность для его образования, трифенилфосфиноксид всегда образуется.

Механизм: нуклеофильное присоединение, образование тетраэдрического интермедиата, в котором SMe_2 с плюсом является хорошей уходящей группой, поэтому O^- ее прекрасно замещает, в результате чего образуется эпоксид. Если мы возьмем альдегид и по реакции Виттига сделаем из него алкен, который дальше эпоксилируем, то мы получим эпоксид в две стадии. А можем получить тот же самый эпоксид в одну стадию с использованием илида серы.

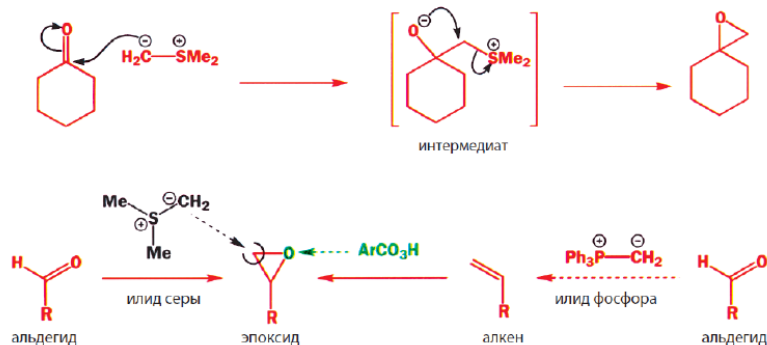


Рис. 16.37. Механизм.

Енолы и енолят-ионы

Правило Эльтекова: енолы неустойчивы и быстро переходят в более таутомерную форму карбонильной группы. Но это справедливо далеко не всегда, и существует обратная реакция, а равновесие сильно зависит от заместителей.

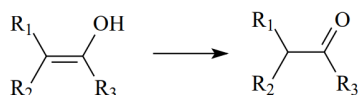


Рис. 16.38. Енолы.

В ЯМР-спектре 1,3-дикарбонильного соединения мы можем наблюдать уширенный синглет, свидетельствующий о ОН-группе, а также сигналы, характерные для sp^2 гибридного алкенового атома углерода. Это свидетельствует об образовании енола, которое может быть активировано добавлением кислоты.

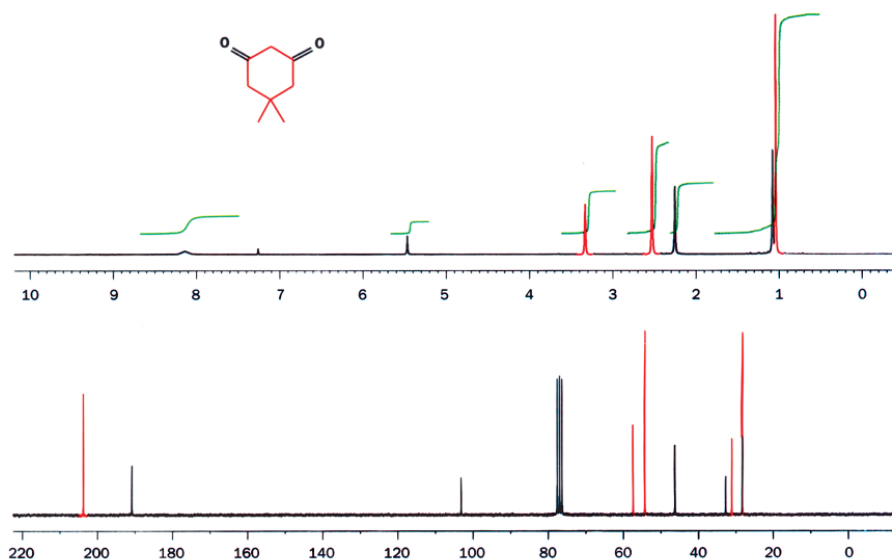


Рис. 16.39. ЯМР-спектр 1,3-дикарбонильного соединения.

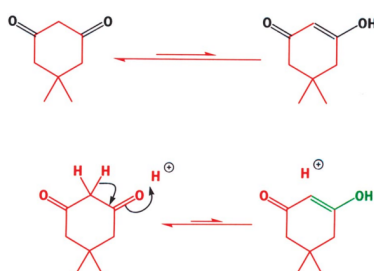


Рис. 16.40. Образование енолов.

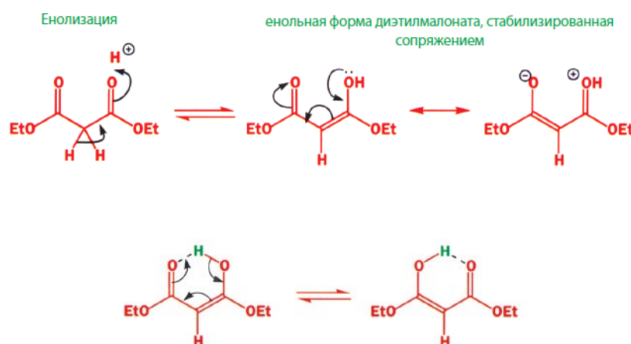


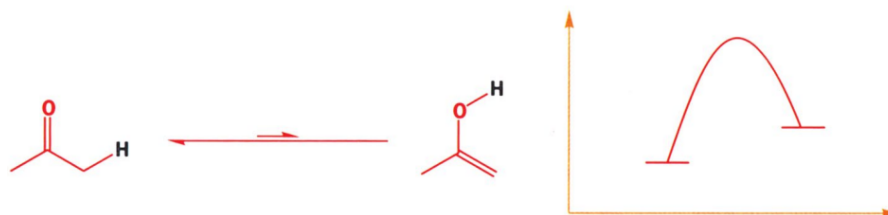
Рис. 16.41. Пример.

Первое правило: мы можем получить стабильные енолы, когда в β -положении от карбонильной группы находится сильный акцептор электронов, который будет стабилизировать кислый протон водородной связью. Самый стабильный в мире енол – это фенол.



Рис. 16.42. Фенол.

В общем виде енолы менее стабильны. Если мы посмотрим на энергетическую диаграмму, то енол по энергии будет находиться выше, чем соответствующее карбонильное соединение.



	Связь с Н	π -Связь	Сумма
Кето-форма	(C-H) 440	(C=O) 720	1160
Енольная форма 500	(O-H) 500	(C=C) 620	1120

Рис. 16.43. Устойчивость енолов.

Самый простой способ доказать присутствие енола – изотопный обмен. В протонном спектре этилфенилкетона будут присутствовать три группы сигналов: в слабой области 7,2-7,5 мультиплет финильной группы, в сильной области в районе единицы высокий триплет метильной группы и около двух мы увидим квадруплет метиленового фрагмента. Если мы добавим к этилфенилкетону дейтеросерную кислоту, произойдет енолизация. Во-первых, происходит протонирование атома кислорода, образуется енол – алкен, содержащий очень донорную пару электронов кислорода, крайне реакционно способный к электрофильному присоединению. Алкен начинает электрофильно присоединять дейтерированный протон. При этом π -связь становится σ -связью с дейтерием, возвращается карбонильная и возвращается взятый в долг D^+ . Протоны в α -положении по отношению к карбонильной группе со временем полностью заменяются на дейтерий. Реакция не идет в обратную сторону, то есть дейтерий не заменяется протоном, потому что связь C-D разрушается в 8 раз медленнее, чем связь C-H (кинетически-изотопный эффект). В спектре мы увидим исчезновение сигнала в районе 2 м.д., поскольку больше нет протонов, и триплет в сильной области станет синглетом. Это является еще одним экспериментальным доказательством енолизации.

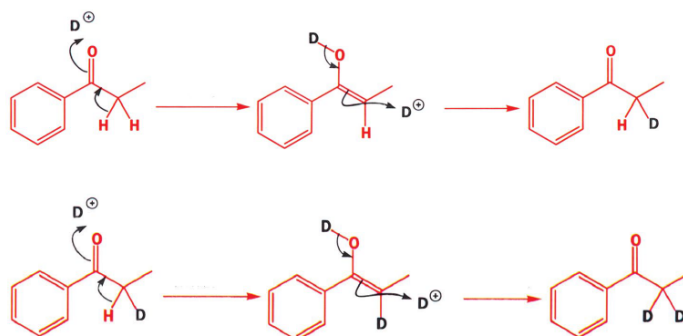


Рис. 16.44. Изотопный обмен.

Для обычных молекул мы можем получить енольную форму катализом кислотами или основаниями. Карбонильная группа склонна и к тому, и к другому при условии, что рядом есть СН-протоны. Если мы говорим о катализе разбавленными кислотами, то происходит протонирование, смещение электронной плотности и вслед за этим отщепление протона или C^+ -элиминирование и образование енольной формы. Но все реакции обратимы, полученный енол – жутко реакционно способный алкен, к которому будет присоединяться протон.

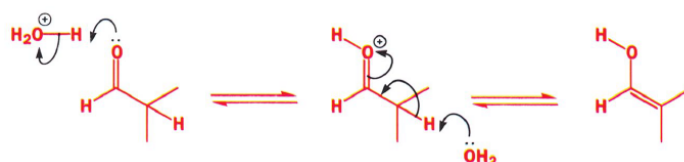


Рис. 16.45. Катализ кислотами.

Рассмотрим катализ основаниями. рК уксусного этана составляет примерно 50, а вообще для альдегидов и кетонов находится в интервале от 18 до 20. Такой сумасшедший рост кислотности в 30 порядков происходит за счет стабилизации электронно-акцепторного фрагмента. Происходит депротонирование атома водорода из α -положения и стабилизация карбаниона енолятной структурой. Таким образом, мы получаем енол в кислой среде и енолят в основной среде.

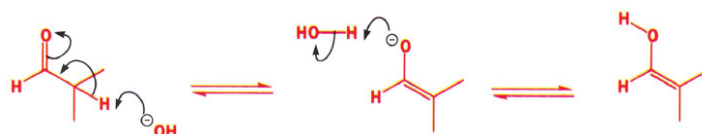


Рис. 16.46. Катализ основаниями.

Лекция 17. Енолы и енолят-ионы

При енолизации мы уходим от атома углерода в sp^3 гибридизации к атому углерода в sp^2 гибридизации. При переходе от sp^3 к sp^2 теряется стереохимия. При енолизации двух изомеров карбонильного соединения образуется один и тот же енолят, а выход из этого инолята может протекать как в одну сторону, так и в другую (рис. 17.1). Таким образом, при енолизации карбонильных соединений, имеющих хиральный центр в α -положении произойдет рацемизация.

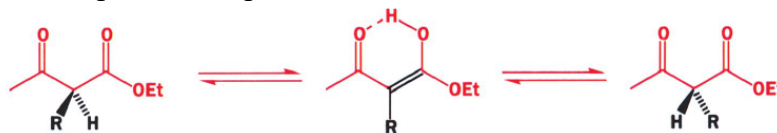


Рис. 17.1. Рацемизация при енолизации.

Галогенирование енолов

Енолы и еноляты являются очень реакционно способными алкенами, поэтому самой ярко выраженной реакцией для них будет электрофильное присоединение, например, галогенирование. Мы будем разделять галогенирование енолов и енолятов.

Рассмотрим галогенирование енолов. Сначала мы генерируем сам енол, добавляя протон извне, уксусная кислота выступает источником протона. Жутко реакционно способный енол атакует молекулу брома, поляризует ее, образуется интермедиат – открытый катион, который тут же закрывает неопределенные пары электронов, а протон забирает основание, оставшееся от кислоты.

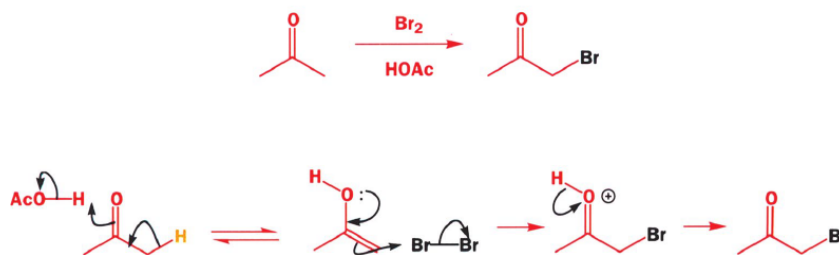


Рис. 17.2. Галогенирование енолов.

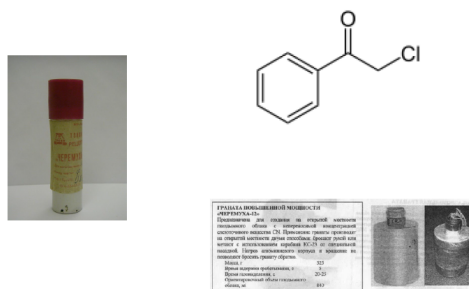


Рис. 17.3. Галогенпроизводные.

Кроме протонной кислоты можно использовать кислоту Льюиса. Используется следовое количество хлорида алюминия, меньше одного мольного процента. Мы также проводим моногалогенирование в α -положении, такая реакция может сопутствовать реакции ацилирования бензола. Механизм реакции такой же, как в предыдущем

примере, только теперь нам необходим гидролиз, потому что связь алюминия с кислородом разрывается очень плохо. Галогенирование останавливается на стадии монопродукта, второй атом галогена уже не войдет в продукт.

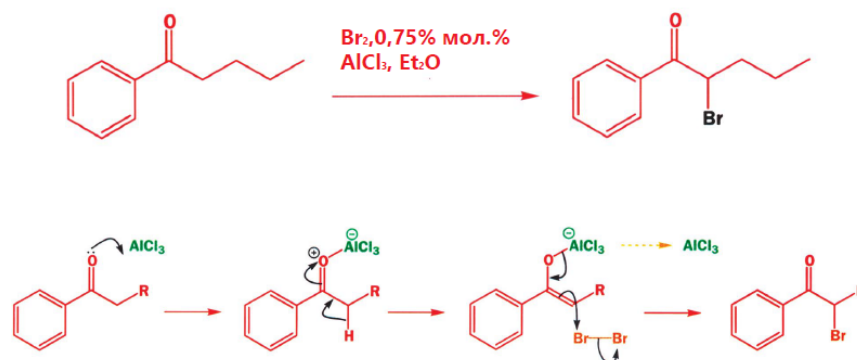


Рис. 17.4. Галогенирование енолов в присутствии кислоты Льюиса.

Галогенирование енолят-ионов

Галогенирование енолят-иона начинается с депротонирования, поэтому главную роль здесь играет C-H кислотность. После депротонирования мы получаем енолят-ион, который является еще более реакционно способным алкеном, он также прекрасно реагирует с бромом, и образовавшийся σ -комплекс моментально закрывается парой электронов кислорода. Мы получили монобромкетон, введение галогена повысит C-H кислотность α -протонов, соответственно, C-H кислотность в монобромиде выше, чем в исходном кетоне. Мы не можем остановиться на стадии монобромирования, так как продукт оказывается более реакционно способным, поэтому мы всегда берем избыток брома, и он замещает все возможные атомы водорода. Полученная группа CBr_3 , CCl_3 или CI_3 является электронно-акцепторной. Таким образом, в данной реакции мы с вами разгоняем карбонильную активность: карбонильная активность в исходном кетоне ниже, чем в конечном продукте.

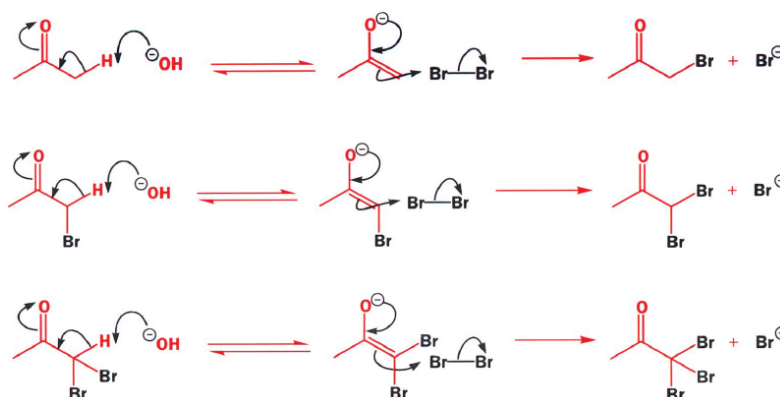


Рис. 17.5. Галогенирование енолят-ионов.

Мы проводим галогенирование енолят-ионов в основной среде, OH^- является основанием, но когда заканчиваются протоны OH^- начинает проявлять свою нуклеофильную суть и присоединяться к карбонильной группе. Образовавшийся алкоколят внутримолекулярно вытесняет тригалогенидметильный анион, и остается

кислота. Но моментально возникает перепротонирование и образуется карбоксилатанион и галоформ. Данная реакция получила название галаформной. Галоформная реакция возможна, когда при одном из атомов углерода, находящемся в α -положении по отношению к карбонильной группе, есть три атома водорода. Галоформную реакцию можно использовать как качественную реакцию на ацетильную группу: хлороформ не очень интересен, так как он бесцветный, но зато бромформ выпадает в осадок в виде нерастворимой темной жидкости, а йодоформ выпадает в желтый осадок.

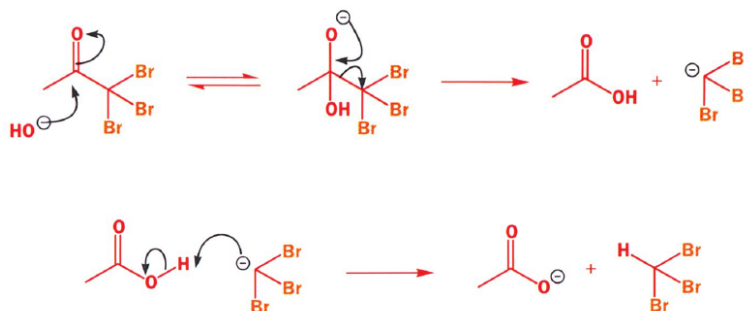


Рис. 17.6. Галоформная реакция.

Самый известный галоформ – это йодоформ. Йодоформом лечат воспаление зубных каналов, он источает знакомый запах кабинета зубного врача.

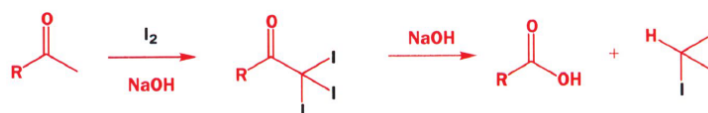


Рис. 17.7. Реакция с образованием йодоформа.

Галогенирование в кислой среде останавливается на стадии моногалогенирования, введение галогена затрудняет дальнейшую енолизацию. В случае же галогенирования в щелочной среде ключевой стадией является депротонирование, а введение галогена усиливает кислотные свойства.

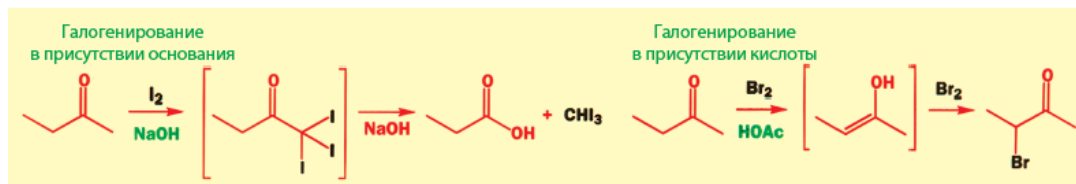


Рис. 17.8. Галогенирование в кислой и щелочной среде.

Нитрозирование енола

Енол – очень реакционно способный алкен. Он будет вступать в реакцию с электрофилами, которые раньше мы даже не рассматривали в контексте

электрофильного присоединения к алкенам. Одним из таких электрофилов является нитрозонийкатион NO^+ . Мы генерируем катион нитрозония из азотистой кислоты, которая нестабильна. Происходит электрофильное присоединение катиона нитрозония к енолу и введение нитрозо-фрагмента, полученное соединение называется нитрозокетонем.

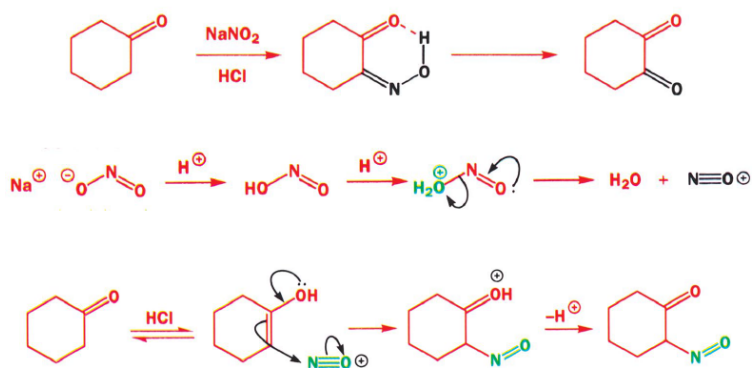


Рис. 17.9. Нитрозирование енола.

Полученное нитрозо-соединение в кислой среде быстро изомеризуется в оксим. К тому же оксимная форма будет стабилизирована внутримолекулярной водородной связью. Оксим гидролизуется до дикарбонильного соединения.

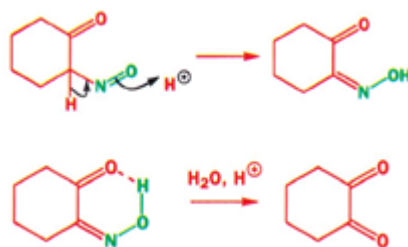


Рис. 17.10. Гидролиз нитрозокетона.

Аналогично из несимметричного метилэтилкетона мы можем получить бутандион-2,3, который используется как отдушка сливочного масла.

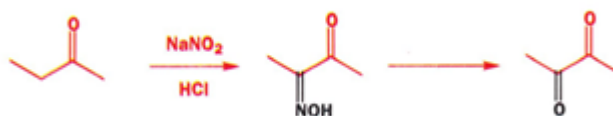


Рис. 17.11. Получение бутандиона-2,3.

Алкилирование енолята

Енолят является амбидентным нуклеофилом, мы можем представить нуклеофильный центр как на атоме кислорода, так и на атоме углерода. Енолят можно использовать в реакции нуклеофильного замещения как нуклеофил.

Диизопропиламид лития LDA не проявляет нуклеофильных свойств, а только основные. Мы задушили его нуклеофильность двумя пространственно разветвленными заместителями. Бутиллитий ни в коем случае нельзя использовать, который является не только основанием, но и хорошим нуклеофилом. Не важно, мы видим карбонильную

группу в составе сложного эфира или кетона, в результате реакции мы получаем еноляты. Как любой амбидентный нуклеофил енолят имеет два центра, один из которых является более жестким (маленький с большим зарядом), а второй – мягким (большой с маленьким зарядом). В енолят-ионе кислород – жесткий центр, углерод – мягкий центр. По принципу теории Пирсона мягкие частицы будут алкилировать по углероду, жесткие частицы – по кислороду.

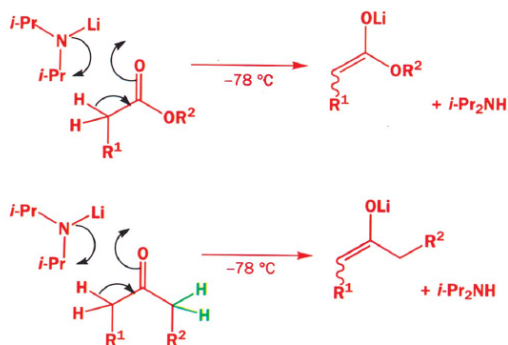
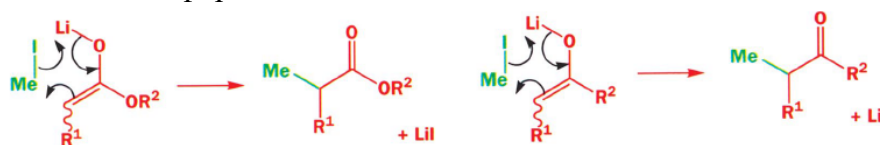


Рис. 17.12. Алкилирование енолятов.

Алкилирование является чистейшим S_N2 процессом. Метильная, аллильная и бензильная группы безупречно алкилируют, вторичные – медленно, а реакция с третичными группами приведет нас к элиминированию. Если мы возьмем литиевый енолят и йодистый метил, то произойдет алкилирование в α -положении, неважно, на кетоне или на сложном эфире.



метил H_3C-X	аллил 	бензил 	первичные алкилгалогениды $R-CH_2-X$ алкилируют хорошо	вторичные алкилгалогениды $R^2-CH(X)-R^1$ алкилируют медленно	третичные алкилгалогениды $R^3-C(X)(R^2)(R^1)$ не алкилируют
-------------------	-----------	------------	--	---	--

Рис. 17.13. Алкилирование енолятов.

Жесткие нуклеофилы, особенно сульфаты и сульфонаты (мезилаты, тозилаты) склонны реагировать по кислороду. Мягкие нуклеофилы, в особенности галогениды ($I > Br > Cl$), реагируют по углероду.



Рис. 17.14. Жесткие и мягкие нуклеофилы.

Полярные апротонные растворители (ГМФТА, ДМФА) способствуют О-алкилированию, эфирные растворители (ТГФ, ДМЭ (диметоксиэтан)) способствуют С-алкилированию. Атомы щелочных металлов большего размера ($Cs > K > Na > Li$) образуют более разделенные ионные пары (более полярные связи), которые являются более жесткими и склонны в большей степени реагировать по кислороду.

Альдольно-кетоновая конденсация

Главной реакцией енолятов, которая приводит к образованию связи углерод-углерод, является альдольно-кетоновая конденсация. Говоря о данной реакции невозможно не вспомнить двух великих людей. Композитор Александр Порфирьевич Бородин был химиком и учеником Зинина. Он впервые предложил синтез фторорганических соединений и, независимо от Шарля Вюрца, наблюдал альдольно-кетоновую конденсацию. С третьей стороны, Бородин был незаконно рожденным сыном грузинского князя, и был отдан в военно-медицинскую академию, он был врачом-токсикологом. Также он был одним из основателей первого технического образования для женщин.

Виновником альдольно-кетоновой конденсации является енол или енолят. Енолизация обратима, поэтому в реакционной смеси будет присутствовать определенное количество молекул, еще не подвергшихся нападкам аниона. С-нуклеофил енолята присоединяется к карбонильной группе неуспевшего енолизироваться карбонильного соединения, между ними образуется С-С связь. При этом получается алкоголь, который протонируется, и в результате образуется альдоль (альд – альдегид, ол – спирт). Таким образом, мы сами себе из карбонильного соединения сгенерировали нуклеофил, а поскольку реакция обратима, у нас присутствует и достаточно большое количество электрофильного центра. Происходит нуклеофильное присоединение само с собой, приводящее к образованию связи углерод-углерод.

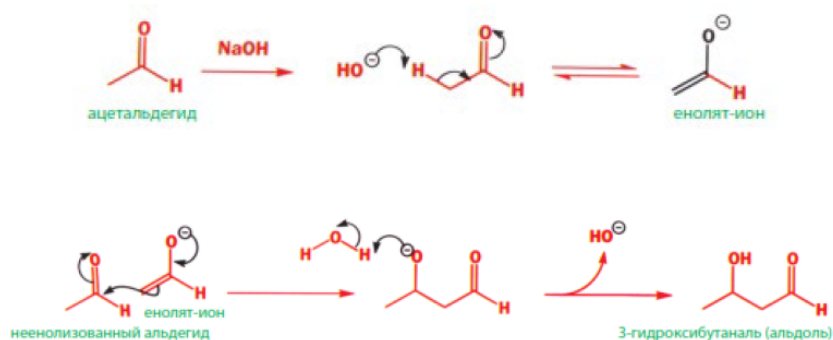


Рис. 17.15. Образование альдоля.

Мы можем получить енолят-ион как из альдегида, так и из кетона. Главное условие для его образования – наличие протонов в α-положении. Можно привести примеры карбонильных соединений, которые не содержат протоны в α-положении: формальдегид, бензоальдегид и третбутилкарбальдегид.

Образовавшийся в результате нуклеофильного присоединения альдоль мы будем выделять достаточно редко. Потому что практически всегда под действием

кислоты или основания будет протекать стадия дегидратации с образованием непредельного карбонильного соединения. Альдегид, который получается при самоконденсации двух молекул уксусного альдегида, называется кротоновым, его название дало название реакции.

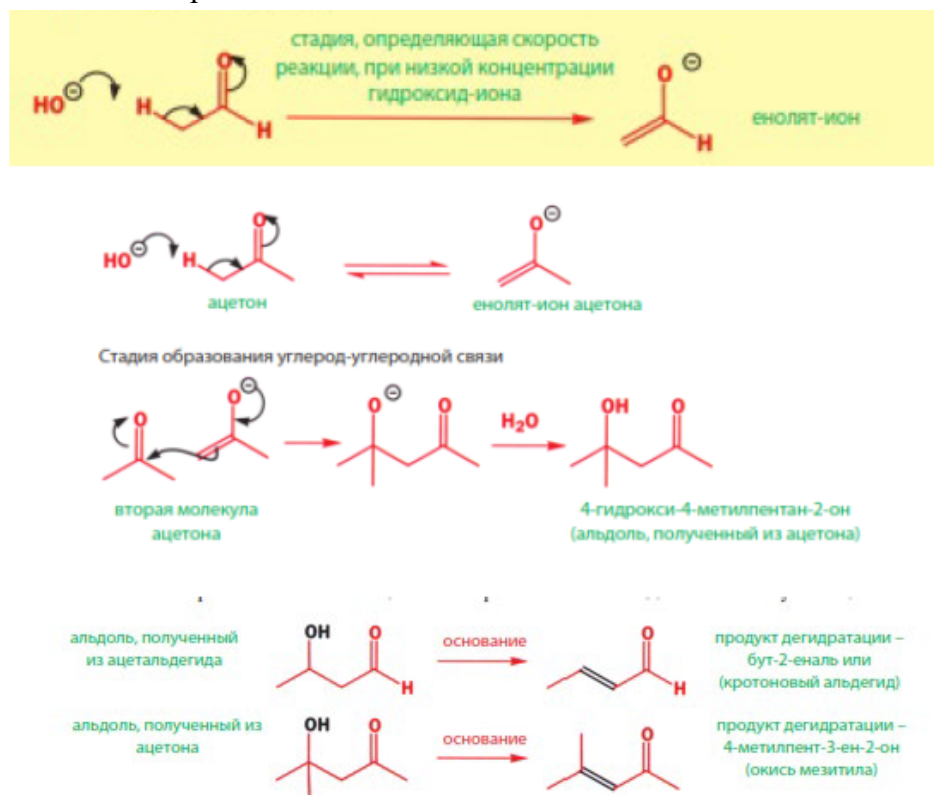


Рис. 17.15. Механизм альдольно-кротоновой конденсации.

В щелочной среде можно получить альдоль, но при не очень сильных основаниях, как правило, охлажденный (0,5°C) водный раствор $NaOH$. Если мы берем спиртовой раствор $NaOH$ при комнатной температуре, а тем более при нагревании, то получить альдоль нереально. Также нереально получить альдоль, когда возможно сопряжение с ароматическим кольцом. Только из насыщенных альдегидов, из алифатических карбонильных соединений можно получить альдоль.

Во всех рассмотренных примерах одна и та же молекула выступала и в роли метиленовой компоненты (нуклеофила), и в роли карбонильной компоненты (электрофила). Возьмем два разных соединения, каждое из которых способно енолизироваться по-разному. Например, метилбензилкетон может енолизироваться по пути а или б, метилэтилкетон – по пути с или d. Образуется 8 различных продуктов близких по структуре, по физическим и химическим свойствам, разделить их будет очень тяжело. Чтобы избежать этого, будем использовать соединения, которые не способны быть метиленовой компонентой, не способны дать нуклеофил, то есть не содержат α -протонов.

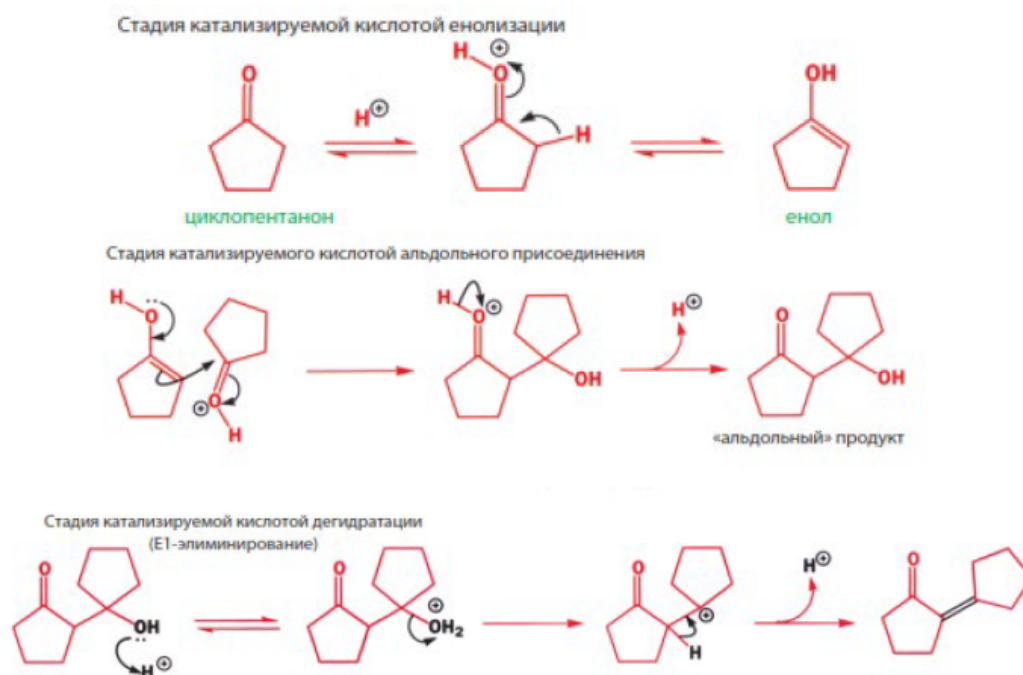


Рис. 17.16. Элиминирование в кислоте.

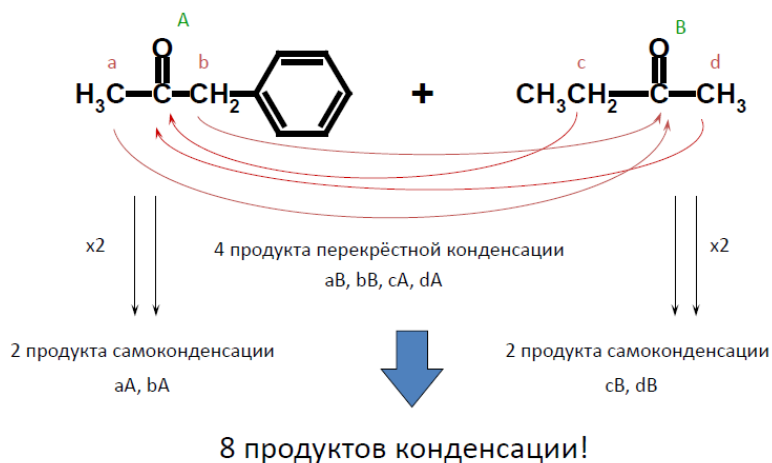


Рис. 17.17. Перекрёстная конденсация.

Кетоны, для которых возможно только одно направление енолизации:

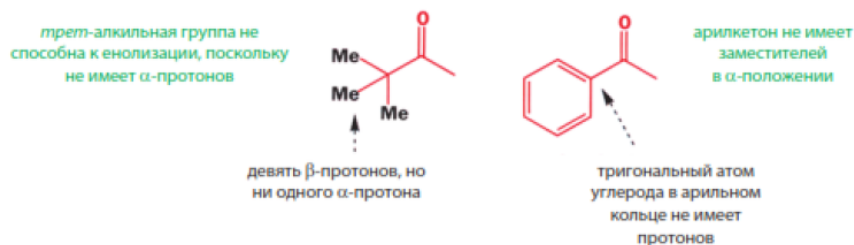


Рис. 17.18. Кетоны с одним направлением енолизации.

Если мы возьмем такой кетон, для которого возможно только одно направление енолизации, и карбонильное соединение (альдегид), для которого невозможна енолизация, мы можем провести, так называемую, перекрестную конденсацию. Ацетофенон не конденсируется сам с собой. Альдоля в продуктах мы не видим, потому что образуется сопряженная система.

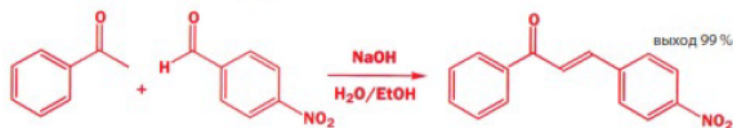


Рис. 17.19. Перекрестная конденсация.

В конденсации Анри метиленовой компонентой могут быть не только карбонильные соединения, а любые соединения, имеющие СН-протоны и по соседству акцепторной заместитель, например, нитрометан.

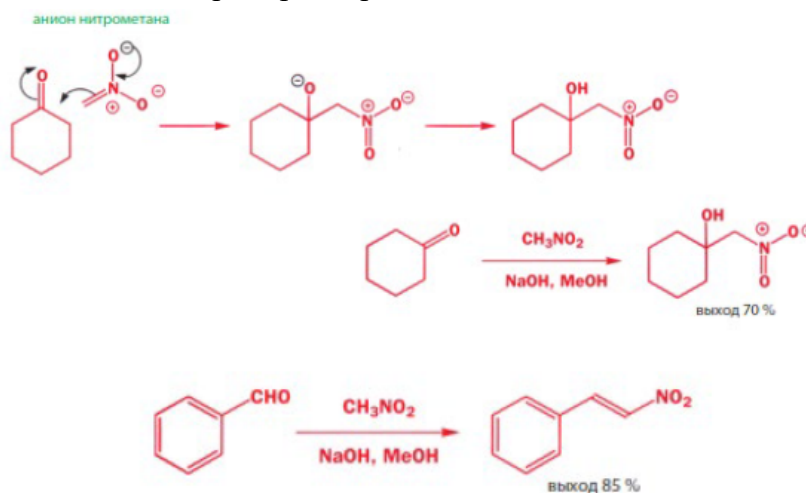


Рис. 17.20. Конденсация Анри.

1,5-дикарбонильное или 1,4-дикарбонильное соединения, которые могут быть получены в результате озонлиза соответствующего замещенного циклопентена или циклогексена и последующего восстановительного расщепления, мы можем вводить в реакции внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсации. Термодинамически более стабилен енолят с α_2 -положением, но в этом случае образуется четырехчленный цикл, что не очень хорошо. Енолят будет реагировать по иному положению с образованием шестичленного цикла.

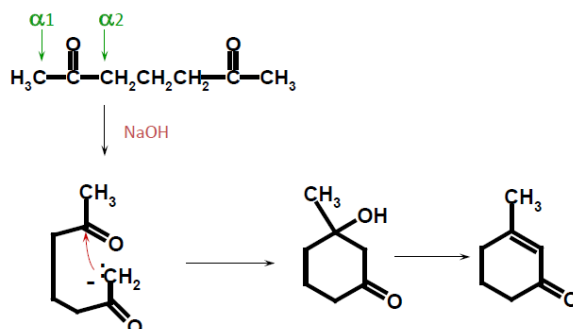


Рис. 17.21. Внутримолекулярная конденсация.

Очень часто альдольно-кетоновая конденсация используется для замыкания цикла (это могут быть и межмолекулярные реакции, например, взаимодействие дибензилкетона с этандионом) и изменения размера цикла, как правило, в сторону уменьшения.

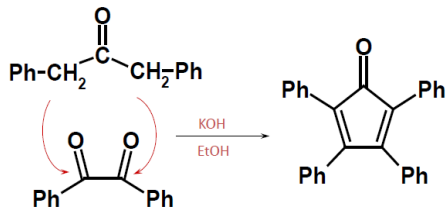


Рис. 17.22. Образование тетрафенилциклопентадиенона.

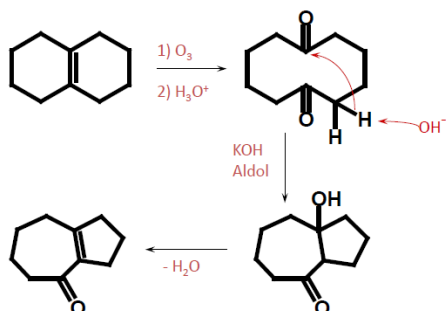


Рис. 17.23. Изменение размера цикла.

Возможны направленные конденсации, когда у нас есть два соединения, каждое из которых может быть как метиленовой, так и карбонильной компонентой, и карбонильная активность их примерно схожа. Просто все смешав, мы получим смесь, как минимум, из четырех соединений. Чтобы провести направленную конденсацию, предварительно мы должны одно из соединений нацело перевести в енольную форму, зафиксировать и уже к ней добавлять иное карбонильное соединение. Мы будем фиксировать енол либо в виде селилового эфира енола, либо в виде литиевого енолята, либо в виде аза-енолята.

Литиевый енолят получают с использованием LDA, который готовится непосредственно перед употреблением из соответствующего амина и бутиллития. Далее к нему мы прибавляем карбонильную компоненту, происходит нуклеофильное присоединение, стабилизация литием через шестичленное переходное состояние и гидролиз с образованием альдоля. Но альдоля на бензоальдегиде мы не увидим, последует реакция элиминирования с образованием сопряженной системы.

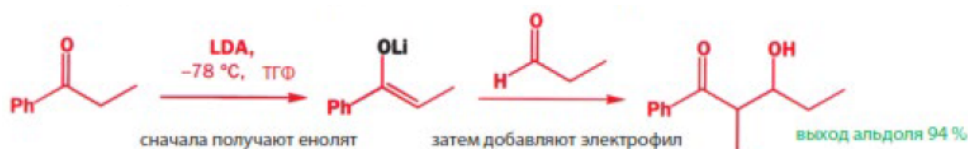


Рис. 17.24. Пример направленной енолизации.

Таблица 27.2. Важнейшие синтетические эквиваленты енолов		
енол	карбонильное соединение	енолят-ион
	Кислородные производные	
силиловый эфир енола		литиевый енолят
	Азотные производные	
енамин		аза-енолят

• Синтетические эквиваленты енолов являются интермедиатами, которые обладают реакционной способностью енолов или енолятов, но являются достаточно устойчивыми для того, чтобы их можно было получить с высоким выходом из карбонильных соединения без протекания альдольной конденсации.

Рис. 17.25. Синтетические эквиваленты енолов.

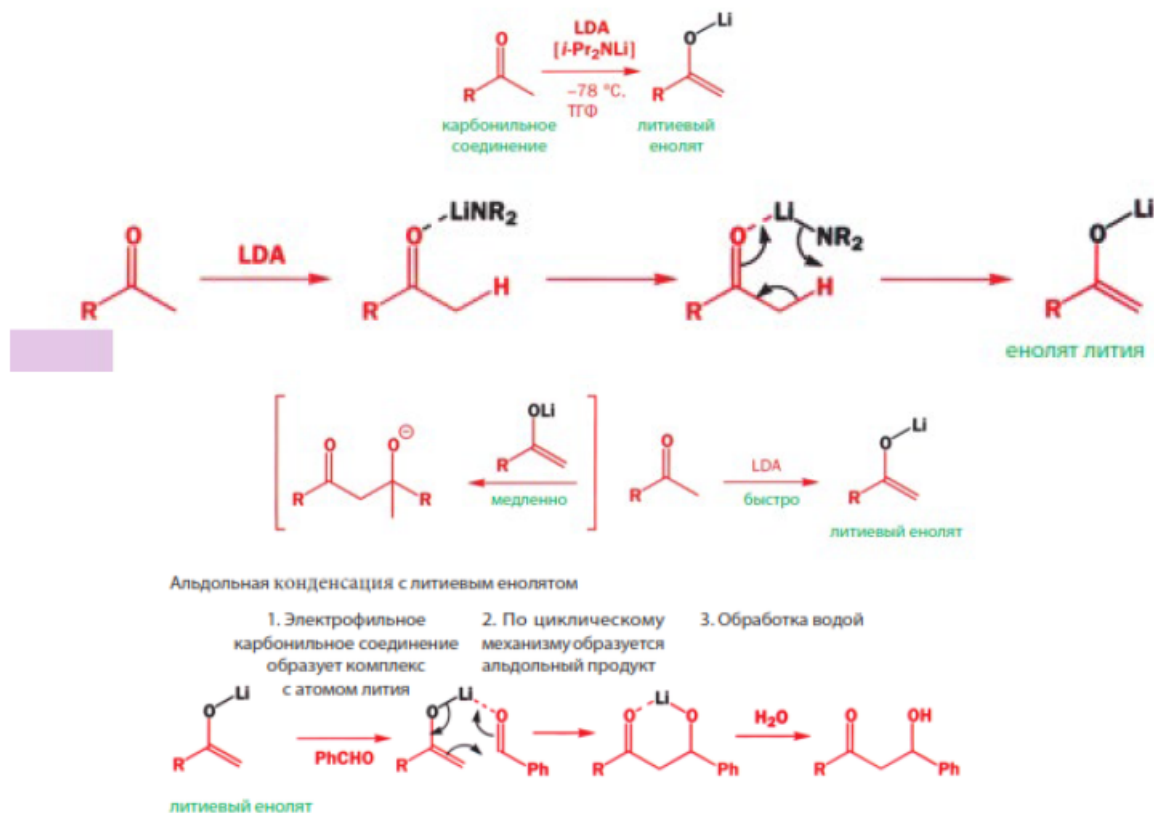


Рис. 17.26. Литиевый енолят.

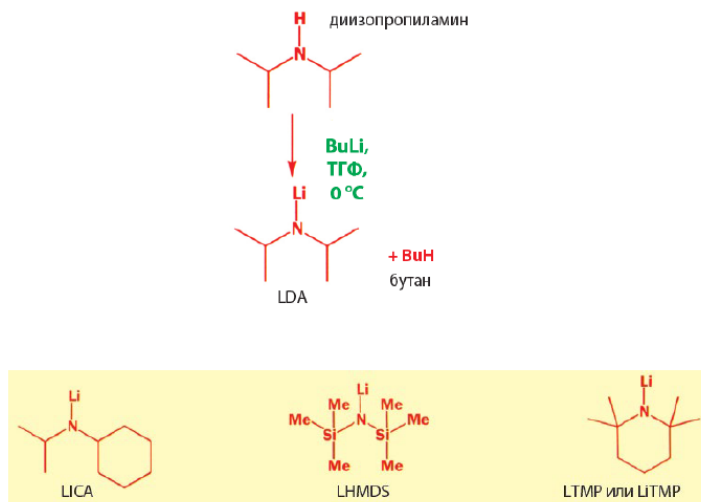


Рис. 17.27. Получение LDA.

Поговорим о прелестях LDA как крупного основания, лишенного нуклеофильных свойств. Например, метилэтилкетон, о котором мы сегодня уже говорили, может быть енолятом в двух направлениях, и LDA в виду своего крупного размера может быстро депротонировать метильную группу, и мы получим енолят, который будет достаточно стабилен при охлаждении. Но со временем он отогреется и перейдет в термодинамически более стабильный енолят. Поэтому если вы хотите проводить реакции с использованием кинетического енолята, проводите их сразу же.

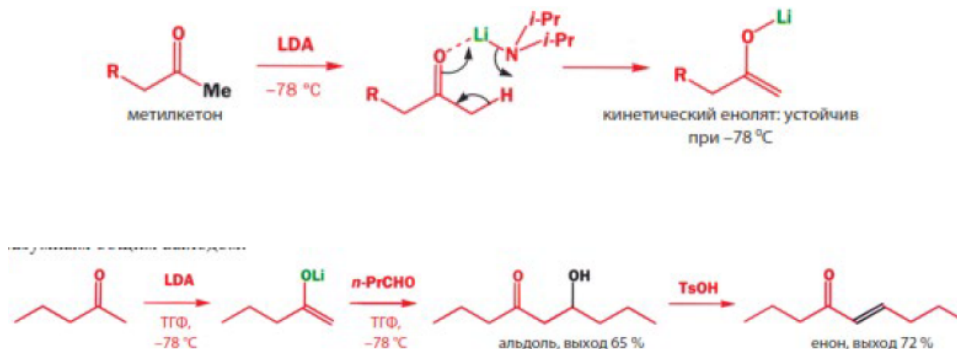


Рис. 17.28. Кинетический енолят.

Мы можем использовать селиловые эфиры енола, связь кислорода с кремнием очень прочная. Если мы хотим получить термодинамический енолят, мы берем основание и триметилсилилхлорид для фиксации енолята. А если мы хотим получить кинетический енолят, то мы точно также берем LDA при -78°C и сразу добавляем тот же самый триметилсилилхлорид. А если к метилкетону мы добавим амин, то енолят получится уже в сторону термодинамического продукта, то есть в сторону более замещенного алкена.

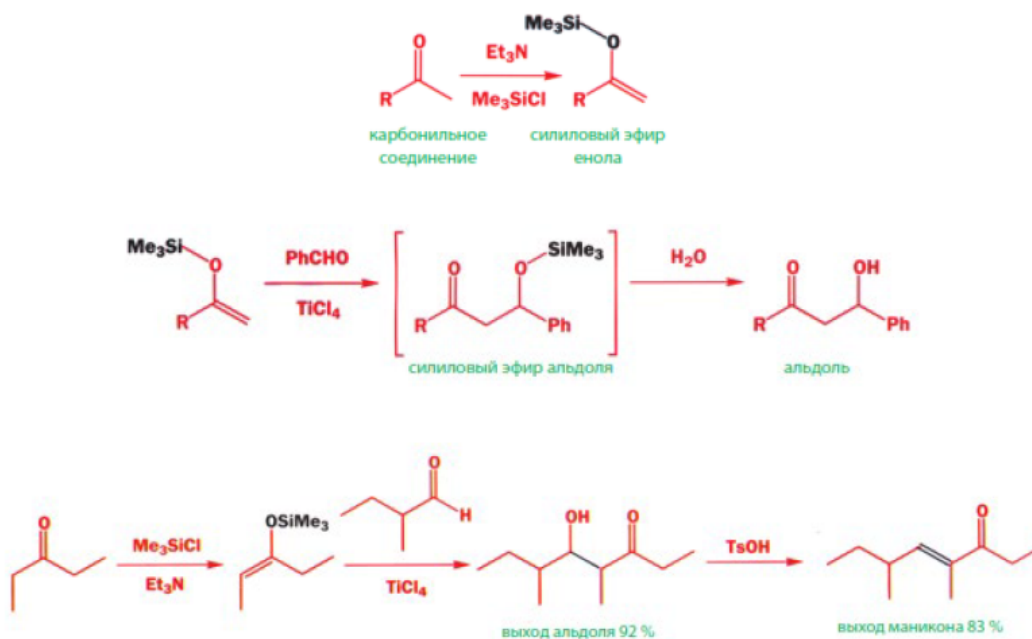


Рис. 17.29. Фиксация силиловым эфиром.

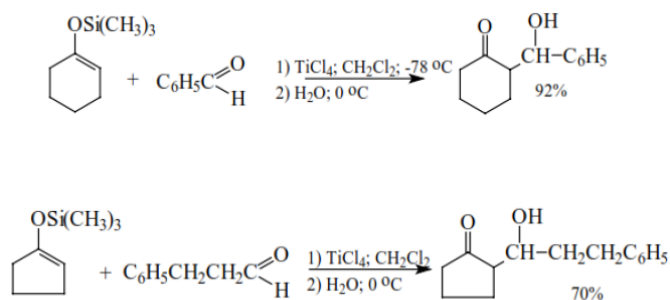


Рис. 17.30. Силиловые эфиры енолов.

Альдегиды более реакционно способны, и добавление LDA для производства литиевого енолята из альдегида – плохая идея. Как только часть молекулы станет енолятом, она сразу же начнет реагировать с неенолизованной частью альдегида. В этом случае мы будем делать аза-еноляты. Возьав амин и протонную кислоту, получаем имин, к нему уже добавляем LDA при -78°C и получаем аза-енолят. Имин менее реакционно способен как электрофил в этой реакции, поэтому не будет самоконденсации, которая возникает, когда мы действуем LDA непосредственно на альдегид.

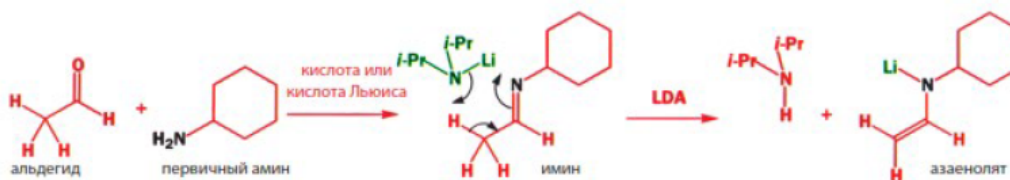


Рис. 17.31. Использование иминов в конденсациях.

К образовавшемуся аза-еноляту мы добавляем карбонильное соединение, происходит конденсация, гидролиз сначала литиевого фрагмента, а потом и гидролиз имида, получаем альдоль или продукт кротоновой конденсации.

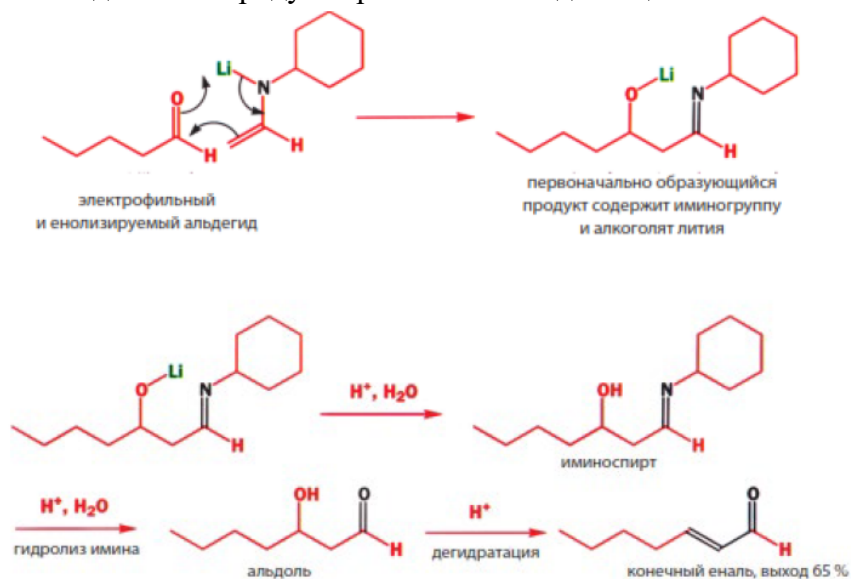


Рис. 17.32. Использование иминов в конденсациях.

В реакции альдольно-кротоновой конденсации могут вступать не только карбонильные соединения, а любые соединения, способные дать метиленовую группу. Существует конденсация Кневенагеля – конденсация с активной метиленовой компонентой. Главное ее отличие в том, что для депротонирования не нужно использовать сильные основания.

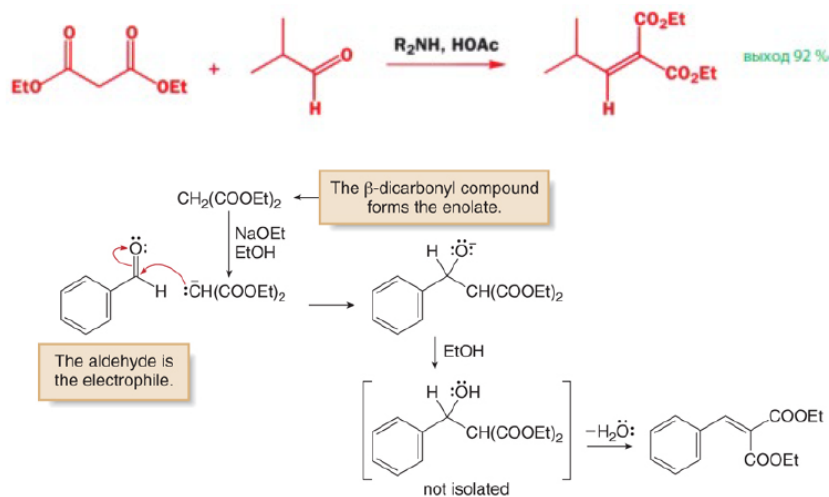


Рис. 17.33. Реакция Кневенагеля.

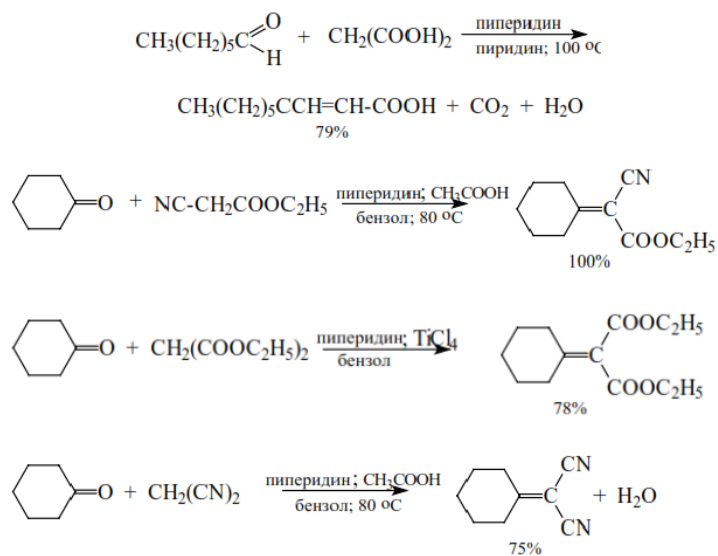


Рис. 17.34. Примеры конденсации Кневенгеля.

Лекция 18. Окисление и восстановление карбонильных соединений

Реакция Кневенагеля

Конденсация Кневенагеля – конденсация соединений с активной метиленовой компонентой. Активная метиленовая компонента – это CH_2 -фрагмент, находящийся между двух электронно-акцепторных групп. Возможно три типа групп: сложноэфирная; кислотная, т.е. мы используем саму малоновую кислоту или динитрил малоновой кислоты; смешанная, например, моонитрил, моноэфир и т.д. В реакции используется вторичный амин, как более мягкое основание. Для соединения с активной метиленовой компонентой $pK \approx 13$, для альдегида $pK=18$. Альдегид может вступать в реакцию самоконденсации, поэтому использовать традиционные основания (этилат натрия, щелочь в этаноле) опасно. Альдол в данном случае выделить невозможно, образуется огромная ароматическая система с двумя электронно-акцепторными заместителями. Чуть позднее мы увидим, что после гидролиза сложноэфирных групп следует неизбежное декарбоксилирование, и мы получаем неопредельную монокарбоновую кислоту.

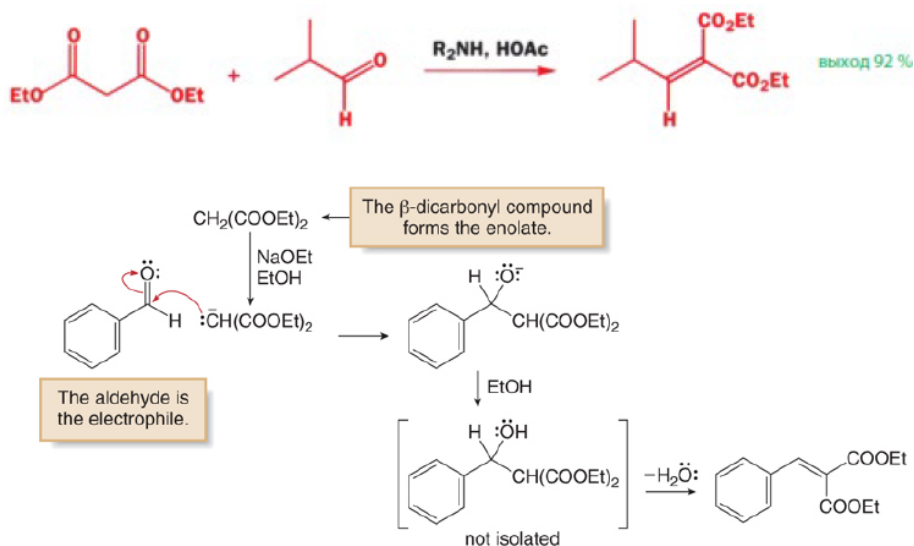


Рис. 18.1. Реакция Кневенагеля.

Классический пример реакции Кневенагеля – с использованием малоновой кислоты, получается соответствующий диэфир. Можно использовать динитрил малоновой кислоты, либо смешанный сложный эфир нитрил. Вторым участником конденсации Кневенагеля является либо альдегид, либо кетон. К выбору основания нужно подходить очень аккуратно, использовать этилат натрия – небрежность. Пиперидин – полностью гидрированный пиридин, является самым распространенным основанием, которое используется в этой реакции.

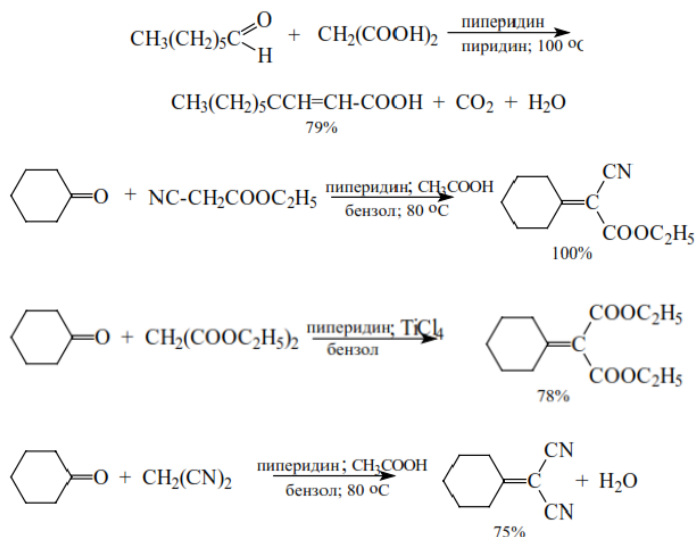


Рис. 18.2. Примеры реакций Кневенагеля.

Конденсация Кляйзена

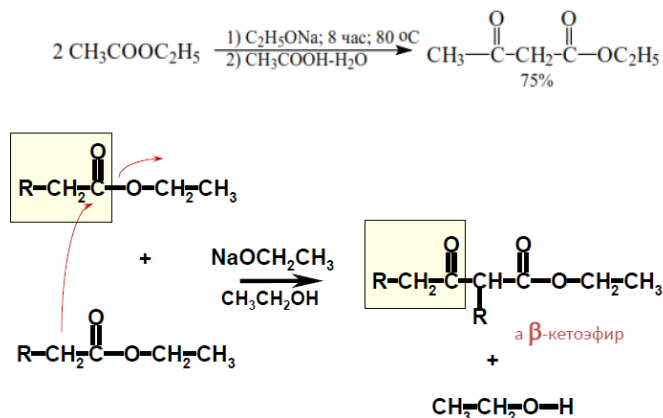


Рис. 18.3. Сложноэфирная конденсация Кляйзена.

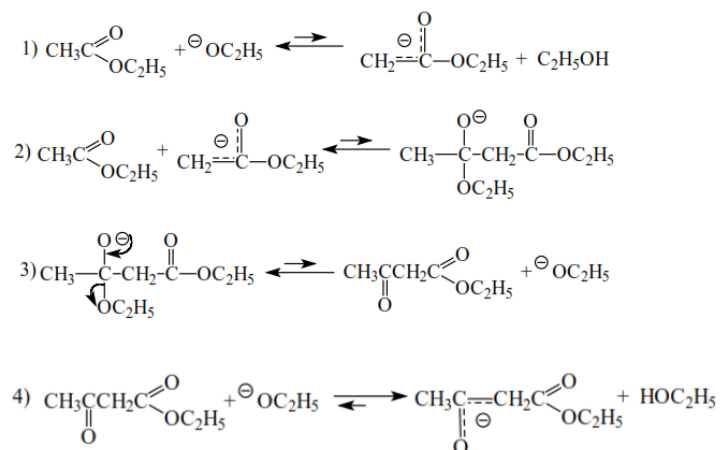


Рис. 18.4. Механизм сложноэфирной конденсации Кляйзена.

Сложноэфирная конденсация Кляйзена – конденсация двух сложных эфиров. Она отличается ровно тем, чем отличается присоединение к карбоновой кислоте или

производным карбоновой кислоты от присоединения к карбонильной группе. Механизм реакции представлен на рис. 18.4. Отличие проявляется на третьей стадии: после присоединения неминуемо следует стадия отщепления. Атом углерода, соединенный с двумя кислородами испытывает электронную недостаточность, и минус на кислороде отщепляет этилат-ион. В карбонильных соединениях, как правило, была только стадия присоединения. Мы получили β -кетозфир, то есть активную метиленовую компоненту, зажатую между двух электронно-акцепторных фрагментов. Если этилат-ион депротонировал наш исходный этилацетат, то β -кетозфир он будет депротонировать существенно быстрее, и в этом случае у нас образуется осадок енолята. Чтобы остановить реакцию мы заливаем уксусную кислоту, и наш енолят переходит в протонированную форму в β -кетозфир.

Конденсация Дикмана

Если мы проведем ту же реакцию Кляйзена во внутримолекулярном варианте, то мы добьемся сужения цикла. После депротонирования цикл станет на один атом углерода меньше, потому что одна из карбоксильных групп окажется вне цикла. Реакция идет в несколько стадий и обязательна добавка уксусной кислоты. По механизму это та же внутримолекулярная конденсация Кляйзена, но она имеет свое собственное имя конденсации Дикмана.

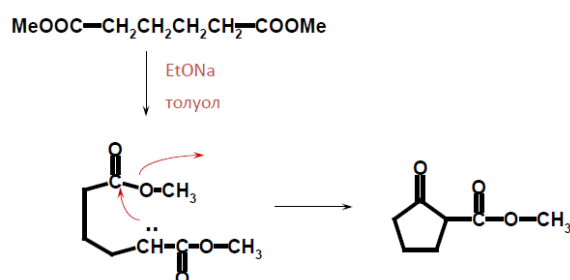


Рис. 18.5. Конденсация Дикмана.

Возникает вопрос, почему не идет межмолекулярная конденсация, почему енолят нападает на свою собственную карбонильную группу, а не на карбонильную группу соседа. Ответ в достаточно серьезном разбавлении и, конечно, в том, что образование циклов всегда термодинамически выгоднее.

Конденсация эфиров с кетонами

Допустимо, так называемое, межвидовое скрещивание, когда в качестве метиленовой компоненты мы берем карбонильное соединение (альдегид или кетон), а в качестве карбонильной компоненты, например, сложный эфир. Мы осуществляем предварительную енолизацию LDA и проводим направленную конденсацию. Но можем сделать и проще, взяв алкоголят, потому что карбонильная активность кетона и, соответственно, CH -кислотность выше, чем у сложного эфира. Выходы реакции оставляют желать лучшего. Можно использовать и гидрид натрия, циклогексанон в данном случае будет метиленовой компонентой, а эфир муравьиной кислоты –

карбонильной компонентой. В результате реакции мы получаем 1,3-дикарбонильное соединение, его СН-кислотность даже выше, чем у фенола.

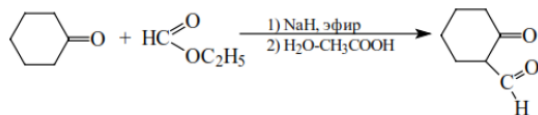
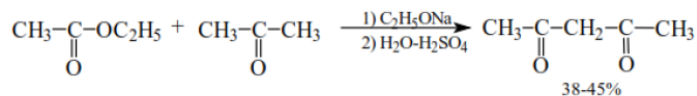


Рис. 18.6. Конденсация эфиров с кетонами.

Применение альдольно-кетоновой конденсации

Давайте рассмотрим еще один пример внутримолекулярной конденсации – синтез цис-жасмона. Мы видим, что здесь может быть 4 метиленовых компоненты, но реализуется четвертая, так как образуется устойчивый цикл.

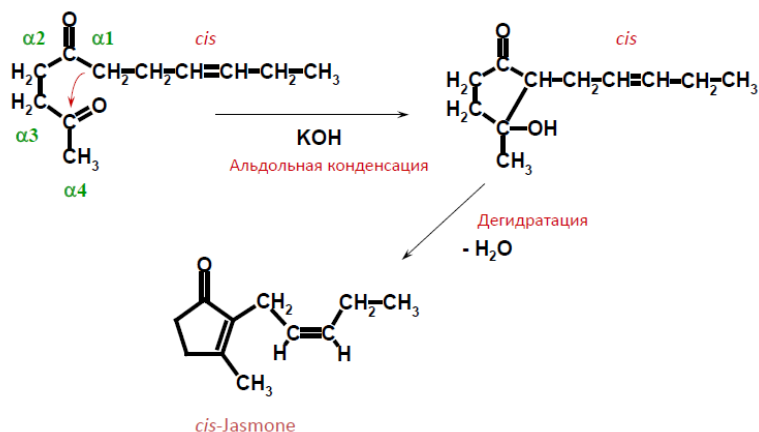


Рис. 18.7. Синтез цис-жасмона.

Альдольно-кетоновая конденсация лежит в основе синтеза моносахарида фруктозы. Фосфат глициринового альдегида выступает в роли карбонильной компоненты, а дигидроксиацетон фосфат – в роли метиленовой компоненты. В результате их конденсации под действием фермента получается дифосфат фруктозы.

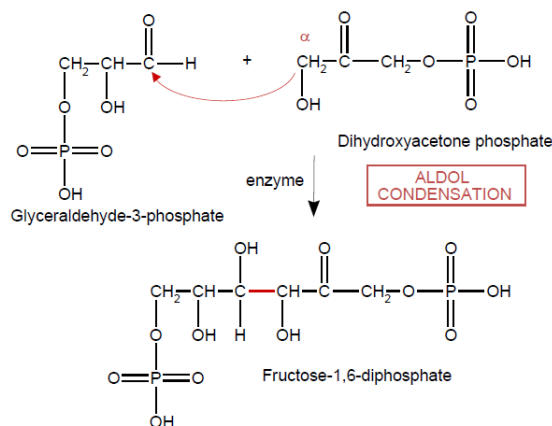


Рис. 18.8. Синтез фруктозы в природе.

Альдольно-кратоновая конденсация находит применение в промышленности, например, при получении гександиола-1,6, который используется как средство от комаров.

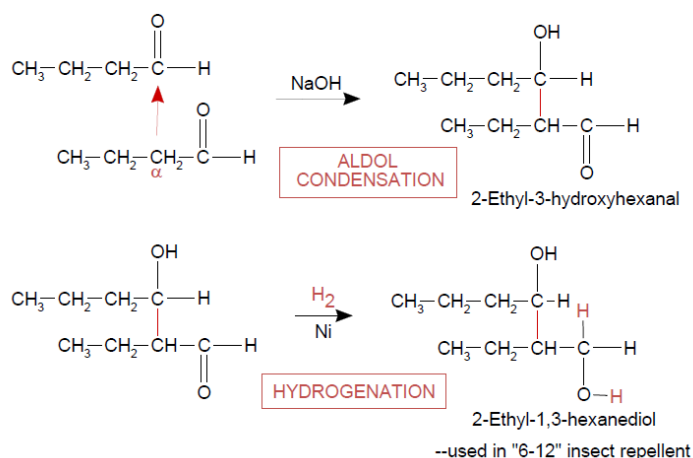


Рис. 18.9. Синтез репеллента.

Аминометилирование по Манниху

Есть некоторые карбонильные соединения, которые мы не можем ввести в реакцию альдольно-кратоновой конденсации, самый известный пример – это формальдегид. Мы не можем взять молекулу уксусного альдегида и молекулу формальдегида. Казалось бы, у формальдегида нет α -углеродного атома, и он никогда не может быть метиленовой компонентой. Карбонильная активность уксусного альдегида столь высока, что мы не можем ввести его в реакцию альдольно-кратоновой конденсации один раз, мы вводим его столько раз, сколько у нас есть метиленовых протонов. Например, в уксусном альдегиде три метиленовых протона, значит, на одну молекулу уксусного альдегида в реакцию войдет три молекулы формальдегида, получится триол. На одну молекулу ацетона приходится 6 молекул формальдегида, получится гексаол.

Никогда не вводите формальдегид в реакцию альдольно-кратоновой конденсации, для этого есть обходной путь, который называется аминометилирование по Манниху. Мы берем кетон и формальдегид с добавлением вторичного амина. Вторичный амин используется с целью получения иминиевой соли, которая является скрытой формой карбонильного соединения, причем менее активной, поэтому конденсацию можно провести только один раз.

Как правило, группу NEt_2 мы будем вводить для последующего элиминирования по Гофману с целью получения непредельных карбонильных соединений. Мы будем алкилировать ее, замещать галоген на OH-группу, и после нагревания получим метилвинилкетон.

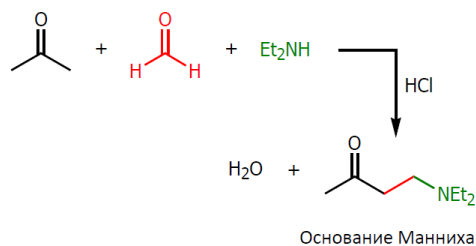


Рис. 18.10. Аминометилирование по Манниху.

Во-первых, происходит нуклеофильная атака карбонильного центра парой электронов атома азота. После протонирования и элиминирования воды получится не сам имин, а иминиевая соль. Поскольку реакция проводится в кислой среде, карбонильное соединение претерпит заметную енолизацию, и образовавшийся енол присоединится к иминиевой соли. В результате у нас образуется C-C связь. Вторичные амины, как правило, используются циклические, например, пиперидин, пиrolидин.

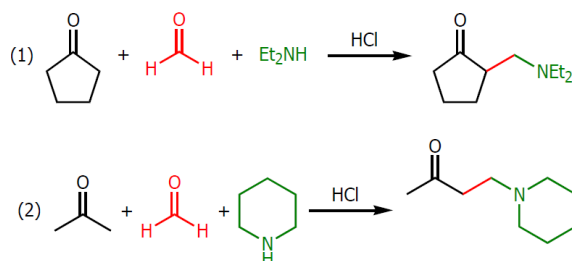


Рис. 18.11. Примеры аминометилирования по Манниху.

Подобные мотивы мы можем увидеть в синтезе природных соединений алкалоидов, например, тропинона. Яд лягушек, кокаин, морфин содержат подобный фрагмент.

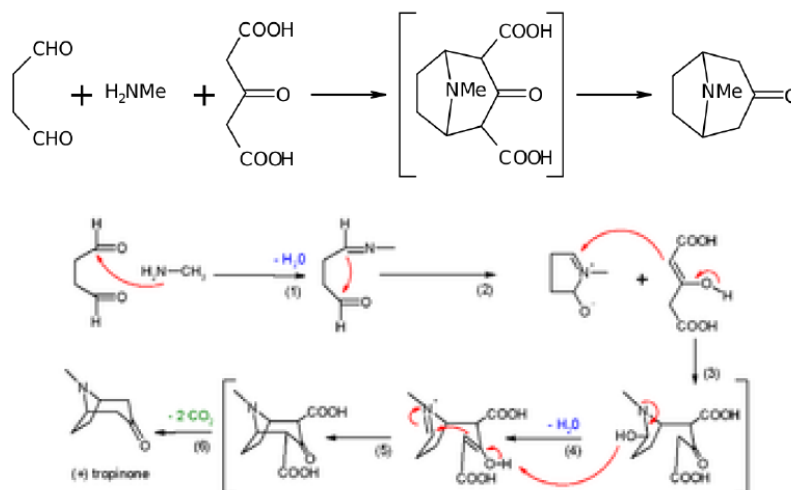


Рис. 18.12. Синтез тропинона.

В природе из соответствующей аминокислоты аргентин синтезируется тропин.

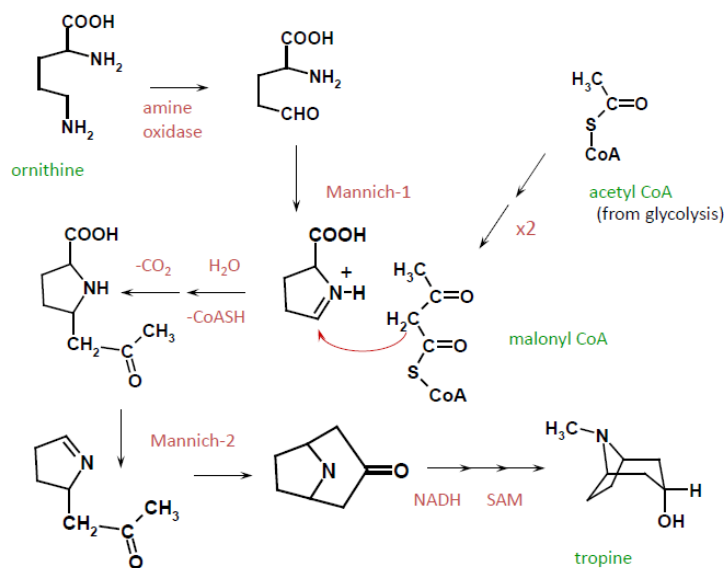
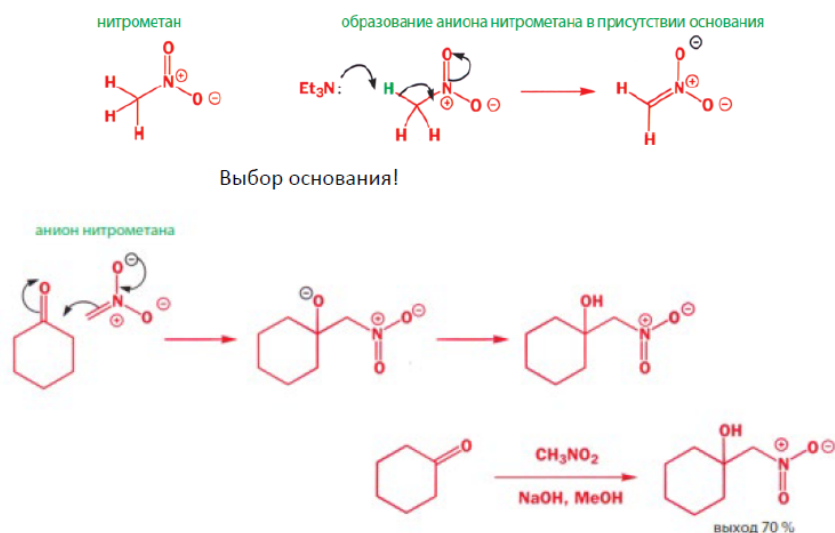


Рис. 18.13. Синтез тропина в природе.

Конденсация Анри (Генри)

В конденсации Анри активной метиленовой компонентой является анион нитрометана. Нитрометан – очень сильная СН-кислота, ее pK_a ниже, чем у воды. Здесь принципиально важен выбор основания для того, чтобы не допустить самоконденсации карбонильного соединения. В классической реакции Анри основаниями являются вторичные или третичные амины. После образования аниона нитрометана следует стадия нуклеофильной атаки на карбонильную группу. В мягких условиях, если карбонильное соединение не было ароматическим, прекрасно выделяются соответствующие продукты альдольной конденсации. Но если наш альдегид ароматический, остановиться на стадии альдоля нереально, сразу будет образовываться продукт кротоновой конденсации.



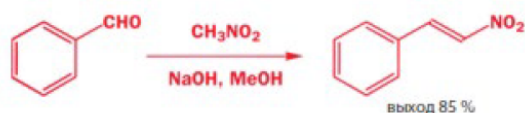


Рис. 18.14. Конденсация Анри.

Введение акцептора к алкену очень полезно. Мы привыкли считать, что алкены – это нуклеофилы, а здесь алкен получается электрофилом, поскольку нитрогруппа будет вытаскивать из него π -электронную плотность. Подобные алкены плохо вступают в реакцию электрофильного присоединения, но в реакцию нуклеофильного присоединения вступают хорошо.

Бензоиновая «конденсация»

Бензоиновая «конденсация» – реакция с участием двух молекул, но не происходит отщепления маленькой молекулы воды, спирта или чего-либо, поэтому, строго говоря, называть это конденсацией не очень правильно, можно назвать это бензоиновым сдваиванием. Следует упомянуть имена трех ученых-химиков: Либих, Веллер – основатель органической химии, который получил мочевины без почек человека или собаки, и Зинин – отец практически всей органической химии, учитель Бородина. Все трое ученых описали бензоиновую «конденсацию», первым был Зинин.

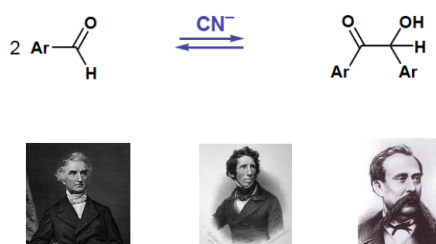


Рис. 18.15. Бензоиновая «конденсация».

Мы берем, как правило, ароматический альдегид и цианид-ион в количестве 20-30%, и получаем продукт сдваивания.

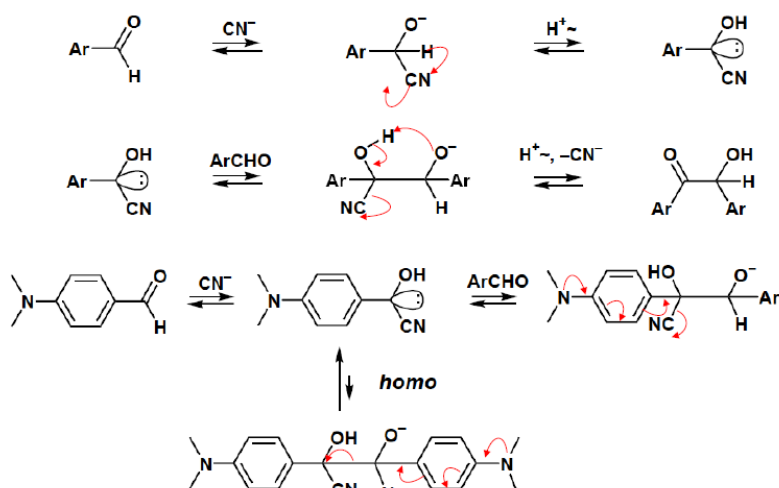


Рис. 18.16. Механизм бензоиновой «конденсации».

Первая стадия – нуклеофильная атака цианид-иона на карбонильную группу, образуется алколят циангидрина, цианогруппа очень хорошо влияет на кислотность, поэтому он даже перепротонирует сам себя, так как протон рядом с цианогруппой тоже очень кислый. Образуется минус, который сам выступает в роли нуклеофила, присоединяясь ко второй молекуле альдегида, образуя алколят. Далее следует перенос протона, и образующийся алколят выгоняет цианид-ион. Фактически мы выдаем назад тот самый цианид, который как будто бы является катализатором, но количества используются некаталитические.

Если мы возьмем ароматический альдегид с донорным заместителем, то, полученный на первой стадии минус, безусловно, может вступить в реакцию самоконденсации, но пара электронов азота приведет нас назад, на стадии образования карбониона мы предлагаем ему более активную карбонильную группу, например, бензальдегида, и у нас получается межмолекулярное бензоиновое сдвигание.

Кроме использования цианида, в чем радости немного, есть альтернативная реакция катализа тиамином. Основание депротонирует наш тиамин, и он сам выступает как цианид.

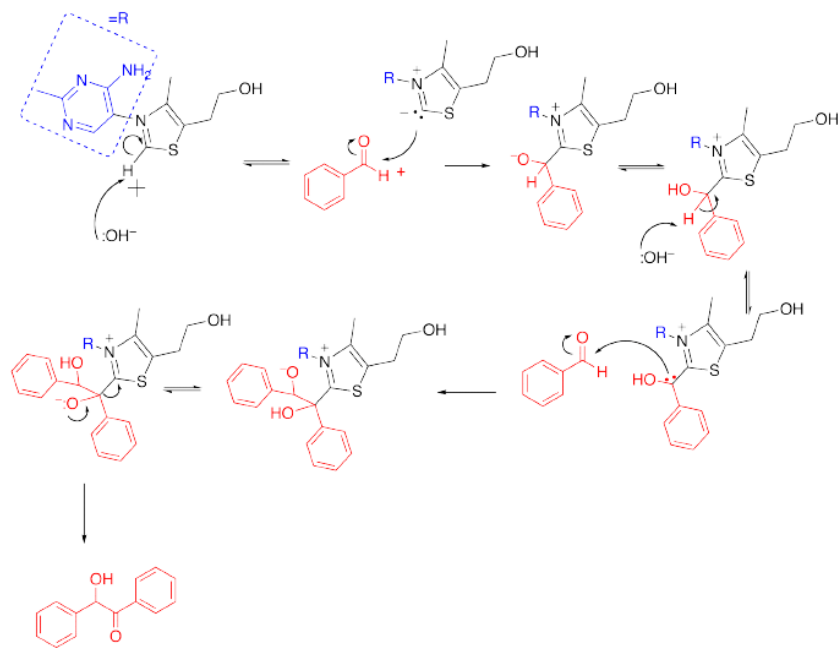


Рис. 18.17. Катализ тиамином.

Задача: ответьте на вопрос, что получается в результате реакции на рис. 18.18. Будет происходить внутримолекулярная альдольно-кетоновая конденсация с замыканием пятичленного цикла. ИК 1710 см^{-1} – это карбонильная группа, сопряженная с двойной связью, $\delta_{\text{H}} 7,3$ и $6,8$ – это протоны при двойной связи, константа спинового взаимодействия в $5,5 \text{ Гц}$ говорит нам о цис-расположении протонов, $1,15$ – две метильные группы и $2,1$ – ацетоновый сдвиг.

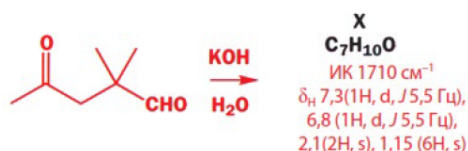


Рис. 18.18. Задача.

α,β -непредельные альдегиды и кетоны

Непредельные карбонильные соединения – это электрофильные алкены. Приведем три метода получения непредельных карбонильных соединений. Самый простой способ – галогенирование. Моногалогенирование можно провести только в кислой среде. Далее следует стадия элиминирования. Мы не можем применить здесь то, что мы использовали в обычных алкенах: взять *KOH* в спирте и нагреть, кроме нужной нам реакции пойдут еще и конденсации. Мы используем более мягкое основание пиридин. Он вызовет только отщепление галогеноводорода, конечно, какую-то долю реакции конденсации он может вызвать, но мы признаем это допустимым выходом.

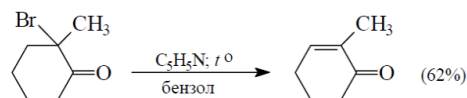
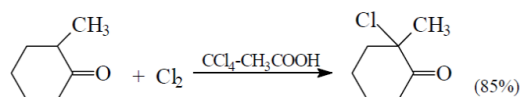


Рис. 18.19. Галогенирование.

Второй способ приводит к лучшим выходам и является более аккуратным, но более затратным. С помощью LDA из нашего карбонильного соединения мы получаем литиевый енолят, который является жутко реакционно способным алкеном. К литиевому еноляту мы присоединяем фенилселенбром. Фенилселен является электрофилом. Таким образом, мы вводим в α -положение селеновый фрагмент, вводим для того, чтобы потом выбросить: окисляем его перекисью водорода в соответствующий селеноксид. Далее в щелочной среде следует син-элиминирование производных селеновой кислоты и образование соответствующего непредельного карбонильного соединения.

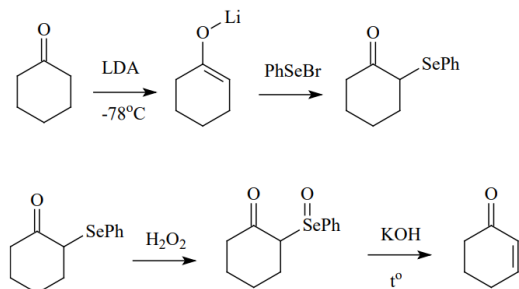


Рис. 18.20. Использование литиевого енолята.

Ну и, конечно, главной по частоте упоминания реакцией синтеза непредельных карбонильных соединений для нас с вами остается альдольно-кетоновая конденсация.

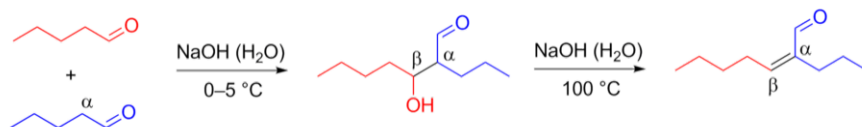


Рис. 18.21. Альдольно-кетоновая конденсация.

Есть и четвертый способ – реакция Манниха с последующим элиминированием третичного амина. Мягкий хороший способ получения метилвинилкетона, одного из простейших непредельных карбонильных соединений.

Наша непредельная система, в которой двойная связь сопряжена с карбонильной группой, напоминает диен. Безусловно, связь между двумя атомами углерода в состоянии sp^2 гибридизации не может быть чистой σ -связью. В отличие от диенов в данном случае карбонильная группа является явным акцептором, поэтому будет смещение электронной плотности. В непредельном карбонильном соединении существует два электрофильных центра: электрофильный центр карбонильной группы и электрофильный центр в β -положении. Мы имеем дело с амбидентным электрофилом, и присоединение нуклеофила будет происходить неоднозначно.

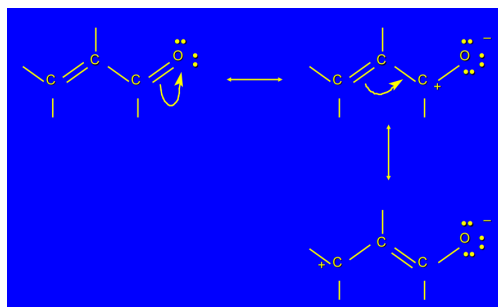


Рис. 18.22. Резонансные структуры.

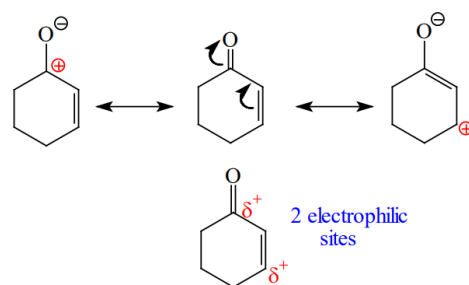


Рис. 18.23. Сопряжение.

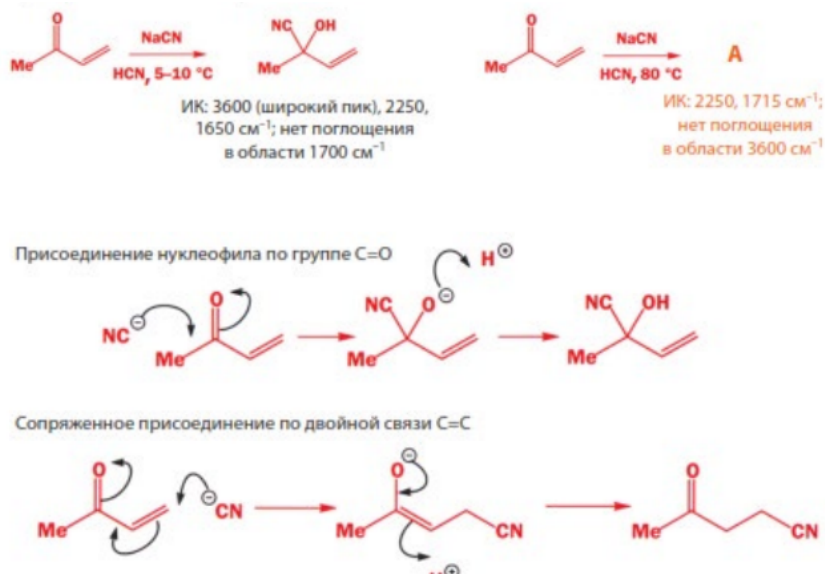


Рис.18.24. Сопряженное присоединение.

Возьмем метилвинилкетон и цианид калия или натрия и проведем реакцию при охлаждении. В данных физико-химических методов анализа мы видим в ИК 3600 – кислый протон, 2250 – тройную связь нитрильного фрагмента, 1650 – карбонильную группу, но второй карбонильной группы нет – это говорит нам о том, что присоединение прошло по карбонильному фрагменту, т.е. 1,2-присоединение. Теперь проведем ту же реакцию, но при повышенной температуре. Мы видим в ИК 2250 – нитрильный фрагмент тройной связи, 1715 – карбонильную группу, но мы не видим кислого протона, значит, чистого присоединения по карбонильной группе не произошло. Таким образом, возможно два варианта: 1,2-присоединение к карбонильной группе и 1,4-присоединение к терминальному атому углерода с образованием енолята, который после протонируется по правилу Эльтекова.

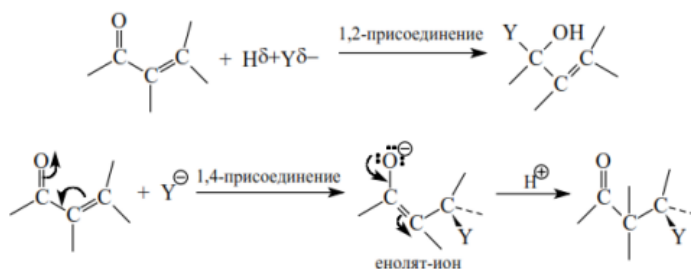


Рис. 18.25. 1,2 и 1,4-присоединение.

Если мы говорим о простой двойной связи в алкенах, она, безусловно, нуклеофильна, избыток электронной плотности взаимодействует с электрофилом. Если же мы введем акцепторную группу, не обязательно кетон или альдегид, это может быть сложный эфир, нитрил, нитрофрагмент, любой акцептор двойную связь сделает, наоборот, электрофильной.

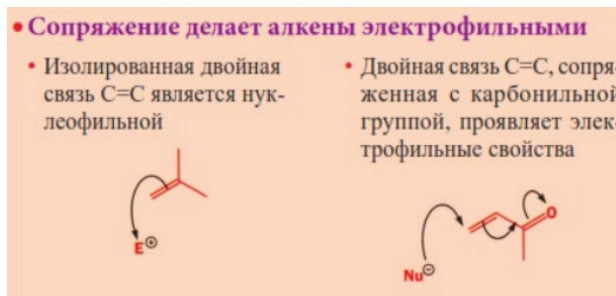


Рис. 18.26. Сопряжение в алкенах.

Амины стопроцентно присоединяются как 1,4, аналогично, если возьмем амин со сложноэфирным фрагментом – присоединение по Михаэлю.

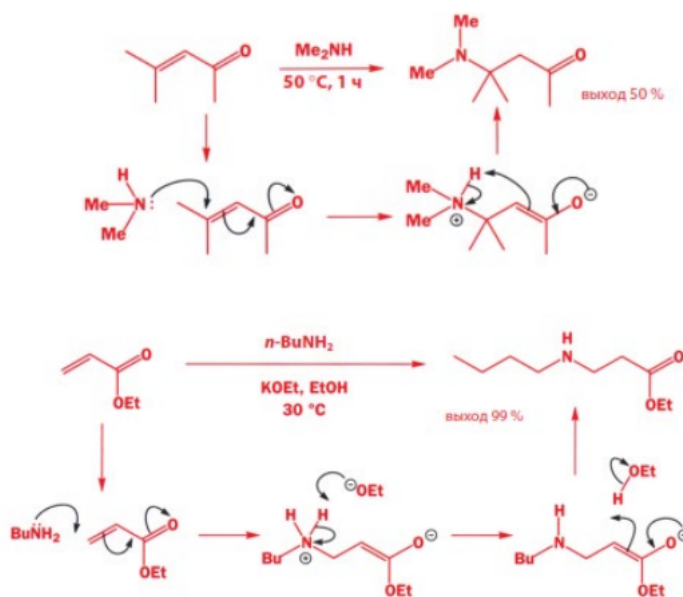


Рис. 18.27. Сопряженное присоединение аминов.

Тип присоединения зависит от

- условий реакции (Реакция 1,2-присоединения протекает быстро, но обратимо, 1,4-присоединение – медленнее.)
- природы непредельного карбонильного соединения
- типа нуклеофила (Согласно теории Пирсона жесткие нуклеофилы будут предпочитать реагировать по жесткому центру, мягкие нуклеофилы – по мягкому центру.)

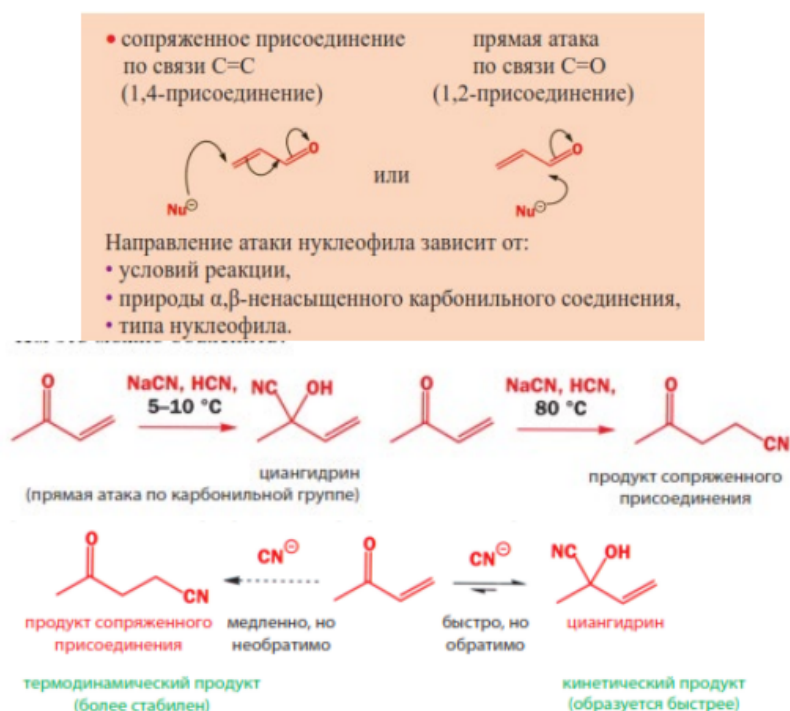


Рис. 18.28. Типы присоединения.

Например, очень реакционно способный диалкилалюминийцианид стопроцентно присоединяется по 1,4-присоединению, даже несмотря на охлаждение.

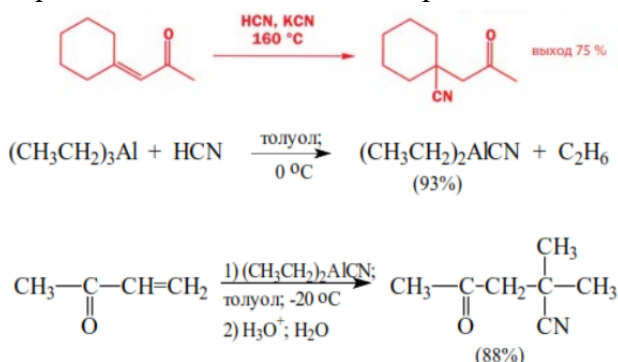


Рис. 18.29. Примеры реакций присоединения.

Рассмотрим карбонильные группы альдегида, амида, хлорангидрида и сложного эфира, самой электрофильной из них будет группа хлорангидрида, затем альдегида, сложного эфира, и самой не реакционно способной будет группа амида. Обратите внимание, что если мы берем бутил литий с альдегидом, то получаем 1,2-присоединение, если же мы берем бутил литий с амидом, то получаем 1,4-присоединение. Или берем аммиак с хлоромангидридом – получаем 1,2-присоединение, а с производным акриловой кислоты – 1,4-присоединение. То есть тип присоединения также зависит и от реакционной способности карбонильного фрагмента: чем электрофильнее карбонильная группа, тем больше будет вклад 1,2-присоединения.

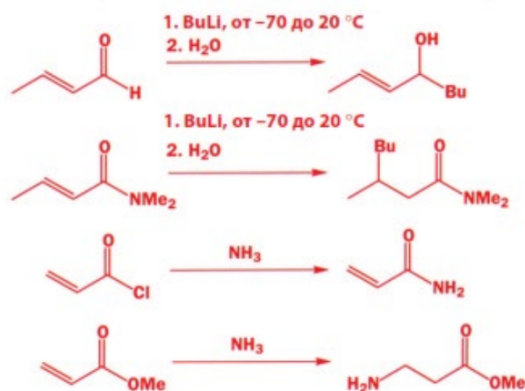
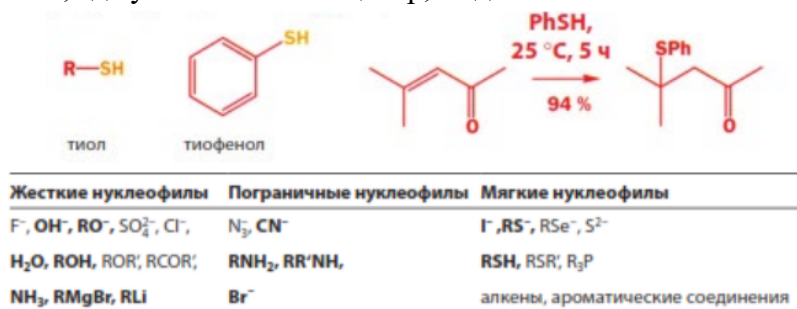


Рис. 18.30. Реакционная способность различной карбонильной группы.

На что мы должны смотреть в первую очередь, и что в 80% будет определять тип присоединения – это жесткость или мягкость нуклеофила. Жесткие нуклеофилы – маленькие с большим зарядом: фтор, ОН, амидный азот, реактивы Гриньяра; мягкие нуклеофилы – толстые, разлапистые: сера, азот в виде вторичных, третичных аминов, алкены. Жесткие нуклеофилы будут предпочитать реагировать по жесткому центру, мягкие нуклеофилы – по мягкому центру. Осталось лишь, глядя на наше неопредельное соединение, понять, где у него жесткий центр, а где мягкий.



• Реакционная способность жестких и мягких частиц

- Реакции жестких частиц определяются зарядами и электростатическими эффектами.
- Реакции мягких частиц определяются орбитальными эффектами.
- Жесткие нуклеофилы предпочитают реагировать с жесткими электрофилами.
- Мягкие нуклеофилы предпочитают реагировать с мягкими электрофилами.

Рис. 18.31. Природа нуклеофила.

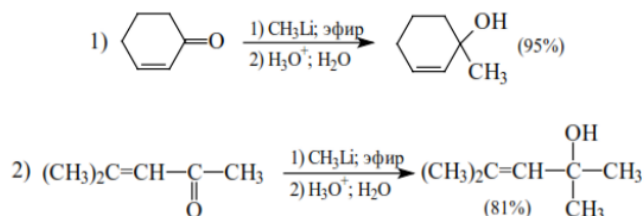


Рис. 18.32. Примеры присоединения металлоорганических реагентов.

Если мы говорим о реактивах Гриньяра, то есть маленькая проблема: магний, который мы получаем, очень часто загрязнен цинком или кадмием. Если мы говорим о связи углерод-магний или углерод-кадмий, более жесткий нуклеофил будет в связи с магнием, поэтому реактивы Гриньяра, полученные из магния очень высокой чистоты присоединяются преимущественно по жесткому центру, т.е. 1,2-присоединение, а для грязного магния заметен вклад 1,4-присоединения. Если мы вводим хлорид одновалентной меди, выводя таким образом магний из прямой связи с углеродом (переметаллирование), и делаем связь углерод-медь, тогда уже заметен вклад продукта 1,4-присоединения.

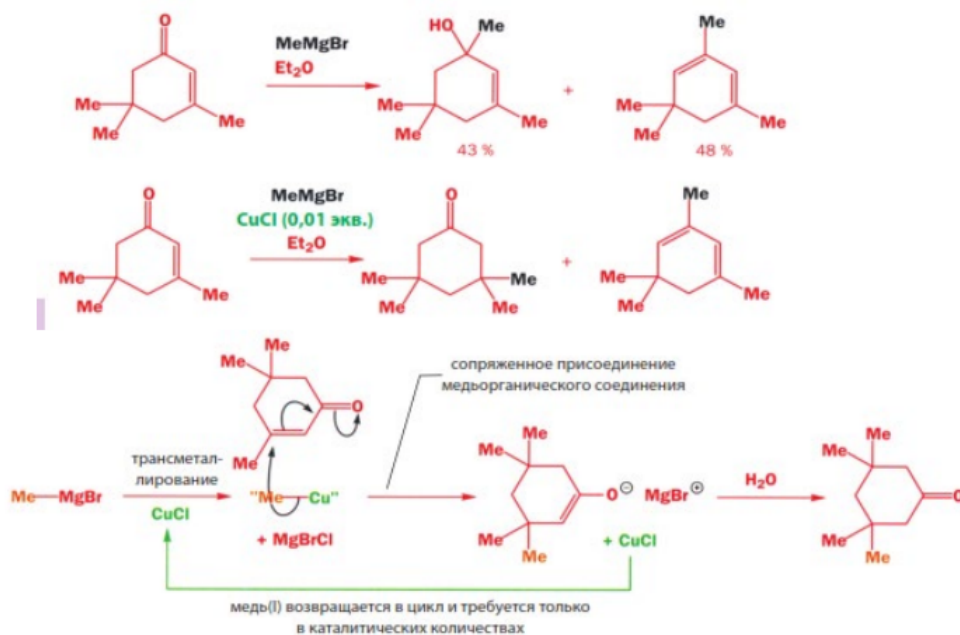


Рис. 18.33. Присоединение металлоорганических реагентов.

Но есть более мягкий способ с использованием реагентов Гельмана или диалкил купратов. Мы выводим литий из прямой связи с углеродом и предлагаем ему медь, то есть наш нуклеофил становится более мягким, и превалирует процесс 1,4-присоединения.

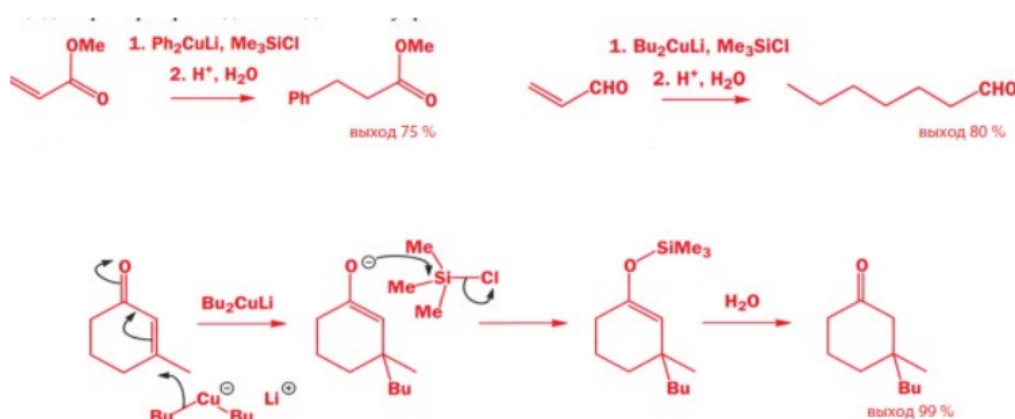


Рис. 18.34. Реактивы Гельмана.

Мы записали в мягкие нуклеофилы алкены, причем алкены, содержащие электронно-донорные заместители. Это мы назовем сопряженным присоединением енолятов. Енолят 1,4-присоединяется, после протонирования енольная форма возвращается в карбонильную, и мы создаем связь углерод-углерод в мягких условиях без металлоорганических соединений. По сути, мы имеем дело с альдольно-кетоновой конденсацией. Теперь мы понимаем, что альдольно-кетоновая конденсация может и не закончиться, главная побочная реакция – присоединение енолята не к карбонильной группе, а к образовавшемуся непредельному карбонильному соединению.

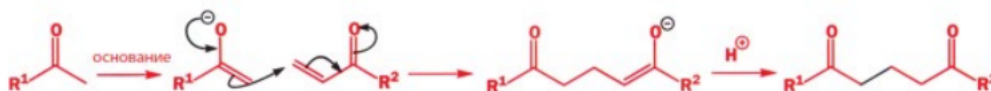


Рис. 18.35. Альдольно-кетоновая конденсация.

Рассмотрим в качестве примера реакцию с участием эфира фумаровой кислоты и малонового эфира, анион которого очень стабилен. Анион малонного эфира присоединяется по карбонильной группе. Такое присоединение на примере акриловой кислоты обычно называется сопряженным присоединением по Михаэлю. Соответственно, у нас есть два участника: нуклеофил – донор Михаэля и электрофил – акцептор Михаэля. В результате образуется связь углерод-углерод.

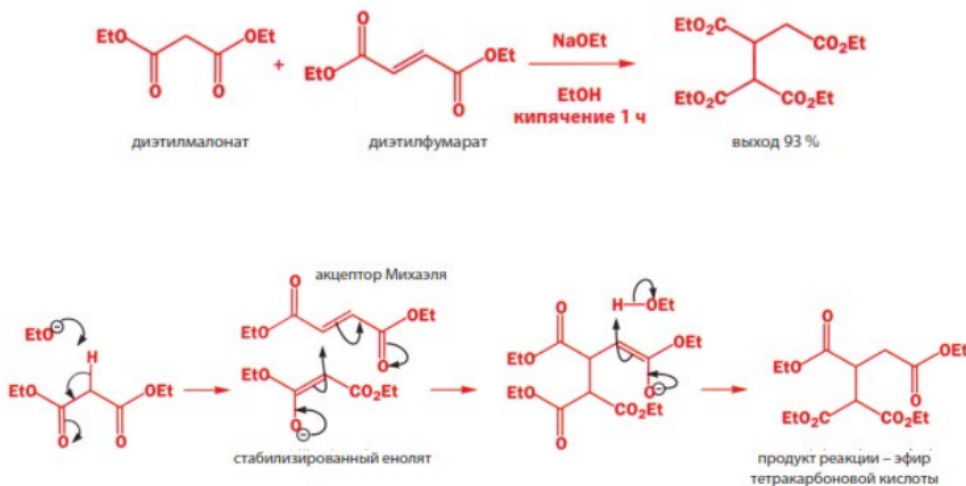


Рис. 18.36. Присоединение по Михаэлю.

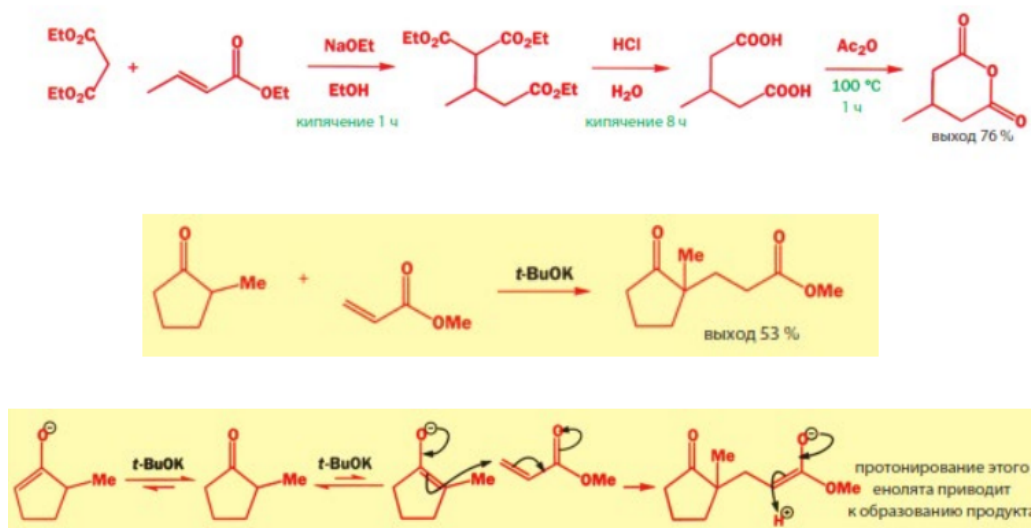


Рис. 18.37. Примеры сопряженного присоединения енолятов.

Но остановить реакцию на стадии образования дикарбонильного соединения очень сложно, пойдет следующая реакция – внутримолекулярная альдольно-кетоновая конденсация. Каскад этих реакций называется аннелирование по Робинсону и приводит к замыканию цикла. У нас есть карбонильное непредельное соединение – акцептор Михаэля – алкен-электрофил и енолят – алкен-нуклеофил – донор Михаэля. В результате реакции получился продукт сопряженного присоединения, карбонильные группы в котором удалены на расстояние 1,5 друг от друга. Метиленовая компонента и карбонильная компонента будут вступать во внутримолекулярное нуклеофильное присоединение. Продуктами аннелирования по Робинсону всегда будут являться шестичленные циклы. Как правило, все не останавливается на стадии альдоля, а получается продукт кетоновой конденсации.

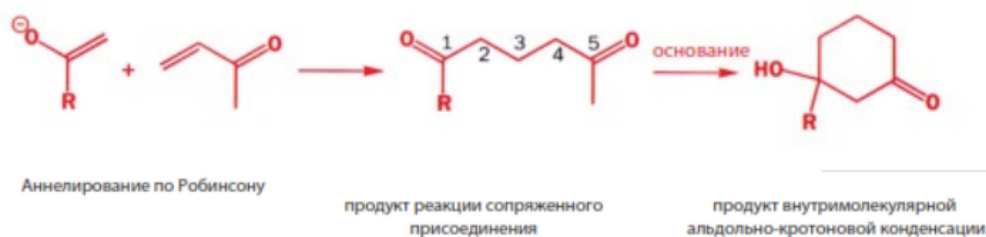


Рис. 18.38. Аннелирование по Робинсону.

Рассмотрим другой пример с участием метилвинилкетона и метиленовой компоненты, из одного шестичленного цикла мы получаем бициклическое соединение, содержащее непредельный фрагмент.

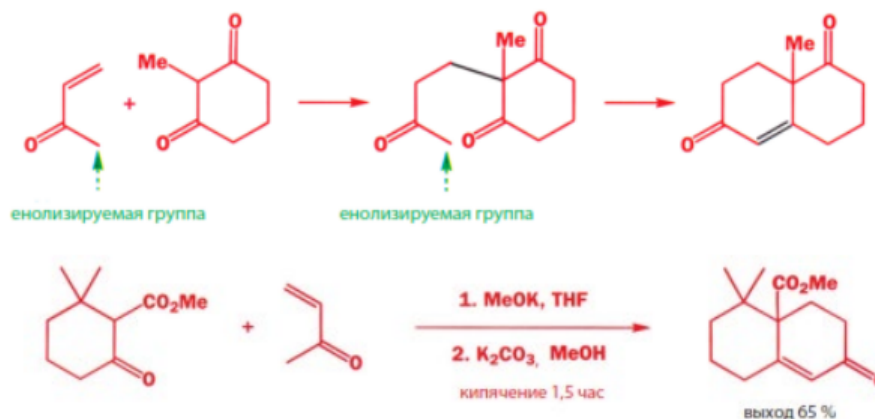


Рис. 18.39. Пример.

Аннерирование по Робинсону лежит в основе синтеза эстрона: первая стадия – нуклеофильное присоединение, вторая стадия – конденсация, далее следует еще несколько стадий циклизации, удаления метильных групп.

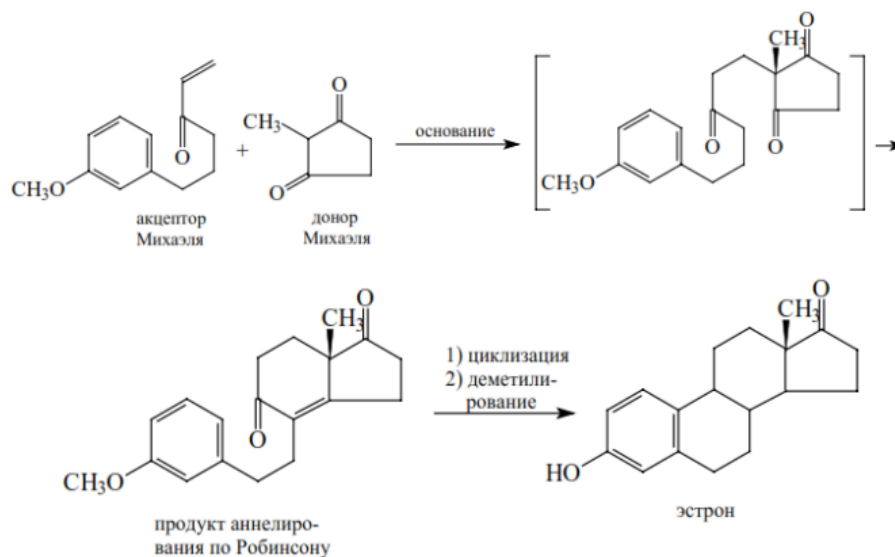


Рис. 18.40. Синтез эстрона.

Синонимом енолята, который также дает хороший С-нуклеофил, является енамин. Мы можем использовать его в реакциях сопряженного присоединения. Сначала идет нуклеофильное присоединение, затем кислотный гидролиз. Поскольку енамины очень часто являются жидкостями, растворитель нам не нужен.

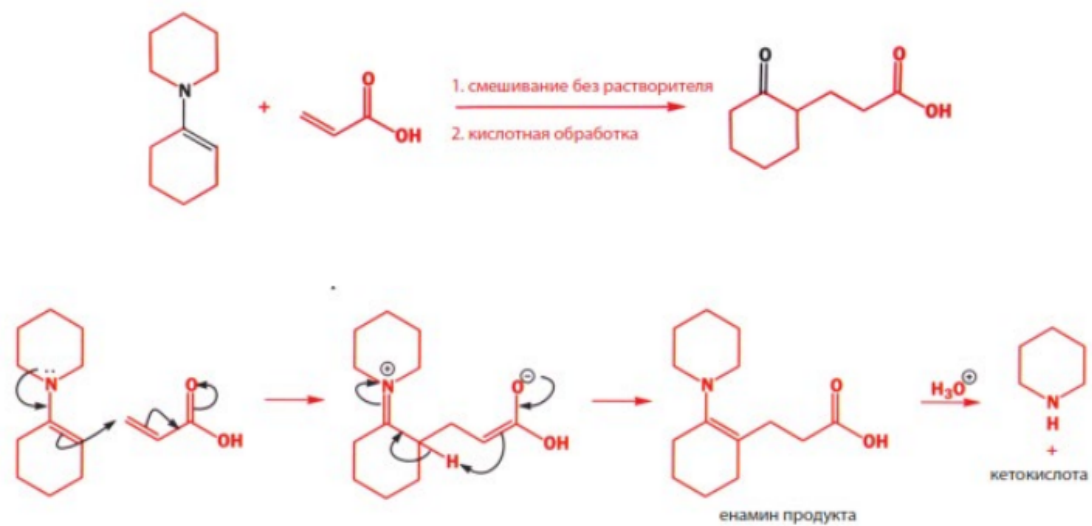


Рис. 18.41. Енамины в реакциях сопряженного присоединения.

Лекция 19. Реакции конденсации

Окисление альдегидов

Самая известная реакция окисления альдегидов – радикальное окисление кислородом воздуха. Кислород представляет собой бирадикал, происходит запуск цепи, развитие цепи с образованием пероксидного фрагмента, перенос на новую карбонильную молекулу с образованием надкислоты, которая сопропорционирует с исходным альдегидом в карбоновую кислоту.

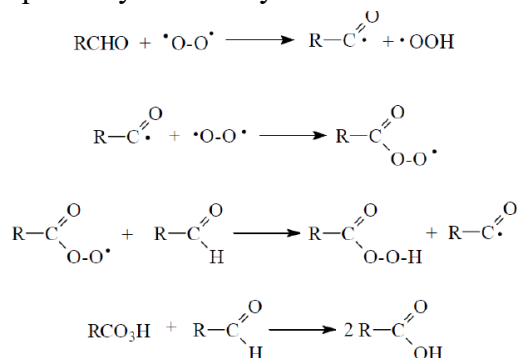


Рис. 19.1. Радикальное окисление кислородом воздуха.

Известно, что многие альдегиды вообще не любят кислород, особенно те, которые образуют самые стабильные радикалы, т.е. имеют электронно-донорные заместители. Такие заместители будут способствовать стабилизации радикала, и окисление в этих условиях будет идти быстрее. В качестве конкретного примера можно привести бензойную кислоту и бензальдегид. Если мы возьмем чашечку с бензальдегидом, поставим ее на воздухе, то примерно через час - полтора часа мы увидим в этом бензальдегиде (жидкость) кристаллы бензойной кислоты. Если мы возьмем достаточно старую банку с бензальдегидом, то очень часто на дне мы увидим приличное количество осадка бензойной кислоты. Для алифатических альдегидов это менее характерно, они могут храниться в присутствии кислорода воздуха значительно более длительное время.

Существуют классические окислительные системы, связанные с шестивалентным хромом.

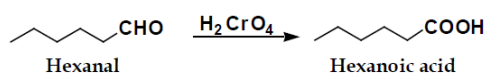


Рис. 19.2. Окисление шестивалентным хромом.

Мы рассматривали ранее реагент Джонса для спиртов: вода, оксид хрома, серная кислота. В кислой среде окисление первичных спиртов невозможно остановить на стадии альдегида, окисление будет проходить дальше, потому что в кислой среде мы наблюдаем образование диольной формы геминального диола, а дальше механизм точно такой же, как и с обычным спиртом. В основной среде такого нет, если мы говорим о реактиве Кори или Саррета-Коллинза.

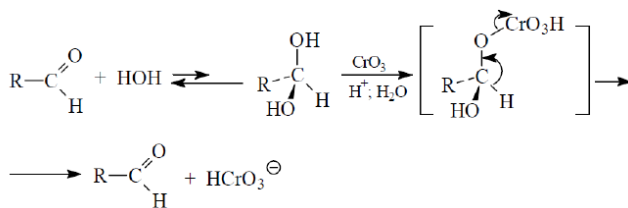


Рис. 19.3. Реагент Джонса.

Достаточно часто используется реакция серебряного зеркала – мягкое окисление одновалентным серебром. Вы помните, что у аммиачного раствора оксида серебра щелочная среда, поэтому на первом этапе образуется аммонийная соль соответствующей кислоты, которая после подкисления дает непосредственно саму кислоту.

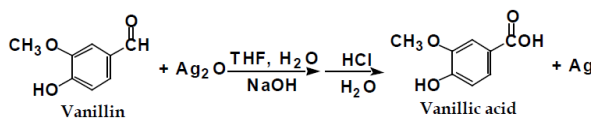


Рис. 19.4. Реакция серебряного зеркала.

В случае ароматических альдегидов используют простое продувание воздухом. Но, как правило, альдегиды имеют большую синтетическую ценность, чем кислоты, поэтому такую реакцию наблюдают с сожалением.

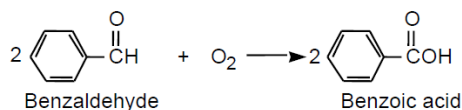


Рис. 19.5. Продувание воздухом.

Окисление кетонов

Окисление кетонов связано с разрывом связи углерод-углерод. Такая реакция всегда более энергетически затратна и зачастую менее селективна. В качестве примера рассмотрим окисление симметричного кетона циклогексанона с образованием гександионовой кислоты. Это процесс промышленный. Происходит окисление енольной формы, поскольку у нас кислотная среда, концентрация енольной формы возрастает. Мы имеем процесс, схожий с озонлизом в алкенах.

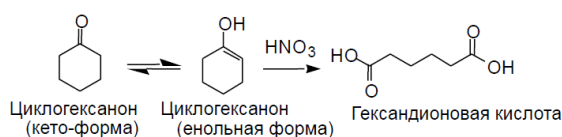


Рис. 19.6. Окисление циклогексанона.

Если кетон несимметричный, например, метилэтилкетон, то возможно два направления для енолизации, соответственно, два варианта окисления. Рассмотрим селективный пример реакции окисления метилтретбутилкетона, у него енолизация возможна только в одну сторону, где есть α -протон.

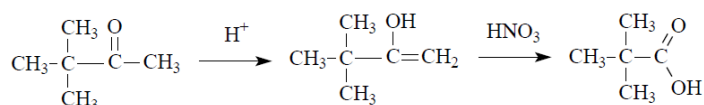


Рис. 19.7. Окисление метилтретбутилкетона.

Но это достаточно жесткое окисление с использованием концентрированной азотной кислоты при нагревании.

Давайте посмотрим на окисление более мягкое, пока без разрыва связи – окисление метиленовой группы кетонов. Мы будем рассматривать случаи, где присутствует однозначно только одна метиленовая группа. Мы используем оксид селена в уксусной кислоте, элиминируется чистый селен, и мы получаем кетоальдегид – очень интересное промежуточное соединение, которое можно дальше вводить в реакции.

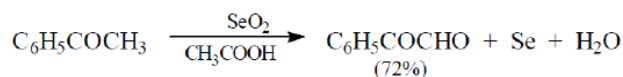


Рис. 19.8. Окисление метиленовой группы кетонов.

Если у нас с вами симметричный или циклический кетон, то в результате использования того же оксида селена получается просто дикетон.

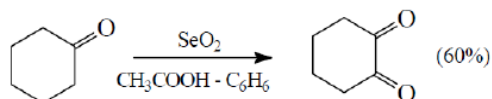


Рис. 19.9. Окисление циклического кетона оксидом селена.

Если у нас нет оксида селена, то можем использовать другой способ. Первая стадия – галогенирование в α-положении и получение феноцилбромида, который является лакриматором и очень слезоточив, бром легко гидролизуется. Далее диметилсульфоксид взаимодействует с электрофильным центром и при элиминировании диметилсульфида мы наблюдаем окисление в альдегидный фрагмент.

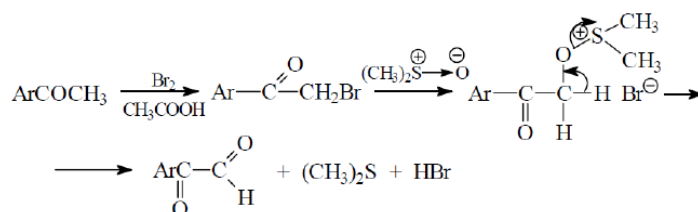


Рис. 19.10. Галогенирование с последующим элиминированием.

Следующая реакция окисления кетонов, о которой мы поговорим, это перегруппировка или реакция Байера-Виллигера. Рассмотрим реакцию с надкислотой *m*-CPBA в растворителе CH_2Cl_2 . Надкислота содержит хорошую уходящую группу OH^- . Либо мы можем использовать диазометан, который также является хорошим нуклеофилом, он присоединяется по карбонильному фрагменту, образуется O^- , который выгоняет самую лучшую уходящую группу азот, и происходит реакция с расширением цикла. Очень аккуратно относитесь к этой реакции, этим способом можно маленькие C4-, C5-циклические кетоны расширить до C6, можно C6 перевести в C7, а, например, C3 в C4, C3 в C5 или C4 в C5 – нереально, потому что вы просто не остановитесь на такой стадии.

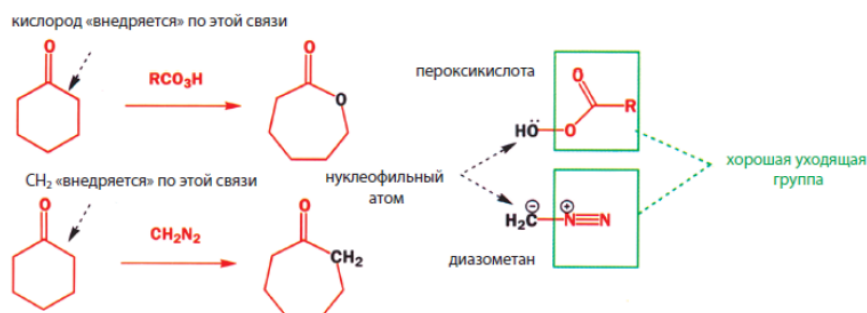


Рис. 19.11. Реакция Байера-Виллигера.

Рассмотрим механизм реакции Байера-Виллигера на примере циклического кетона. Пара электронов на атоме кислорода ОН-группы надкислоты нуклеофильна, происходит нуклеофильное присоединение. Далее любое присоединение может быть направлено в отщепление, происходит отщепление алкильной группы, миграция к кислороду, образуется карбокатион, который тут же стабилизируется +m-эффектом ОН-группы, отщепляется карбоксилат-ион, образуется новая связь СО, происходит расширение цикла, стабилизация карбокатиона и возврат протона, который изначально мы брали взаймы для активации карбонильной группы. Происходит миграция частицы C^+ к паре электронов кислорода, поэтому возникает вопрос: вступает ли ацетон в реакцию Байера-Виллигера – нет, потому что в случае ацетона должна мигрировать CH_3^+ , а это нереально.

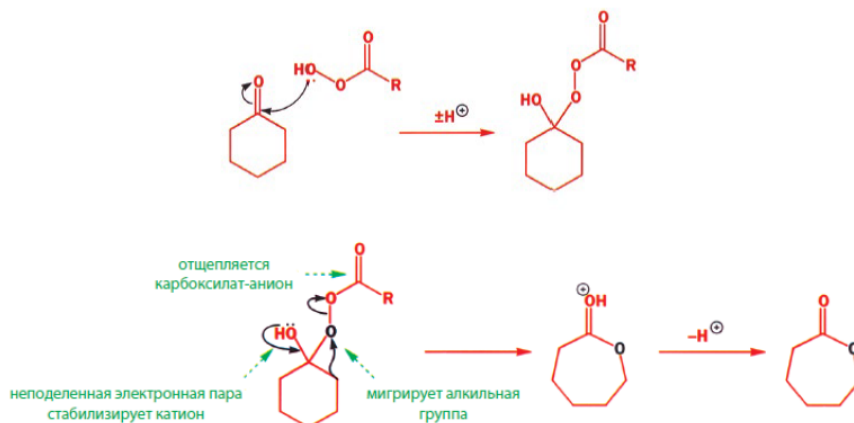


Рис.19.12. Механизм реакции Байера-Виллигера для симметричных кетонов.

Рассмотрим примеры реакций Байера-Виллигера для несимметричных кетонов. Возьмем производное ацетофенона, надкислоту и будем варьировать радикал. В случае метильной группы мы видим миграцию фенильного фрагмента к кислороду, в случае этильной группы – миграцию алкильного фрагмента к кислороду. При переходе от метила к третичному атому углерода возрастает выход миграции алкильной группы, а не фенильной. Значит, мы можем сделать вывод, что чем более стабильный карбокатион образует наша алкильная группа, тем больше будет продукта миграции именно алкильной группы, тем выше будет селективность.

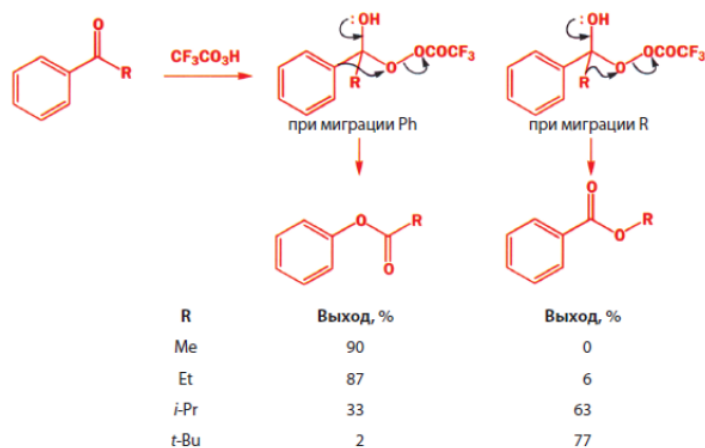


Рис. 19.13. Механизм реакции Байера-Виллигера для несимметричных кетонов.

В качестве примера рассмотрим синтез такого препарата как леводопа, который используется для лечения нейро-дегенеративных расстройств, например, Паркинсона, когда отдельные участки мозга прекращают функционирование. В основе синтеза лежит аминокислота тирозин, содержащая фенольный фрагмент, она ациллируется, мы получаем производное соответствующего ацетофенона и затем вводим его в реакцию Байера-Виллигера с перекисью. Метильная группа не мигрирует, а мигрирует фенольный фрагмент, получается моноэфир резорцина, и после его гидролиза – наша леводопа.

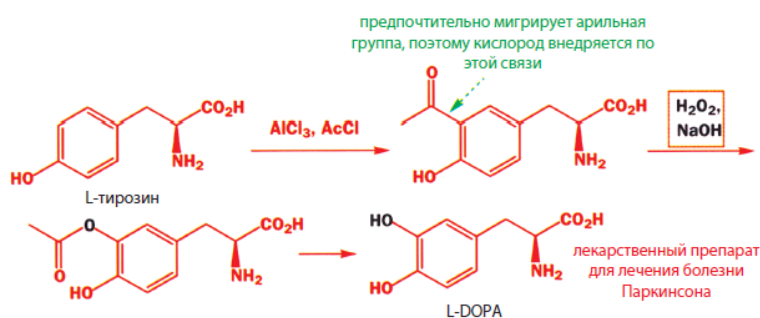


Рис. 19.14. Синтез леводопы.

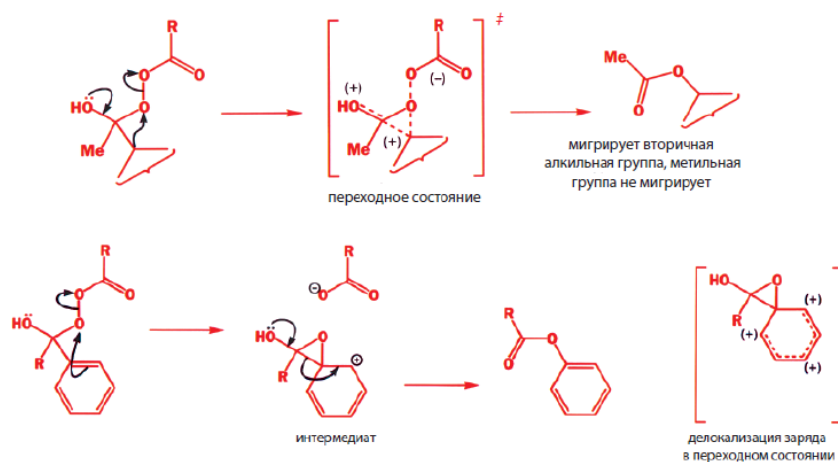


Рис. 19.15. Пример реакции Байера-Виллигера.

Родственной реакцией является реакция Бекмана или перегруппировка Бекмана. Выше мы с вами из кетона получали сложные эфиры, то есть переходили на следующий окислительный уровень, здесь же мы из исходного кетона будем получать амиды, также производные карбоновой кислоты. Фактически, это можно рассматривать как окисление.

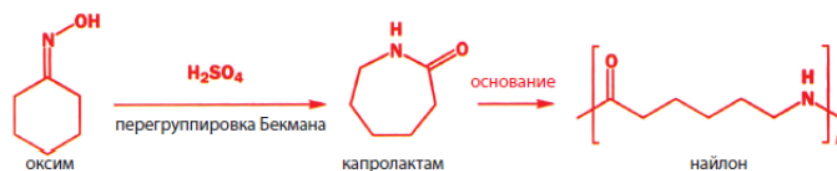


Рис. 19.16. Реакция Бекмана.

Для получения оксима нужно взять кетон, гидроксилламин, как правило, сернистый, и каплю серной кислоты. Обработывая полученный оксим сильными кислотами, например, серной или фосфорной, мы получаем циклический амид, который называется лактам, и поскольку в данном случае его кислота содержит шесть атомов углерода, она называется капроновой, т.е. это капролактам или лактам капроновой кислоты. Раскрывая этот лактан основаниями, мы получаем полимер, аминокислоту, 6-аминогексановую кислоту. Она используется в медицине как кровоостанавливающее средство. Аминокислоты склонны образовывать пептиды, в данном случае это скорее полиамид – нейлон.

Рассмотрим механизм реакции Бекмана. Оксим содержит два нуклеофильных центра: азот и кислород, более основным из них является кислород. Поэтому при протонировании кислорода у нас образуется хорошая уходящая группа. После этого происходит отщепление воды, образование секстетного азота, миграция алкильной группы на атом азота, мы видим расширение цикла, и атом углерода, который был карбонильным, теперь имеет заряд плюс. Мы получили супер активный имин, он будет подвергаться нуклеофильной атаке воды и затем переходу к более стабильной таутомерной форме $C=O$.

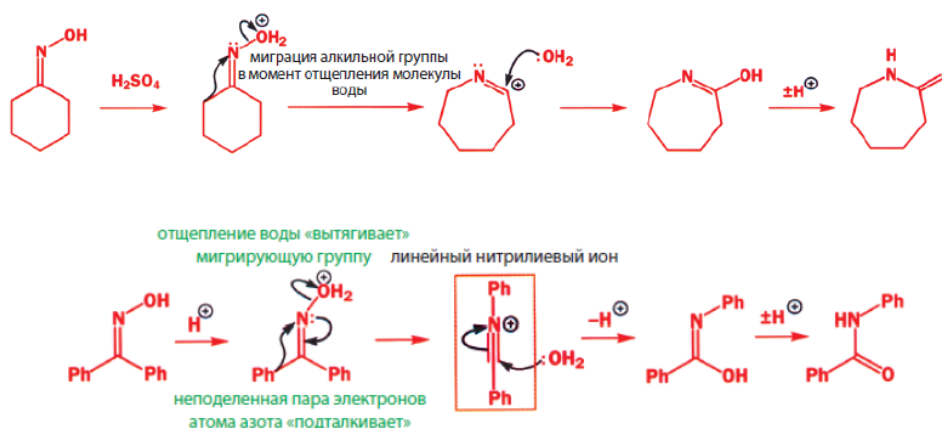


Рис. 19.17. Механизм реакции Бекмана.

Если мы возьмем несимметричный нециклический кетон, у нас может получиться два оксима в соотношении 75:25. А дальше на кислом оксиде алюминия происходит перегруппировка Бекмана, соотношение продуктов будет точно такое же.



Рис. 19.18. Реакция Бекмана для несимметричных нециклических кетонов.

Практически любой окислитель, в том числе кислород воздуха, с легкостью окислит альдегид. Кетоны мы окисляем либо по-жесткому через енольную форму азотной кислотой, либо согласно реакциям Байера-Виллигера и Бекмана.

Восстановление

Восстановление – реакция насыщения водородом (в самом простом варианте). С точки зрения теории окислительно-восстановительных сильных реакций – это насыщение электронами молекулы. Один из самых простейших восстановителей, которые мы используем в синтетической практике – боргидрид натрия. Это очень удобное в работе соединение, не требующее высокой квалификации исполнителя и абсолютных растворителей. Мы восстанавливаем наш альдегид или кетон через нуклеофильное присоединение, получится эфир борной кислоты, который затем мы подвергаем гидролизу до нужного нам спирта и самой бурной кислоты.

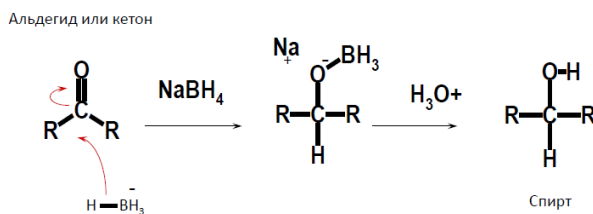


Рис. 19.19. Восстановление боргидридом натрия.

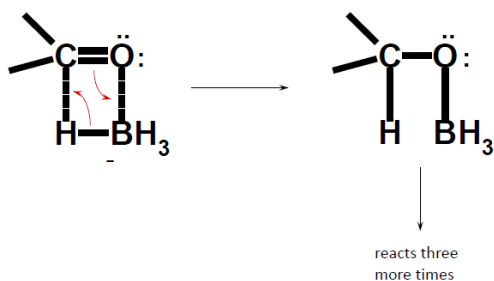


Рис. 19.20. Син-присоединение.

Сколько есть связей В-Н, столько раз мы можем проводить восстановление. Это напоминает процесс гидробарирования, гидрид-ион идет к электрофильному центру

(углероду), борный фрагмент идет к нуклеофильному центру (кислороду), мы наблюдаем четырехчленное состояние и раскрытие двойной связи.

Есть еще один комплексный гидрид – алюмогидрид лития. Но между ним и боргидридом натрия лежит пропасть по реакционной способности, по квалификации исполнителя, по требованию к условиям проведения реакции, если с боргидридом натрия можно проводить реакцию даже в воде, то алюмогидрид лития на дух не переносит воду. Алюмогидрид лития – более реакционно способный реагент. Механизм реакции абсолютно тот же самый: присоединение комплексного гидрида, образование соответствующего алюмината и его гидролиз.

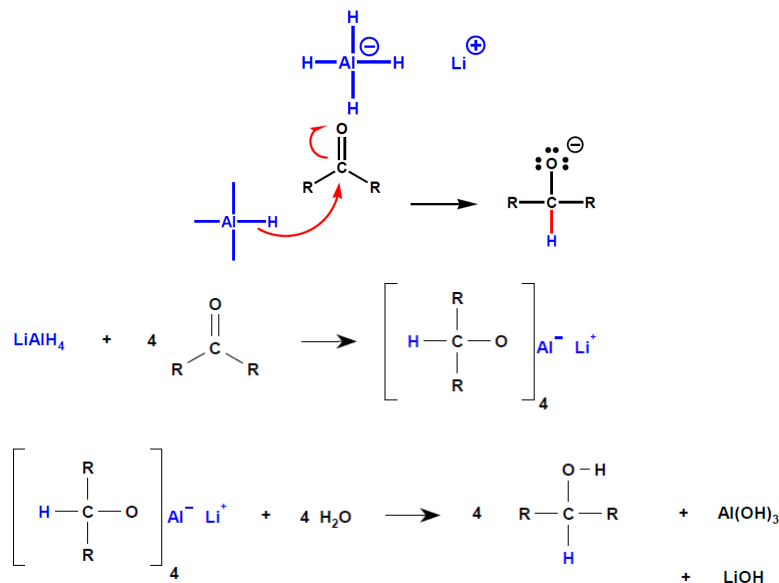


Рис. 19.21. Восстановление алюмогидридом лития.

При прочих равных возможностях надо выбирать боргидрид натрия, но он годится не для всего. Чем меньше электрофильность, тем более жесткий реагент надо подобрать. Для альдегида или кетона боргидрид идеально работает, если же мы говорим, например, о карбоновой кислоте или об амиде карбоновой кислоты, появляются тонкости.

Посмотрим на стереоселективность, казалось бы, карбонильная группа плоская, подход нуклеофила равновероятен с обеих сторон. Давайте рассмотрим следующие весьма необычные, жестко конформационно-закрепленные, примеры. В нашем прекрасном циклогексане есть два положения: аксиальное и экваториальное. Если заместитель находится в аксиальном положении, он может взаимодействовать с другими заместителями, находящимися в том же самом аксиальном положении, как в заслоненной конформации – торсионное взаимодействие, очевидно, это приводит к дополнительной энергии. Заместителю выгоднее оказаться в экваториальном положении. В данном случае мы увидим стереоселективное восстановление карбонильной группы.

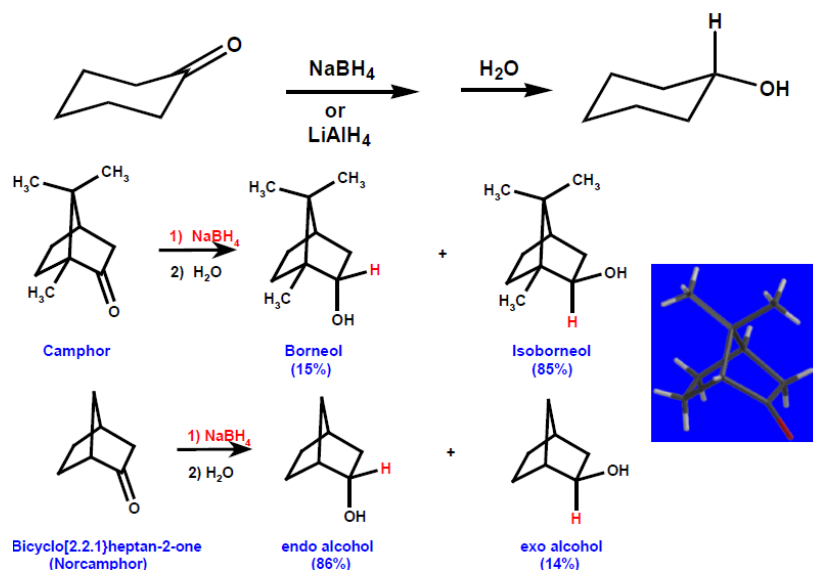


Рис. 19.22. Стереоселективность.

Давайте посмотрим на различия в селективности восстановления боргидридом и алюмогидридом.

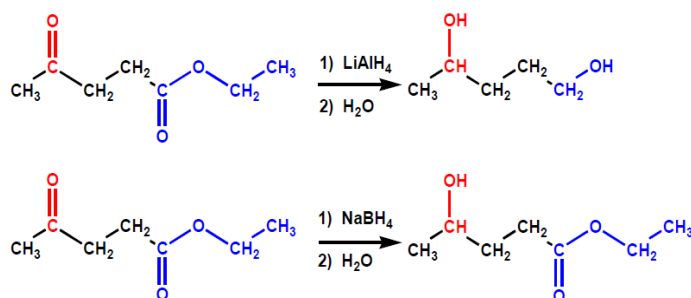


Рис. 19.23. Сравнение.

Боргидрид натрия является более нежным реагентом и восстанавливает более электронно-дефицитную карбонильную группу, то есть карбонильную группу кетона в присутствии карбонильной группы сложного эфира, так мы можем получить гидроксисложный эфир из кетоэфира, не затронув при этом карбонильную группу сложноэфирного фрагмента. Если мы используем алюмогидрид лития, он восстанавливает карбонильную группу кетофрагмента и карбонильную группу сложноэфирного фрагмента. Бор от алюминия отличается тем, что он житель второго периода, а алюминий – третьего. Значит, перекрывание орбиталей водорода и бора будет более эффективно, чем бора и алюминия. Связь бора с водородом более ковалентная, связь алюминия с водородом более ионная. Ионный гидрид-ион более реакционно способен.

Алюмогидрид лития на дух не переносит воду, как только попадает вода, моментально идет реакция со взрывом. Реакцию восстановления алюмогидридом лития проводят в диэтиловом эфире, либо в тетрагидрофуране. В то же самое время боргидрид натрия реагирует с водой, безусловно, по схожей схеме, но значительно

медленнее, поэтому реакцию можно проводить в спирте, водно-спиртовой смеси и даже в чистой воде.

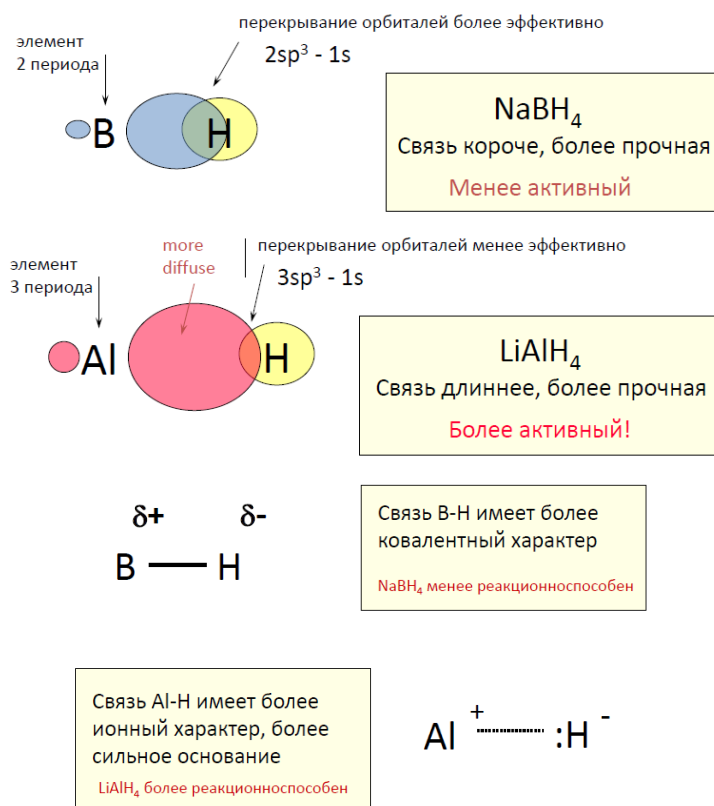


Рис. 19.24. Отличия алюмогидрида лития и боргидрида натрия.

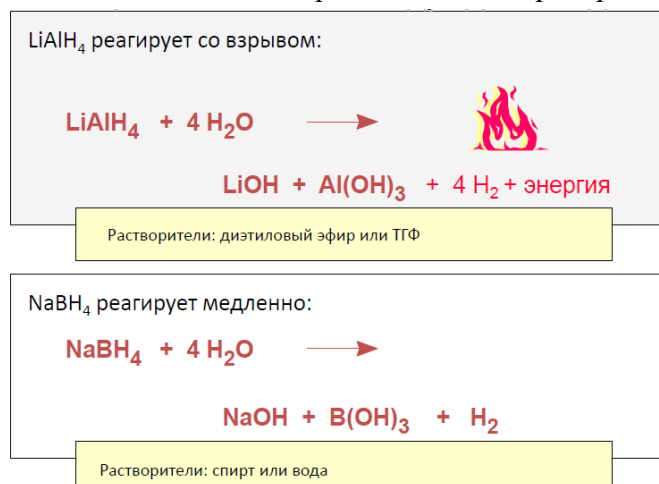


Рис. 19.25. Реакция комплексных гидридов с водой.

Вы сталкивались в практикуме с ацилированием аминов в водном концентре: парацетомола или анилина. В водную суспензию парацетомола или анилина вы добавляли уксусный ангидрид, и уксусный ангидрид не гидролизировался, а реагировал с нуклеофилом. Это используется для проверки качества уксусного ангидрида. Вы берете пробирку, наливаете в нее ангидрид, сверху наливаете воду, встряхиваете, и, если у вас

после встряхивания один слой, значит, у вас много уксусной кислоты, что плохо, если у вас два слоя, значит, уксусной кислоты мало и много ангидрида, что хорошо.

Можем рассмотреть пример получения известного противовоспалительного – ибупрофена. Однако, скорее всего, противовоспалительным свойством обладает только один из оптических изомеров, но восстановление на этой стадии, очевидно, не стереоселективно, поэтому нам требуется очистка.

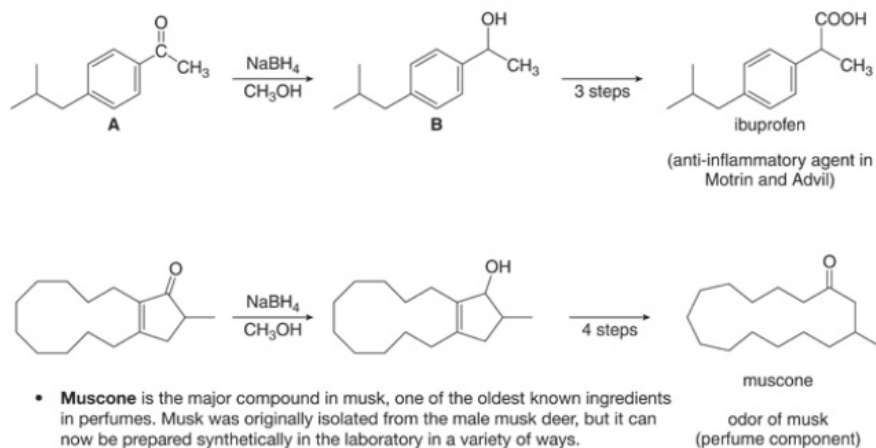


Рис. 19.26. Восстановление в органическом синтезе.

Самое простое восстановление – это насыщение водородом, но водород сам по себе молекула неактивная, нужна какая-то поверхность, на которой молекулярный водород превращается в водород атомарный, более реакционно способный (платина, палладий, по бедности можно взять никель и погреть). Это напоминает стереоселективное восстановление алкинов, приводящее к цис-алкенам. В данном случае мы наблюдаем син-присоединение, реакция очень нежная, проводится при около комнатной температуре, при давлении 2 атм.

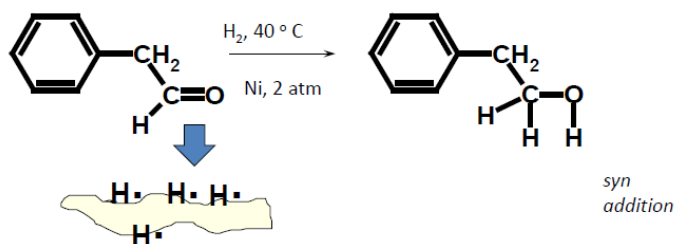


Рис. 19.27. Каталитическое восстановление.

Посмотрим на различия в условиях гидрирования. В данной на рис. 19.28 молекуле есть три центра, способных быть прогидрированными: карбонильный центр, алкен и ароматический фрагмент. Ароматичность – синоним стабильности, прогидрировать его будет тяжелее всего. Сопряженная двойная связь гидрируется достаточно легко при комнатной температуре и атмосферном давлении, мы просто берем колбочку и пропускаем через нее водород, используется суспензия палладия на угле. Если мы хотим восстановить карбонильную группу, условия должны быть уже чуть жестче: нагревание и давление выше. Самые страшные условия требуются при

гидрировании ароматической системы. Мы гидрируем двойную связь в присутствии карбонильной группы, а можем ли мы, наоборот, прогидрировать более активную карбонильную группу в присутствии двойной связи – прогидрировать нет, а восстановить да. У нас есть α,β -непредельное карбонильное соединение, мы хотим осуществить 1,2-присоединение гидрид иона, для этого мы используем жесткий литийалюмогидрид.

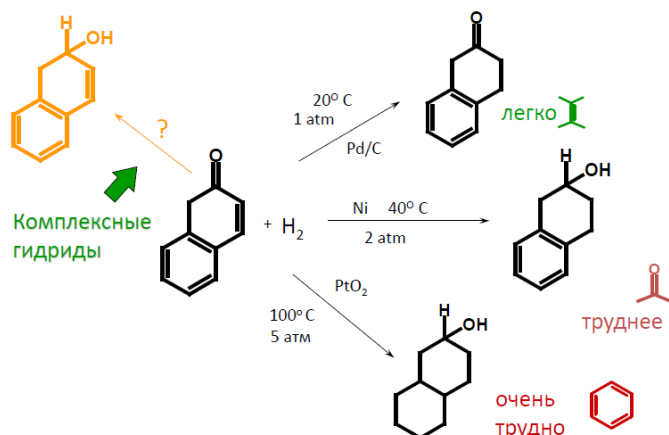


Рис. 19.28. Восстановление кратной связи.

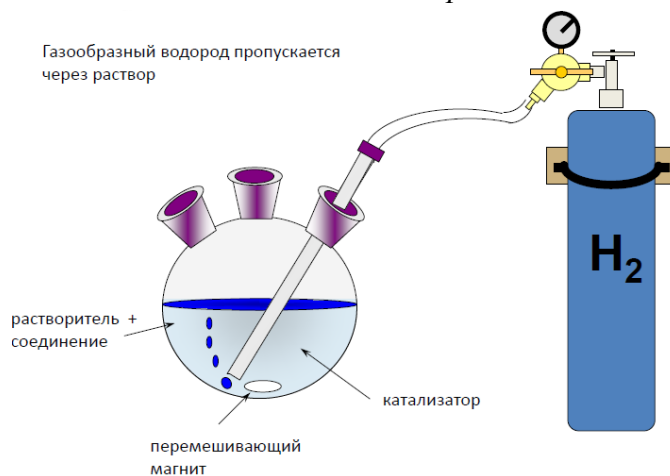


Рис. 19.29. Восстановление карбонильной группы при атмосферном давлении.

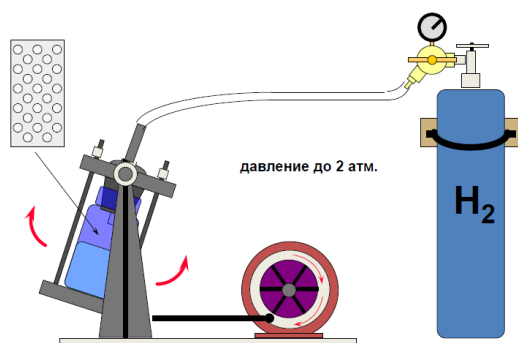


Рис. 19.30. Восстановление в качающемся автоклаве.

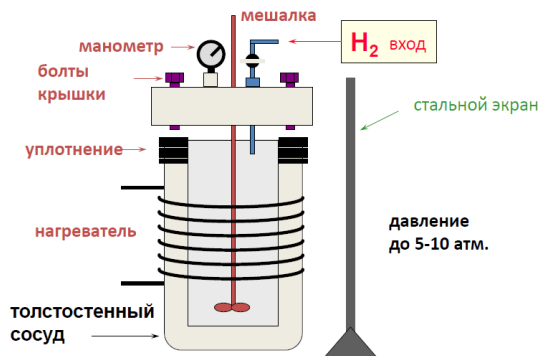


Рис. 19.31. Восстановление при повышенном давлении.

Если мы говорим о восстановлении карбонильной группы, то оно осуществляется простым током водорода по стеклянной трубочке при атмосферном давлении и при комнатной температуре (рис. 19.28). Если у нас восстанавливается C-C связь, давление уже выше, реакция проводится в, так называемом, качающемся автоклаве, берется уже не колба, а бутылка из толстого стекла, обклеенная защитной пленкой (рис. 19.29). Наконец, при гидрировании в условиях повышенного давления используются толстые стальные стенки, крышку закручиваем болтами (рис. 19.30).

Для восстановления карбонильных соединений можно использовать металлы в спирте. Рассмотрим пример циклического кетона, у которого есть, так называемый, стереохимический якорь. Большая трехбутильная группа, содержащая третичный атом углерода, всегда предпочитает находиться в экваториальном положении. Мы видим атаку водорода из аксиального положения, чтобы спирт получился более стабильным. Стереохимический якорь не даст ему извернуться в другое положение.

Мы уже видели такую реакцию в алкинах (одноэлектронное восстановление) и при получении гликолей (пинаконовое сдвигание). Сначала образуется анион-радикал, который забирает протоны из спирта, после чего от второго натрия получает второй электрон, становится анионом, который также забирает протоны от спирта.

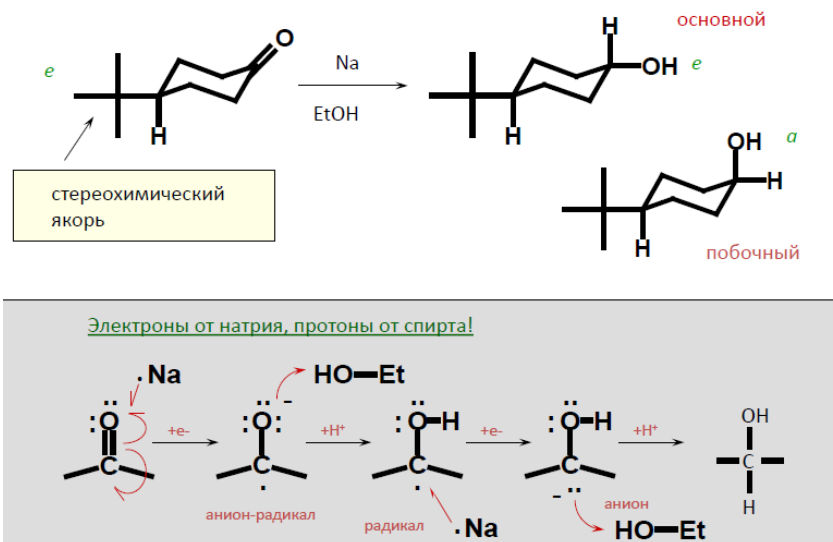


Рис. 19.32. Восстановление металлами в спирте.

Эта реакция нашла свое практическое применение. Мы сегодня говорили о алюмогидриде лития, который должен быть использован в абсолютных растворителях, несодержащих следов воды. Пусть мы взяли эфир или тетрагидрофуран, как нам понять, что в нем нет следов воды? Мы берем наш эфир и очень долго (2-3 дня) кипятим его над натрием, далее берем новую порцию натрия, раскатываем натрий и в него кладем кристаллики бензофенона и кидаем в колбу с эфиром. Если у нас происходит образование анион-радикала, особенно с финильными группами, то мы наблюдаем очень интенсивный синий цвет. Когда наш эфир или тетрагидрофуран стал синим, значит, следов воды нет, и мы отгоняем абсолютный эфир или тетрагидрофуран и используем его, например, в реакции с алюмогидридом лития. Поэтому фраза «кипятить до посинения» имеет прямой смысл.

Возможно восстановление по Меервейну-Пондорфу-Верлею: с использованием изопропильного алкоголята алюминия наше карбонильное соединение восстанавливается в соответствующий вторичный спирт. Алюминий – страшно оксофильный элемент, образование связи алюминий-кислород чрезвычайно выгодно. Алюминий образует донорно-акцепторную связь с кислородом, забирает себе пару электронов, отказывается от пары электронов с оксиизопропильным кислородом, из-за чего гидрид ион мигрирует на нашу карбонильную группу. Мы получаем алкоголь уже восстановленного карбонильного соединения, после гидролиза, фактически, один кетон окисляет другой спирт, и получается восстановленный кетон из изопропильного фрагмента соли алюминия и спирт.

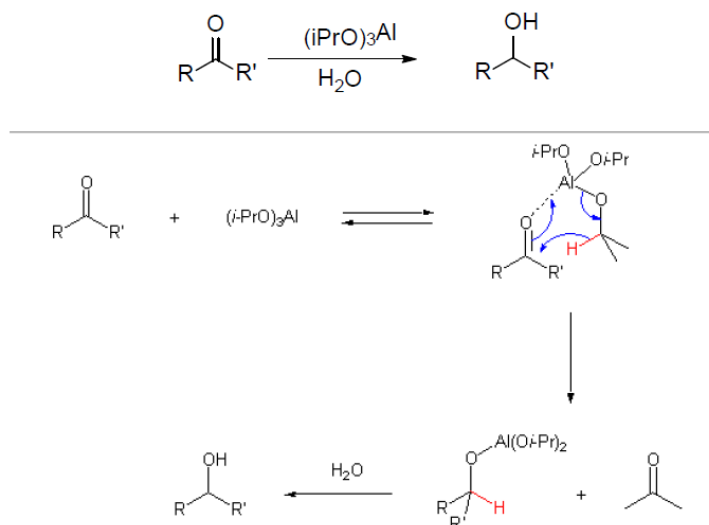


Рис. 19.33. Восстановление по Меервейну-Пондорфу-Верлею.

Вернемся к ионо-радикальному восстановлению, пинаконовое сдвигание или пинаконовое восстановление мы уже рассматривали для получения гликолей, теперь мы посмотрим на него с точки зрения восстановления карбонильной группы. Образуется диарильный анион-радикал, который как раз и дает нам интенсивную синюю окраску, образование которого свидетельствует об отсутствии воды, потому что вода моментально начнет его протонировать, и окраски уже не будет.

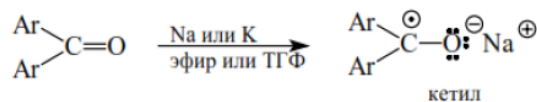


Рис. 19.34. Диарильный анион-радикал.

В качестве металла можем использовать магний, который точно так же, как натрий, передает электроны. Один магний может передать электроны двум молекулам карбонильного соединения, образуется анион-радикал, который тут же будет сдвигаться, т.е. рекомбинировать, в результате рекомбинации образуется магниевый алколят, и после нежного гидролиза мы можем получить пинакон.

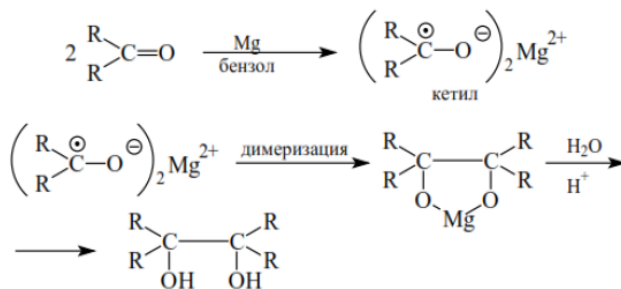
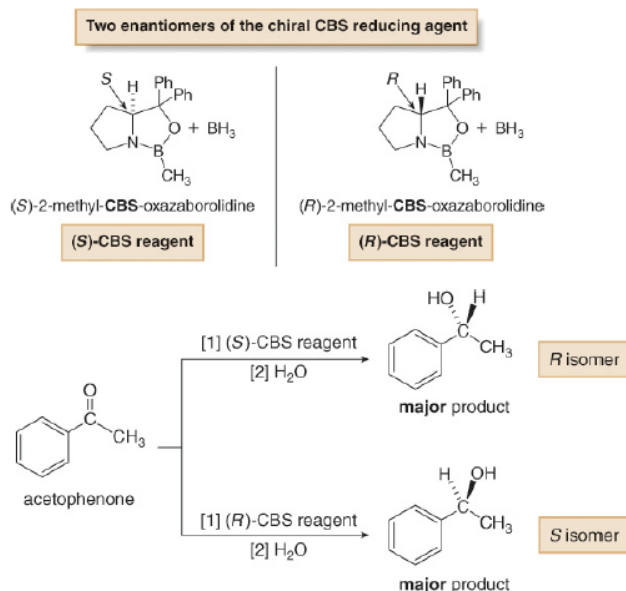


Рис. 19.35. Пинаконовое сдвигание.

Поскольку карбонильная группа плоская, при гидрировании ни о какой стереоселективности мы говорить не можем. Значит, стереоселективность мы должны искать в реагенте. Рассмотрим (S)-CBS и (R)-CBS реагенты – оксоборолитиновый цикл. Они различаются стереохимией. Если мы берем S-реагент, он дает нам R-изомер из-за пространственного строения. R-реагент дает нам S-продукт, с достаточно высокой долей оптической чистоты. Не имея хиральности ни в реагентах, ни в субстратах, искать ее в продуктах практически бессмысленно.



- ◆ The (S)-CBS reagent generally gives the R alcohol as major product.
- ◆ The (R)-CBS reagent generally gives the S alcohol as major product.

Рис. 19.36. Энантиоселективное восстановление.

Природным восстановителем является NADH, аналог боргидрида натрия.

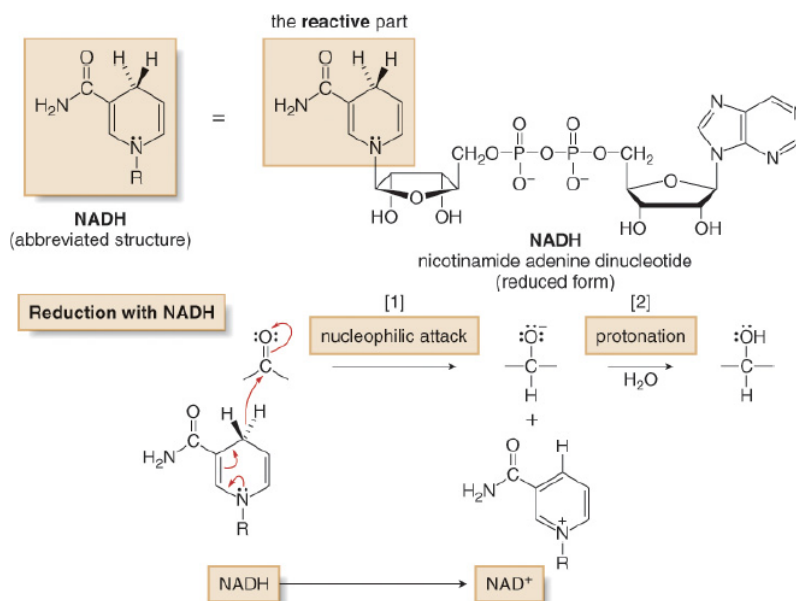
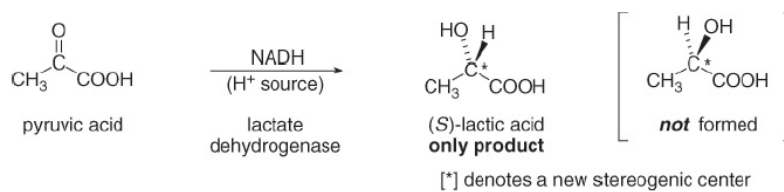


Рис. 19.37. Восстановление NADH.

Например, пируват восстанавливается NADH в S-молочную кислоту.



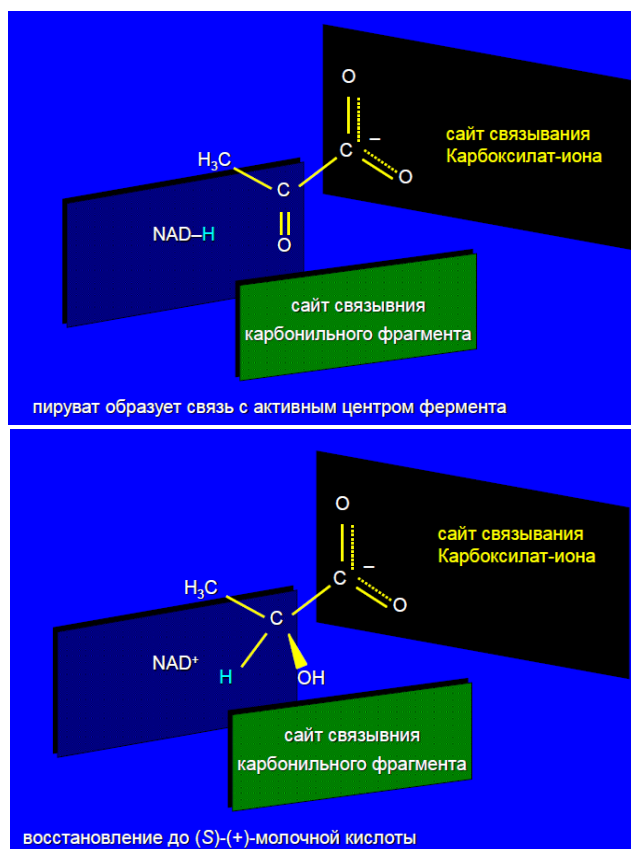


Рис. 19.38. Восстановление пирувата.

Еще одной важной реакцией является восстановление кетонов до алканов. Начнем с самого простого – с восстановления по Клемменсену. Сам Клеменсен предложил реакцию восстановления жирных ароматических кетонов, но позже это расширили на более широкий круг соединений. В реакции используется амальгама цинка, водная соляная кислота. Пример использования: бензольное кольцо, содержащее кето-группу не реакционно способно, кето-группа его дезактивирует, а если мы ее восстановим в CH_2 , такой проблемы уже не будет.

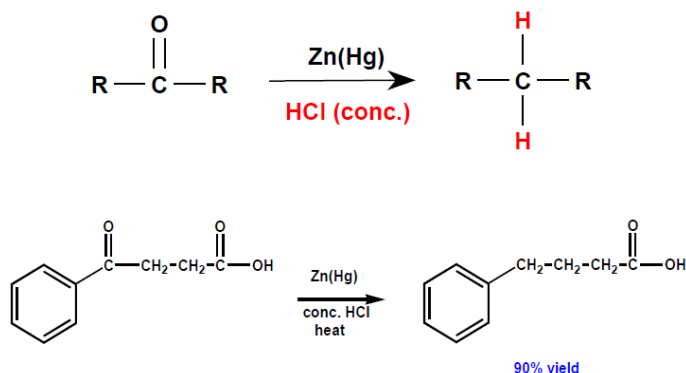


Рис. 19.39. Восстановление по Клемменсену.

Механизм: цинк координируется по кислороду, образуется би-радикал, связь с цинком через трехчленный цикл, который затем разрушается соляной кислотой, далее следует

элиминирование цинка с образованием алкана. На самом деле, такой механизм считается спорным, редко в каких книгах вы можете найти механизм восстановления по Клемменсену, в большинстве учебников написано, что механизм еще точно не установлен.

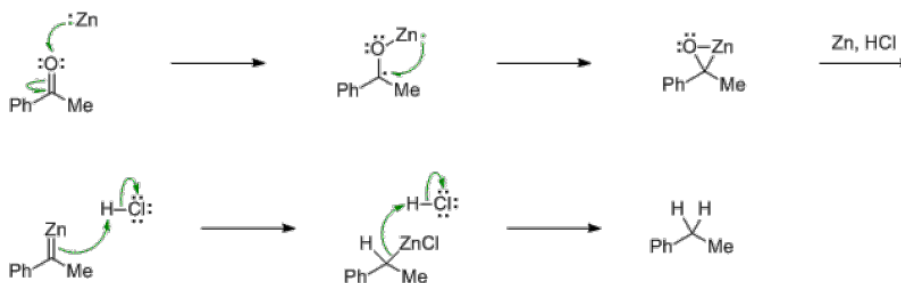


Рис. 19.40. Механизм восстановления по Клемменсену.

Рассмотрим еще один метод с существенно более жесткими условиями, который работает не со всеми карбонильными группами – реакция Кижнера-Вольфа. На первой стадии гидразин реагирует с кетоном и получается оксим, который называется гидразон. Далее мы нагреваем его в щелочи с использованием высококипящего растворителя, в результате у нас вылетает азот и образуется алкан.

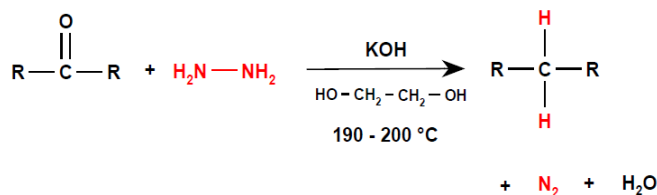


Рис. 19.41. Реакция Кижнера-Вольфа.

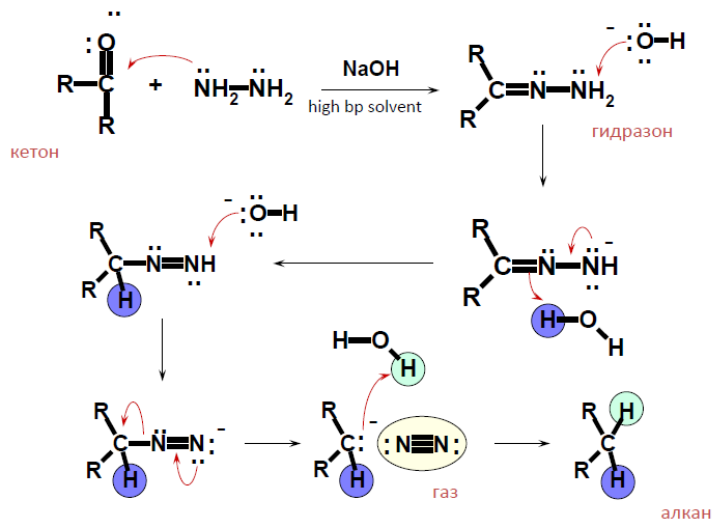


Рис. 19.42. Механизм восстановления Кижнера-Вольфа.

Механизм: сначала мы образуем гидразон, затем щелочь депротонирует его, образуя анион, далее происходит присоединение гидрид иона, и двойная связь оказывается с краю, происходит перераспределение электронной плотности в пользу образования

молекулы азота, азот – лучшая в мире уходящая группа, и снова протонирование, тем самым обе связи углерод-кислород заменяются на связи углерод-водород.

Еще одно восстановление – гидрирование производных либо дитиана, либо тиоацеталей. В результате реакции образуется либо сульфид никеля, либо сероводород в зависимости от условий. Главное, что все связи C-S разрываются и становятся связями C-H.

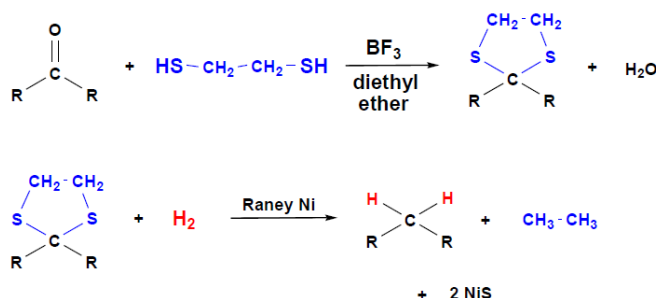


Рис. 19.43. Восстановление через производные дитиана.

Давайте подумаем, чем перечисленные методы отличаются друг от друга. Пусть у нас есть непредельное карбонильное соединение, если мы используем гидразин, то произойдет 1,4-присоединение, и он не восстановит карбонильную группу. Поэтому в данном случае мы используем восстановление через тиоацетали. Реакцию Клемменсена использовать тоже не очень хорошо, так как мы не видим ничего ароматического.

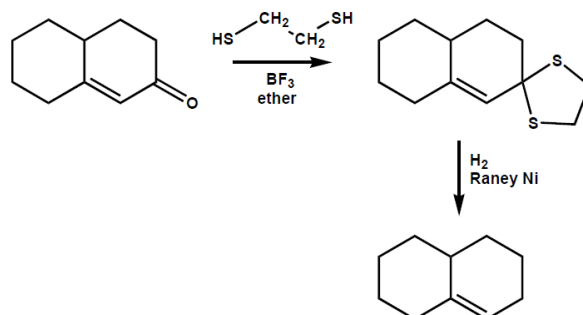


Рис. 19.44. Пример восстановления через тиоацеталь.

Возможна реакция Канниццаро – диспропорционирование альдегида на производные кислоты и спирт. Реакция представляет собой гидридный перенос. В реакцию Канниццаро вступают карбонильные соединения, альдегиды, которые не содержат α -протонов, потому что здесь используется достаточно высокая концентрация щелочи 30-40%, а она может вызвать альдольно-кетоновую конденсацию. В данном случае OH^- из основания превращается в нуклеофил, присоединяется по карбонильной группе, а дальше O^- выталкивает гидрид ион, который направляется к другой молекуле и восстанавливает, получается кислота и алкоголь спирта, который потом депротонирует нашу кислоту.

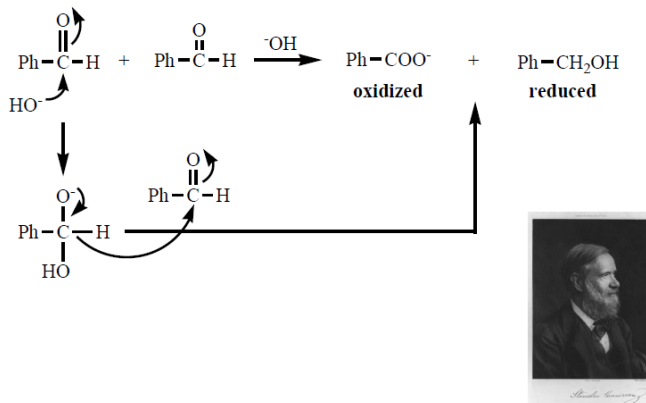


Рис. 19.45. Реакция Канницаро.

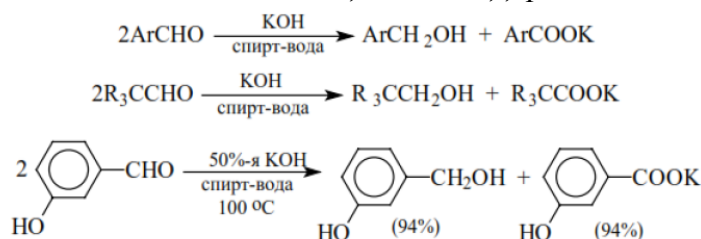


Рис. 19.46. Примеры реакции Канницаро.

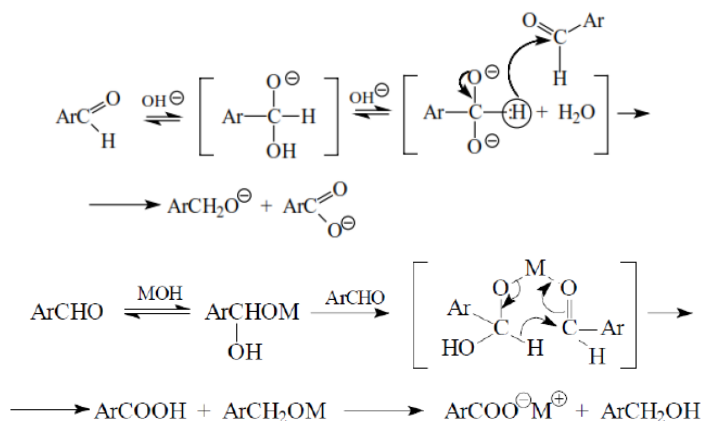
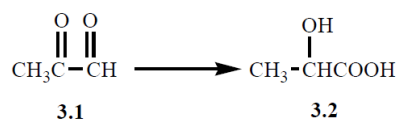


Рис. 19.47. Механизм реакции Канницаро.

В реакции Канницаро принципиально важен катион металла, который стабилизирует шестичленное переходное состояние. Лучше использовать кальций, барий, а натрий лучше не использовать. Пример реакции Канницаро в природе – образование молочной кислоты.



Метилглиоксаль

Молочная кислота

Рис. 19.48 Образование молочной кислоты.

Мы берем глиоксаль, добавляем глутатион и глиоксалазу и, фактически, переносим гидрид ион от альдегидной группы на карбонильный фрагмент.

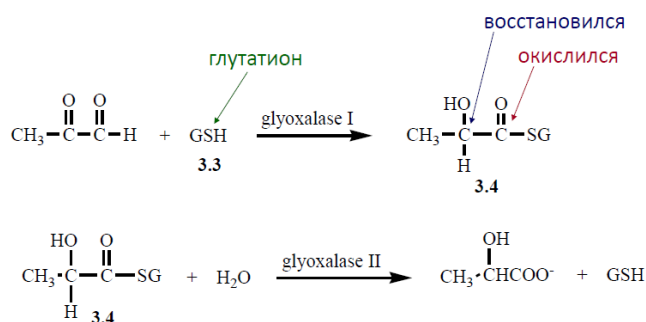


Рис. 19.49. Механизм.

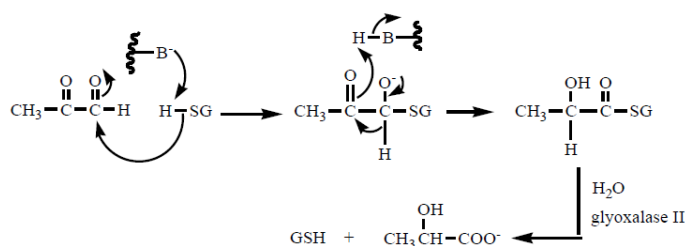


Рис. 19.50. Реакция Канниццаро в природе.

Вообще говоря, возможна перекрестная реакция Канниццаро. Классический пример – реакция алифатического альдегида и формальдегида. Формальдегид ни в коем случае нельзя использовать для конденсации, он будет конденсироваться столько раз, сколько есть метиленовых протонов, а избыточное количество формальдегида выступит в виде донора гидрид иона, и формальдегид восстановит карбонильный фрагмент. Соответственно, можно провести перекрестную реакцию Канниццаро, но восстановителем в ней будет обязательно формальдегид, а окислителем – альдегид или кетон, но строго не содержащий α -протонов.

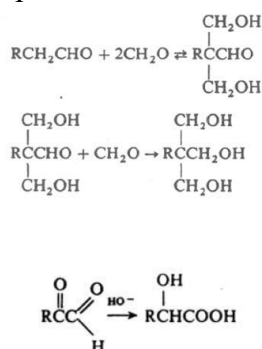


Рис. 19.51. Перекрестная реакция Канниццаро.

Лекция 20. Карбоновые кислоты. Часть 1

Карбоновые кислоты содержат одновременно в своем составе карбонильную и гидроксильную группы, иногда их называют карбоксильными соединениями. Мы будем говорить о производных карбоновых кислот, полученных заменой OH-группы на галоген (галогенангидриды), на фрагмент остатка карбоновой кислоты (ацетат, пропионат, формиат), на аминокислотный остаток карбоксильной группы (ангидриды), на алкоксильный фрагмент (сложные эфиры), на аминофрагмент (амиды), на серосодержащий фрагмент (тиоэфиры), а также производные (смешанные ангидриды органических и неорганических кислот).

	тривиальное название ИУРАС	
	муравьиная к-та (формиаты)	метановая кислота
	уксусная к-та (ацетаты)	этановая кислота
	пропионовая к-та (пропионаты)	пропановая кислота
	масляная к-та (бутираты)	бутановая кислота
	валериановая к-та (валераты)	пентановая кислота
	изовалериановая к-та (изовалераты)	3-метил- бутановая кислота

Рис. 20.1. Номенклатура алифатических карбоновых кислот.

Простейшие непредельные карбоновые кислоты – акриловая и метакриловая кислоты.

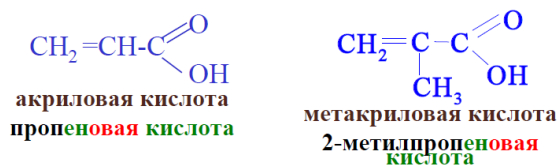


Рис. 20.2. Непредельные карбоновые кислоты.

Ароматические карбоновые кислоты, у которых карбоксильная группа присоединена непосредственно к ароматическому заместителю – бензойная кислота и различные замещенные, например, 2-метилбензойная кислота.

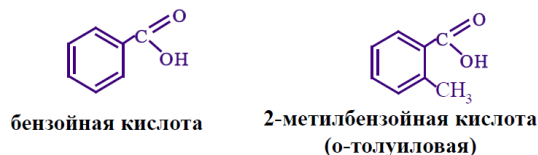


Рис. 20.3. Ароматические карбоновые кислоты.

В органическом синтезе широко используются двухосновные карбоновые кислоты, в названии которых используется суффикс «диовая», например, этандиовая или щавелевая, соли и сложные эфиры щавелевой кислоты называются оксалатами. Малоновая кислота выделена отдельно, поскольку синтез на основе малоновой кислоты, а вернее малонового эфира, нашли очень важное применение при построении связи углерод-углерод и, как следствие, в органическом синтезе. Янтарная или бутандиовая кислота и ее производные (сукцинаты) мы встречали в теме алкены и отчасти в теме алканы.

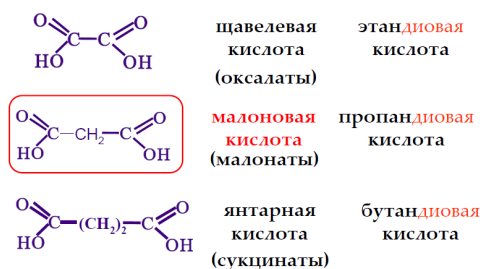


Рис. 20.4. Аليفатические дикарбоновые кислоты.

Непредельные двухосновные кислоты мы встречали в разделе о сопряженных диенах, а именно в реакции Дильса-Альдера, например, малеиновая и фумаровая кислоты.

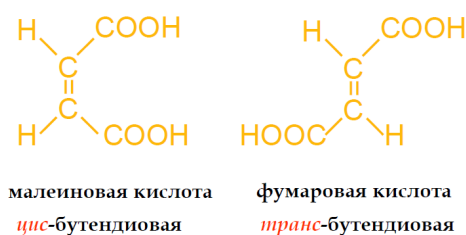


Рис. 20.5. Непредельные дикарбоновые кислоты.

Строение и свойства

- Атом углерода находится в состоянии sp^2 гибридизации, следовательно, геометрия у него плоская;
- Валентные углы составляют примерно 120° ;
- Неподделенная электронная пара атома кислорода гидроксильного фрагмента сопряжена с карбонильной группой, и, как следствие, мы с вами можем написать несколько резонансных структур;

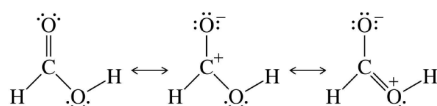
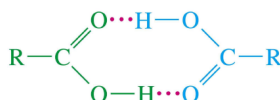


Рис. 20.6. Резонантные структуры.

Физические свойства: температура кипения этана порядка -90°C , температура кипения этанола $+78^{\circ}\text{C}$. Столь резкий рост температуры кипения обусловлен образованием водородных связей, когда мы переходим к уксусному альдегиду, температура кипения падает примерно до 21°C и в случае уксусной кислоты резко возрастает до 118°C из-за образования подобных димеров (рис. 20.7), которые устойчивы даже в газовой фазе. То есть все карбоновые кислоты, начиная с муравьиной – это жидкости с достаточно высокими температурами кипения, но начиная с кислот состава C_{12} , C_{13} – это твердые вещества.



этанол, т.кип. 78°C
уксусный альдегид, т.кип. 21°C
уксусная кислота, т.кип. 118°C

Рис. 20.7. Физические свойства.

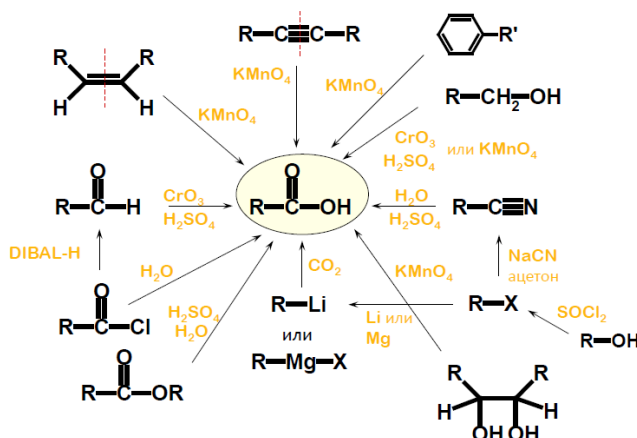


Рис. 20.8. Получение карбоновых кислот.

Получение карбоновых кислот

Способы получения карбоновых кислот:

- Жесткое окисление алкенов перманганатом калия, дихроматом калия, либо более аккуратный способ – озонлиз с последующим окислительным расщеплением озонитов;
- Жесткое окисление с разрывом как π -связи, так и σ -связи соответствующих алкинов – кипячение в подкисленном растворе дихромата или перманганата калия;
- Окисление алкилбензолов (толуола и родственных ему соединений). Главное, чтобы в α -положении по отношению к бензольному кольцу присутствовал хотя бы один атом водорода. Третбутилбензол перманганатом калия не окисляется, потому что реакция окисления начинается с разрыва α -связи C-H ;

- Окисление гидроксильных соединений, первичных спиртов реактивом Джонса (оксид хрома, вода и серная кислота) или кислым перманганатом или дихроматом калия;
- Окислительное расщепление вицинальных диолов с образованием карбонильных соединений и последующим окислением их до карбоновой кислоты;
- Синтезы с металлоорганическими соединениями, получение из галогенпроизводных литий или магнийорганических соединений и дальнейшее взаимодействие их с углекислым газом после гидролиза приведет нас к соответствующей карбоновой кислоте;
- Методы превращения функциональных производных карбоновых кислот;
- Гидролиз нитрильного фрагмента, как щелочной, так и кислотный. Очевидно, в случае кислотного гидролиза мы сразу получаем необходимую нам карбоновую кислоту, если же речь идет о щелочном гидролизе, то мы получаем карбоксилат металла, калия или натрия в зависимости от того, какую щелочь мы используем, и потом уже после подкисления образуется сама карбоновая кислота.
- Гидролиз сложных эфиров, как кислый, так и щелочной, также приведет нас к карбоновой кислоте, только кислый гидролиз приведет сразу к карбоновой кислоте, а щелочной через стадию подкисления;
- Гидролиз хлорангидридов;
- Окисление альдегидной группы, например, классическая реакция серебряного зеркала или окисление гидроксидом меди, либо окисление в водно-серноокислом оксиде шестивалентного хрома.

Окисление алкенов

Старайтесь избегать окисления перманганатом в нейтральной среде, поскольку образующийся диоксид марганца крайне аморфен и неудобен в работе, отфильтровать его бывает зачастую очень непросто и долго. Поэтому либо это кипячение в подкисленном растворе, либо в щелочной среде. Не забывайте про озонлиз – чрезвычайно мягкий и удобный метод. Условия озонлиза: ток озона при температуре -78°C и для того, чтобы все это не замерзло при такой температуре, используется хлористой метилен. Далее следует окислительное расщепление, как правило, перекисью водорода в щелочной среде с подкислением.

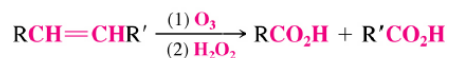
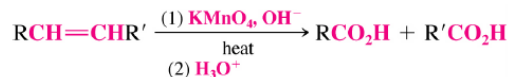


Рис. 20.9. Окисление алкенов.

Окисление альдегидов

Первый пример – реакция серебряного зеркала, второй пример – окисление перманганатом. Окисление альдегидов происходит очень легко, механизм, например, в случае кислорода, радикальный, и чем стабильнее радикал, тем легче проходит окисление. Например, бензальдегид может быть окислен на воздухе в течение 15-30 минут, без каких либо внешних воздействий. Классический метод – окисление шестивалентным хромом.

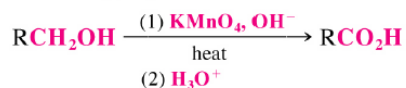


Рис. 20.10. Окисление альдегидов.

Окисление алкилбензолов

Необходимое условие окисления алкилбензолов: как минимум один атом водорода должен присутствовать в α -положении. Например, толуол, этилбензол, изопропилбензол окисляются в подобных реакциях, а вот третбутилбензол к ним уже абсолютно невосприимчив.

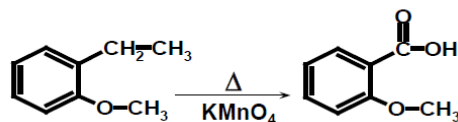
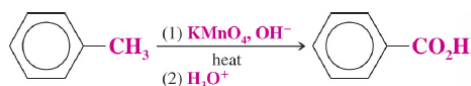


Рис. 20.11. Окисление алкилбензолов.

Окисление метилкетонов (Галоформная реакция)

Галоформная реакция бромирования (хлорирования, йодирования) енольной формы карбонильных соединений также приводит нас к карбоновым кислотам. Это мягкий способ, обычно происходит при охлаждении, после подкисления мы видим образование карбоновой кислоты.

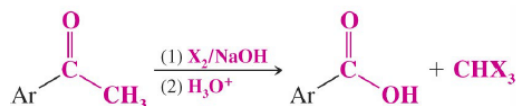


Рис. 20.12. Галоформная реакция.

Гидрокарбонилирование алкенов и алкинов

Это промышленный способ, который приводит к образованию насыщенных или ненасыщенных кислот.



пропановая (пропионовая) к-та



пропеновая (акриловая) к-та

Рис. 20.13. Гидрокарбонилирование алкенов и алкинов.

Гидролиз тригалогенпроизводных

В данном способе, конечно, есть небольшое преувеличение, потому что в условиях щелочи карбоновую кислоту получить нельзя, она получается только после подкисления.

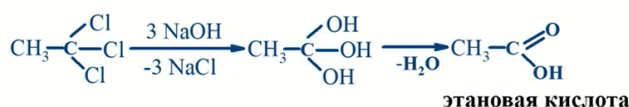


Рис. 20.14. Гидролиз тригалогенпроизводных.

Синтез с использованием реактивов Гриньяра

Синтез карбоновых кислот с использованием реактивов Гриньяра очень удобен, поскольку абсолютно невосприимчив к радикалу, при котором находился хлор, это может быть как атом углерода в sp^3 гибридном состоянии, первичный, вторичный или даже третичный, так и атом углерода в sp^2 гибридном состоянии, винильный или ароматический. Взаимодействие в диэтиловом эфире с углекислотой приводит нас к образованию карбоновой кислоты.

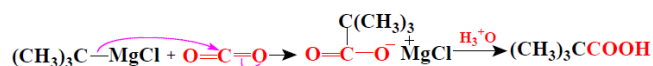


Рис. 20.15. Синтез с использованием реактивов Гриньяра.

Гидролиз нитрилов

Механизм внедрения нитрильной группы – нуклеофильное замещение и последующий кислый или щелочной гидролиз. Но есть ограничения: первичные галогениды замещаются достаточно легко, вторичные содержат уже заметное количество продукта E2-элиминирования, третичные стопроцентно приводят нас к E2-элиминированию. Подобную реакцию нельзя провести с галогеном, находящимся при атоме углерода в состоянии sp^2 гибридизации, винильным или фенильным. Нуклеофильное присоединение цианидного фрагмента по карбонильной группе с образованием соответствующих цангидринов после гидролиза приводит нас к α -гидроксикислотам.

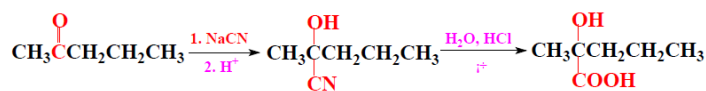
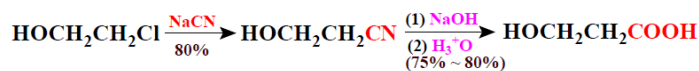


Рис. 20.16. Гидролиз нитрилов.

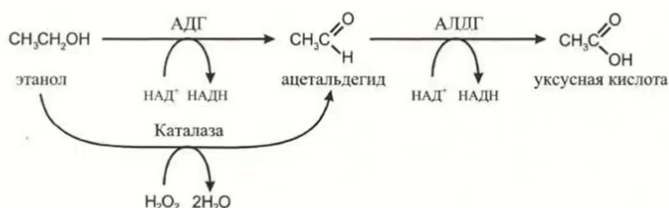
Окисление при биотрансформации

Если мы с вами говорим про природное окисление – это окисление при биотрансформации альдегидов, окисление этанола в уксусный альдегид за счет алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы, которая окисляет образовавшийся уксусный альдегид до кислоты.

Окисление при биотрансформации

Алькогольдегидрогеназа (АДГ) — цитозольный фермент

Класс I АДГ-изоферментов (α -АДГ, β - АДГ и γ - АДГ) – окисление этанола и других алифатических спиртов небольших размеров.



Класс II АДГ (π -АДГ) (в печени) - окисление более крупных алифатических и ароматических спиртов.

Класса III АДГ (χ -АДГ) - длинноцепочечные алифатические спирты (начиная от пентанола) и ароматические спирты.

Класс IV АДГ (σ - или μ -АДГ) — окислении ретинола.

Рис. 20.17. Окисление при биотрансформации.

Кислотность

Карбоновые кислоты являются хорошими кислотами в отличие от иных гидроксидных соединений, например, от спиртов или фенолов. Кислотность – это устойчивость сопряженного основания. Сравним, например, этанол и уксусную кислоту: константа кислотности этанола порядка 10^{-16} , уксусной кислоты порядка 10^{-5} . Мы видим значительную разницу в кислотности на 10 порядков, она связана со стабилизацией образующегося карбоксилатаниона за счет мезомерного эффекта. Минус на атоме кислорода делокализован между двух центров, иногда даже рисуют резонансный гибрид, показывая, что все связи, как двойная связь, так и одинарная имеют абсолютно одинаковую длину, они выровнены, тем самым это крайний пример воплощения делокализации. Если мы посмотрим на энергетическую диаграмму, мы

увидим энергию резонанса или энергию стабилизации карбоксилата по сравнению с алколят-анионом. поэтому карбоновые кислоты хоть и содержат ту же самую гидроксильную группу, являются существенно более сильными Н-кислотами в сравнении со спиртами и фенолами.

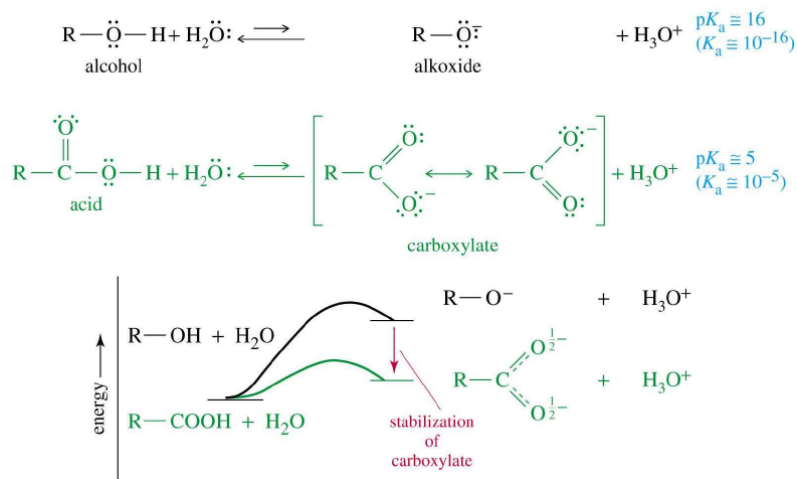


Рис. 20.18. Кислотность.

Графически делокализация электронной плотности представлена на рис. 20.19, показано, что электронная плотность распределена равномерно, и длины связей одинаковые.

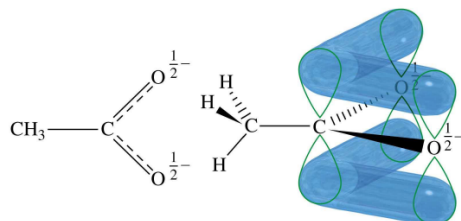


Рис. 20.19. Стабилизация за счет резонанса.

Рассмотрим, как влияют заместители на кислотность. Кислотность – это устойчивость сопряженного основания, для стабилизации основания нам нужно делокализовать минус, который получается при депротонировании, очевидно, успешнее всего с этим справляются электронно-акцепторные группы. Давайте рассмотрим уксусную кислоту, монохлор-, дихлор- и трихлоруксусную кислоту. Мы говорим о введении атома галогена в α -положение, потому что главным единственно действующим здесь является индуктивный эффект, а, как вы помните, индуктивный эффект очень интенсивно затухает по цепи. Введение сильного электронно-акцепторного заместителя в α -положении увеличивает кислотность. Если мы говорим об ароматических кислотах, то зависимость примерно похожая. На примере бензойной кислоты если мы вводим в пара-положении нитрогруппу, то кислотные свойства возрастают на порядок, если же мы вводим донорный заместитель, то кислотные свойства ослабевают в два раза. Если мы говорим о расположении заместителя в бензольном кольце, то, безусловно, самое сильное влияние как

мезомерное, так и индуктивное, нитрогруппа будет оказывать, находясь в орто-положении по отношению к карбоксильной группе, а самое слабое влияние – в мета-положении.

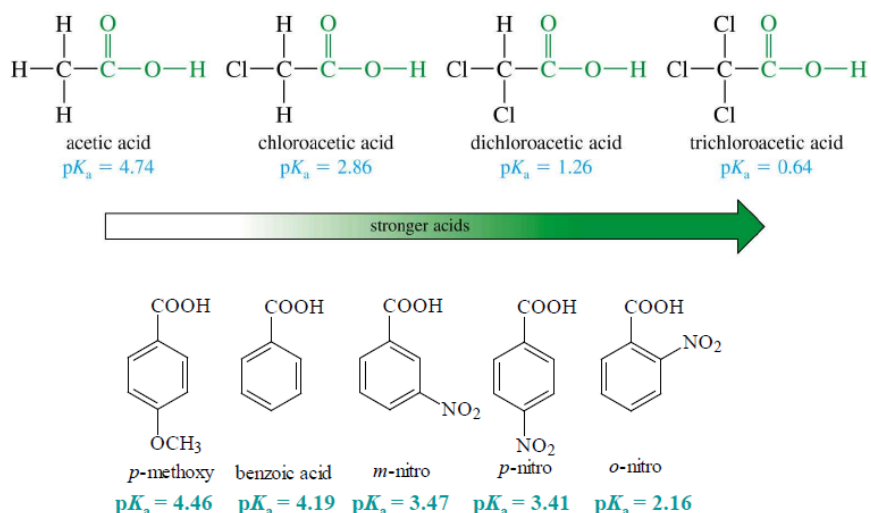


Рис. 20.20. Влияние заместителей на кислотность.

Рассмотрим несколько примеров типичных реакций для карбоновых кислот. Что касается кислотных свойств, безусловно, карбоновые кислоты будут реагировать и со щелочами, и с содой, и с карбонатом натрия, и с металлами средней активности (цинком, железом и т.д.), поэтому здесь для нас никаких проблем нет. Но главной, конечно, является реакция формального замещения на нуклеофил ОН-группы, если мы говорим о карбоновых кислотах, хлора или какого-то остатка карбоновой кислоты, если мы говорим о гидридах или хлорангидридах, аминного фрагмента и этоксифрагмента, если мы говорим о сложных эфирах. По результату это реакция замещения, по механизму состоящая из двух ключевых стадий: нуклеофильного присоединения по карбонильной группе и последующего отщепления (реакция присоединения-отщепления). Хлор является хорошей уходящей группой, но алкоксигруппу и амидный фрагмент трудно назвать таковыми. Давайте посмотрим, в каком виде они уходят, и какие условия данной реакции.

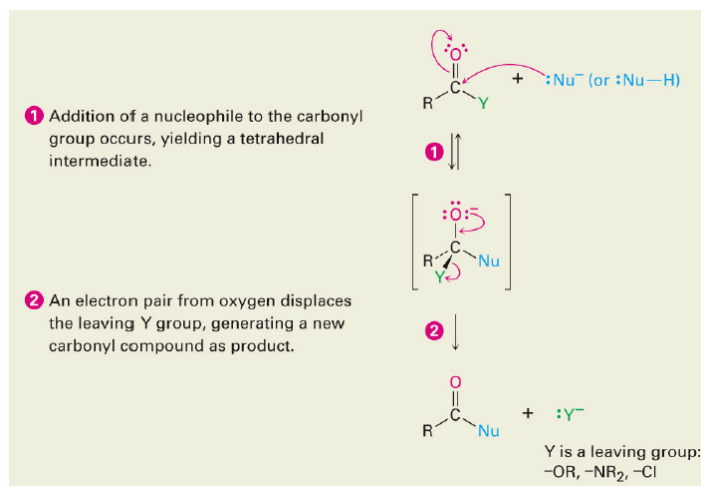


Рис. 20.21. Замещение группы Y на нуклеофил.

Сравнивая производные карбоновой кислоты с карбонильными соединениями, альдегидом или кетоном, мы видим, что водород или органический радикал ни при каких условиях не могут являться уходящими группами. И если мы вспомним присоединение к альдегидам или кетонам, то отщепление происходит не водородного и не углеродного фрагмента, а, как правило, гидроксильного фрагмента с атомом кислорода из бывшей карбонильной группы. Карбоновые кислоты в подобных реакциях можно превратить в хлорангидриды, ангидриды, эфиры, амиды, тиоэфиры, смешанные ангидриды. Соответственно, общий вид, где гидроксильная группа замещена на фрагмент Y, мы и называем производными карбоновых кислот.

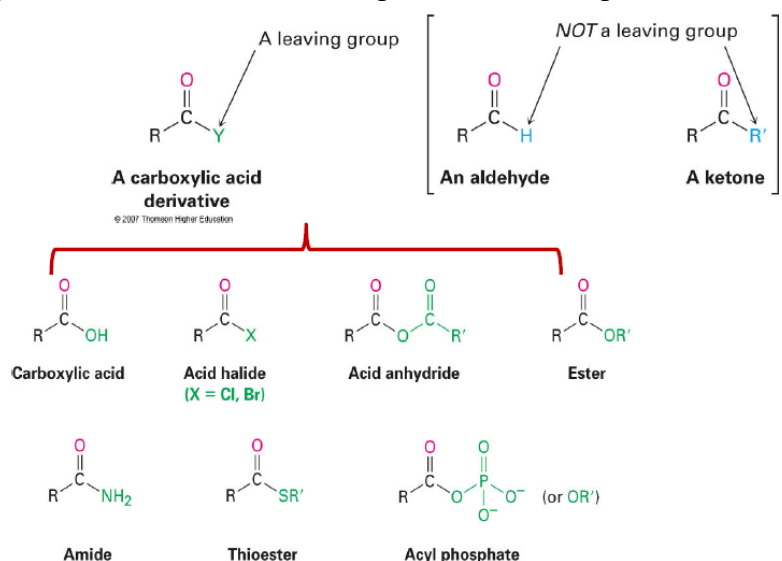


Рис. 20.22. Уходящие группы.

Проведем сравнение реакционной способности в реакциях присоединения-отщепления. На реакционную способность влияют два фактора: пространственная доступность и электронный фактор. Если мы посмотрим на степень замещения атома углерода, находящегося в α -положении, то, очевидно, чем более открыта карбонильная группа для атаки нуклеофила, тем быстрее будет протекать реакция. Что касается электронных факторов, очевидно, чем более электронно дефицитен атом углерода, тем быстрее он будет реагировать с нуклеофилом. Откуда следует, что самым реакционно способным будет являться хлорангидрид, чуть менее реакционно способным — ангидрид, затем тиоэфир, эфир, карбоновая кислота, амидом и карбоксилаты.

Из более реакционно способного соединения можно получить менее реакционно способное соединение. Поскольку хлорангидрид находится на вершине пирамиды, из него можно получить достаточно легко и быстро любые другие производные карбоновых кислот. Возможны реакции в обратном порядке, мы знаем способы получения ангидридов, хлорангидридов из карбоновых кислот, но для этого нужно применять немного иные подходы и призывать на помощь, например, физическую химию для смещения равновесия.

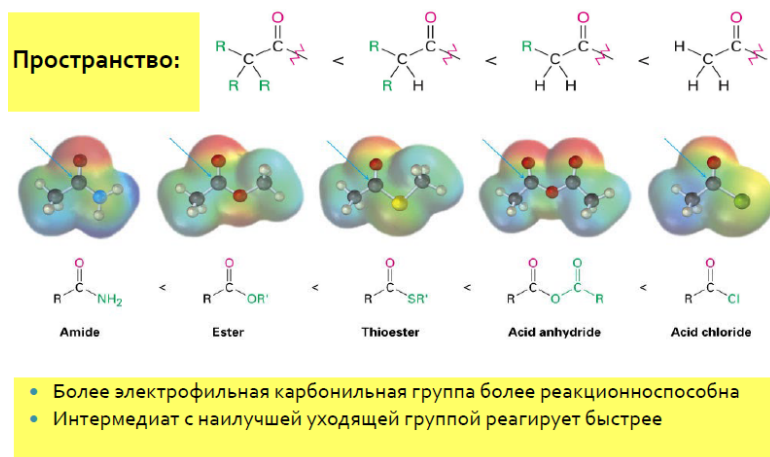


Рис. 20.23. Сравнение реакционной способности.

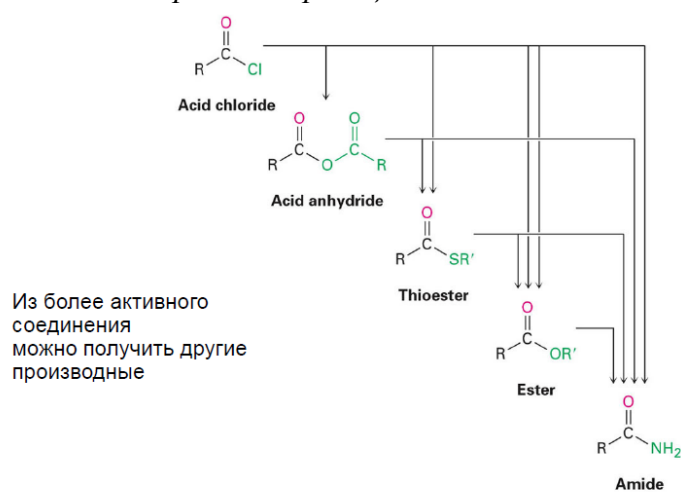


Рис. 20.24. Присоединение-отщепление.

Реакции производных карбоновых кислот

Поговорим о том, что же можно получить из этих производных карбоновых кислот, пока запишем в общем виде производную карбоновой кислоты как Y уходящую группу.

- В случае гидролиза, то есть разложения водой, мы вернемся к карбоновой кислоте, поскольку карбоновые кислоты традиционно самые коммерчески доступные соединения. Данная реакция, как правило, экономического смысла не имеет, а, наоборот, является побочной, когда производные карбоновой кислоты, такие как хлорангидриды или ангидриды, постепенно гидролизуются, превращаются в карбоновые кислоты. Для некоторых карбоновых кислот, находящихся в природе, распространено получение из их производных, например, из сложных эфиров.

- Алкоголиз – это разрушение нашего производного спиртом, который приводит к получению сложных эфиров, например, алкоголиз нитрилов, хлорангидридов, ангидридов.
- Аммонолиз – разложение наших производных аммиаком, первичными, либо вторичными аминами с образованием амидов карбоновых кислот.
- Реакция присоединения гидрид иона приводит нас к получению сначала карбонильных соединений, но поскольку карбонильные соединения более реакционно способны, атом углерода в них более электронно дефицитен, неизбежно следует еще одно присоединение с образованием первичных спиртов.
- Взаимодействие с металлоорганическими соединениями приводит либо к образованию кетонов, в определенных условиях, либо, если мы используем избыток реактива Гриньяра, и наша производная карбоновой кислоты достаточно активная, к получению соответствующих третичных спиртов.

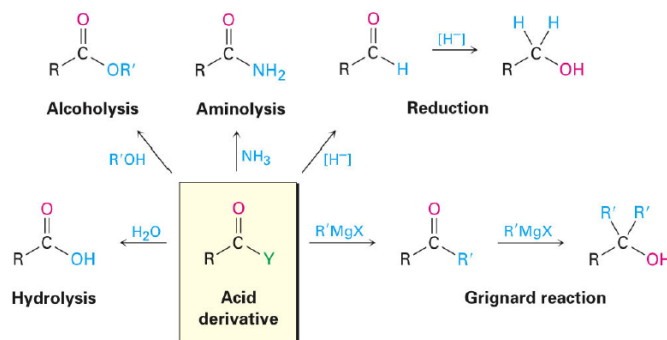


Рис. 20.25. Реакции производных карбоновых кислот.

Рассмотрим способы получения производных карбоновых кислот, а потом уже о каждом производном поговорим более конкретно. Самые реакционно способные производные карбоновых кислот – это галогенангидриды, чаще всего используется именно хлорангидрид. Получение хлорангидридов отчасти напоминает замену гидроксильной группы в спиртах на атом хлора – это взаимодействие карбоновой кислоты с хлористым тианином в бензоле, в эфире или хлороформе.

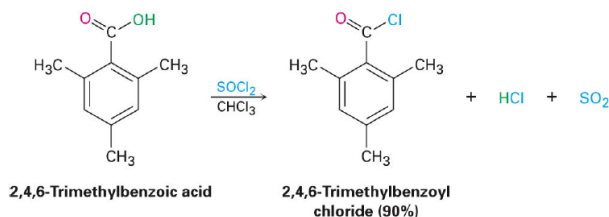


Рис. 20.26.

Механизм: пара электронов в связи С-О обращается к электронно дефицитному атому серы, при этом образуется хлорангидридэфир сернистой кислоты, и внутримолекулярное нуклеофильное замещение приводит нас к соответствующему

ацилхлорсульфиту и генерированию нуклеофильного хлора, который сам, присоединяясь, отщепляет Cl^- и SO_2 -фрагмент, образуя хлорангидрид.

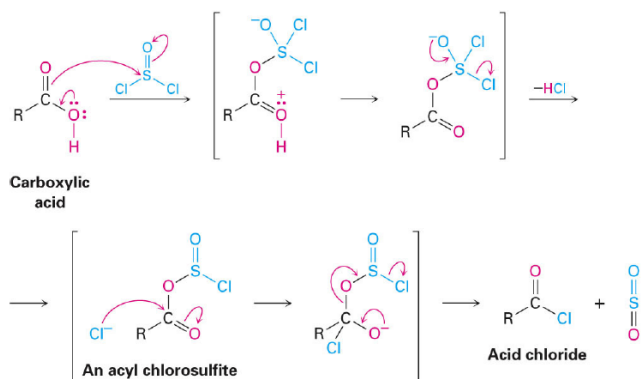


Рис. 20.27. Получение хлорангидридов.

Ангидриды карбоновых кислот могут быть образованы, как следует из их названия, в реакции межмолекулярной дегидратации, но данная реакция не столь широко распространена, поскольку проводится при 800°C . Условия не самые подходящие для органической химии. Уксусный ангидрид получить подобной реакцией дегидратации очень проблематично. Казалось бы, можно заменить условия на серьезный водоотнимающий реагент, например, P_2O_5 , но для уксусной кислоты выходы такой реакции будут не выше 10 – 15%. В то время как для трифторуксусной кислоты данная реакция имеет практически количественный выход с образованием ангидридов.

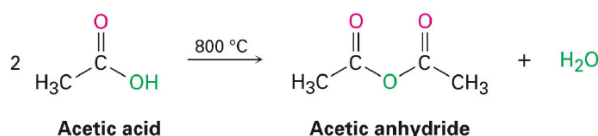


Рис. 20.28. Межмолекулярная дегидратация.

Способ получения эфиров карбоновых кислот – нуклеофильное S_N2 замещение хорошей уходящей группы, в данном случае йода, под действием карбоксилат аниона. Как любой S_N2 процесс он имеет ограничение: атом углерода должен быть пространственно доступен. При переходе ко вторичному атому будет заметен вклад реакции элиминирования, в случае третичного атома углерода наша реакция стопроцентно пойдет по пути элиминирования. Также атом углерода, при котором мы проводим это замещение, не должен быть sp^2 гибридным, винильным или ароматическим.

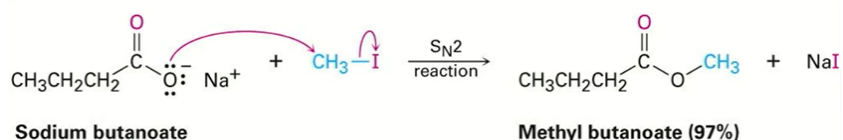


Рис. 20.29. Нуклеофильное S_N2 замещение.

Классическим способом получения сложных эфиров является реакция этерификации получения сложных эфиров по методу Фишера. Данный метод

заключается в использовании карбоновой кислоты, спирта и сильной минеральной неорганической кислоты. Фишер сам использовал соляную кислоту, современная модификация – это серная кислота, которая приводит к получению сложного эфира с весьма неплохими выходами.

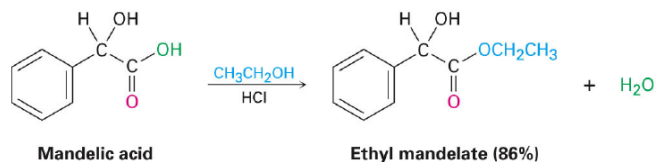


Рис. 20.30. Метод Фишера.

В сложном эфире присутствует атом кислорода из спирта. Первая стадия практически ничем не отличается от стадии кислотно-катализируемой гидратации карбонильной группы. Неподеленная пара электронов атома кислорода атакуют протон, мы повышаем электрофильность карбонильной группы кислотного фрагмента. Следующая стадия – нуклеофильное присоединение и образование тетраэдрического интермедиата. На третьей стадии происходит перенос протона за счет молекул воды с фрагмента спирта на гидроксильный фрагмент. Заключительная стадия – нуклеофильное замещение с отщеплением молекулы воды.

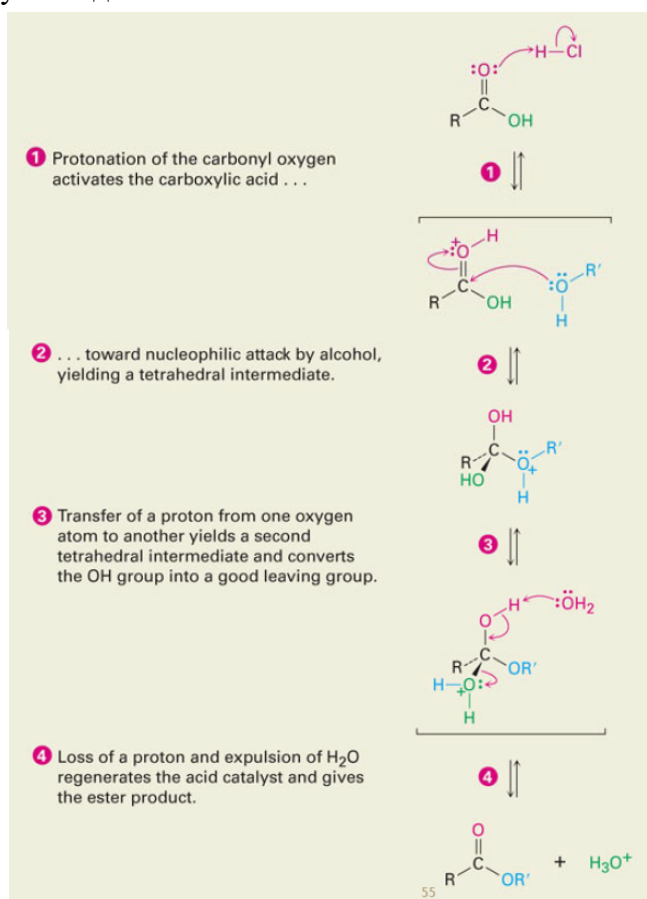


Рис. 20.31. Механизм реакции Фишера.

Можно доказать этот механизм с использованием меченых атомов, например, с использованием меченого кислорода, посмотреть, где будет находиться меченый кислород: в сложном эфире или молекуле воды.

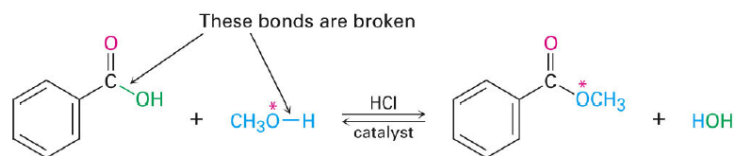


Рис. 20.32. Метод Фишера.

Самые не реакционно способные производные карбоновых кислот – это амиды. Амиды непосредственно из карбоновых кислот получить достаточно сложно, требуются высокие температуры порядка 200°C. Сначала карбоновые кислоты в реакции с аминами образуют соли, а потом уже эти соли при нагревании подвергаются дегидратации с образованием соответствующих амидов. Но на наше с вами счастье есть, так называемый, карбодиимидный синтез, более подробно о его использовании и о его преимуществах мы поговорим с вами в синтезе пептидов, которые также являются амидами. При взаимодействии карбоновой кислоты с аммиаком температура, необходимая для образования амида составляет порядка 180 – 200°C. В случае карбодиимидов взаимодействие протекает уже при комнатной температуре. Первая стадия – депротонирование, его можно проводить под действием самого карбодиимида, либо добавлять различные органические основания, например, N,N-диметиламинопиридин, который вызовет депротонирование карбоновой кислоты, повысит нуклеофильность атома кислорода карбоновой кислоты, и, тем самым, процесс, обозначенный на рис. 20.33 цифрой 2, будет идти быстрее – нуклеофильное присоединение карбоксилатаниона по C-N связи нашего дициклогексинкарбодиимида. Далее следует стадия присоединения нуклеофила, образование тетраэдрического интермедиата, и на последней стадии мы видим отщепление уходящей группы соответствующей симметричной дициклогексил мочевины, что позволило нам понизить температуру реакции и проводить реакцию образования амидов при комнатной температуре.

Восстановление карбоновых кислот

Формально восстановление карбоновой кислоты можно рассматривать как присоединение гидрид аниона в составе носителя литийалюмогидрида. Первая стадия – присоединение, образование тетраэдрического интермедиата. После следует стадия элиминирования с образованием альдегида, который является более реакционно способным производным, соответственно, выделить его при восстановлении самой карбоновой кислоты не представляется возможным. Дальнейшая атака комплексного гидрида приведет нас к алкоксид аниону, который после гидролиза даст нам соответствующий первичный спирт. Восстановление самой карбоновой кислоты комплексными гидридами будет интересовать нас только с целью получения первичных спиртов.

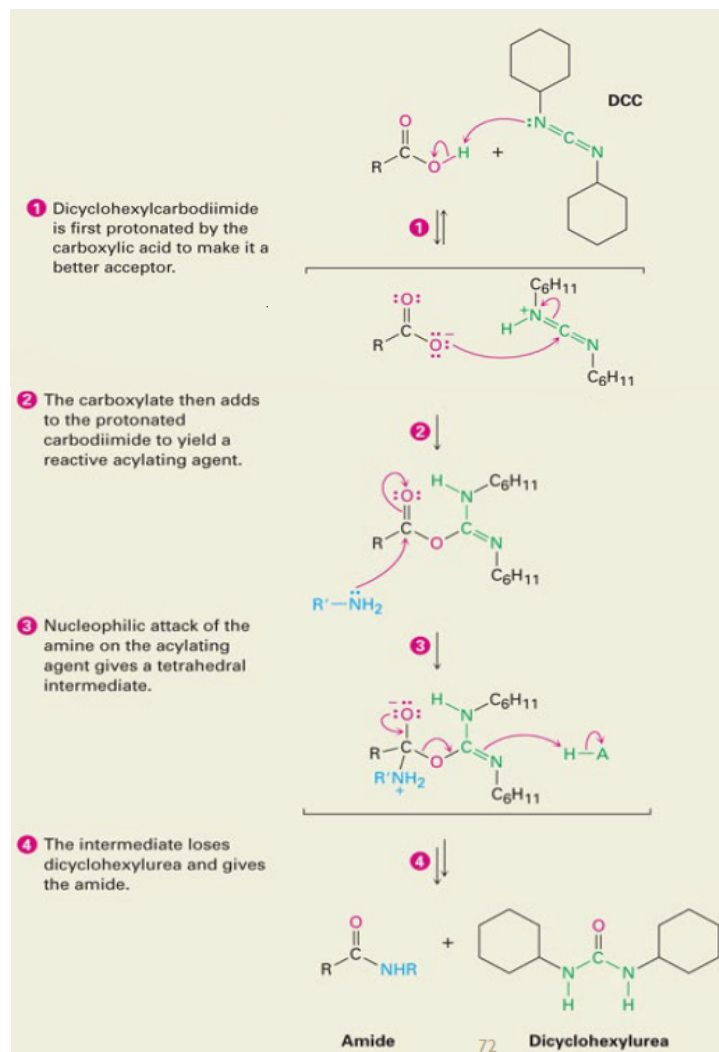


Рис. 20.33. Механизм реакции получения амидов.

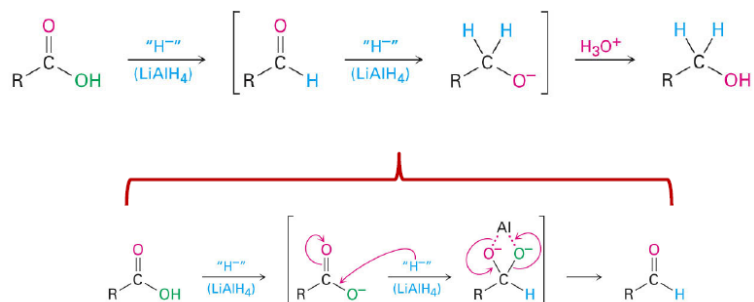


Рис. 20.34. Восстановление карбоновой кислоты.

Другим реагентом для восстановления карбоксильной группы является комплекс BH_3 , тетрагидрофуран. Он также позволяет восстановить карбоновую кислоту до соответствующего первичного спирта, причем он не затрагивает такие группы, как, например, нитрогруппа.

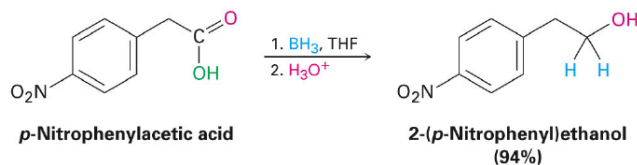


Рис. 20.35. Восстановление тетрагидрофураном.

Ангидриды

Рассмотрим две реакции получения галогенангидридов: хлорангидрида при взаимодействии с хлористым тионилем и бромангидрида при взаимодействии с трибромидом фосфора. При условии, что все реагенты у нас доступны, все методики оптимизированы, все выходы хорошие, оказывается, что реакция с получением хлорангидрида для нас удобнее, потому что все остальные продукты в ней, а именно, диоксид серы и хлороводород, после кипячения покидают сферу нашей реакции. Фактически, у нас получается раствор хлорангидрида в нашем растворителе. В случае трибромида фосфора у нас образуются еще остатки фосфористой кислоты, от которой надо как-то избавляться, никакой гидролиз в данном случае невозможен, так как есть опасность гидролиза нашего бромида фосфора, поэтому применяется экстракция и более сложная очистка. Поэтому самым распространенным способом получения хлорангидрида является нагревание соответствующей карбоновой кислоты с хлористым тионилем в бензоле.

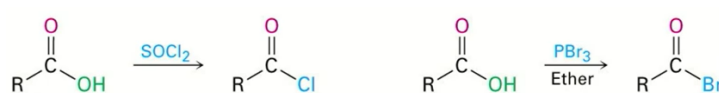


Рис. 20.36. Получение галогенангидридов.

Все производные карбоновых кислот можно получить из хлорангидрида. При гидролизе мы видим образование карбоновой кислоты, при взаимодействии с карбоксилатанионом – образование ангидридов, при взаимодействии со спиртами или алкоголями – образование сложных эфиров, при взаимодействии с аммиаком, первичными или вторичными аминами – образование амидов, при восстановлении хлорангидридов промежуточным продуктом является альдегид, который невозможно выделить в присутствии нуклеофильного гидрид иона, он превращается в первичный спирт, взаимодействие с реактивом Рриньяра также трудно остановить на стадии образования кетона, но, тем не менее, возможно, и продуктом взаимодействия хлористого ацила с избытком реактива Гриньяра являются соответствующие третичные спирты.

Давайте посмотрим на механизм реакции гидролиза до кислот: сначала идет нуклеофильная атака воды, образование тетраэдрического интермедиата и внутримолекулярное нуклеофильное замещение хлора, после чего депротонирование приводит нас к соответствующей карбоновой кислоте.

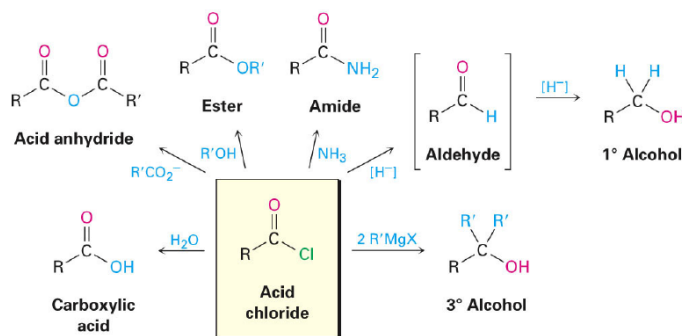


Рис. 20.37. Свойства хлорангидрида.

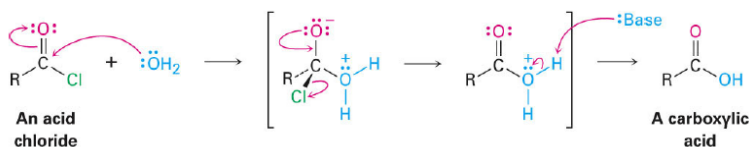


Рис. 20.38. Механизм гидролиза.

Важной реакцией является алкоголиз – получение сложных эфиров из ангидридов взаимодействием со спиртом. Варьируя спирт, первичный или вторичный, то есть пространственно доступный и, наоборот, пространственно нагруженный, мы можем добиться селективности реакции. Например, если в молекуле присутствует фрагмент первичного и вторичного спиртов, то ациллированию быстрее будет подвергаться спирт первичный, и мы можем с достаточно хорошим выходом выделить продукт ациллирования первичного спирта.

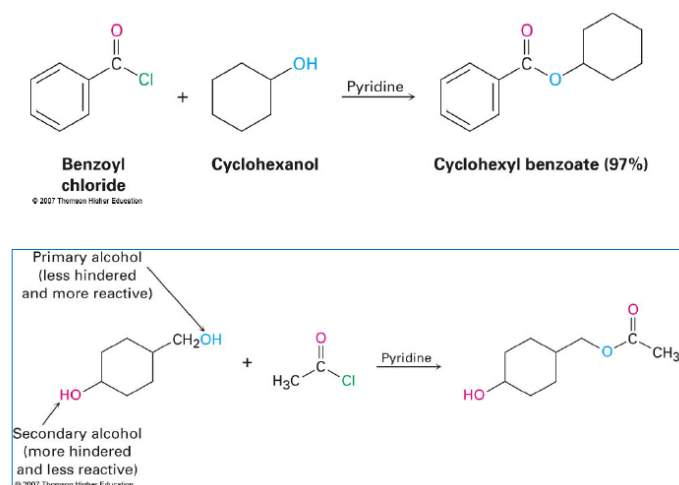


Рис. 20.39. Алкоголиз.

Точно так же протекает и реакция аминолита образования соответствующих амидов. При этом мы используем аммиак, первичные, либо вторичные амины, третичные амины дают неустойчивые продукты, которые легко подвергаются дальнейшему распаду с образованием кетенов.

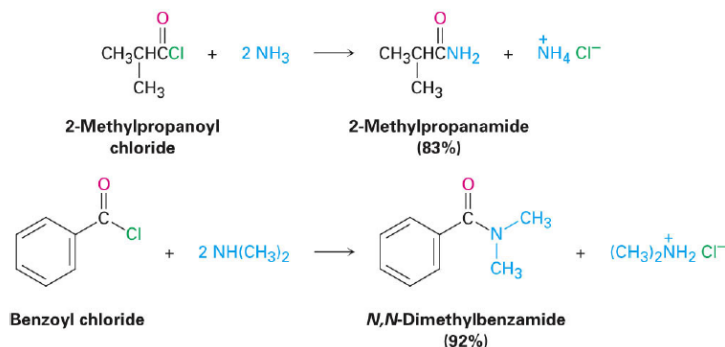


Рис. 20.40. Аминолиз.

Посмотрим на взаимодействие хлорангидридов с реактивами Гриньяра. В первом варианте мы используем избыток реактива Гриньяра в эфире и получаем соответствующий третичный спирт. Но если у нас будет недостаток реактива Гриньяра и обратное смешивание реагентов, ничего не мешает нам выделить промежуточно образующейся кетон, как в данном случае, ацетофенон. То есть мы будем реактив Гриньяра добавлять к эфирному раствору бензоил хлорида, традиционно, наоборот, к реактиву Гриньяра мы добавляем карбонильное соединение.

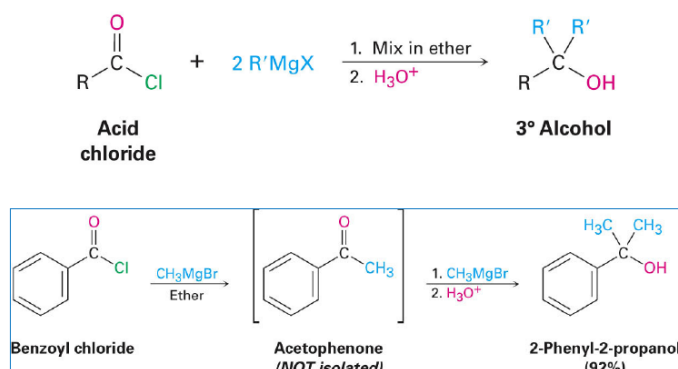


Рис. 20.41. Взаимодействие хлорангидридов с реактивами Гриньяра.

Хлорангидрид с купратами образует соответствующее медьорганическое соединение, которое после отщепления медьсодержащего фрагмента образует кетон с очень хорошим выходом. Опять же здесь практически отсутствует продукт сопряженного или 1,4-присоединения.

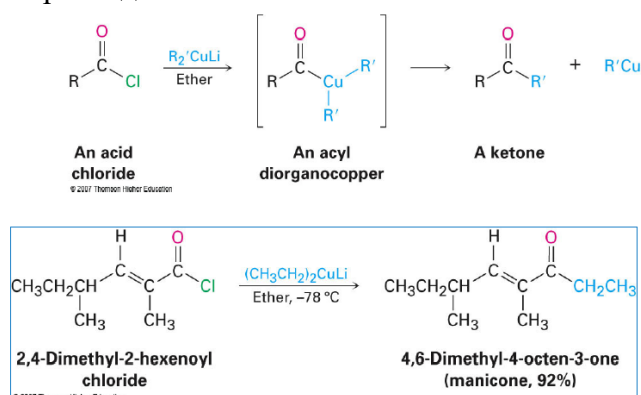


Рис. 20.42. Взаимодействие хлорангидридов с купратами.

Образование ангидридов как простых, так и смешанных, происходит из хлорангидридов. Мы берем соответствующий карбоксилат, как в данном случае ацетат натрия, хлорангидрид, и получаем смешанный ангидрид. Смешанные ангидриды нашли свое применение, например, в формилировании аминов, гидроксильной группы, во введении формильного фрагмента.

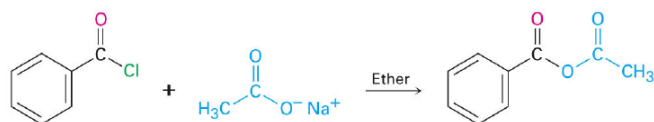


Рис. 20.43. Образование ангидридов.

Из ангидридов можно получить: гидролизом – кислоты, алкоголизом – сложные эфиры, аминоллизом – амиды, и при восстановлении ангидридов возможно количественное получение альдегидного фрагмента, либо при использовании избытка восстановителя – получение первичного спирта.

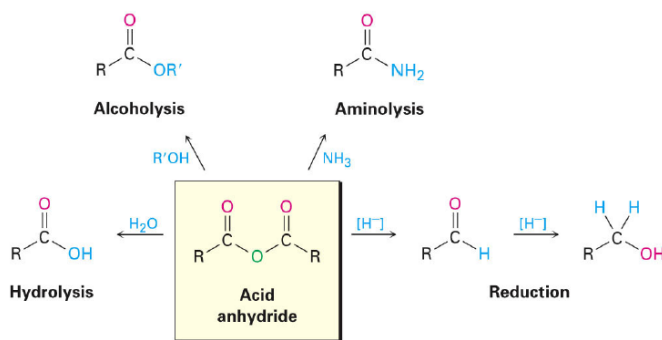


Рис. 20.44. Свойства ангидридов.

Ациллирование салициловой кислоты по фенольному фрагменту приводит к образованию сложного эфира фенола и уксусной кислоты, либо ацетилсалициловой кислоты, либо аспирина. Пара-гидроксианилин содержит в составе два нуклеофильных фрагмента: атом азота и атом кислорода, но если мы не будем искусственно повышать нуклеофильность атома кислорода, переводя его в фенолят анион, то ациллированию в первую очередь будет подвергаться аминфрагмент, образуя ацетаминофен более известен как парацетамол.

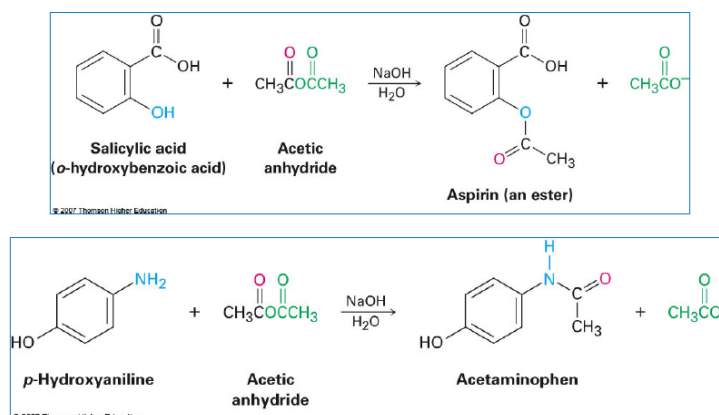


Рис. 20.45. Ациллирование.

Сложные эфиры

Сложные эфиры позволяют нам проводить реакции, родственные альдольно-кетоновой конденсации. В первую очередь, сложные эфиры – это ароматы. Метил масляный эфир может напомнить нам запах ананасов, а изоамилацетат напоминает запах спелой груши. Также жиры являются сложными эфирами.

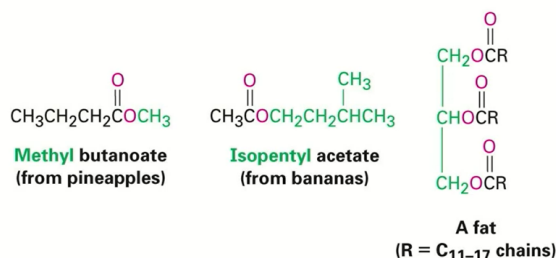


Рис. 20.46. Сложные эфиры.

Самый простой способ получения сложных эфиров – это реакция этерификации. Однако данный метод имеет множество ограничений. Поскольку мы добавляем сильную минеральную кислоту такую, как, например, концентрированная серная кислота, данный метод не применим для получения эфиров третичных спиртов. Традиционно он используется для получения сложных эфиров первичных и вторичных спиртов, но вторичных спиртов тоже с ограничениями, поскольку возможны карбокатионные перегруппировки и изомеризации углеродного скелета.

Другой способ – классическая S_N2 реакция. Сначала мы действуем щелочью, повышаем нуклеофильную активность карбоксилат иона, затем следует реакция нуклеофильного замещения. Опять же, поскольку это S_N2 реакция, то все ее ограничения мы здесь также учитываем.

Третий способ – образование хлорангидридов под действием хлористого тианила на карбоновую кислоту и дальнейшее ацелирование гидроксильной группы спиртов. Данный метод является самым распространенным для получения сложных эфиров, хотя и требует более реакционно способных реагентов. С его помощью можно получить практически любые сложные эфиры.

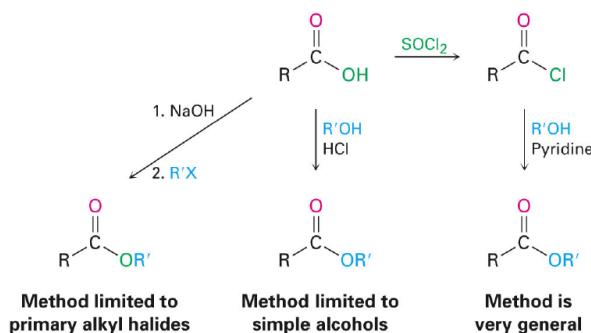


Рис. 20.47. Получение сложных эфиров.

Метод получения сложных эфиров окислением кетонов или реакцию Байера-Виллигера мы с вами обсуждали в теме карбонильных соединений. В данном примере (рис. 20.48) используется метилпропилкетон под действием надкислот, либо перекиси

водорода в присутствии эфира трехфтористого бора, мы видим миграцию более разветвленной алкильной группы пропильного фрагмента. Еще раз повторим, что ацетон не вступает в реакцию Байера-Виллигера, метильная группа не мигрирует. Традиционно реакцию Байера-Виллигера мы с вами используем для получения циклических сложных эфиров, где нам все равно, куда будет осуществляться миграция.

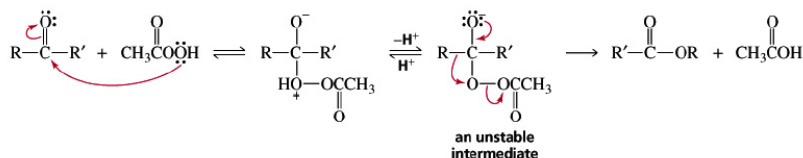


Johann Friedrich Wilhelm
Adolf Ritter von Baeyer
1835-1917



Victor Villiger
1868-1934

Рис. 20.48. Реакция Байера-Виллигера.



relative migration tendencies

H > *tert*-alkyl > *sec*-alkyl = phenyl > primary alkyl > methyl



Рис. 20.49. Механизм реакции Байера-Виллигера.

Также реакция Байера-Виллигера нашла свое применение и в природе – окисление кислородом воздуха под действием соответствующей монооксигеназы приводит к образованию производных кислот.

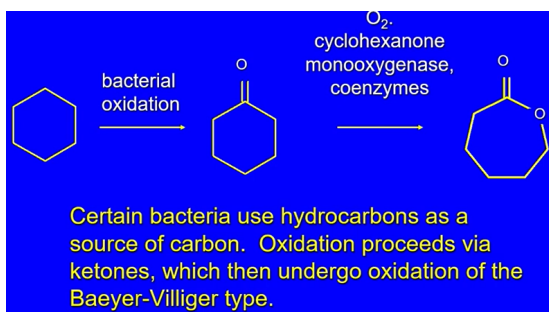


Рис. 20.50. Реакции Байера-Виллигера в природе.

Эфиры менее реакционно способны, чем соответствующие ангидриды и хлорангидриды. Возможно также образование внутримолекулярных сложных эфиров

(лактонов), когда гидроксильный фрагмент находится на достаточном удалении, как минимум, три атома углерода от гидроксильного фрагмента.

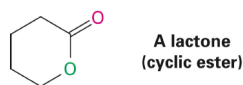
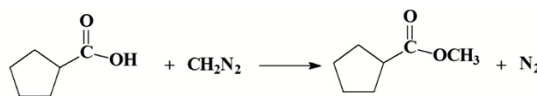
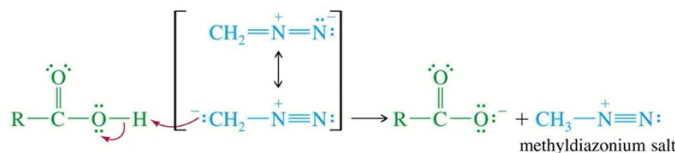


Рис. 20.51. Лактон.

Рассмотрим мягкий по отношению к рН способ получения эфиров. Очевидно, использование классического метода Фишера приводит нас к экстремально низким значениям рН, что не всегда хорошо, не все наши органические молекулы устойчивы при таких низких значениях рН. Использование диазومتана протекает практически при нейтральных значениях рН. Диазометан – это и нуклеофил, и основание, поэтому на первой стадии он ведет себя как основание, депротонируя карбоновую кислоту, образуя карбоксилатанион, который на следующей стадии выступает нуклеофилом, и соль метилдiazония. Соль метилдiazония примечательна тем, что уходящей группой в ней является молекула азота, возможно, лучшая уходящая группа, поскольку образующаяся частица нейтральная и крайне не реакционно способна. Вторая стадия – это нуклеофильная атака карбоксилатаниона на соль метилдiazония, отщепление хорошей уходящей группы молекулы азота и образование метилового эфира карбоновой кислоты. В экспериментальном плане данный способ значительно более сложен, все тонкости, связанные с получением диазометана, мы обсудим в теме diaзосоединений.



Step 1: Proton transfer



Step 2: Nucleophilic attack on the methyl group

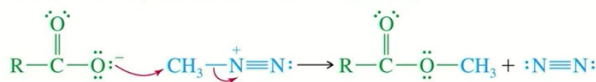


Рис. 20.52. Получение эфиров.

Среди свойств присоединения-отщепления главной реакцией является гидролиз сложных эфиров до карбоновых кислот. Гидролиз может быть как кислый, так и щелочной. Щелочной гидролиз также по-другому называется омылением, поскольку реакция щелочного гидролиза эфиров жирных кислот нашла свое применение в получении мыла. Кислый гидролиз точно так же, как и реакция тарификации, то есть взаимодействие спирта с кислотой в присутствии сильных минеральных кислот, является обратимой реакцией. Поскольку гидролиз сложных эфиров и их образование протекают в одних и тех же условиях, реакция обратима, и мы вынуждены обращаться к помощи физической химии для того, чтобы сместить равновесие согласно принципу

Ле Шателье. Если мы хотим получить эфир, то мы должны удалять воду из сферы реакции, самый простой способ – добавление сильных водоотнимающих реагентов, либо азиатропная отгонка воды, например, с избытком того спирта, который мы ациллируем. И в обратную сторону, если мы хотим провести гидролиз, то, очевидно, количество воды должно быть кратно больше в сравнении с количеством того сложного эфира, который мы хотим гидролизовать. Зная механизм, мы можем предположить, что атом кислорода в молекуле кислоты, полученной при гидролизе, будет из нуклеофила, то есть из молекулы щелочи или молекулы воды, атом кислорода, который входил в состав спирта, так и уйдет в молекуле спирта.

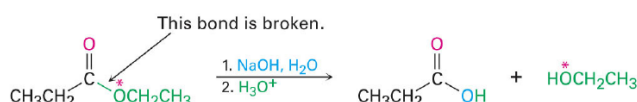
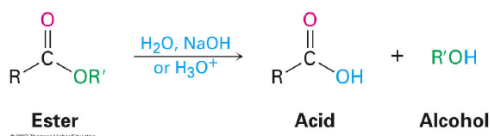
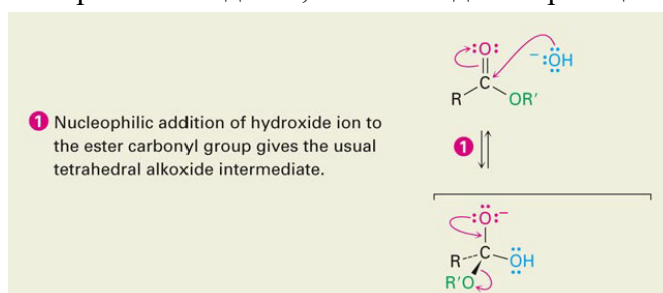


Рис. 20.53. Гидролиз сложных эфиров.

Если мы говорим про щелочной гидролиз – это все тот же механизм присоединения-отщепления. Сначала идет атака нуклеофила OH^- , образование тетраэдрического интермедиата и отщепление алколятного фрагмента, который моментально депротонирует нашу карбоновую кислоту, образуется соль карбоновой кислоты, и после кислого гидролиза этой соли мы видим образование самой карбоновой кислоты.

Если мы говорим о кислом гидролизе, то первая стадия включает в себя активацию карбонильного фрагмента сложного эфира протоном извне, происходит повышение электрофильности атома углерода и затем уже стадия присоединения молекулы воды, образование тетраэдрического интермедиата, миграция протона, перенос растворителем протона и т.д. все, что мы видели в реакции тарификации.



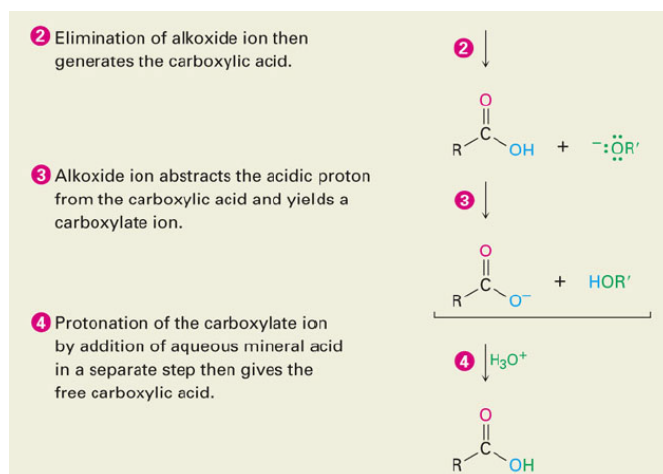


Рис. 20.54. Механизм щелочного гидролиза.

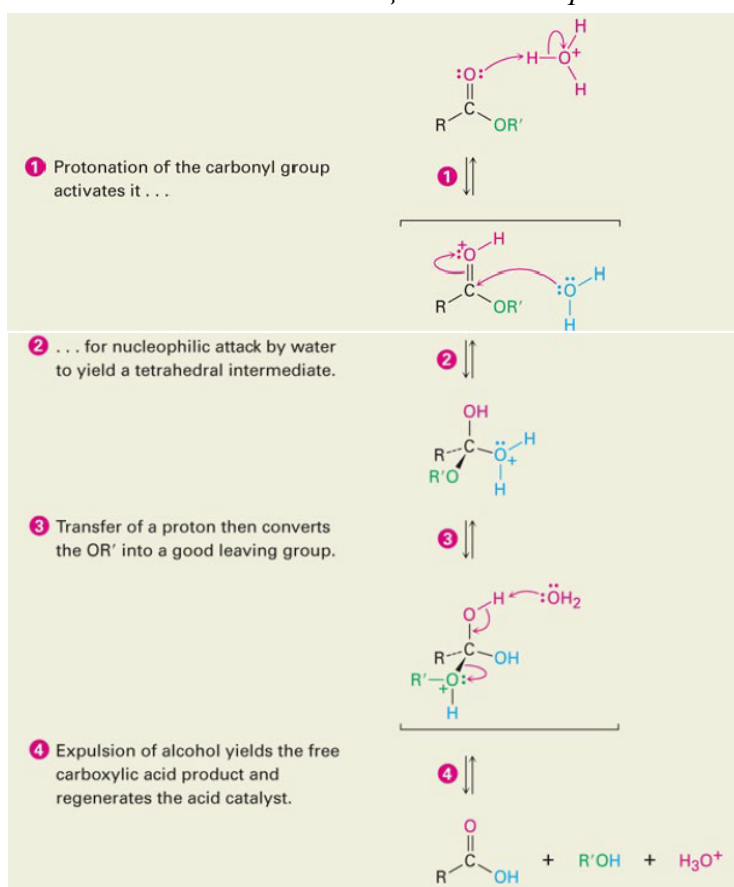


Рис. 20.55. Механизм кислого гидролиза.

Также распространено превращение сложных эфиров в амиды. Традиционно, для превращения в амиды используются эфиры, которые содержат в своем составе спирт с достаточно низкой температурой кипения, чтобы мы могли удалять этот спирт из сферы реакции, не создавая конкуренции азоту как нуклеофилу.

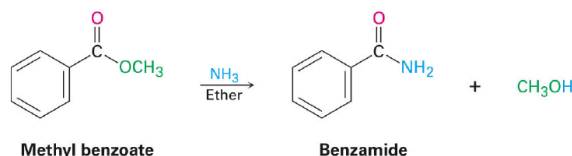


Рис. 20.56. Превращение сложных эфиров в амиды.

Если мы будем использовать наши классические сильные восстановители, такие как алюмогидрид лития, то сложные эфиры могут быть легко восстановлены до двух спиртов, один из которых является, фактически, восстановленной карбоновой кислотой, вторым же является спирт из сложноэфирного фрагмента, полученного после гидролиза, после расщепления тетраэдрического интермедиата. Если мы попытаемся ввести лактон в реакцию восстановления, то продуктом будет являться соответствующий двухатомный спирт, соответствующий диол, поскольку молекула спирта у нас уже встроена в молекулу карбоновой кислоты.

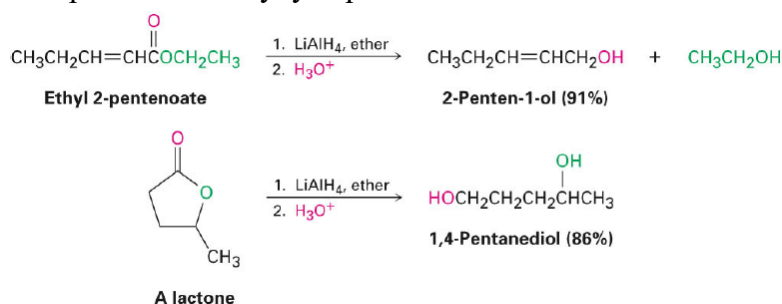
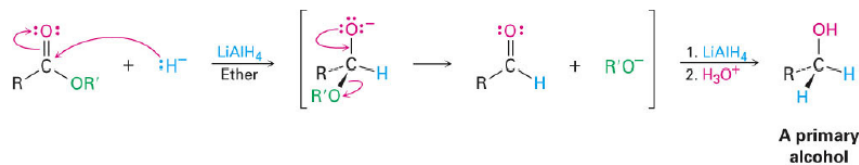


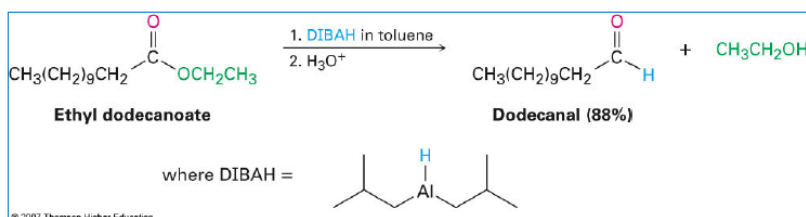
Рис. 20.57. Восстановление сложных эфиров.

Механизм восстановления: присоединение гидрид иона из комплексного алюмогидрида лития, образование тетраэдрического интермедиата, отщепление, образование не выделяемого в данном случае альдегида и последующее восстановление алюмогидридом альдегида до первичного спирта. Восстановление не всегда идет до конца, т.е. до первичного спирта. Если мы возьмем пространственно затрудненное основание и содержащее один гидридный фрагмент, так называемый, ДИБАЛ-Н в толуоле, то возможно будет остановиться на стадии образования альдегидов с весьма хорошими выходами.



© 2007 Thomson Higher Education

• ДИБАЛ-Н



© 2007 Thomson Higher Education

Рис. 20.58. Механизм восстановления.

Взаимодействие сложных эфиров с реактивами Гриньяра также протекает с полным восстановлением, то есть с образованием не кетонов, а соответствующих третичных спиртов. Мы используем избыток реактива Гриньяра, и данную реакцию невозможно остановить на стадии кетона, как только образуется кетон, он начинает взаимодействовать с избытком реактива Гриньяра и образуется трифенилкарбинол с практически количественным выходом.



Рис. 20.59. Взаимодействие сложных эфиров с реактивами Гриньяра.

Амиды

Амидный фрагмент очень часто встречается в живой природе, в первую очередь речь идет о белках (амидная пептидная связь). Пенициллин содержит два амидных фрагмента. Также амидный фрагмент мы можем увидеть в составе нуклеиновых кислот.

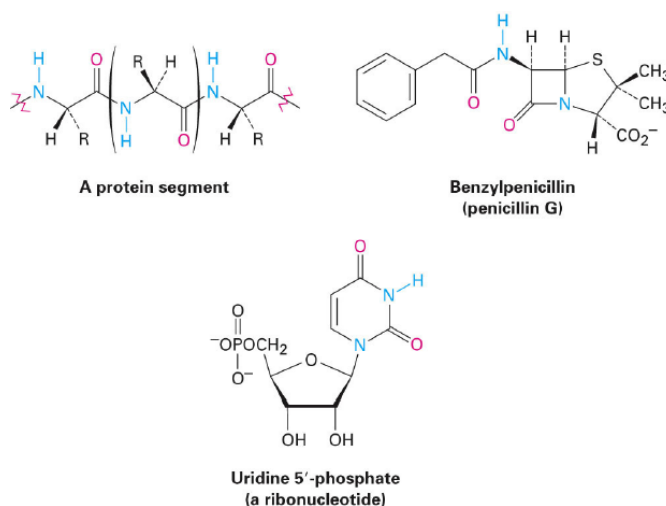


Рис. 20.60. Амиды в природе.

Взаимодействие хлорангидридов с аммиаком, первичными или вторичными аминами является самым удобным способом получения амидов: незамещенных, содержащих NH_2 -группу, монозамещенных, либо дизамещенных.

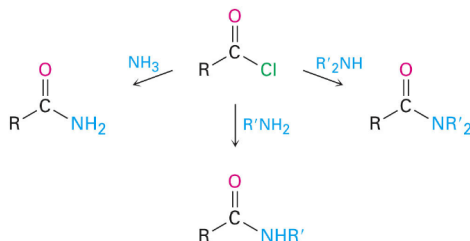


Рис. 20.61. Получение амидов.

Еще одним способом получения амидов, к сожалению, не отличающимся хорошей селективностью, является перегруппировка Бекмана. Взаимодействие кетона с гидроксиламином в кислых условиях приводит нас к образованию оксима, который затем перегруппировывается в соответствующий амид. Перегруппировка Бекмана не отличается избирательностью, если радикалы не одинаковые, т.е. кетоны несимметричные, то примерно 1 к 3 в пользу образования более термодинамически стабильного антиоксима. Поэтому перегруппировка Бекмана нашла более широкое применение не только на симметричных, но в основном на циклических кетонах.

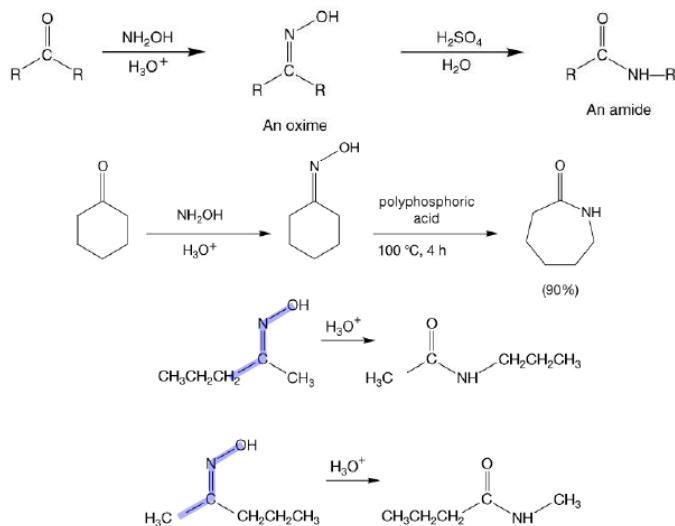


Рис. 20.62. Перегруппировка Бекмана.

Гидролиз амидов протекает по тому же самому механизму с образованием тетраэдрического интермедиата. Щелочной гидролиз амидов протекает в более мягких условиях, но это достаточно долгая реакция. В отличие от предыдущей реакции она не включает в себя стадию активации.

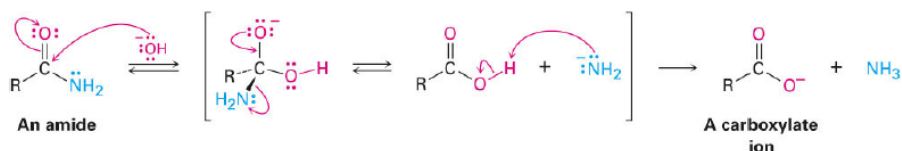


Рис. 20.63. Гидролиз амидов.

Восстановление амидов нашло широкое применение в химии аминов. Не так просто получить направленно с хорошим выходом первичные, вторичные и третичные амины, содержащие как одинаковые, так и разные радикалы. Условия классические: использования комплексного гидрида в эфире с последующим гидролизом. На первой стадии мы видим присоединение комплексного гидрида с образованием аминаля, аминаль дает соответствующий иминьевый ион, а это есть скрытая форма карбонильного соединения, которое тотчас же восстанавливается до соответствующего амина. В случае незамещенного амида образуется первичный амин, в случае монозамещенного амида образуется вторичный амин, N,N-дизамещенного амина – третичный амин.

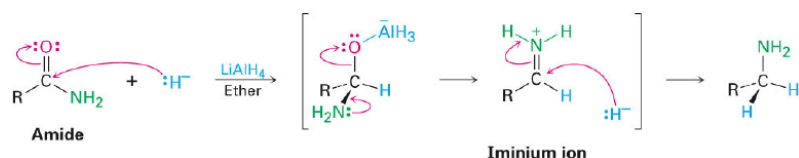
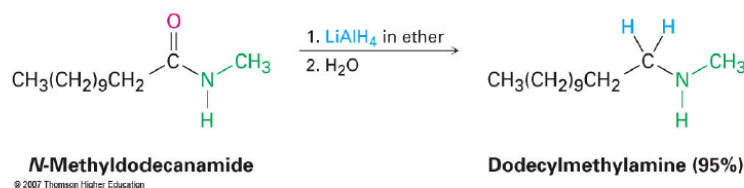


Рис. 20.64. Восстановление амидов.

Соответствующие циклические амины могут быть получены восстановлением циклических амидов, лактамов комплексными гидридами в эфире.

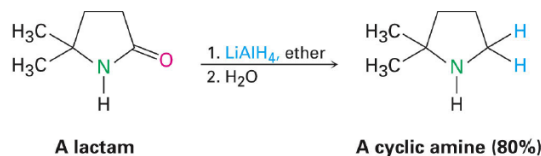


Рис. 20.65. Восстановление циклических амидов.

Также позволяет нам получать первичные амины, причем при абсолютно любом заместителе, перегруппировка Гофмана – декарбоксилирование, приводящее к получению первичных аминов.

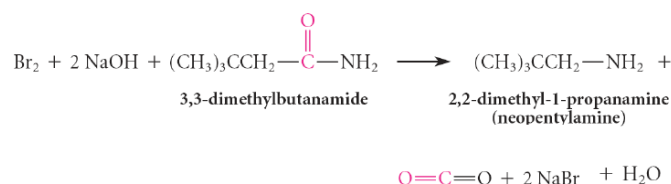
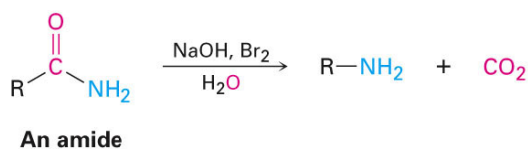


Рис. 20.66. Перегруппировка Гофмана.

Несомненным плюсом перегруппировки Гофмана является получение первичных аминов при третичном атоме углерода. Первичность, вторичность и третичность аминов в отличие, например, от спиртов считается не относительно атома углерода, а относительно атома азота. Вместо названия «третичный амин» лучше использовать «первичный амин при третичном атоме углерода». Получить его реакцией нуклеофильного замещения крайне трудно, потому что из соответствующих третичных галогенидов главным продуктом будет продукт реакции элиминирования. Восстановительное аминирование также недоступно, поскольку не может быть карбонильной группы с тремя заместителями.

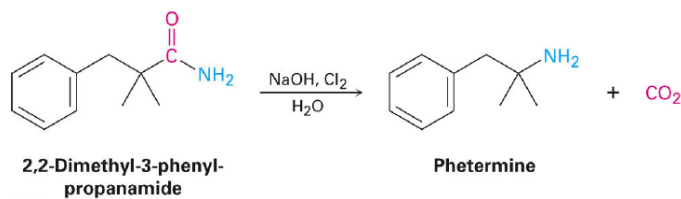


Рис. 20.67. Перегруппировка Гофмана.

Перегруппировка Гофмана включает депротонирование амида на первой стадии. Амиды обладают достаточно приличной NH-кислотностью, рК амидов порядка 16, что соизмеримо с этиловым спиртом. Дальнейшее взаимодействие с молекулой брома приводит к N-бромамиду, что повышает его кислотность в сравнении с исходным амидом, затем следует отщепление второго протона и миграция алкильной группы, которая приводит к образованию изоцианата, крайне реакционно способного в реакциях нуклеофильного присоединения по карбонильному фрагменту. Поскольку среда водно-щелочная, выделить этот изоцианат нереально. Гидроксильный фрагмент присоединяется по карбонильному фрагменту нашей молекулы, и образующийся карбамат ион подвергается гидролизу до соответствующего первичного амина, содержащего на один атом углерода меньше в сравнении с исходным амидом.

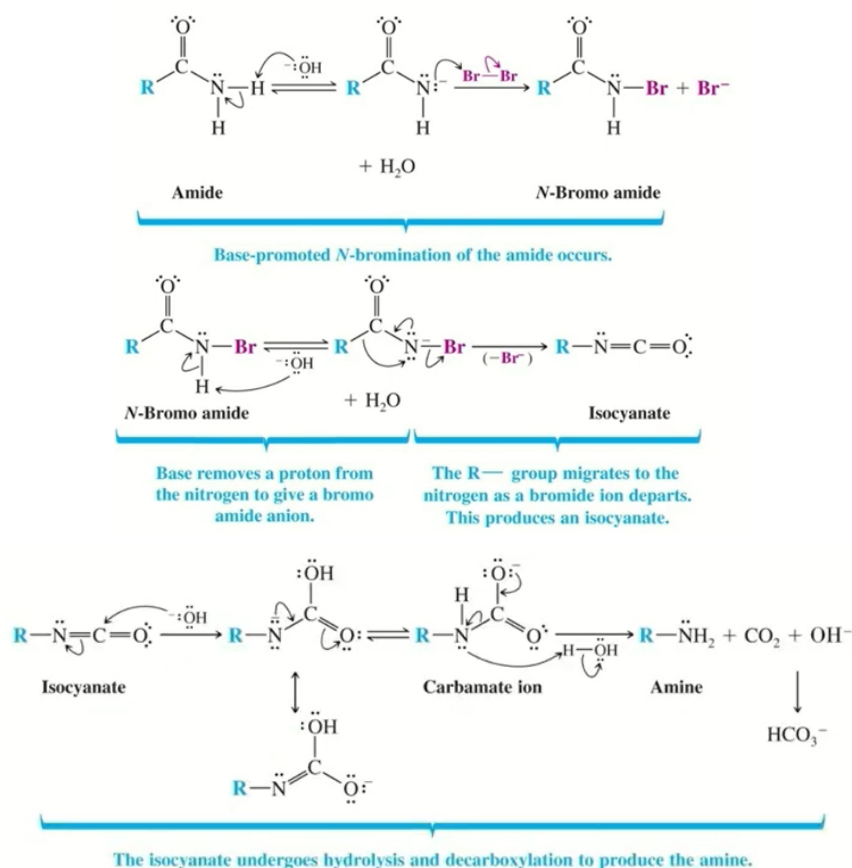


Рис. 20.68. Механизм перегруппировки Гофмана.

Родственными перегруппировками, в которых можно выделить промежуточнообразующиеся изоцианаты, являются перегруппировки Курциуса и

Шмидта. Исходным соединением в обеих реакциях являются хлорангидриды карбоновых кислот. В случае перегруппировки Курциуса реагентом является азид натрия, в случае перегруппировки Шмидта – азидоводородная кислота. Реакция проводится в бензоле, т.е. в среде, не содержащей нуклеофилов, поэтому нет проблем выделения соответствующих изоцианатов. Сначала образуются ацилазиды, которые при нагревании отщепляют молекулу азота, а также секстетный азот, к которому происходит миграция алкильного фрагмента с образованием изоцианата. При гидролизе образуется карбамат, который разлагается на первичный амин и CO_2 .

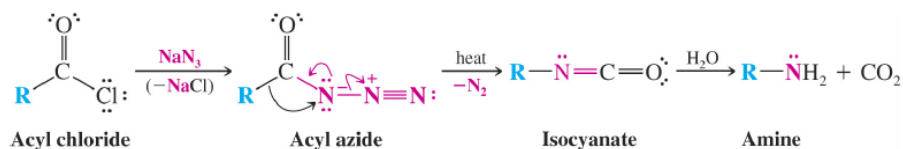


Рис. 20.69. Перегруппировка Курциуса.

Родственная трем предыдущим перегруппировкам – перегруппировка Лоссена, в которой точно также образуется изоцианат.

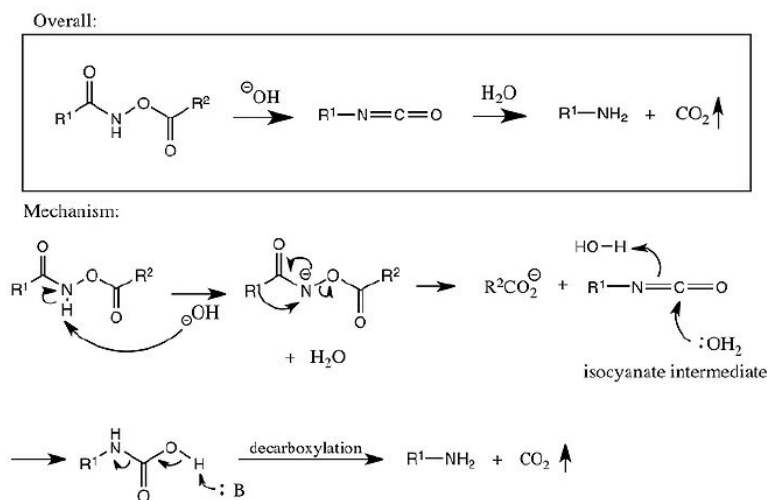


Рис. 20.70. Перегруппировка Лоссена.

Лекция 21. Карбоновые кислоты. Часть 2

Амиды

Мы с вами остановились на амидах и выяснили, что самый простой способ получения амидов – это аминирование соответствующих хлорангидридов.

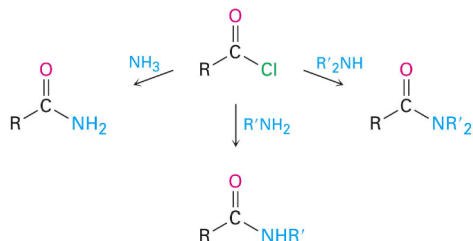


Рис. 21.1. Получение амидов.

Мы выяснили, что получать амиды из кислоты не очень хорошая идея, потому что кислоты мало реакционно способны, возникает плохая уходящая группа, и применяется карбодимидный синтез. Карбодимидный синтез включает в себя активацию карбоксильной группы за счет появления хорошей уходящей группы, незаряженной диалкилсимметричной мочевины.

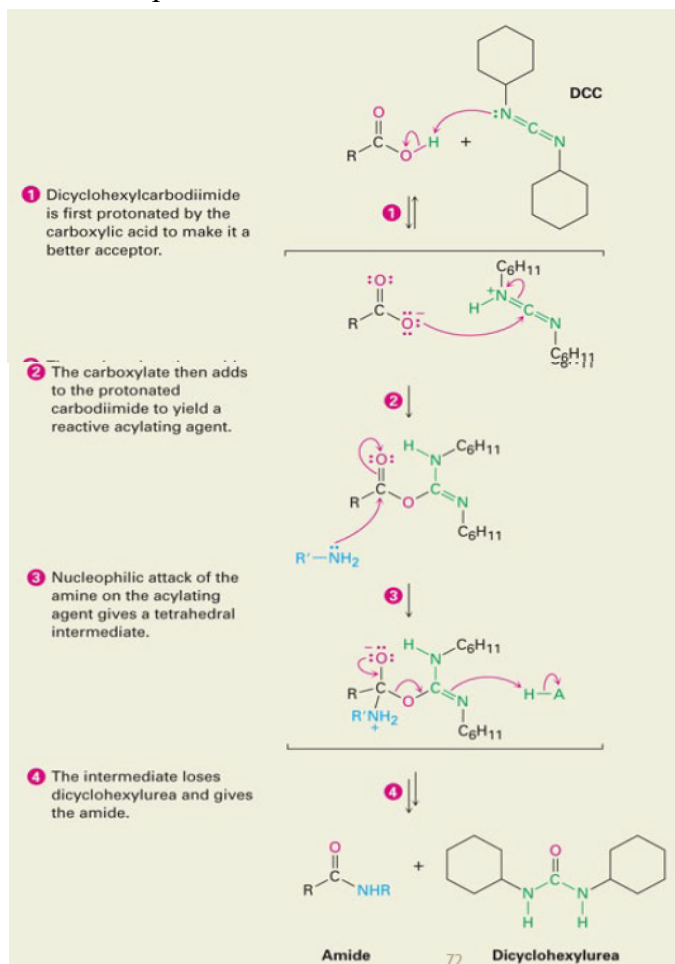


Рис. 21.2. Механизм карбодимидного синтеза.

Мы вспомнили перегруппировку Бекмана – образование оксима с последующим образованием из него амида. Данная реакция имеет смысл только на симметричных и циклических кетонах, во всех остальных случаях соотношение анти- и син-оксимов будет в районе 3 к 1. (рис. 20.62)

Химия амидов включает в себя гидролиз амидного фрагмента, либо его дальнейшую модификацию в другое производное кислоты. Гидролиз бывает кислый, который включает в себя стадию активации карбонильного фрагмента карбоксильной группы, стадию присоединения, перенос протона, отщепление, образование карбоновой кислоты и протонирование тут же образующегося аммиака.

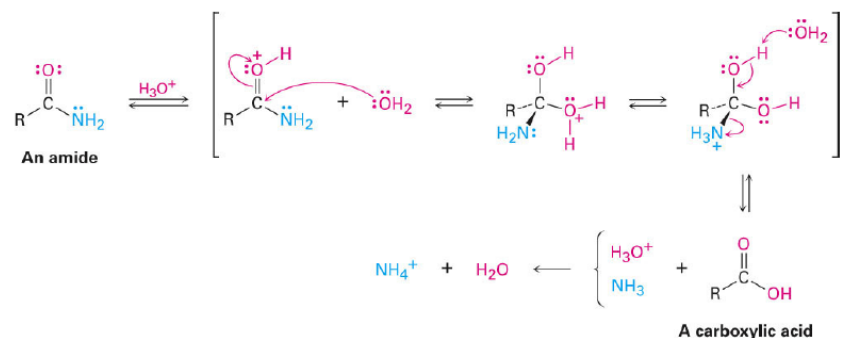


Рис. 21.3. Гидролиз амидов, кислый катализ.

Основной катализ включает непосредственную атаку, образование тетраэдрического интермедиата и отщепление. Конечно, амид-ион не подарок как уходящая группа, но образующаяся при этом карбоновая кислота будет переводить его в незаряженный аммиак и превращаться в карбоксилат анион, а из него практически ничего уже получить нельзя.

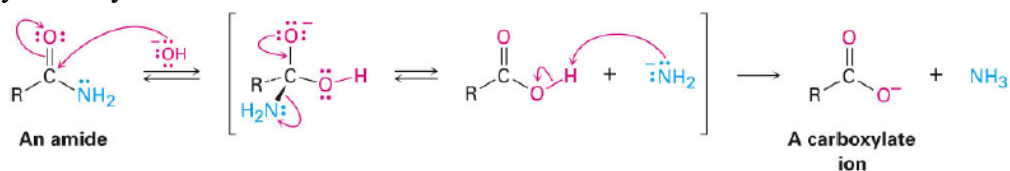


Рис. 21.4. Гидролиз амидов, основной катализ.

При восстановлении (рис. 20.64) получают соответствующие первичные, вторичные или третичные амины, в зависимости от того, насколько сильно был замещен исходный амид. Точно так же, как в эфирах, кислотах, хлорангидридах, нам трудно остановиться на стадии восстановления одним фрагментом комплексного гидроксида, потому что образующийся иминиевый ион, конечно, будет более реакционно способен, чем амид.

Мы рассмотрели перегруппировку Гофмана (рис. 20.66 – 20.68), которая проходит с разрушением углеродной связи, но оно необходимо, как правило, для получения первичного амина при третичном атоме углерода. Величина pK_a амидных протонов составляет порядка 15-17, что существенно меньше, чем для карбоновых кислот, но достаточно для того, чтобы началась реакция с основанием. После депротонирования образующийся анион нападает на молекулу брома, образуется связь

N-Br, и, поскольку у нас присутствует щелочь, происходит α -элиминирование, после у нас образуется секстетный азот с тремя парами электронов, к которому тут же мигрирует алкильная группа, причем стереоселективно: если атом углерода в R был хиральный, то стереохимия сохранится и в нашем изоцианате. Мы видим слом углеродного скелета, реакцию декарбоксилирования, т.е. потерю карбоксильной группы из нашего углеродного скелета, та как азот присоединен непосредственно к R. Изоцианат – это производная угольной кислоты. В нашей реакционной смеси очень много нуклеофилов, они начинают присоединяться к карбонильной группе нашего изоцианатного фрагмента, получаются зародыши карбамата. После переноса протона получается карбамат анион - моноамид угольной кислоты, который забирает себе протон на атом азота. Образующийся амид угольной кислоты в водном растворе чрезвычайно нестабилен, он тотчас же гидролизует на сам амин и угольную кислоту. Мы с вами получаем строго первичный амин без примесей вторичного или третичного аминов при любом атоме углерода. Атом углерода может быть sp^3 гибридным, первичным, вторичным или третичным, может быть sp^2 гибридным, ароматическим. Недостаток данного метода относительно других заключается в том, что мы не можем остановиться на стадии образования изоцианата из-за высоконуклеофильной среды.

На помощь к нам пришли две другие перегруппировки: Курциуса (рис. 20.69) и Шмидта. Ключевым в них является образование ацил азидов, только в перегруппировке Курциуса используется хлорангидрид и азид натрия, а в перегруппировке Шмидта – хлорангидрид и азидоводородная кислота. Но суть одна и та же, образуется ацил азид, реакция проводится в бензоле, то есть нуклеофилов у нас нет. Образующийся ацил азид при нагревании быстро избавляется от двух атомов азота из трех, образуя секстетный азот, на который мигрирует углеводородный радикал. Образующийся изоцианат в бензоле мы с вами можем выделить, а потом уже обработать его не водой, а, например, этанолом, тогда мы получим амидоэфир или эфироамид. Мы можем оставить изоцианат как есть, либо гидролизовать его.

Перегруппировка Лоссена (рис. 20.70) включает в себя депротонирование амида, отщепление карбоксилат аниона и образование интермедиата, который подвергается нуклеофильной атаке воды.

Нитрилы

Нам осталось рассмотреть последние производные карбоновых кислот, которые не вписываются в нашу привычную формулу – нитрилы. В нитрилах атом углерода соединен тремя связями с более электроотрицательными атомами азота. Самый простой способ получения нитрилов – это нуклеофильное замещение, S_N2 реакция, но имеются ограничения на первичность, максимум, вторичность углерода, никаких третичных и sp^2 гибридных атомов углерода быть не может.

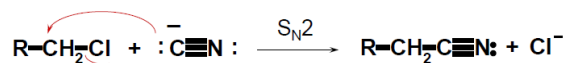


Рис. 21.5. Нуклеофильное замещение.

Второй способ – это циангидринный синтез, присоединение цианида к карбонильной группе, для этого мы используем триметилселилцианид.

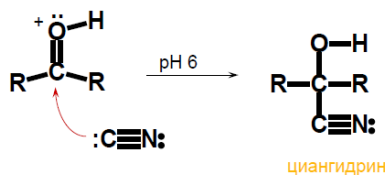


Рис. 21.6. Циангидринный синтез.

Третий способ получения нитрилов – это дегидратация амидов с использованием оксида фосфора P_2O_5 при нагревании.

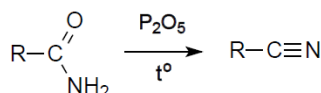


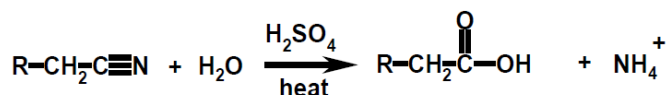
Рис. 21.7. Дегидратация амидов.

Первый способ накладывает серьезные ограничения на радикал, во втором и третьем случае практически никаких ограничений нет.

На самом деле, с нитрилами мы встречались еще в школе, мы вводили цианогруппу, чтобы потом получить из нее кислоту. У данного метода есть ограничения, например, бензойную и третбутил карбоновую кислоты мы так получить не сможем. Для их получения есть другой метод – вылить эфирный раствор реактива Гриньяры на сухой лед.

Гидролиз нитрилов мало чем будет отличаться от гидролиза амидов. В кислой среде будет получаться карбоновая кислота и ион аммония, в щелочной среде – натриевая соль и аммиак.

кислая среда



основная среда

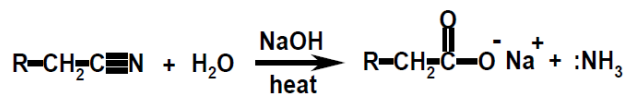


Рис. 21.8. Гидролиз нитрилов.

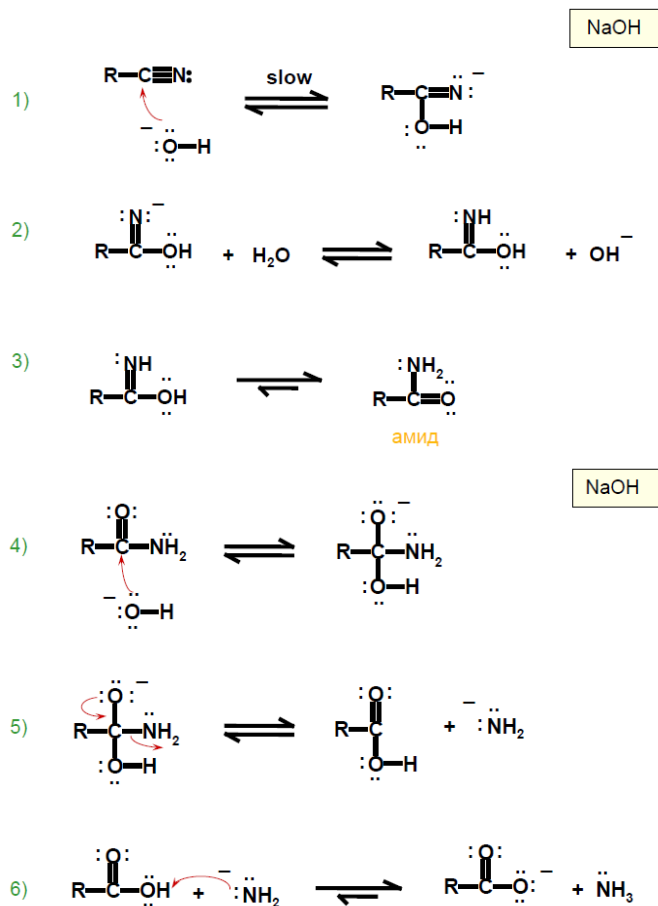
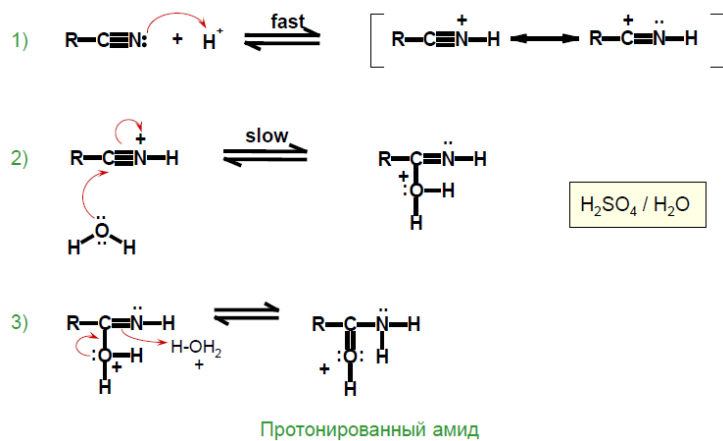


Рис. 21.9. Щелочной гидролиз нитрилов.



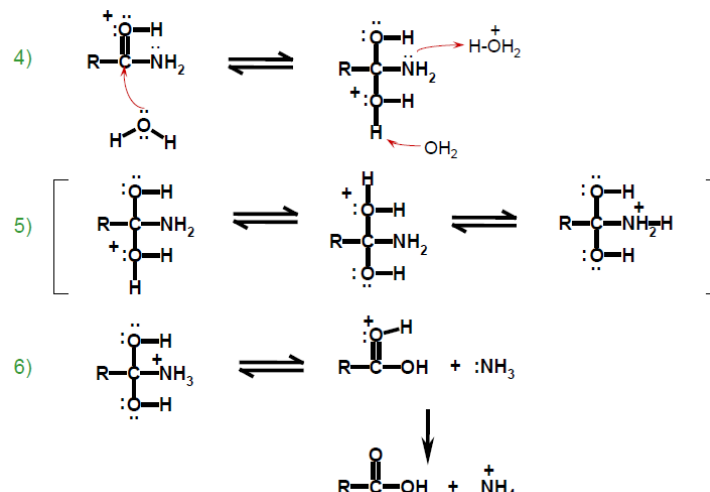


Рис. 21.10. Кислотный гидролиз нитрилов.

Мы с вами рассмотрели основные производные карбоновых кислот. Давайте посмотрим на методы физико-химического анализа. Первое, что помогает нам увидеть наличие карбонильной группы, это, конечно, ИК-спектроскопия:

- Галогенангидриды 1800 см^{-1}
- Ангидриды 1820 см^{-1} и 1760 см^{-1}
- Сложные эфиры 1735 см^{-1}
- Амиды 1670 см^{-1}

Carbonyl type	Example	Absorption (cm^{-1})
Saturated acid chloride	Acetyl chloride	1810
Aromatic acid chloride	Benzoyl chloride	1770
Saturated acid anhydride	Acetic anhydride	1820, 1760
Saturated ester	Ethyl acetate	1735
Aromatic ester	Ethyl benzoate	1720
Saturated amide	Acetamide	1690
Aromatic amide	Benzamide	1675
N-Substituted amide	N-Methylacetamide	1680
N,N-Disubstituted amide	N,N-Dimethylacetamide	1650
(Saturated aldehyde)	Acetaldehyde	1730)
(Saturated ketone)	Acetone	1715)
(Saturated carboxylic acid)	Acetic acid	1710)

Рис. 21.11. ИК-спектроскопия карбоновых кислот и их производных.

С точки зрения ЯМР спектроскопии кислый протон из карбоксильной группы будет находиться при 14 м.д., но увидеть его не всегда возможно из-за изотопного обмена. Какие растворители мы используем для карбоновых кислот: дейтероводу, дейтерометанол, дейтерохлороформ, все они содержат достаточно кислый протон, поэтому в растворителе в абсолютном количестве этого кислого дейтерированного

протона будет существенно больше, и этот уширенный синглет при 14 м.д. очень быстро исчезает. α -протоны при акцепторе – это классический ацетоновый сдвиг 2.05 м.д., классические кислотные протоны – в районе 4 м.д.

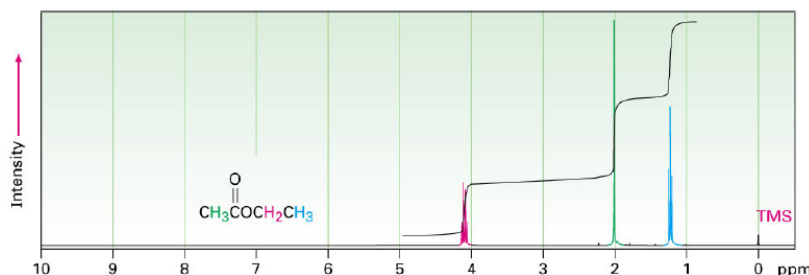


Рис. 21.12. ЯМР ^1H спектроскопия карбоновых кислот.

Наверное, самый яркий способ отличить карбоновую кислоту, например, от карбонильной группы – это ЯМР спектроскопия на ядрах углерода. Кетоны и альдегиды, как правило, располагаются за 200 м.д., а карбоновые кислоты от 170 до 180 м.д.

Compound	Absorption (δ)	Compound	Absorption (δ)
Acetic acid	177.3	Acetic anhydride	166.9
Ethyl acetate	170.7	Acetone	205.6
Acetyl chloride	170.3	Acetaldehyde	201.0
Acetamide	172.6		

Рис. 21.13. ЯМР ^{13}C спектроскопия карбоновых кислот.

21.8 Chemistry of Thioesters and Acyl Phosphates: Biological Carboxylic Acid Derivatives

- Nucleophilic carboxyl substitution in nature often involves a thioester or acyl phosphate
- Acetyl CoA's are most common thioesters in nature

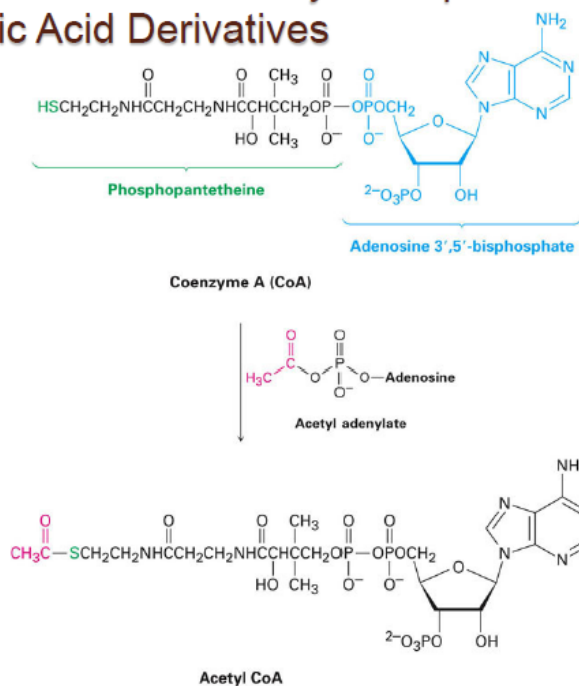


Рис. 21.14. Карбоновые кислоты в природе.

В промышленности, которая нас окружает, часто встречаются такие названия, как полиамиды и полиэфиры. Если мы возьмем гексаметилендиамин и дихлорангидрид

гексановой или, так называемой, адипиновой кислоты, то у нас образуется полиамид. Либо мы берем этиленгликоль и дикислоту, как правило, ароматического ряда, и получаем полиэфир.

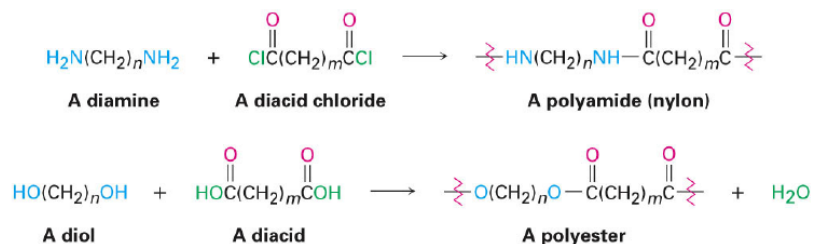


Рис. 21.15. Получение полиамидов и полиэфиров.

Рассмотрим конкретный пример: нагревают адипиновую кислоту и гексаметилендиамин, сначала образуются амидные фрагменты, которые потом уже реагируют друг с другом, и получается найлон 6,6.

- Нагревание диамин с двухосновной кислотой приводит к полиамиду Nylon®
- Nylon 66® получают нагреванием адипиновой кислоты с гексаметилендиамином при 280°C

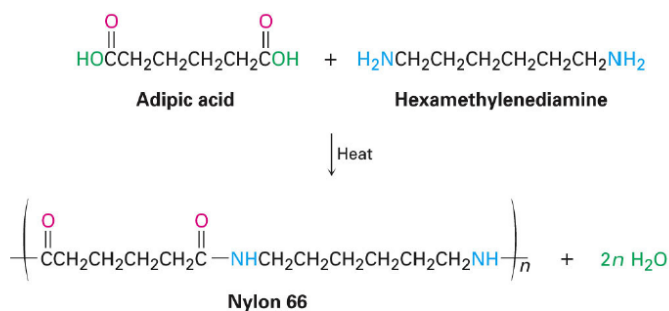


Рис. 21.16. Получение полиамида найлона.

Полиэфиры получают из производных терефталевой кислоты в реакции переэтерификации, когда тяжелый спирт выгоняет легкий спирт. Мы берем этиленгликоль, и образуется наш полиэфир полиэтилентерефталат, который входит в состав пластиковых бутылок.

- Полиэфир образованный из диметилтерефталата и этиленгликоля называется Dacron® and Mylar®



Рис. 21.17. Получение полиэфира полиэстера.

Полиэфиры в настоящее время нашли более интересное применение как биоразлагаемые полимеры. Для этого используются эфиры гликолевой кислоты, молочной кислоты или гидроксимасляной кислоты. Самый простой пример

биоразлагаемого полимера – пакетики, в которых мы несем домой еду из магазина. Другой пример биоразлагаемого полимера – поликарбонат.

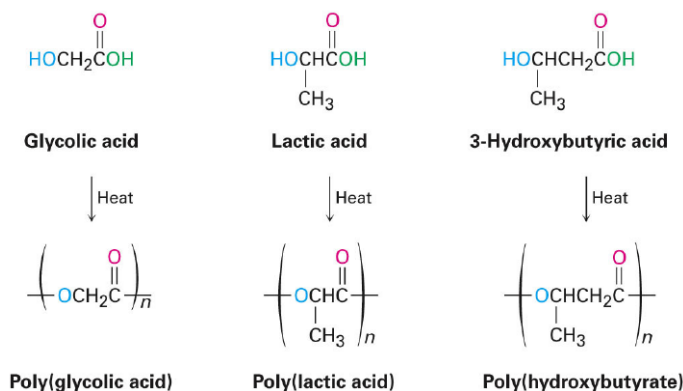


Рис. 21.18. Биоразлагаемые полимеры.

Конденсации

Мы перейдем реакциям построения связи углерод-углерод. Классическим примером реакции конденсации является сложноэфирная конденсация Кляйзена. Обратите внимание, что в данной реакции в отличие от альдольно-кетоновой конденсации мы обязательно добавляем кислоту.

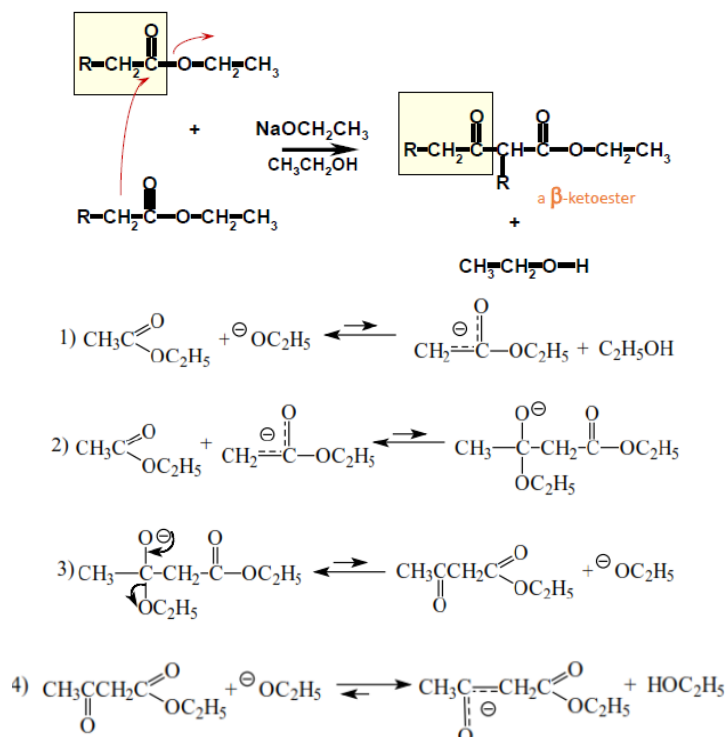
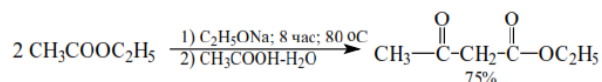


Рис. 21.19. Сложноэфирная конденсация Кляйзена.

Сложноэфирная конденсация включает стадию енолизации и нуклеофильное присоединение енолят иона к карбоксильной группе. Присоединение к карбоксильной группе, т.е. к производным карбоновых кислот отличается от присоединения к альдегидам и кетонам наличием стадии отщепления. Первая проблема, с которой мы сталкиваемся, заключается в том, что кислотность сложных эфиров на 5 порядков ниже кислотности кетонов и на 7 – альдегидов, поэтому основание нужны более сильные (этилат натрия или гидрид натрия в толуоле). Итак, первая стадия – енолизация, вторая стадия – нуклеофильная атака енолят-аниона на карбоксильную группу. Обратите внимание, что в обеих стадиях равновесие смещено не в нашу пользу. Как только у нас образовался тетраэдрический интермедиат, следует стадия отщепления, O^- выгоняет этилат и получается β -кетоефир, в данном случае ацетоуксусный эфир. Ацетоуксусный эфир содержит существенно более кислые протоны с $pK_a = 1$ и к тому же извергает из себя этилат ион, который тотчас же его депротонирует, образуя новый енолят. Для того, чтобы остановить эту реакцию, мы должны добавить в реакционную смесь 50% уксусную кислоту, тогда равновесие смещается в сторону β -кетоефира (на рис. 21.19 ацетоуксусный эфир).

Когда ту же самую конденсацию мы проводим во внутримолекулярном варианте, она называется конденсацией Дикмана.

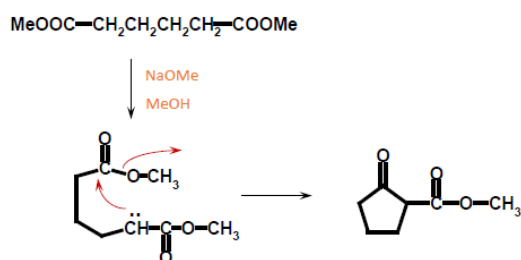


Рис. 21.20. Конденсация Дикмана.

Возможна и межвидовая конденсация сложных эфиров с кетонами. Мы берем сложный эфир, кетон и добавляем основание, первым будет енолизироваться кетон, поэтому кетон будет выступать в роли метиленовой компоненты, а сложный эфир – в роли карбонильной. Конечно, неминуема самоконденсация ацетона, поэтому выходы весьма умеренные. В реакции используется кислота для того, чтобы разрушить точно такой же енолят и остановиться на стадии дикетона. Другой пример: циклогексанон является метиленовой компонентой, а формиат – карбонильный компонентой, образуется 1,3-дикарбонильное соединение.

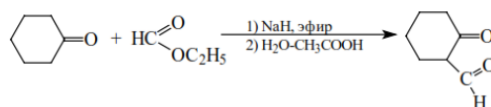
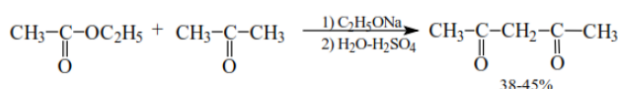


Рис.21.21. Конденсация сложных эфиров с кетонами.

Следующая конденсация, которую мы с вами должны знать и уметь применять – это конденсация Кневенагеля, взаимодействие активной метиленовой компоненты с альдегидами или кетонами. Рассмотрим конденсацию диэтилового эфира малоновой кислоты или малонового эфира с альдегидом. Малоновый эфир имеет достаточно высокую СН-кислотность, его $pK_a = 13$, что сильно выше, чем pK_a α -протонов альдегида. Если мы в данном случае будем использовать этилат натрия, то наряду с депротонированием атома углерода малонового эфира возможна самоконденсация нашего альдегида. Поэтому здесь мы будем использовать более нежные основания, например, вторичные амины пиридин и пиперидин. Пиперидин – это вторичный шестичленный амин, полученный гидрированием пиридина. Во второй реакции на рис. 21.22 мы не боимся самоконденсации, поэтому допустимо использование этилата натрия.

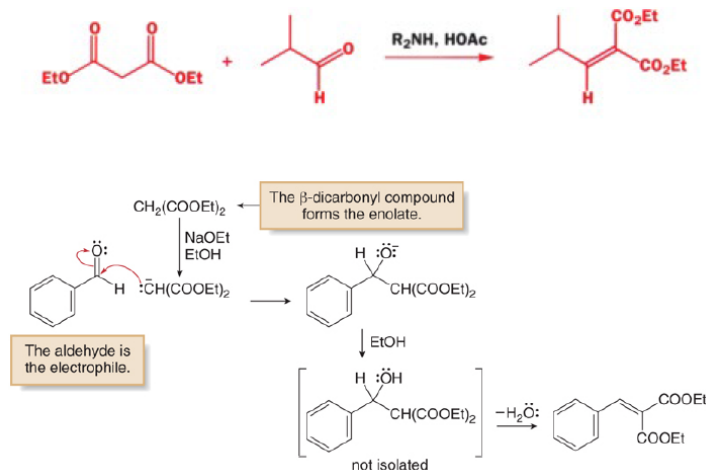


Рис. 21.22. Конденсация Кневенагеля.

Мы можем провести конденсацию Кневенагеля с самой малоновой кислотой и получить непредельную кислоту, проводя конденсацию с производными кислоты – останавливаемся на образовании хороших субстратов для реакции присоединения по Михаэлю, т.е. высокоэлектрофильных алкенов.

Рассмотрим еще одну, так называемую, конденсацию Перкина. Механизм ее достаточно сложный, поэтому мы представим его в более упрощенном виде. Фактически, во всех этих конденсациях мы варьируем метиленовую компоненту, в данном случае метиленовой компонентой является СН-фрагмент ангидрида. В качестве основания используются безводные карбоксилаты, например, когда мы проводим реакцию с уксусным ангидридом, в качестве основания мы берем ацетат натрия. В результате реакции получается непредельная карбоновая кислота, т.е. электрофильный алкен, к которому мы можем провести классическое присоединение по Михаэлю. Ацетат анион депротонирует ангидрид, енолят присоединяется к карбонильной группе, дальше енолят внутримолекулярно присоединяется ко второй карбонильной группе нашего уксусного ангидрида, образуя шестичленный интермедиат. O^- приводит к

перераспределению с образованием, с одной стороны, сложного эфира, с другой – карбоксилата, который присоединяется ко второй молекуле уксусного ангидрида, будучи сам приличным нуклеофилом. А дальше основание депротонирует кислый α -протон, находящийся между двух, условно говоря, акцепторов, образуется двойная связь. После идет карбоксилолиз ангидридного фрагмента – разрушение его карбоксилат анионом и отщепление с образованием аниона непредельной карбоновой кислоты, который после подкисления уксусной кислотой даст нам саму кислоту.

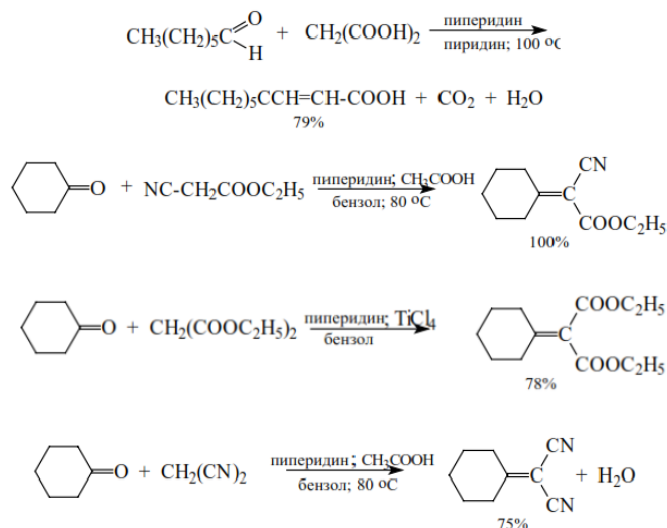


Рис. 21.23. Примеры конденсации Кневенагеля.

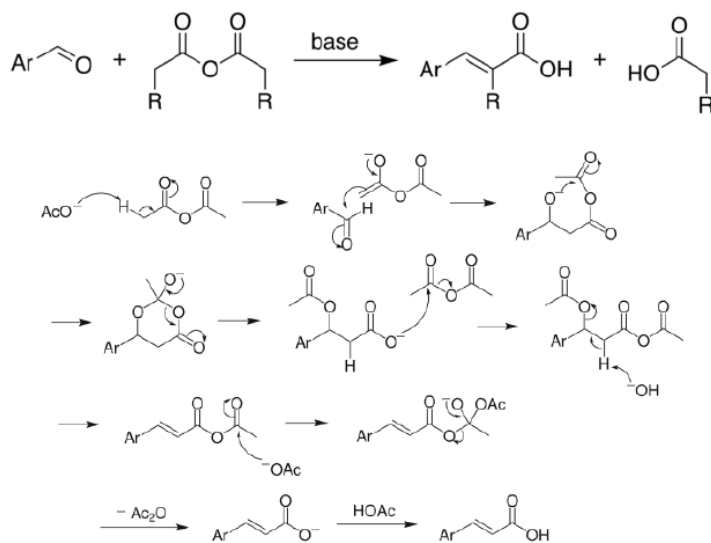


Рис. 21.24. Конденсация Перкина.

Родственной реакцией является, так называемая, конденсация Реформатского. Мы берем α -галогеноэфир, например, бромэтилацетат и добавляем цинк. Существует заблуждение, что как будто бы у нас получается реактив Гриньяра, который присоединяется к кетону, по результату это как будто бы так, но вообще-то нет. Цинк также как алюминий достаточно оксофильный, и сначала образуется цинковый енолят, который является карбонильной компонентой, цинк не замещает галоген. Далее

следует стадия нуклеофильного присоединения, образуется шестичленный интермедиат, который при гидролизе дает нам β-гидроксиэфир. Впоследствии мы можем превратить его в коричную кислоту, если альдегид в нашем случае был ароматический.

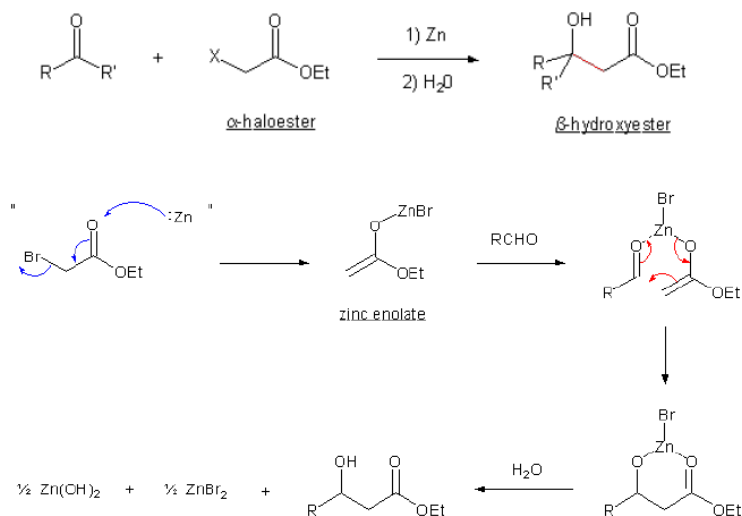


Рис. 21.25. Конденсация Реформатского.

При конденсации Дарзана мы используем такие же α-хлорпроизводные, как и в предыдущей конденсации Реформатского, но хлорпроизводные сложных эфиров или амидов, никаких карбоновых кислот здесь нет, добавляя основание, мы получаем соответствующие эпоксиды. Суть очень похожа на предыдущую реакцию. Первая стадия – енолизация и присоединение енолята к карбонильному фрагменту. Но главное отличие енолята в конденсации Дарзана в том, что он содержит галоген.

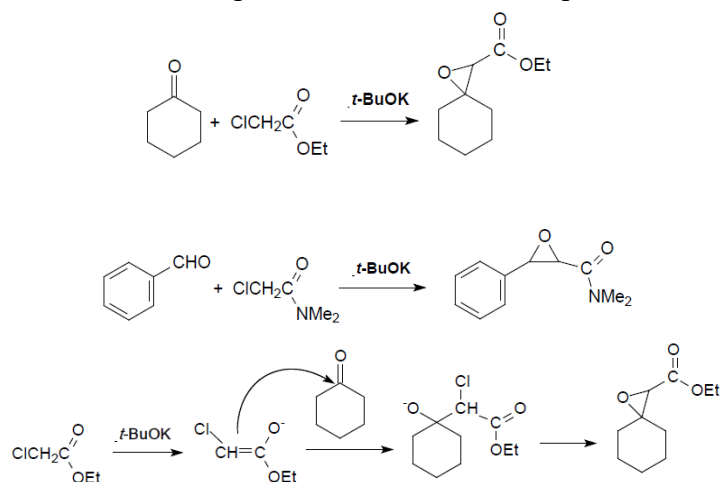


Рис. 21.26. Конденсация Дарзана.

Малоновый и ацетоуксусный эфиры

Во всех рассмотренных выше реакциях, мы создаем связь углерод-углерод, но апофеозом образования углеродной связи будут являться синтезы с использованием малонового и ацетоуксусного эфиров. Ацетоуксусный эфир – это продукт сложноэфирной конденсации. Напомним условия данной реакции: в качестве

основания используется этилат или гидрид натрия, в качестве растворителя – толуол, также необходимо наличие кислых протонов.

- Итак, мы можем получить продукт самоконденсации β-кетоэфира (в случае R=H получим ацетоуксусный эфир).
- Возможна конденсация с иным эфиром, так называемая, перекрестная конденсация, она идет одним путем, поскольку у нас нет α-протонов.
- Имеет место конденсация с карбонатом, который может быть только карбонильной компонентой, у него вообще нет α-углеродного атома, и он приводит нас к производным малонового эфира.
- Взаимодействие с формиатом приводит к формилированию, т.е. введению формильной группы, что очень полезно.
- Неким аналогом реакции с карбонатом является реакция с оксалатом (эфир щавелевой кислоты), он также он не содержит α-протонов, поэтому можно направлено вводить его в конденсацию, он будет одним из своих фрагментов выступать в роли карбонильной компоненты. Но на полученном соединении мы, как правило, не останавливаемся, если его немножко нагреть, оно выкинет окись углерода и превратится в малоновый эфир.

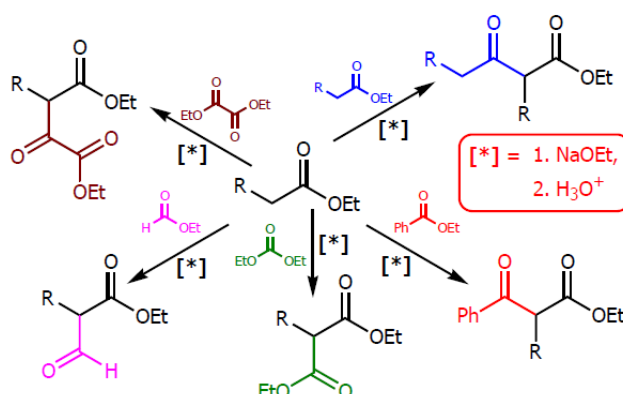


Рис. 21.27. Сложноэфирная конденсация.

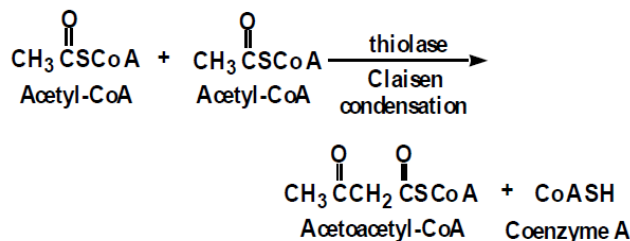


Рис. 21.28. Сложноэфирная конденсация в природе.

На рис. 21.29 приведены значения pK_a уксусной кислоты, дикетона, ацетоуксусного эфира и малонового эфира.

Структура	pKa
	5
	9
	11
	13

Рис. 21.29. Значения pK_a.

Классическим реагентом для депротонирования является этилат натрия, а также гидрид натрия. Этилат натрия депротонирует наше соединение, образуется анион, для которого мы можем написать две резонансные структуры (рис. 21.30). С одной стороны, он является основанием, а с другой – нуклеофилом для S_N2 реакции.

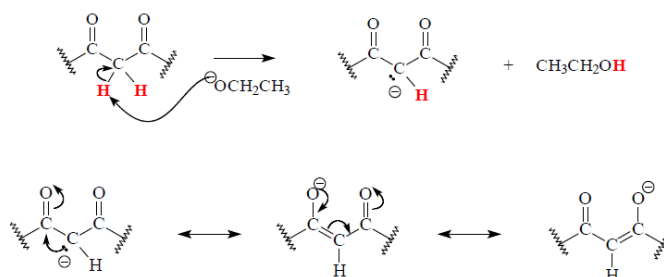


Рис. 21.30. CH-кислотность.

Соответственно, на R, который мы вводим, накладываются все те самые ограничения S_N2 реакции: только первичный, терпимо вторичный, никаких третичных, никаких sp² гибридных, винилов, фенилов и т.д.

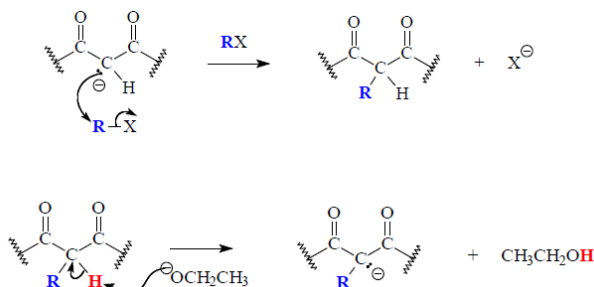


Рис. 21.31. Механизм алкилирования.

После того, как мы оторвали один протон и заменили галоген, ввели один алкильный фрагмент, у нас остался еще один протон. Мы можем взять второй моль основания, снова получить дианион и проалкилировать его либо тем же самым, либо иным реагентом.

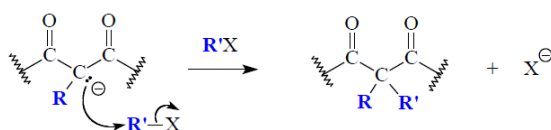


Рис. 21.32. Введение второй алкильной группы.

Используя этот подход, невозможно получить фенилмалоновый эфир, потому что никаких S_N2 реакций мы здесь не видим. Мы можем получить его в реакции перекрестной сложноэфирной конденсации. Мы берем эфир запрещенной к свободному обороту фенилуксусной кислоты, который является в данном случае метиленовой компонентой, а карбонильной будет либо карбонат, либо оксалат, но тогда нужно будет провести нагревание.

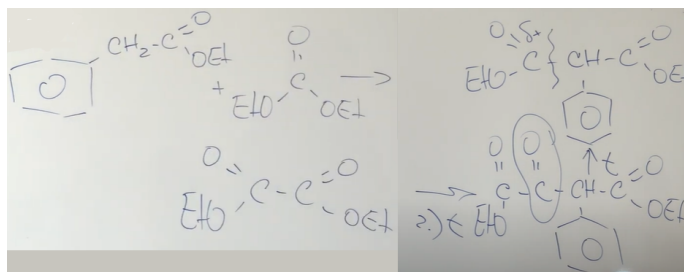


Рис. 21.33. Получение фенилмалонового эфира.

Пусть мы ввели один или два заместителя, не важно, мы рассматриваем малоновый эфир или ацетоуксусный эфир. Затем мы проводим гидролиз щелочью, получаем дикарбоновую кислоту после подкисления. Когда мы начинаем дикарбоновую кислоту кипятить в кислой среде, у нас образуется внутримолекулярное шестичленное переходное состояние. Далее произойдет декарбоксилирование, как правило, при нагревании самой малоновой кислоты или ее производных просто или же в кислой среде. Обобщая, можно сказать, что когда у нас есть акцептор электронов в β -положении (СО-группа, нитро-группа), всегда будет идти декарбоксилирование. Мы должны сделать вывод, что карбоновые кислоты, содержащие электронно-акцепторный заместитель в β -положении легко претерпевают декарбоксилирование. При этом образуется енольная форма, которая достаточно быстро переходит в карбонильную форму. Соответственно, из малоновой кислоты мы будем получать производные уксусной кислоты, одна карбонильная группа всегда будет уходить.

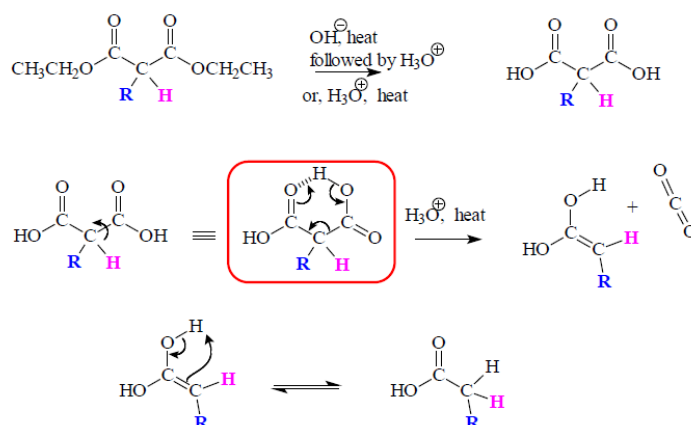


Рис. 21.34. Гидролиз и декарбоксилирование, малоновый эфир.

А если мы говорим об ацетоуксусном эфире, происходит все то же самое, только получается енол, который потом приходит в кетон – ацетон.

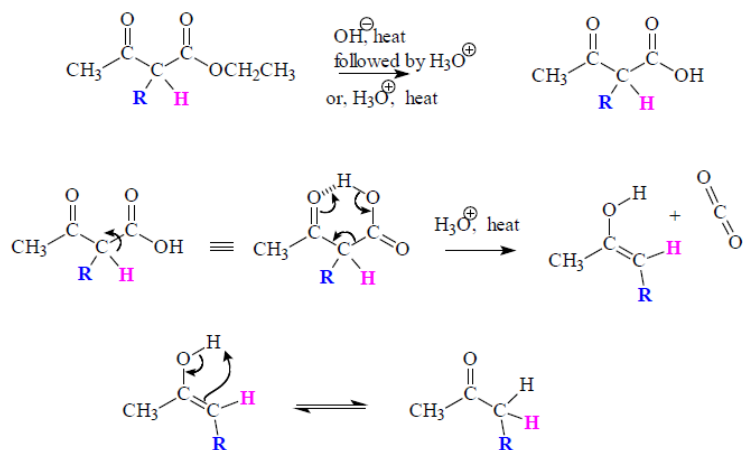


Рис. 21.35. Гидролиз и декарбоксилирование, ацетоуксусный эфир.

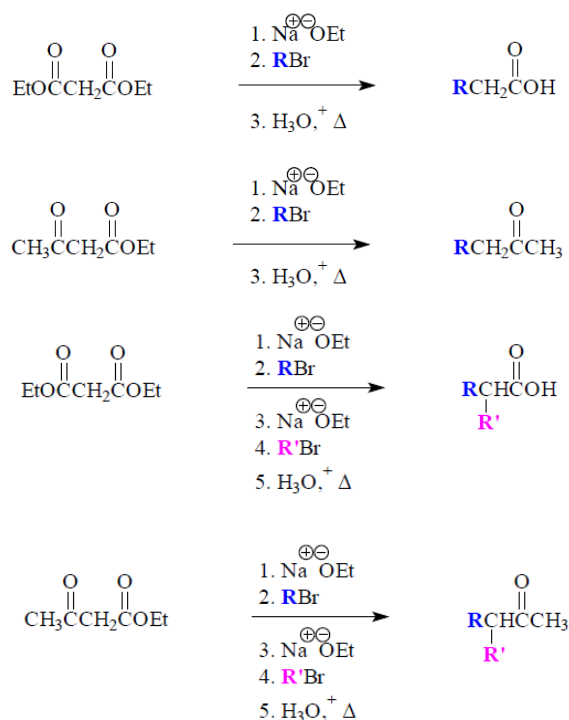


Рис. 21.36. Гидролиз и декарбоксилирование.

Из малонового эфира мы получаем кислоту, из ацетоуксусного эфира – кетон.

Рассмотрим наш ацетоуксусный эфир, возьмем 1 моль основания, происходит отщепление самого кислого протона. Теперь возьмем 1 эквивалент LDA (пространственно затрудненное сильное основание), и мы получим дианион. Если мы возьмем 1 эквивалент йодистого метила, более сильный нуклеофил будет там, где слабее кислота, т.е. со стороны CH_2 . Полученный анион можно еще раз чем-нибудь проалкилировать, можно запротонировать с последующим гидролизом и декарбоксилированием. Можем, например, взять еще 1 эквивалент йодистого метила или любого другого галогенирующего реагента, NaOH при нагревании и HCl в воде при кипячении, в этом случае мы получим диэтилкетон.

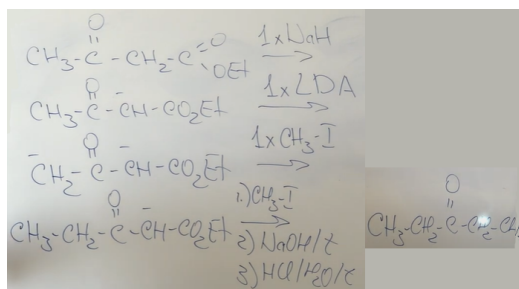


Рис. 21.37. Ацетоуксусный эфир.

Ацетоуксусный эфир – это очень важный полуфабрикат для получения различных дикетонов (1,3- 1,4- 1,5-дикетонов). Давайте посмотрим, как из него получают 1,4-дикетон. После того как мы добавили к нашему ацетоуксусному эфиру 1 моль основания и получили анион, мы можем проактивировать его чем-угодно, но интересна реакция, когда мы добавляем к нему пол моля йода из расчета на 1 моль аниона. Происходит металирование: у нас был C^- , а йод окислил его в C^+ , в результате чего произойдет сдвигание. Далее произведем кипячение в соленой кислоте и получим 1,4-дикетон. Полученный дикетон очень важен в синтезе гетероциклических соединений.

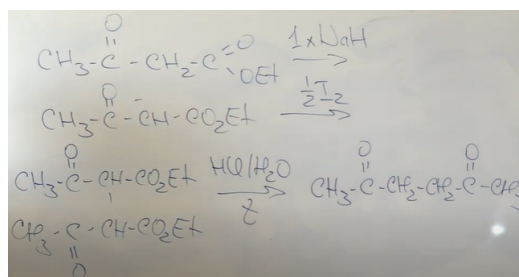


Рис. 21.38. Получение 1,4-дикетона.

Мы с вами получили симметричные дикетоны, также возможно получение инесимметричных дикетонов.

Другие реакции:

- Получение циклических карбоновых кислот
- Получение дикарбоновых кислот
- Получение кетонов
- Получение дикетонов

Реакции получения кетона и дикетона мы с вами обсудили на примере ацетоуксусного эфира. Теперь рассмотрим получение циклических карбоновых кислот и двухосновных карбоновых кислот, исходя из малонового эфира. Очевидно, когда мы говорим о циклических кислотах, атом углерода никак не может входить в состав цикла. Мы говорим циклогексан карбоновая кислота, а не циклогептановая кислота, это означает, что у нас есть циклогексан и атом углерода вне цикла. Итак, мы берем один эквивалент основания, дигалогеналкан и второй бром, в результате мы получаем

кислоту, далее проводим щелочной гидролиз и декарбоксилирование и получаем циклобутан карбоновую кислоту. Таким способом мы можем оптимально получать циклы, содержащие 5-7 атомов углерода.

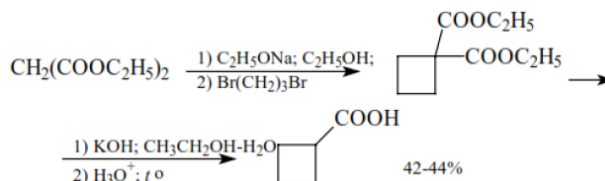


Рис. 21.39. Получение циклических карбоновых кислот.

Если мы будем брать бромкислоты в качестве алкилирующих реагентов, то мы остановимся на получении двухосновных кислот.

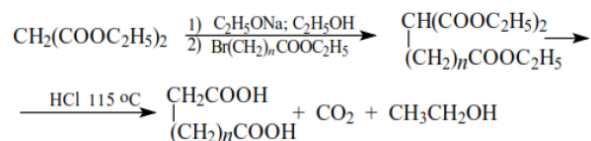


Рис. 21.40. Получение двухосновных кислот.

Можно получать кетокислоты из ацетоуксусного эфира.

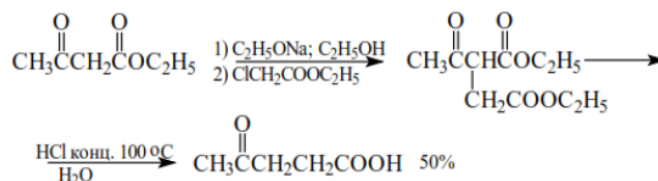


Рис. 21.41. Получение кетокислот.

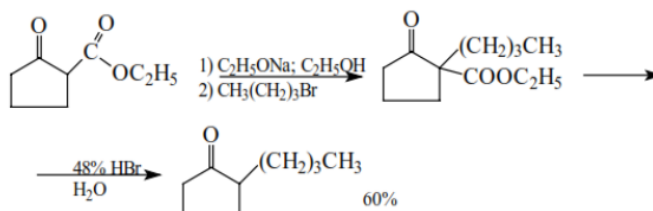


Рис. 21.42. Получение кетонов.

Условия подобных реакций довольно жесткие: кипячение в соляной, в бромоводородной кислоте – не все это могут вынести. Есть более нежный способ декарбоксилирования, он относится как к ацетоуксусному эфиру, так и к малоновому эфиру – это, так называемое, декарбоксилирование по Крапчо. Мы берем наш сложный эфир и хороший нуклеофил (LiCl , NaCl , KCN). У нас есть уходящая группа карбоксилата, нуклеофил замещает этот карбоксилат, двойная связь смещается, образуется енолят, который после подкисления дает енол, который, в свою очередь, после таутомеризации приведет нас к кетону. Это более нежный способ декарбоксилирования, конечно, температура 150°C смущает, но зато нет кислой среды, которая приводит к побочным реакциям в виде конденсаций.

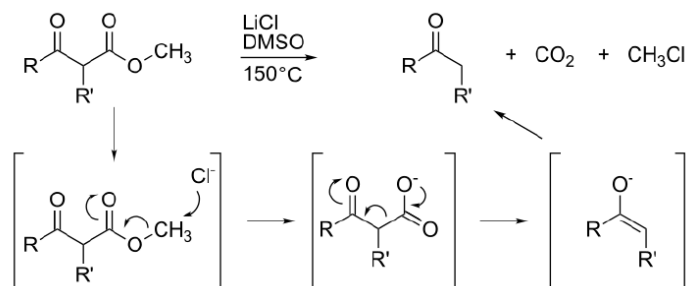


Рис. 21.43. Декарбоксилирование по Крапчо.

Лекция 22. Каброновые кислоты. Часть 3

В прошлый раз мы с вами остановились на том, что обсудили малоновый и ацетоуксусный эфир, и выяснили, что главная их цель – быть депротонированными и проалкилированными по механизму S_N2 . Соответственно, малоновый эфир содержит три атома углерода, один мы пускаем в жертву, и в итоге в конечной структуре у нас оказывается только два атома углерода из малонowego эфира (рис. 21.40).

Декарбоксилирование, которое мы обычно используем, протекает в достаточно жестких условиях. Как альтернативу подобному жесткому методу, мы предложили декарбоксилирование по Крапчо (рис. 21.43). Температура в 150°C высока, но терпима, зато нет сильноокислых сред. Главный положительный момент заключается в том, что если R является этоксифрагментом, то есть производным малонowego эфира, то сложноэфирная группа сохраняется. Старайтесь использовать более нежные методы, не все хвосты способны вынести кипячение в водной соляной кислоте.

Реакция Бородина-Хундикера

Сегодня мы с вами еще раз вспомним Александра Порфирьевича Бородина, мы поговорим о декарбоксилировании Бородина или реакции Бородина-Хундикера. Обычно под реакцией Бородина мы подразумеваем взаимодействие серебряных солей карбоновых кислот с бромом в тетрахлориде углерода, а Бородина-Хундикера – взаимодействие ртутных солей, но по сути это абсолютно одно и то же.

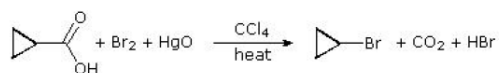
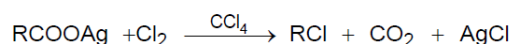
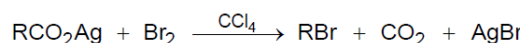


Рис. 22.1. Реакция Бородина-Хундикера.

Декарбоксилирование – это удаление карбоксильной группы. Данная реакция нужна, когда нужно получить бромиды, которые простым способом, например, присоединением HBr , заменой -группы на бром или бромированием получить невозможно. Например, циклопропилбромид нельзя получить взаимодействием брома с циклопропаном, так как циклопропан очень напряженный, в этом случае образуется 1,3-дибромпропан.

карбоксилат радикал, который легко декарбоксилируется, превращаясь в углеводородный радикал и выбрасывая молекулу углекислого газа. Затем радикалы рекомбинируют, поскольку нет возможности запустить следующую реакцию, т.е. нет возможности для стадии развития цепи, происходит удваивание цепи.

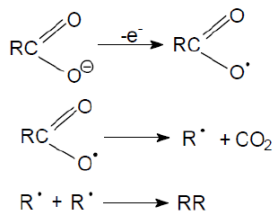


Рис. 22.5. Механизм электролиза по Кольбе.

Пиролиз карбоксилатов

Рассмотрим пиролиз карбоксилатов щелочных и щелочноземельных металлов, который мы с вами рассматривали в получении кетонов. Пиролиз карбоксилатов приводит нас либо к симметричным, либо к циклическим кетонам. Данная реакция очень необычная, с одной стороны, мы называем ее декарбоксилированием, то есть подразумеваем потерю атома углерода, но углеродная цепь в этой реакции только растет.

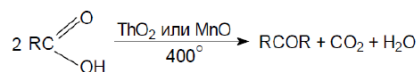
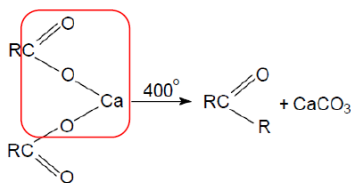
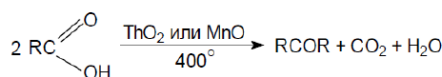


Рис. 22.6. пиролиз карбоксилатов.

Модификацией этой реакции является реакция Ружичка. Леопольд Ружичка в 1939 году получил Нобелевскую премию, в том числе, за синтез терпеновых фрагментов. Реакция Ружичка заключается в том, что мы берем диоксид тория или оксид марганца и, не выделяя соль, сразу же проводим пиролиз при температуре порядка 400°C.



Леопольд Ружичка
1887 – 1976

Нобелевская премия по химии, 1939
за достижения в химии терпенов

Рис. 22.7. Реакция Ружичка.

Реакция Гелля-Фольгарда-Зелинского

Следующая реакция Гелля-Фольгарда-Зелинского заключается в галогенировании строго в α -положении. Это отчасти напоминает галогенирование енольной формы. Обязательным условием является использование красного фосфора. Фосфор с бромом дает PBr_3 , мы получаем бромангидрид, который находится в равновесии со своей енольной формой, к которой и происходит присоединение брома по механизму галогенирования енольной формы. Бром и OH^- закрывают образующийся карбокатион, и после гидролиза образующегося α -бромбромангидрида мы получаем строго один раз замещенную на бром карбоновую кислоту. Из данной реакции можно сделать выход к аминокислотам: бром в положении, соседнем с электронно-акцепторным заместителем, обладает повышенной склонностью к нуклеофильному замещению, поэтому достаточно легко заместить этот бром и ввести аминокислотный фрагмент. Можно также дегидрогалогенировать такие кислоты и получать непредельные кислоты.

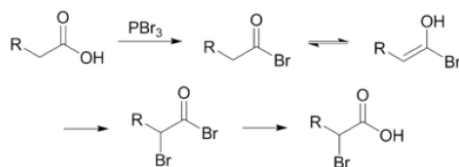
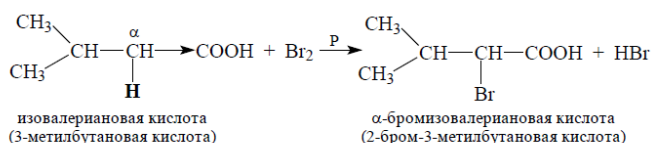


Рис. 22.8. Реакция Гелля-Фольгарда-Зелинского.

Реакция Арндта-Эйстера

Реакция Арндта-Эйстера, о которой мы говорили в теме хлорангидридов, позволяет нам получить ближайший гомолог карбоновой кислоты, либо если мы говорим про дикарбоновые кислоты, гомолог+1. Сначала образуется хлорангидрид,

диазометан ведет себя как нуклеофил, происходит стадия присоединения-отщепления, затем отщепление молекулы азота, миграция алкильной группы, образование кетена, чрезвычайно реакционно способного соединения с точки зрения карбонильной активности. Вода выступает нуклеофилом, присоединяется к кетену, и получается карбоновая кислота. Если мы заменим воду на, например, спирт, то получим сложный эфир, на аммиак – получим амид, и т.д.

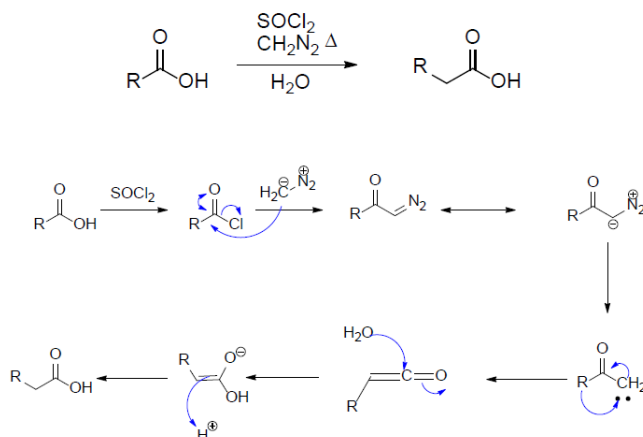


Рис. 22.9. Реакция Арндта-Эйстерта.

Ацилоиновая конденсация

Владимир Прелог в 1975 году получил Нобелевскую премию по химии за номенклатуру Кана-Ингольда-Прелога. Но нам он интересен как первооткрыватель, так называемой, ацилоиновой конденсации. Ацилоиновая конденсация протекает между двумя молекулами сложного эфира. Первая стадия – это ион-радикальное восстановление, натрий выступает в качестве донора одного электрона, передает свой электрон карбоксильному центру, образуется анион-радикал. Мы видели такое ион-радикальное восстановление в пинаконовом сдвигании, а также в восстановлении карбонильных соединений натрием в спирте и восстановлении алкинов до алкенов. Образовавшийся анион-радикал, безусловно, не стабилен, идет стадия рекомбинации или демеризации, точно такая же стадия как в пинаконовом сдвигании, в результате мы получаем дианион из эфиров карбоновых кислот. А мы помним, что главным отличием нуклеофильного присоединения к производным карбоновых кислот от присоединения к альдегидам и кетонам является последующее неминуемое отщепление, и O^- отщепляет два алкохолята, превращаясь при этом в дикетон. Карбонильная активность дикетона будет выше, чем у исходного сложного эфира. Как только у нас станут получаться первые молекулы дикетона, натрий начнет передавать свой электрон ему. Поэтому невозможно остановить данную реакцию на стадии образования дикетона. Образуется бирадикал, который рекомбинирует в двойную связь, и после гидролиза образующегося диалкохолята мы получаем вицинальный ендиол, который, очевидно, нестабилен и переходит в более устойчивую таутомерную форму α -гидроксикетона (ацилаина).

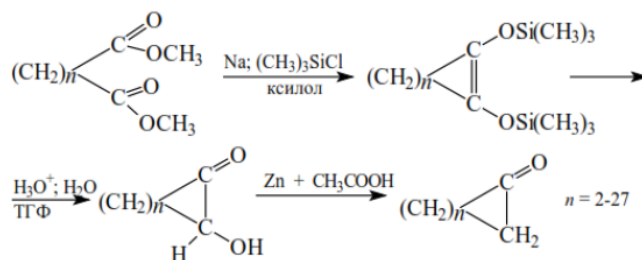


Рис. 22.12. Примеры ацилоиновой конденсации.

Посмотрим на реакцию на рис. 22.13, мы получили ацилоин, с точки зрения химии – это α -гидроксикетон. Мы умеем восстанавливать кетогруппу в реакции Клеменсена с использованием амальгамы цинка, соляной кислоты и чего-нибудь для гомогенизации. В этом случае восстановится и α -гидроксигруппа, и карбонильная группа. Если мы хотим оставить одну только карбонильную группу, то данную реакцию мы использовать не можем. Смесь железа и уксусной кислоты или цинка и уксусной кислоты восстановит только α -гидроксифрагмент, реакция остановится на стадии кетона.

В чем главное отличие ацилоиновой конденсации, например, от конденсации Дикмана, которая является примером разновидности классической альдольно-кетоновой конденсации. Если у нас есть гександиовая кислота, в случае сложноэфирной конденсации мы получим пятичленный цикл, а в случае ацилоиновой конденсации – шестичленный цикл, т.е. мы можем получить цикл такого размера, какой длины наша кислота.

Непредельные кислоты

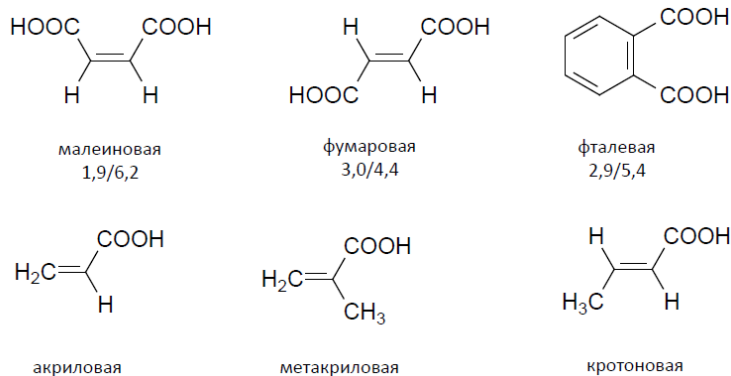


Рис. 22.13. Дикарбоновые и непредельные кислоты.

На рис. 22.15 приведены примеры дикарбоновых и непредельных кислот. Для двухосновных кислот приведены значения pK_a , как правило, по первой ступени они всегда будут гораздо сильнее, чем наши обычные кислоты, примерно на два порядка, а по второй ступени примерно будут совпадать. Подумайте, почему малеиновая кислота практически во сто раз сильнее, чем фумаровая кислота – дело в стабилизации протоном карбоксилатаниона.

Сначала немного поговорим о непредельных кислотах. Самый простой способ получения непредельных кислот – это реакция Гелля-Фольгарда-Зелинского с последующим элиминированием. Главным предшественником всех непредельных карбоновых кислот будет акрилонитрил, который можно получить нуклеофильным присоединением цианидов к алкинам; либо нуклеофильным присоединением к карбонильным соединениям с образованием соответствующих циангидринов и их последующей дегидратацией; либо нуклеофильным раскрытием эпоксид иона с последующей дегидратацией (рис. 22.16).

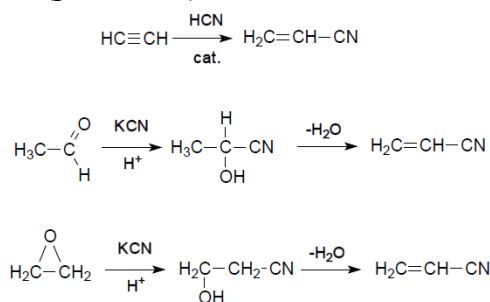


Рис. 22.14. Получение акрилонитрила.

Акрилонитрил сам по себе является важным продуктом, в промышленности он используется в производстве пластика. Мы же будем проводить кислый гидролиз и превращать его в карбоксильный фрагмент (рис. 22.17).

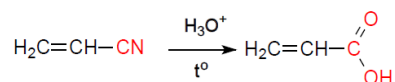


Рис. 22.15. Получение непредельных карбоновых кислот.

Непредельная карбоновая кислота интересна нам как электрофильный алкен, как алкен, который несет внутри себя недостаток электронной плотности и склонен к реакциям присоединения по Михаэлю. Строго говоря, присоединение по Михаэлю впервые и было описано на эфирах акриловой кислоты как сопряженное 1,4-присоединение, например, аминов с получением β-аминозамещенных эфиров карбоновых кислот, или енолятов с получением двухосновных кислот (рис. 22.18).

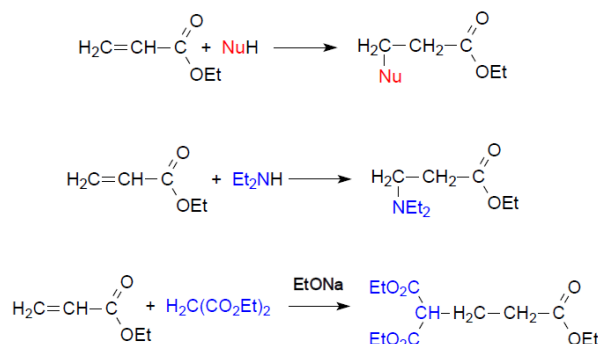


Рис. 22.16. Свойства непредельных кислот.

Дикарбоновые кислоты

Поговорим о дикарбоновых кислотах или о двухосновных кислотах и начнем с получения самой простой двухосновной кислоты – щавелевой кислоты. Соли щавелевой кислоты и сложные эфиры называются оксалатами. Оксалаты достаточно часто используются в органическом синтезе, а именно, в реакциях сложноэфирной конденсации как карбонильные компоненты. Нагревая формиат натрия, мы получаем оксалат и после подкисления саму щавелевую кислоту.

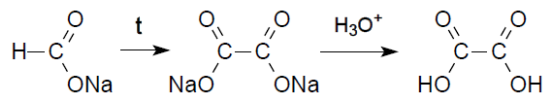


Рис. 22.17. Получение щавелевой кислоты.

Щавелевая кислота, так же как и муравьиная кислота, является очень сильным восстановителем. Обычно щавелевой кислотой отмывают руки после работы с перманганатом.

Общий метод получения малоновых кислот, замещенных и незамещенных – это введение цианофрагмента и его гидролиз. По механизму это реакция S_N2 , мы легко заменяем бром на CN-фрагмент, далее кислотным гидролизом мы можем получить саму малоновую кислоту, но гораздо чаще нам будет интересен не гидролиз нитрила, а алкоголиз с образованием малонowego эфира.

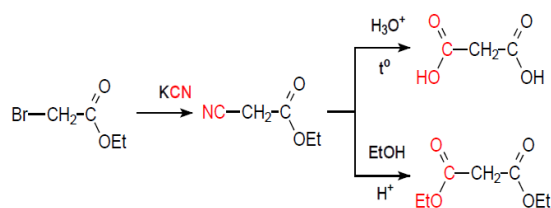


Рис. 22.18. Получение малоновой кислоты и малонowego эфира.

С малоновым эфиром мы можем далее проводить реакцию алкилирования (рис. 22.20) с использованием этилата натрия и соответствующего алкилирующего реагента. Поскольку это S_N2 реакция, все ограничения на R остаются: R может быть первичным, терпимо вторичным, нетерпимо третичным, третбутильным и фенильным. Если мы будем использовать для алкилирования не просто галлоидный алкил, а, например, этилбромид, метилйодит и т.д., то мы можем выйти к производным какой угодно кислоты, все зависит от вводимой новой карбоксильной группы (в нашем примере на рис. 22.20 образуется янтарная кислота).

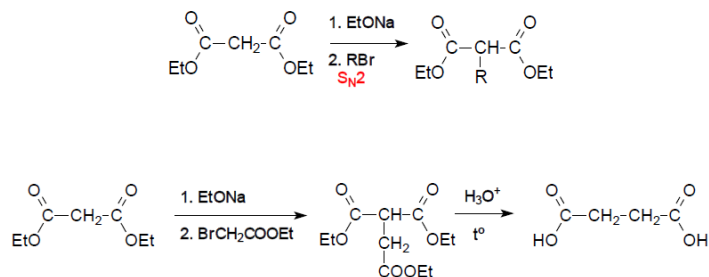


Рис. 22.19. Алкилирование малонowego эфира.

Рассмотрим еще один способ получения дикарбоновых кислот с абсолютно любым расстоянием между двумя карбоксильными фрагментами, который также основан на малоновой кислоте (рис. 22.21). Возьмем малоновую кислоту и проведем депротонирование с введением дибромалкана, содержащего галогены на различных концах своей цепи; после гидролиза и декарбоксилирования мы получаем нашу цепь практически любой длины.

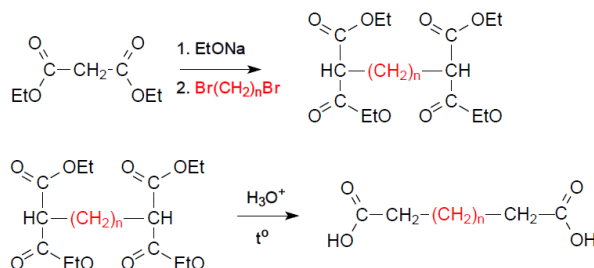


Рис. 22.20. Получение дикарбоновых кислот.

Пусть у нас есть такое гетероциклическое соединение (рис. 22.22), если в положении между карбонильными группами находятся два атома водорода, это соединение называется барбитуровой кислотой. Ее соли барбитураты используются как психотропные транквилизаторы. Самым кислым фрагментом является NH-фрагмент. В таком виде барбитуровая кислота для человека недоступна, поэтому мы ее депротонируем с образованием водорастворимой формы.

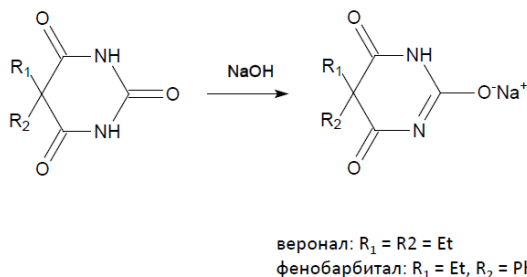


Рис. 22.21. Барбитуровая кислота.

Но сама барбитуровая кислота не нашла широкого применения, чаще используются ее производные, два самых известных из них – это веронал (диэтил производная) и фенобарбитал (фенилэтил производная). В основе их получения лежит конденсация малонового эфира и мочевины при нагревании.

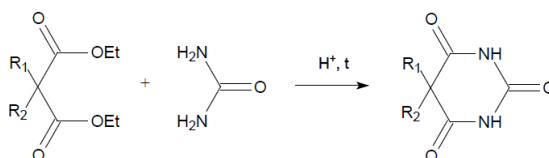


Рис. 22.22. Производные барбитуровой кислоты.

Давайте посмотрим на примеры получения фенилмалоновой кислоты, а вернее фенилмалонового эфира (рис. 22.24). Первый способ – сложноэфирная конденсация Кляйзена. У нас есть метиленовая компонента фенилуксусной кислоты и карбонильная компонента эфира угольной кислоты. Для любой сложноэфирной конденсации

необходимо ее терминирование водной уксусной кислотой, потому что образующиеся соединения по кислотности всегда существенно выше, чем исходные; и к тому же после стадии присоединения следует стадия отщепления, где этилат натрия генерируется еще раз. Второй способ – та же самая сложноэфирная конденсация, но с использованием оксалата.

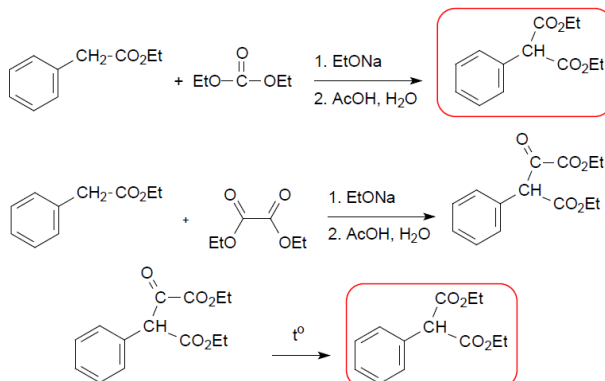


Рис. 22.23. Получение производных малонного эфира.

Еще один способ получения дикарбоновых кислот мы с вами использовали в окислении енольной формы циклических кетонов, зависимости от размера мы можем получить соответствующую кислоту. Например, реакция на рис. 22.25 производится в промышленных масштабах: циклогексанон в кислой среде еще сильнее енолизирован, азотная кислота разрывает его как алкен. Циклогексанон получают гидрированием из фенола, а фенол получают кумольным способом из пропилена и бензола. Гександионовую кислоту используют в промышленных масштабах для получения нейлона (полиамид).

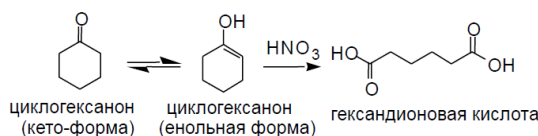
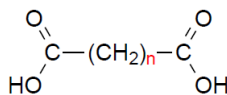


Рис. 22.24. Получение гександионовой кислоты.

Рассмотрим зависимость pK_a дикарбоновых кислот по первой и по второй ступеням в зависимости от длины цепи. С увеличением числа звеньев цепи, сила кислоты падает и в какой-то момент выравнивается.



n	pK_{a1}	pK_{a2}
0	1,2	4,2
1	2,8	5,7
2	4,2	5,6
3	4,3	5,4
4	4,4	5,4
5	4,5	5,4
6	4,5	5,4

Рис. 22.25. Дикарбоновые кислоты, pK_a .

При нагревании дикарбоновых кислот происходит декарбоксилирование. Щавелевая кислота при нагревании декарбоксилируется, и образовавшаяся муравьиная кислота также разлагается на CO и воду.

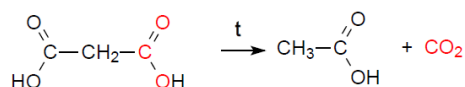
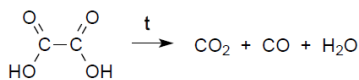


Рис. 22.26. Декарбоксилирование дикарбоновых кислот.

Если две карбоксильные группы расположены на расстоянии четырех атомов друг от друга, то происходит уже не декарбоксилирование, а отщепление молекулы воды, либо при нагревании, либо при добавлении водоотнимающего реагента (P_2O_5 , PCl_5 , хлорангидрид). Происходит дегидратация и замыкание в ангидридный цикл. На рис. 22.28 приведены примеры образования янтарного ангидрида из янтарной кислоты и фталевого ангидрида из фталевой кислоты.

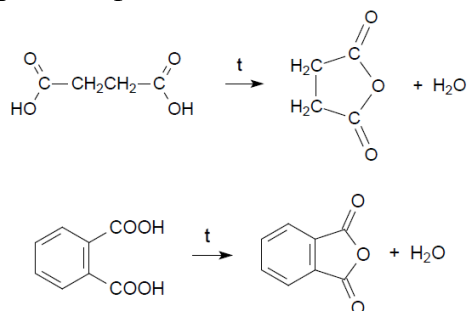


Рис. 22.27. Дегидратация дикарбоновых кислот.

Задача

У нас есть 6 соединений, и мы знаем, что каждое из них было получено в результате реакции конденсации. Давайте попытаемся разгадать исходные соединения, а также необходимые для конденсации реагенты.

1. Приведенные ниже углеводороды и функциональные производные 1-6 могут быть получены с помощью внутри- или межмолекулярных реакций альдегидов и кетонов. Предложите структуры исходных соединений, а также реагенты, необходимые для осуществления таких конденсаций. Назовите исходные и конечные вещества.

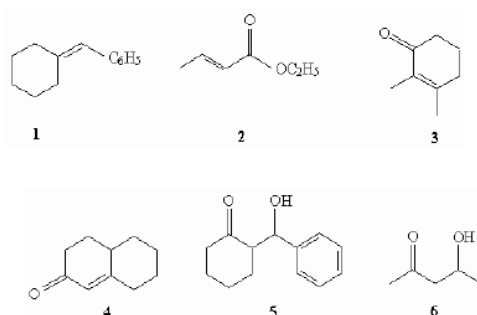


Рис. 22.28. Задача.

1. Классическая конденсация Кляйзена-Шмидта, исходные реагенты: бензальдегид и циклогексанон.
2. Этилацетат выступает в роли метиленовой компоненты, а альдегид – в роли карбонильной. Мы будем осуществлять предварительную енолизацию сложного эфира и потом добавлять к нему альдегид.
3. Внутримолекулярная конденсация Дикмана, исходным соединением будет 1,5-дикетон, который мы получаем аннелированием по Робинсону, т.е. изначально у нас был винилкетон, к которому присоединили ацетон.
4. Аналогично предыдущему, исходными реагентами являются метилвинилкетон и циклогексанон.
5. Исходные реагенты: циклогексанон и бензальдегид. Данная реакция очень маловероятна.
6. Исходные реагенты: ацетон и уксусный альдегид.

Лекция 23. Углеводы. Часть 1

С точки зрения органической химии углеводы – это полигидроксикарбонильные соединения. С точки зрения биологии углеводы выполняют следующие функции:

1. Компоненты питания (глюкоза)
2. Резервные полисахариды (крахмал у растений, гликоген у животных)
3. Опорные вещества (целлюлоза, хитин)
4. Компоненты различных тканей (хрящи, сухожилия, слизи, суставные жидкости)
5. Распознавание клеток (сигнальные функции, группы крови)

Классификация углеводов

Традиционная классификация углеводов производится по их количеству в какой-то единице:

- Моносахариды (монозы)
- Дисахариды (биозы)
- Полисахариды

Окончание «оза» в названии соединения указывает на принадлежность к углеводам.

Говоря об углеводах, нельзя не вспомнить Эмиля Германа Фишера (1852-1919), он установил строение многих углеводов, причем никаких физико-химических методов анализа в то время не было. Мы также знаем, что есть проекции Фишера, синтезы сложных эфиров и индолов по Фишеру, существует реактив Фишера. Фишер был учеником Байера, учеником Фишера был Отто Дильс, аспирантом – Курт Альдер, а учеником Дильса был Виттиг.



Emil Fischer (1852-1919) was born

Классификация

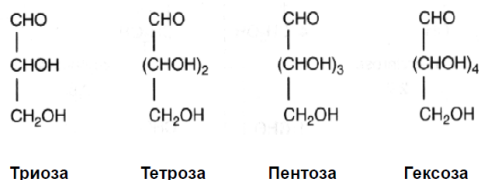
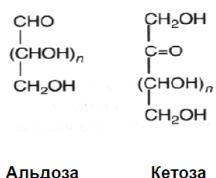


Рис. 23.1. Классификация углеводов.

Мы сказали, что углеводы – это полигидроксикарбонильные соединения, а карбонильная группа способна существовать в двух формах: альдегидной и кетонной, соответственно у нас есть альдоза (альдосахар) и кетоза (кетосахар). Вторая классификация включает количество атомов углерода в вашем сахаре: триоза, тетроза,

пентоза, гексоза, гектоза, актоза и т.д. На практике мы, конечно, будем соединять эти два названия, например, в альдопентозу (рибоза) или кетогексозу (фруктоза).

Посмотрим на классификацию производных углеводов.

- Если мы с вами восстанавливаем карбонильную группу углевода до спиртовой, получается полиол, в название вместо «оза» добавляется суффикс «ит».
- Как мы недавно выяснили, альдегидную группу можно достаточно легко окислить в кислотную, тогда получаются «оновые» кислоты.
- Взяв более жесткий окислитель, мы и первичную спиртовую группу сможем перевести в карбоксильную, в результате образуются «аровые» кислоты.
- Мы также можем перевести первичную спиртовую группу в карбоксильную, при этом хитро сохранив альдегидную группу. Если мы просто возьмем окислитель, ничего не получится, нам нужно защитить альдегидную группу. В этом случае образуются «уроновые» кислоты.

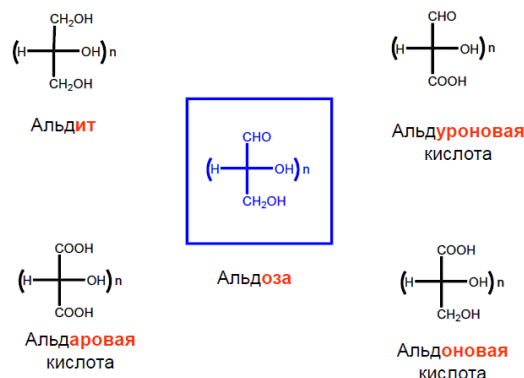


Рис. 23.2. Производные углеводов.

На рис. 23.2. все соединения изображены в проекциях Фишера. Давайте выведем генеалогическое древо для альдоз. Если $n=1$, мы получаем глицериновый альдегид – родоначальник всех альдоз. Но у нас есть асимметрический центр. Нам важна D,L-номенклатура. Расположение гидроксильной группы при предпоследнем атоме углерода называется сахарный ключ, который показывает нам отнесение нашего моносахарида к D или L-ряду. Если гидроксильная группа при предпоследнем атоме углерода смотрит направо, то это отнесение к D-ряду, а если налево, то L-ряду.

На рис. 23.3 слева мы видим наш D-ряд альдотриозы и переход от проекции клиновидной к проекции Фишера. L-ряд будет являться полным оптическим антиподом. При переходе к тетрозам у нас появляется еще один асимметрический центр. Каждая альдотриоза рождает две альдотетрозы, соответственно, мы имеем 4 варианта соединений. В природе наиболее распространены углеводы D-ряда, поэтому сосредоточимся только на них. Из двух тетроз D-ряда, мы получим 4 пентозы D-ряда: рибоза и арабиноза произошли от эритрозы, ксилоза и ликсоза – от треозы (рис. 23.4).

Каждая из альдопентоз даст нам две альдегексозы, то есть все мы получим 8 альдегексоз D-ряда (рис. 23.5).

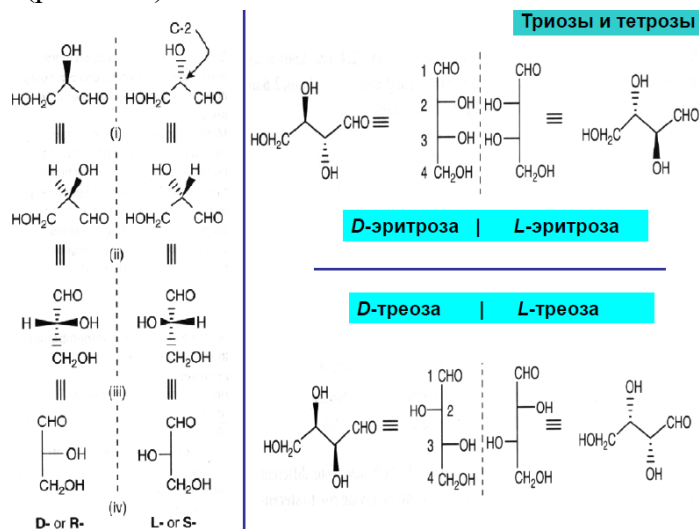
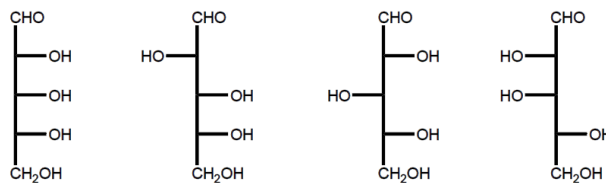
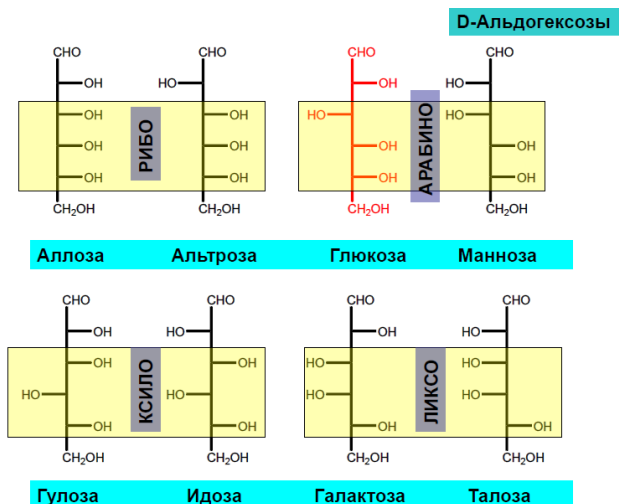


Рис.23.3. Триозы и тетрозы.



Рибоза Арабиноза Ксилоза Ликсоза

Рис. 23.4. D-альдопентозы.



Аллоза Альтроза Глюкоза Манноза Гулоза Идоза Галактоза Талоза

Рис. 23.5. D-альдогексозы.

Так мы можем построить генеалогическое древо (только D-ряд). Родоначальником всего является деглицериновый альдегид.

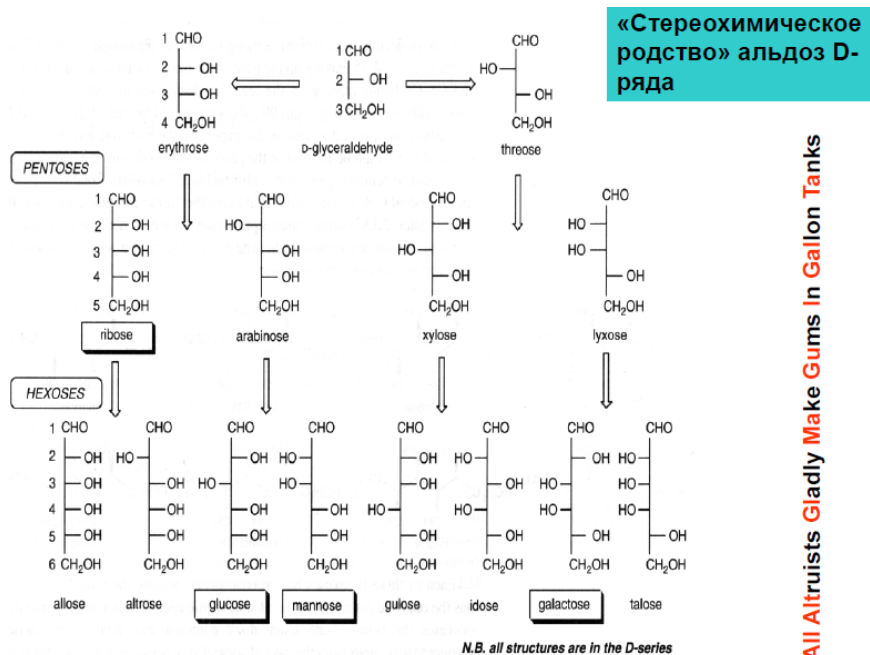


Рис. 23.6. Генеалогическое древо альдоз D-ряда.

У кетоз все точно так же, только мы стартуем от простейшей декетотетрозы, которая называется эритрулозой.

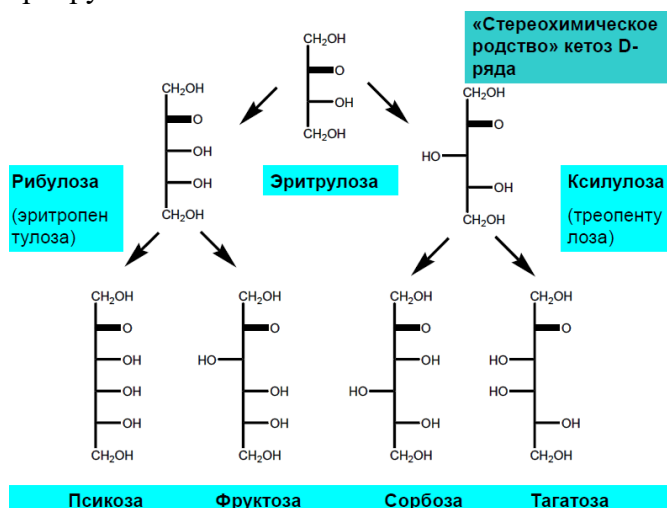


Рис. 23.7. Генеалогическое древо кетоз D-ряда.

Реакции линейных форм

Мы помним, что, строго говоря, гидроксильная группа взаимодействует с карбонильным фрагментом, но пока мы закроем на это глаза, и представление наших углеводов является представлением в линейной форме в проекции Фишера. Давайте посмотрим на реакции, которые мы ждем от этих линейных форм на примере глюкозы (рис. 23.8).

- Мы можем восстановить карбонильный фрагмент до первичного спирта в случае альдосахаров или до вторичного спирта в случае кетосахаров, и получится глюцит.

- Мы можем мягко окислить глюкозу серебряным зеркалом, бромной водой, йодной водой или ферментативным окислением до соответствующей полигидроксикислоты или глюконовой кислоты.
- Если мы возьмем концентрированную азотную кислоту при нагревании, то она будет окислять как первичную, так и альдегидную группу, в результате будет получаться гликаровая кислота.
- Окисление кислородом на платине дает глюкуроновую кислоту.

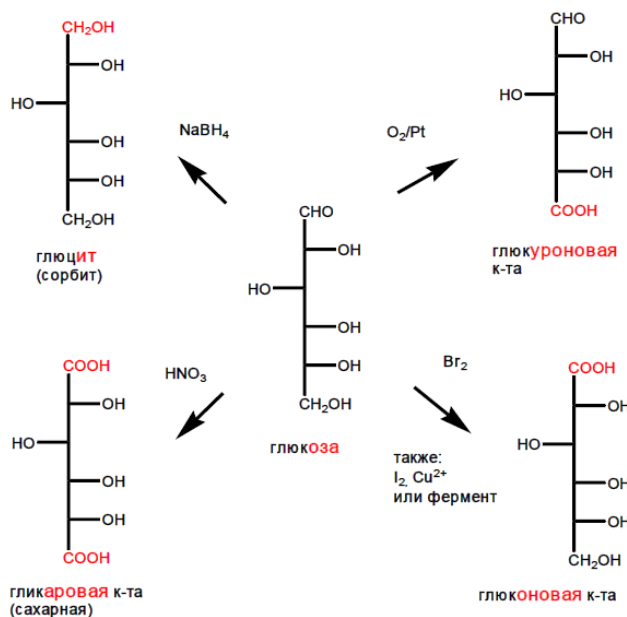


Рис. 23.8. Типичные реакции ациклических форм.

Недавно мы говорили об альдегидах, и большинство реакций будут повторяться в данной теме. Давайте вспомним, в какие реакции вступала альдегидная группа, во-первых, нуклеофильное присоединение. Мы берем альдозу и тиол в качестве нуклеофила, получаем тиоацеталь, затем мы можем провести ациллирование и после удалить группу. Углеводы в природе существуют в циклическом виде, поэтому никакой альдегидной группы там нет. Если мы хотим выделить линейную форму моносахарида, то ту невысокую концентрацию линейной формы, которая у нас есть, мы вместе с дружественной физхимией и принципом Ле Шателье переводим целиком в линейный ацеталь, потом защищаем все гидроксильные группы, переводим их в сложные эфиры, что не дает нам возможности перейти к циклической форме, удаляем лишнее и получаем строго линейную форму.

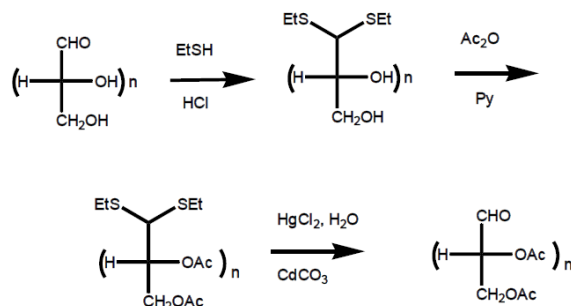


Рис. 23.9. Нуклеофильное присоединение.

Укорачивание цепи

Рассмотрим еще один пример реакции с использованием тиофенола и его производных. Фактически мы делаем все то же самое (рис. 23.10). Как мы помним из неорганической химии, сульфидная сера – это хороший восстановитель, поэтому используя надкислоту как окислитель, мы переводим ее в шестивалентную. Теперь если мы возьмем основание, оно будет пытаться депротонировать все подряд, но при депротонировании нижних гидроксильных групп, никакого развития не будет, при депротонировании α -гидроксильной группы станет возможным отщепление стабильного аниона, который является в данном случае хорошей уходящей группой. Мы с вами произвели усечение нашей альдозы строго на один атом со стороны карбонильного фрагмента, и из глюкозы получили арабинозу.

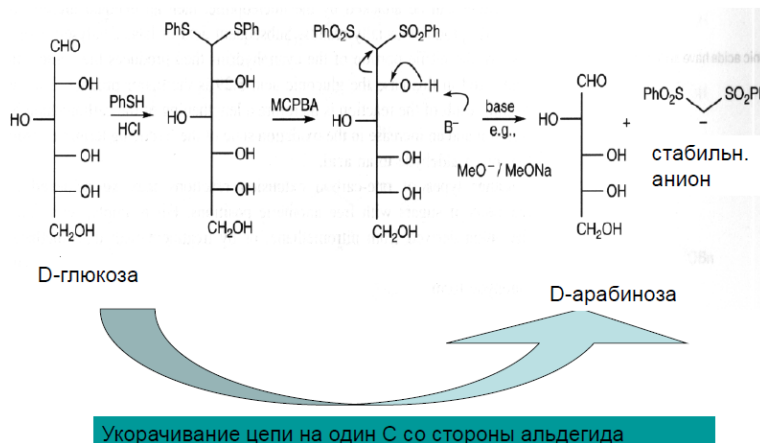


Рис. 23.10. Укорачивание цепи.

Возможен другой метод деградации, но через иную уходящую группу (рис. 23.11). Мы берем наш альдегид, гидроксилламин, капельку кислоты, и образуется оксим. Затем мы используем уксусный ангидрид, он ацилирует гидроксильные группы, а также дегидратирует наш оксим до нитрила. Нитрил является точно такой же хорошей уходящей группой, добавляя основание, мы убираем защиту, и O^- выгоняет нитрильный фрагмент.

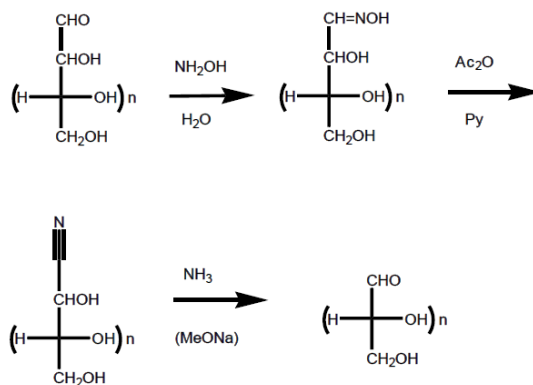


Рис. 23.11. Дегградация по Волю.

Рассмотрим третий способ укорачивания цепи. Мы можем перевести нашу альдозу в соответствующую «оновую» кислоту, например, через реакцию серебряного зеркала, бромную или йодную воду, ферментативное окисление или с использованием разбавленной азотной кислоты без нагревания. Теперь возьмем кальциевую соль и перекись водорода в присутствии ионов трехвалентного железа, в этом случае будет окисляться только α -гидроксильная группа, она будет окисляться в кетон. В результате у нас получится карбоновая кислота, содержащая рядом электронно-акцепторный заместитель, она очень легко будет претерпевать декарбоксилирование, и опять же давать конечный сахар, содержащий на один атом углерода меньше.

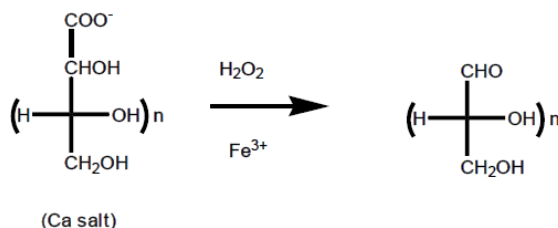


Рис. 23.12. Дегградация по Руфу.

Наращивание цепи

Как вы думаете, что будет проще: удаление группы с получением сахара на один атом углерода меньше или, наоборот, созидание – строить сложнее, тем более мы строим асимметрический центр. Классический метод наращивания цепи – метод Килиани-Фишера. Мы берем цианид калия, он взаимодействует с альдегидом, и у нас получается два новых стереоцентра. Мы получили два соединения, которые являются диастереомерами. Диастереомеры в отличие от энантиомеров мы можем, например, перекристаллизовать. После этого идет кислый гидролиз нитрильного фрагмента до карбоксильного фрагмента, образуется сложный эфир лактон, который мы уже легко можем восстановить в альдегид. Почему глюкоза из арабинозы будет основным продуктом, а манноза побочным, мы узнаем чуть позже, когда будем говорить о стереохимии.

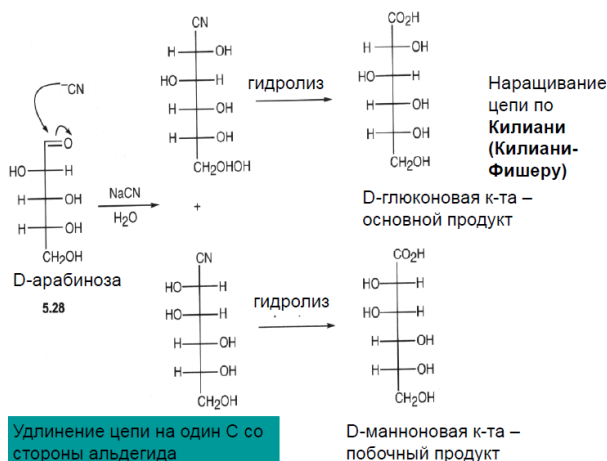


Рис. 23.13. Наращивание цепи по Килиани-Фишеру.

Второй пример того же цангидринного синтеза приведен на рис. 23.14. Мы получили два диастериомера, циангидрин восстановили на отравленном палладии в имин, а имин есть не что иное, как скрытая форма карбонильного соединения, после гидролиза мы вернули себе альдегидные группы.

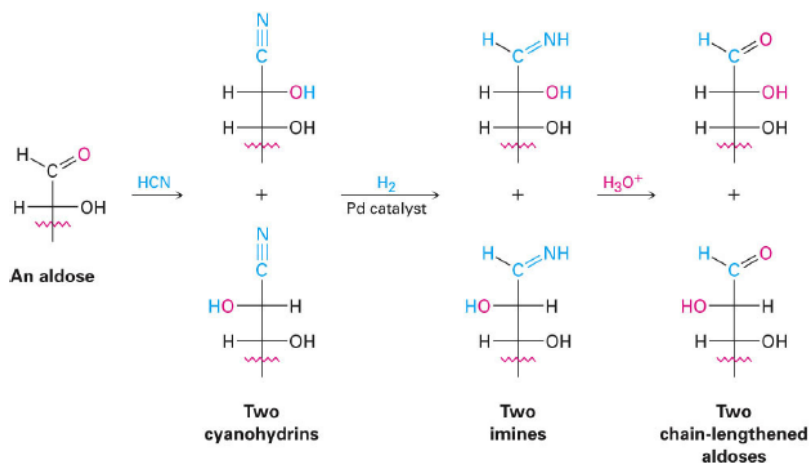
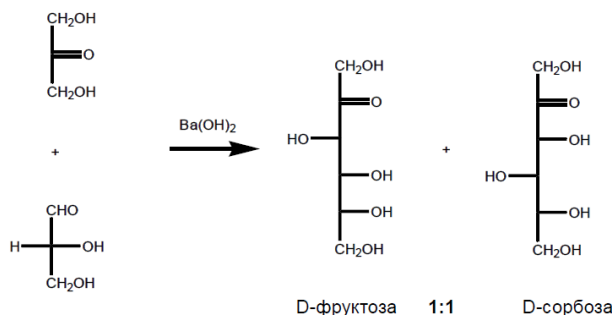


Рис. 23.14. Наращивание цепи.

Линейные формы углеводов вступают в реакции конденсации. Диацетоновый спирт является метиленовой компонентой, D-альдоз – карбонильной компонентой. Мы берем основание, и происходит конденсация, образуется химическая связь. Но поскольку карбонильная группа плоская, то гидроксильная группа может смотреть как в одну сторону, так и в другую, мы получаем диастереомерную пару. В природе так получается фруктоза, правда, осуществляется ферментативный катализ, который дает нам только один из стереоизомеров, и в реакцию вступает не диацетоновый спирт, а соответствующие дифосфаты.



Альдольная реакция (обратный процесс
возможен в сильноосновных условиях!!!)

Рис. 23.15. Альдольная реакция углеводов.

Говоря о реакциях линейных форм, мы не можем не принимать во внимание взаимодействие с азотистыми нуклеофилами. Мы вспоминаем, так называемые, озоны. Если мы возьмем альдегидную группу и один эквивалент фенилгидразина, то получим классический гидразон. Но мы берем избыток фенилгидразина (по стехиометрии это трехкратный избыток) фенилгидразина, и у нас получается дигидразон. При помощи озонов Фишер установил стереохимическое родство фруктозы, глюкозы и маннозы, все три углевода образуют один и тот же озон.

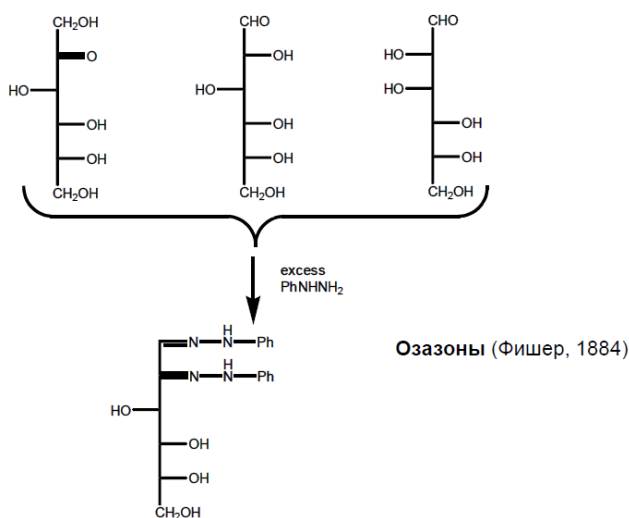


Рис. 23.16. Озоны.

В данном случае третий моль фенилгидразина выступает в нехарактерной для себя роли окислителя. Сначала образуется традиционный гидразон, затем второй моль гидразина окисляет вторичный спирт до кетона, в реакцию вступает третий моль фенилгидразина, дает дигидразон, который стабилизируется шестичленным состоянием.

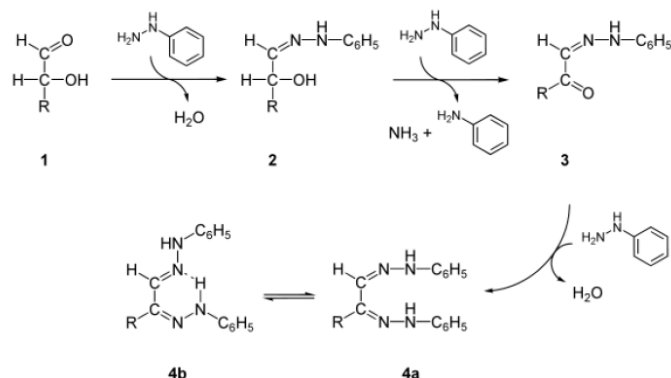


Рис. 23.17. Механизм получения озонов.

Давайте посмотрим, как мы можем описать наши моносахариды. Традиционно используются проекции Фишера. Проекцию Фишера мы можем представить в виде заслоненной конформации. На заслоненную конформацию мы можем посмотреть не вдоль, а сбоку. Для того, чтобы перейти от заслоненной конформации (не очень удобной к восприятию) к заторможенной, мы просто провернем нашу систему.

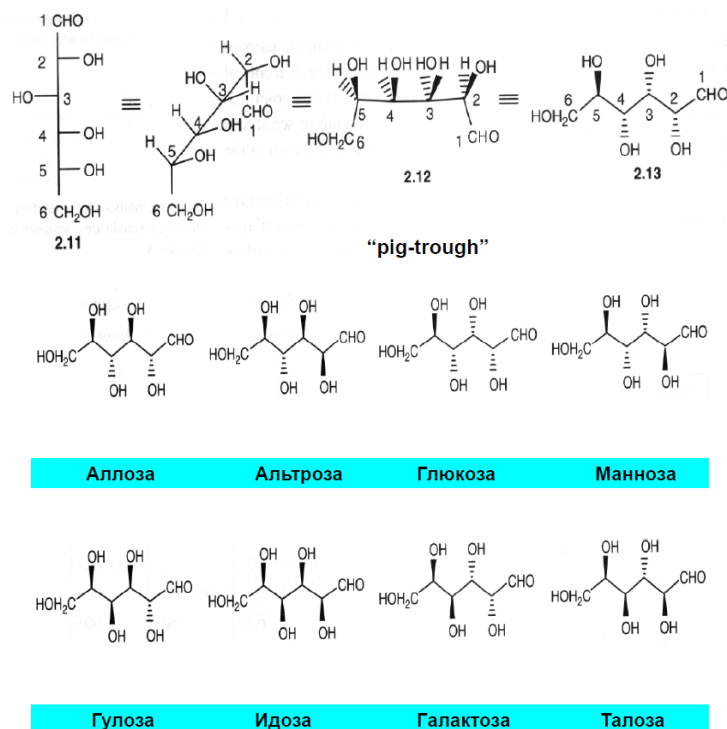
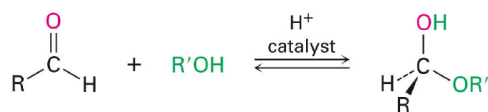


Рис. 23.18. Различные проекции представления моносахаридов.

Замыкание цикла

Наши углеводы в своем составе имеют электрофильный центр – карбонильную группу альдегида или кетона, и множество нуклеофильных центров – неподеленные пары электронов на атоме кислорода. Неизбежно образование полуацеталей (рис. 23.19). Конечно, в данном случае H^+ – это поэтическое преувеличение, потому что нельзя в присутствии кислой среды остановиться на полуацетале, H^+ будет

протонировать кислород, будет образовываться активированная форма карбонильного соединения и присоединяться еще одна молекула спирта.



An aldehyde

A hemiacetal

Рис. 23.19. Образование полуацеталей.

В случае углеводов мы имеем множество гидроксильных групп, какую гидроксильную группу мы возьмем для замыкания цикла? Главное условие – образование шестичленного цикла, причем кислород тоже входит в цикл. Шестичленный цикл с одним атомом кислорода называется пиран, а такая шестичленная форма – пиранозной. Мы отсчитали пятый атом углерода, происходит нуклеофильная атака кислорода при пятом атоме углерода на карбонильную группу. Поскольку карбонильная группа плоская, то нуклеофильная атака может происходить с разных сторон. Мы замыкаем цикл, и новая гидроксильная группа, которой не было в линейной форме, может смотреть либо вниз (α -форма), либо вверх (β -форма). β -формы оказывается в два раза больше, чем α -формы. Самым распространенным в природе моносахаридом является β -D-глюкоза, потому что, если мы посмотрим на наш циклогексановый фрагмент, мы увидим, что все заместители находятся в экваториальном положении.

Мы видим, что реакции обратимы, и содержание линейной формы совсем мало, но это не значит, что мы не можем использовать ее в химических реакциях.

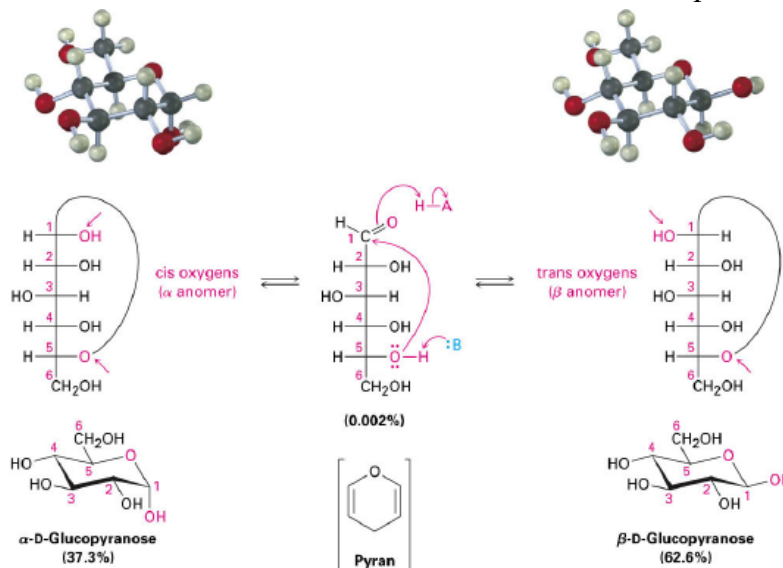


Рис. 23.20. Переход от линейной формы к циклической.

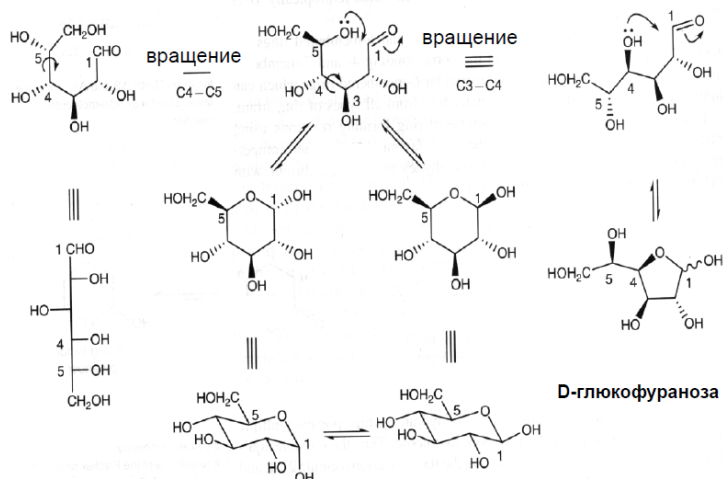


Рис. 23.21. Равновесия в водном растворе глюкозы.

Существует такое явление, которое называется мутаротацией. Если мы с вами как-то исхитримся и получим чистую α -D-глюкопиранозу, т.е. α -D-глюкозу в пиранозной форме, а в другом стаканчике получим чистую β -D-глюкозу в пиранозной форме, и тут же, не отходя, измерим их оптическую активность, то в одном случае угол вращения будет составлять +112, а в другом случае +19. Придя утром следующего дня и вновь измерив оптическую активность, мы будем наблюдать в двух стаканчиках абсолютно одинаковый угол вращения +52,7. Дело в том, что образование полуацеталей обратимое, и он может развернуться в линейную форму и при нуклеофильной атаке дать второй фрагмент.

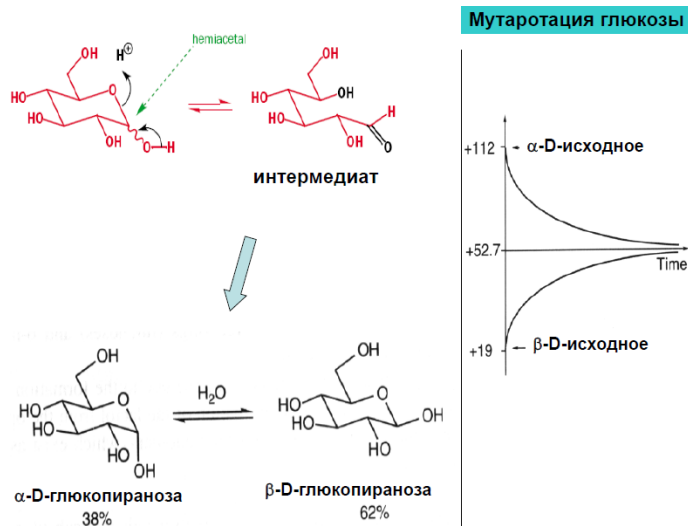


Рис. 23.22. Мутаротация глюкозы.

Обратите внимание, что, например, для маннозы характерно обратное отношение α и β -пиранозных форм, что объясняется взаимным влиянием других гидроксильных групп.

Таблица 26.1.1. Равновесный состав водных растворов альдоз при 40 °С, определенный методом ГЖХ [16]

Альдоза	Содержание в смеси, %			
	α-пиранозная форма	β-пиранозная форма	α-фуранозная форма	β-фуранозная форма
Рибоза	20	56	6	18
Арабиноза	63	34		3 ^a
Ксилоза	33	67		< 1 ^a
Ликсоза	71	29		< 1 ^a
Аллоза	18	70	5	7
Альтроза	27	40	20	13
Глюкоза	36	64		< 1 ^a
Манноза	67	33		< 1 ^a
Гулоза	< 22	> 78		< 1 ^a
Идоза ^б	31	37	16	16
Галактоза	27	73		< 1 ^a
Талоза	40	29	20	11

^a Суммарное содержание α- и β-фуранозных форм. ^б При 60 °С.

Рис. 23.23. Равновесия в водных растворах альдоз.

В английском языке есть такой термин LURD trick, который по-русски расшифровывается как «левый вверх, правый вниз». Давайте сделаем это на примере глюкозы (рис. 23.24) и маннозы (рис. 23.25). Мы хотим создать пиранозную шестичленную форму. Для этого мы будем использовать кислород, находящийся при пятом атоме углерода, мы должны сделать так, чтобы этот кислород находился на вертикали внизу, то есть совершить две перестановки. Теперь мы должны нарисовать проекцию Хеварса, при этом мы используем наше правило LURD. Гидроксильная группа при первом атоме углерода может смотреть как вверх, так и вниз. Если мы направим ее вверх, то получим более стабильный изомер β-D-глюкопиранозу.

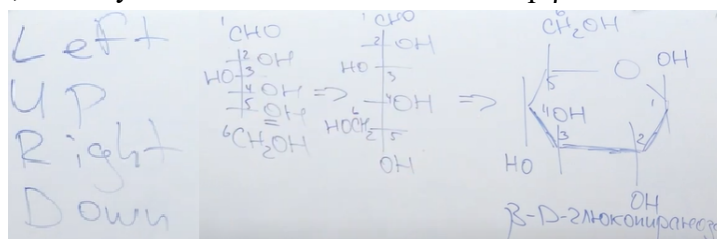


Рис. 23.24. β-D-глюкопираноза.

Теперь давайте изобразим маннозу в этой же форме и посмотрим, в чем отличие. Манноза отличается от глюкозы положением второй гидроксильной группы. В этом случае образуется не очень хороший син-фрагмент, поэтому содержание β-пиранозной формы в маннозе будет ниже, чем в глюкозе.

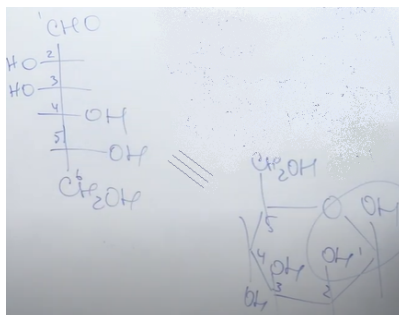


Рис. 23.25. β -пиранозная форма маннозы.

Давайте теперь перейдем к фуранозной форме на примере глюкозы (рис. 23.26). При этом очень часто допускают ошибки в стереохимии. Замыкание цикла происходит через гидроксильную группу при четвертом атоме углерода.

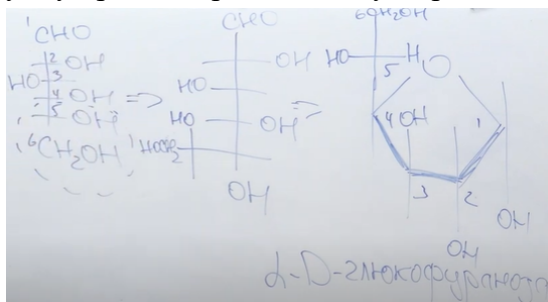


Рис. 23.26. α -D-глюкофураноза.

Мы помним из школы, что альдегиды вступают в реакцию серебряного зеркала, а кетоны – нет. Значит, альдозы, например, глюкоза и манноза должны вступать в реакцию серебряного зеркала, а фруктоза – нет. При добавлении раствора щелочи происходит енолизация (рис. 23.27). Если мы возьмем стаканчик фруктозы, стаканчик глюкозы и стаканчик маннозы и прикапаем туда щелочи, какого сахара будет больше в этом равновесии? Ответ – глюкозы, потому что это самый стабильный сахар. Эта реакция носит название Лобри де Брюина-Альберда ван Экенштайна. Значит, теперь при ответе на вопрос, дает ли кетон реакцию серебряного зеркала, мы должны отвечать очень осторожно, что все зависит от кетона, например, фруктоза дает серебряное зеркало, хоть и не так быстро, как глюкоза.

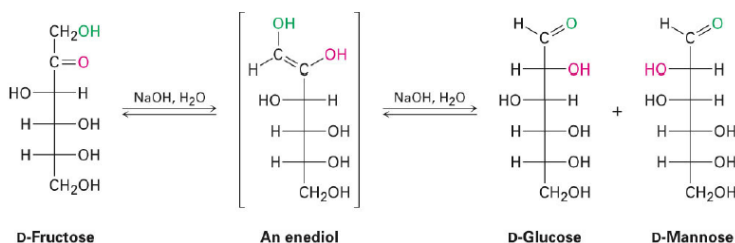


Рис. 23.27. Равновесие в водных растворах альдоз.

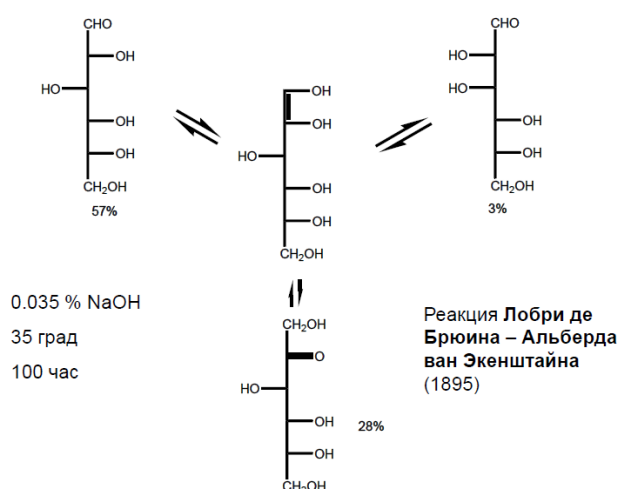


Рис. 23.28. Реакция Лобри де Брюина-Альберда ван Экеништайна.

Есть такое явление, которое называется эффектом заячьих ушей или аномерным эффектом – стабилизация заместителей, находящихся в аксиальном, т.е. в α -положении. Если кислород находится в β -положении, то, очевидно, две электронные пары сближены в пространстве – это зайцы, которые своими ушами бьются друг от друга. Когда он находится в α -форме, они разведены на максимальное расстояние, поэтому α -аномеры более стабильны.

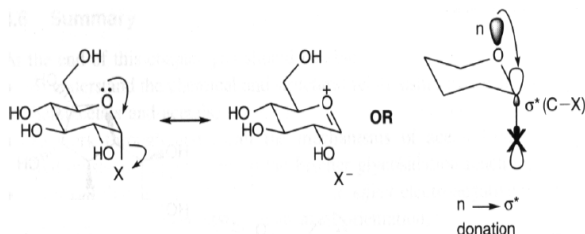


Рис. 23.29. Эффект заячьих ушей.

Большинство наших сахаров находится в форме полиолов. Тогда возникает вопрос: все ли гидроксильные группы одинаковы. Есть одна гидроксильная группа, которая отличается от других очень сильно – это первичная гидроксильная группа, все остальные являются вторичными. Мы можем использовать это отличие с точки зрения пространственного фактора: если мы возьмем какой-нибудь пространственно большой алкилирующий реагент, например, трифенилметилхлорид, он будет идти к первичной гидроксильной группе. С точки зрения электронных факторов самой реакционно способной группой будет гликозидный гидроксил. На данном этапе нашего обучения вторую, третью и четвертую группы мы будем считать одинаково вторичными. В следующий раз мы с вами начнем разговор с различий в их химическом поведении, в синтезе гликозидов, в окислении.

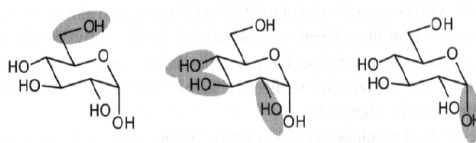


Рис. 23.30. Отличия гидроксильных групп.

Лекция 24. Углеводы. Часть 2

На прошлой лекции мы обсудили свойства линейной формы углеводов. В циклической форме есть три вида различных гидроксильных фрагментов: первичный, гликозидный и все остальные (рис. 23.30). Так называемые, остальные гидроксильные группы мы тоже можем различить, например, в реакции периодатного окисления. В глюкозе мы видим три фрагмента вициальных двухатомных спиртов, если мы будем добавлять недостаток периодата, то цис-диольный фрагмент будет окисляться быстрее, чем транс-диольный фрагмент. Если мы будем добавлять уже избыток периодата, то окислятся все фрагменты (рис. 24.1).

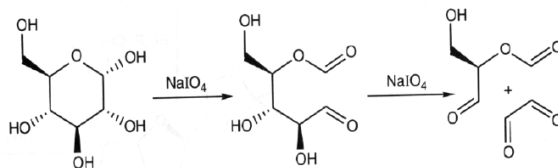
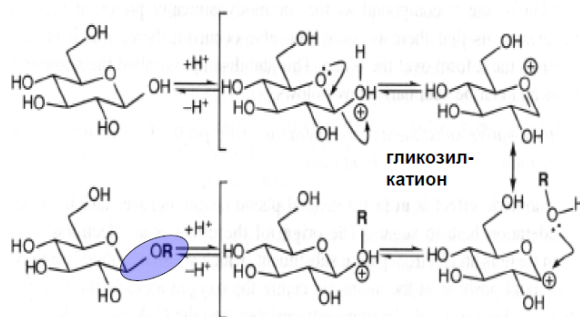


Рис.24.1. Селективная реакция гидроксильных групп.

Гликозидный гидроксил

Самый реакционно способный гидроксильный фрагмент – гликозидный гидроксил. Гликозиды – это продукты нуклеофильного замещения гликозидного или полуацетального гидроксила в моносахаридах на алкокси-, арилокси-, алкилтио-, арилтио-, ацилокси-, аминогруппы. Полуацетальный гидроксил, который легко замещается – гликозидный гидроксил. Атом углерода, при котором произошло замещение – гликозидный центр (аномерный). Входящий нуклеофил называется агликоном.

Давайте рассмотрим пример, на котором мы сможем увидеть преимущество гликозидной гидроксильной группы, почему она замещается быстрее всего (рис. 24.2). Если мы возьмем кислые условия и запротонируем ее, то после отщепления молекулы воды карбокатион будет стабилизирован резонансной структурой, и дальнейшая нуклеофильная атака приведет нас к продукту замещения исключительно этого гидроксила. Агликоном в данном случае является алкокси-группа, например, если R – метил, метокси-группа является агликоном, а соединение называется α -метил-D-глюкопиранозид.



Если R=Me, то название « α -метил-D-глюкопиранозид»

Рис. 24.2. Образование и гидролиз гликозидов.

Реакция протекает по механизму S_N1 . Но, строго говоря, мы можем запустить ее как в S_N1 , так и в S_N2 , предварительно модифицировав плохую уходящую ОН-группу в хорошую. Если мы говорим о пути S_N1 , то образуется открытый карбокатион, либо соответствующая форма активированной карбонильной группы, к которой нуклеофильная атака может быть проведена с разных сторон. Соответственно, в этом случае получается смесь продуктов.

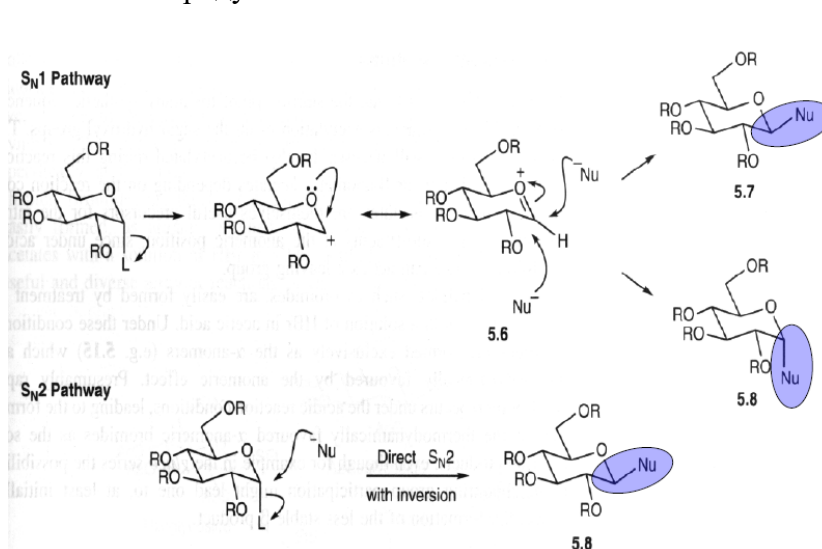


Рис. 24.3. Образование и реакции гликозидов.

Механизм S_N1 не всегда означает потерю стереохимии (рис. 24.4). Если во втором положении у нас находится ацетокси-фрагмент, то, как только образуется карбокатион, неподделенная электронная пара атома кислорода закрывает возможность для атаки с одной стороны, тем самым нуклеофил может подойти только с противоположной стороны. Стереохимия этой реакции зависит от того, в каком положении расположена гидроксильная группа при втором атоме углерода. Если она, как в глюкозе, снизу, то атака нуклеофила разрешается сверху, если она, как в маннозе, сверху, то атака нуклеофила разрешается снизу.

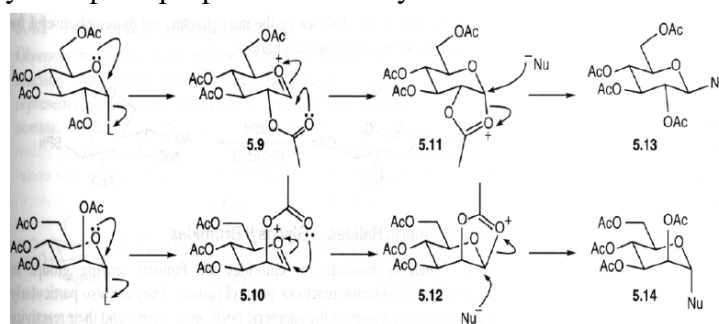


Рис. 24.4. S_N1 реакция гликозида.

Как только мы с вами заместили гликозидный гидроксил на нуклеофил, у нас нет возможности для перехода в линейную форму. Когда гликозидный гидроксил свободен, мутаротация имеет место, как только мы чем-то его заменили, например, этокси-фрагментом, равновесия уже нет. То есть превращение гидроксида в простой

или сложный эфир делает невозможным такое явление, как мутаротация. Как получить пентаацетат глюкозы, вы должны помнить еще из школьных времен: берется избыток уксусного ангидрида и, например, ацетат натрия, и мы наблюдаем замещение по всем гидроксильным группам.

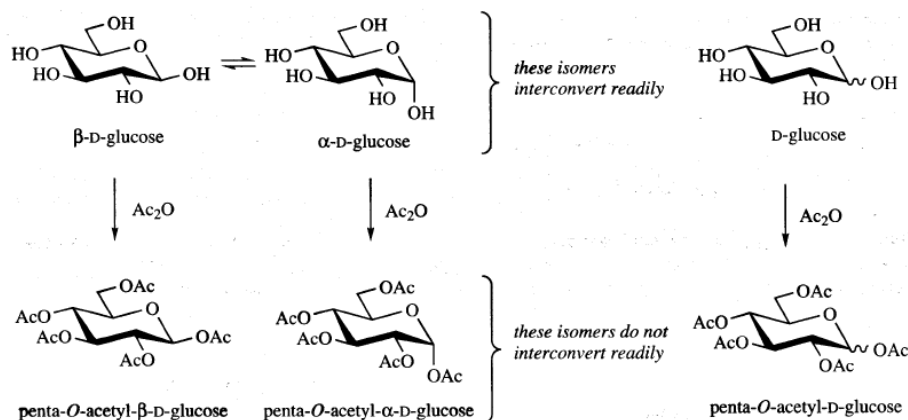


Рис. 24.5. «Заморозка» мутаротации.

Для того, чтобы получить простой эфир, существует много различных способов, но все они основаны на одном и том же. Мы используем хороший алкилирующий реагент, йодистый метил или диметилсульфат, как правило, в присутствии влажной окиси серебра, которая нужна нам для того, чтобы связать образующийся HI и не вызвать гидролиз, как правило, гликозидного простого эфира в обратную сторону. Данная реакция не селективна в отличие, например, от реакции по гликозидному гидроксилу, которую мы проводим в присутствии газообразного хлороводорода.



- Purdie procedure – Ag_2O ; MeI ; (MeI)
- Haworth procedure – NaOH ; Me_2SO_4 ; water
- Kuhn procedure – BaO or $\text{Ba}(\text{OH})_2$; MeI ; DMF
and modifications – NaH , NaOH ; MeI , MeBr , Me_2SO_4 ; DMF or DMSO
- Nakomori procedure – NaH ; MeI ; DMSO (homogeneous reaction conditions)

Рис. 24.6. Синтез простых эфиров.

Если мы хотим получить только простой эфир по гликозидному центру, то есть только гликозид, мы используем спирт с растворенным в нем газообразным хлороводородом или бромоводородом. Заметьте, что это не смесь спирта и соляной кислоты, потому что продукты реакции содержат фрагмент ацетала, который в кислой среде моментально гидролизует, поэтому никакой воды в реакции быть не должно.

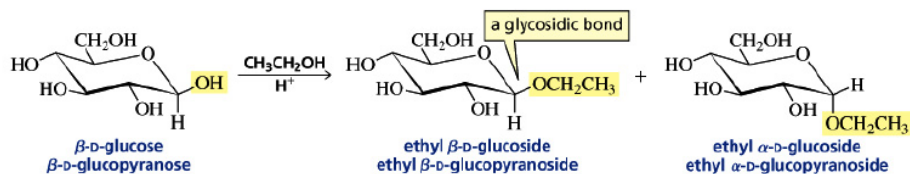


Рис. 24.7. Получение гликозидов.

Механизм получения гликозида достаточно простой, он включает в себя протонирование, образование стабильного карбокатиона с резонансной структурой и последующую нуклеофильную атаку с одной из сторон.

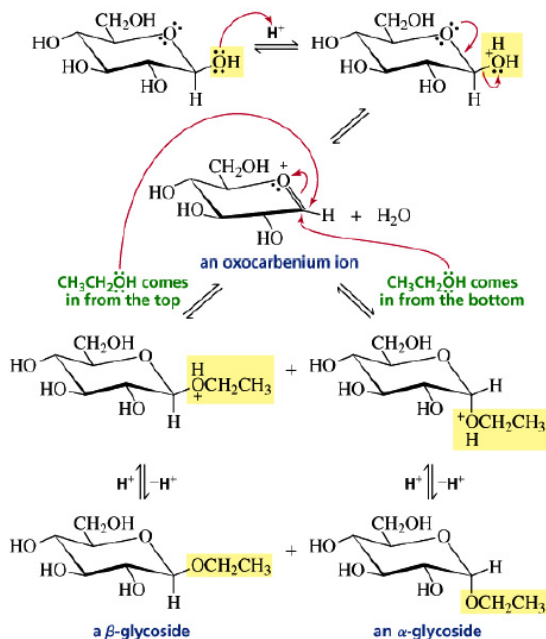


Рис. 24.8. Механизм реакции получения гликозидов.

Мы с вами уже обсуждали участие соседних групп, чаще всего это сложноэфирные фрагменты или, если у нас два аминасахара, то амидные фрагменты. Точно так же они закрывают возможность для атаки нуклеофила с той стороны, с которой находится гидроксильная группа при втором для альдоза атоме углерода.

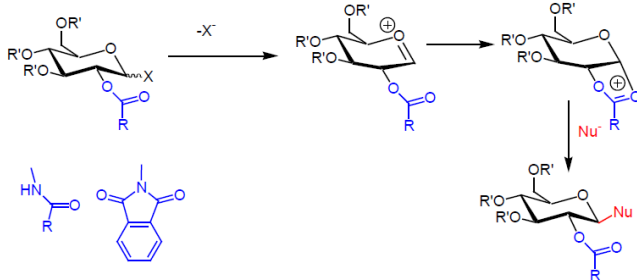


Рис. 24.9. Участие соседних групп.

Гидроксильная группа является плохой уходящей группой, если мы хотим направить реакцию по пути S_N2 , данный метод с активацией протона не сработает. Есть несколько способов активации, один из них называется трихлорацетимидиатным

методом. Мы встречались с похожей реакцией в общем курсе органической химии на примере тазелатов. Неопределенная пара электронов атома кислорода присоединяется по нитрильному фрагменту, давая нам иминный фрагмент. После этого мы имеем уже хорошую уходящую группу, добавляя спирт, мы меняем плохую уходящую группу на хорошую. Глядя на стереоселективность, мы понимаем, что это механизм S_N2 , происходит обращение конфигурации стереоцентра, при котором случилось нуклеофильное замещение.

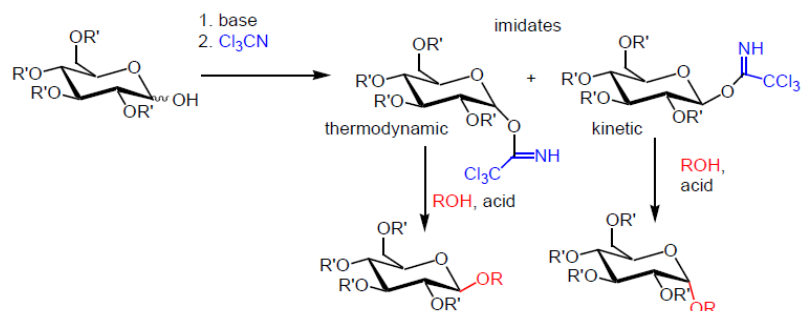


Рис. 24.10. Трихлорацетимидатный метод.

В прошлый раз мы вспоминали об аномерном эффекте, при котором преимущественно образуются α -гликозиды, хотя β -положение термодинамически будет более стабильным. Данный эффект также прозвали эффектом заячьих ушей.

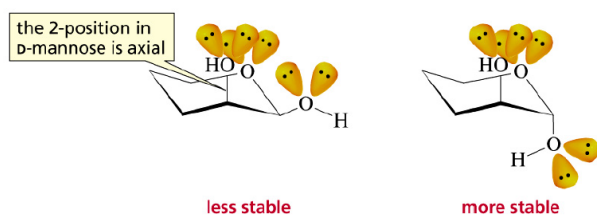


Рис. 24.11. Аномерный эффект.

Давайте посмотрим на соотношение продуктов в зависимости от положения гидроксильной группы во втором положении (рис. 24.12).

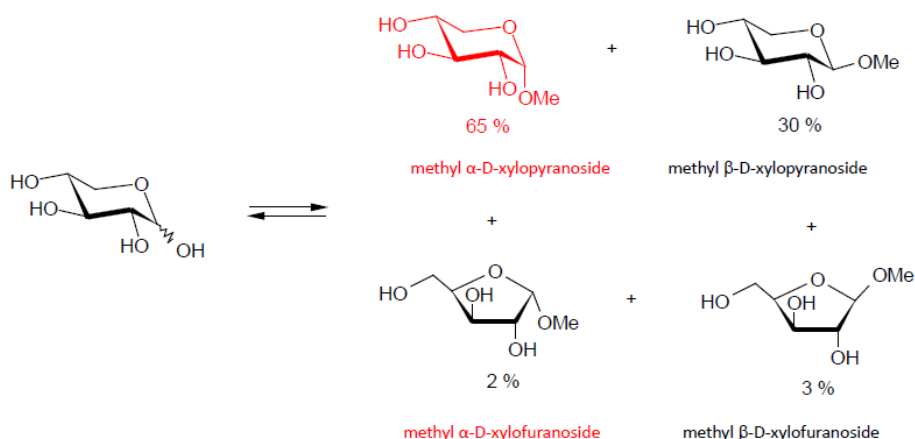


Рис. 24.12. Пример аномерного эффекта.

Селективность в маннозе (95:5) значительно выше, чем в глюкозе (66:32).

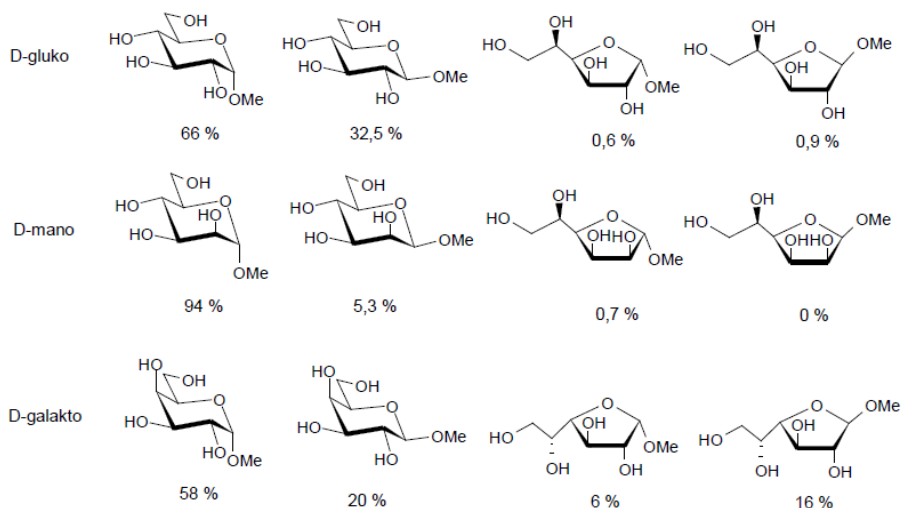


Рис. 24.13. Равновесие в продуктах гликозирования глюкозы, маннозы и галактозы.

Также мы можем образовывать, так называемые, внутримолекулярные гликозиды, мы не будем звать спирт извне, а будем привлекать для этого свою собственную первичную гидроксильную группу. Полученные соединения называются внутримолекулярными гликозидами или ангидридами. Возможность образования опять же зависит от расположения гидроксильных групп, например, для маннозы и глюкозы выходы очень малы, а для идозы вполне значительные. Используется тозилная кислота как источник H^+ , происходит активация гидроксильной группы и нуклеофильная атака.

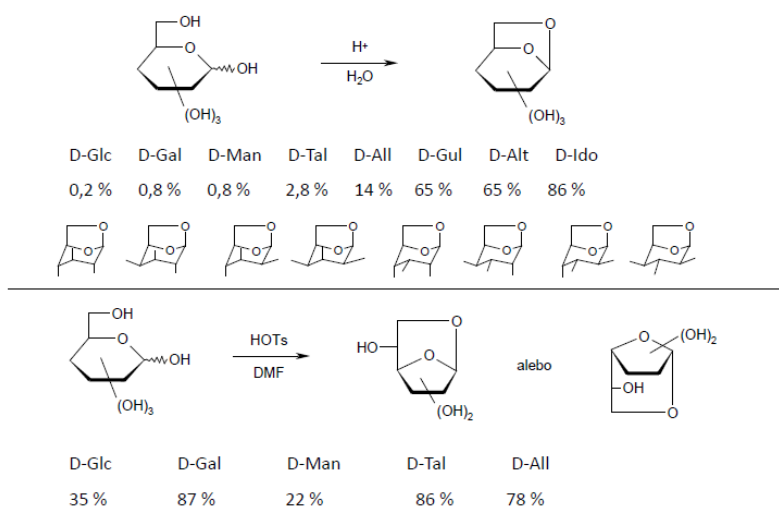


Рис. 24.14. Внутримолекулярные гликозиды.

Гидролиз гликозидов

Теперь рассмотрим процесс разрушения гликозидной связи с освобождением агликона. Это очень часто используется в таком модном современном направлении, как направленная доставка лекарств, в которой сахар играет роль паровозика, везущего агликон к пораженным тканям. Гидролиз проводится в слабокислой среде, гидролизуется исключительно гликозидный фрагмент.

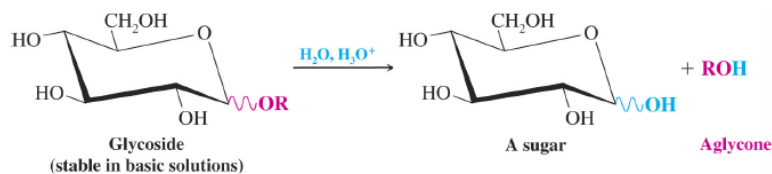


Рис. 24.15. Гидролиз гликозидов.

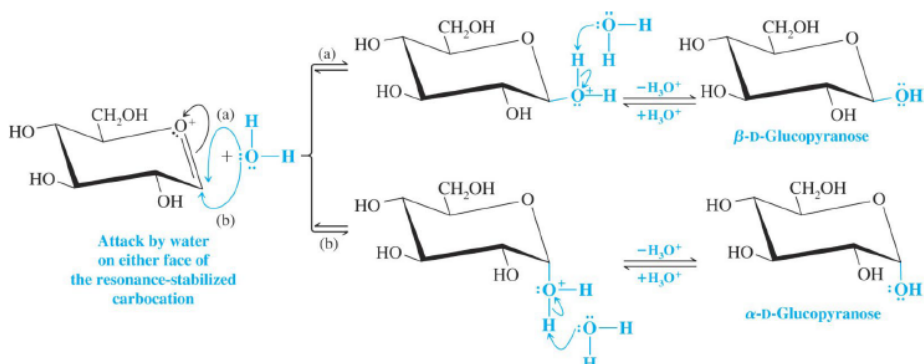


Рис. 24.16. Механизм гидролиза гликозидов.

Второй пример применения в химии гидролиза гликозидов – определение размера цикла. Мы знаем, что циклизация для альдогексоз может идти через гидроксильную группу при пятом или четвертом атоме углерода. Мы проводим избыточное метилирование диметилсульфатом или йодистым метилом, после чего помещаем все в водную соляную кислоту, гидролизу подвергается только ацетальный фрагмент. В итоге все гидроксильные группы будут прометилированы, кроме той, которая использовалась для замыкания цикла.

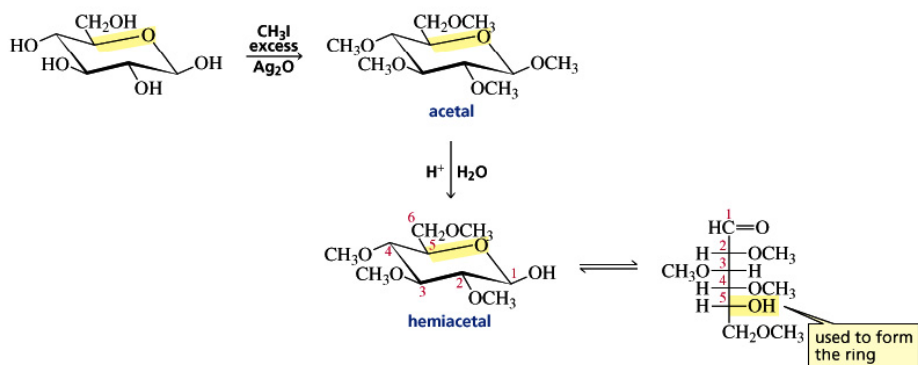


Рис. 24.17. Определение размера цикла.

Гидролиз используется также для поиска места сочленения в анализе олигосахаридов. Мы вновь проводим избыточное метилирование по всем фрагментам, кроме двух: того, который использовался для замыкания цикла, и того, который использовался для сочетания циклов друг с другом.

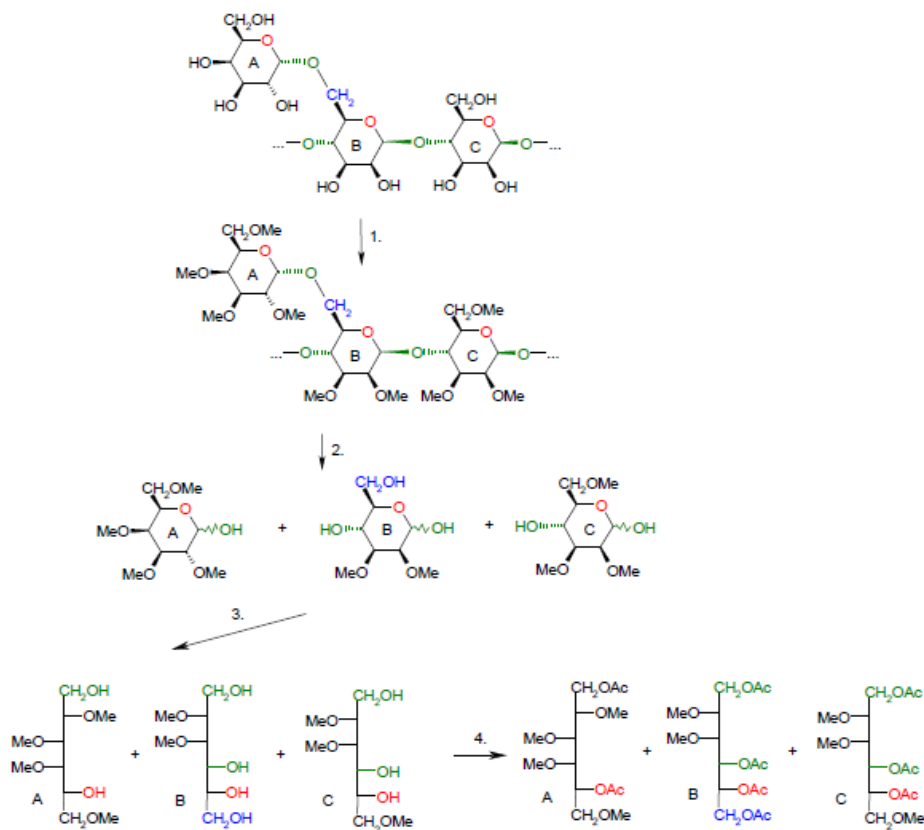


Рис. 24.18. Определение строения олигосахаридов.

Определение размера цикла мы можем проводить и периодатным способом. Там, где две гидроксильные группы находятся в цис-расположении, окисление протекает быстрее. Если три гидроксильные группы находятся в цис-расположении, то мы видим образование муравьиного фрагмента из среднего атома углерода, а крайние дают альдегиды. После кислого гидролиза гликозидного фрагмента мы получаем D-глицериновый альдегид и фрагмент глиоксаля. В случае пятичленного цикла будет образовываться формальдегид.

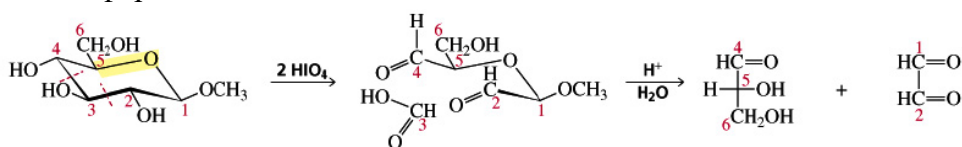


Рис. 24.19. Периодатный способ определения размера цикла.

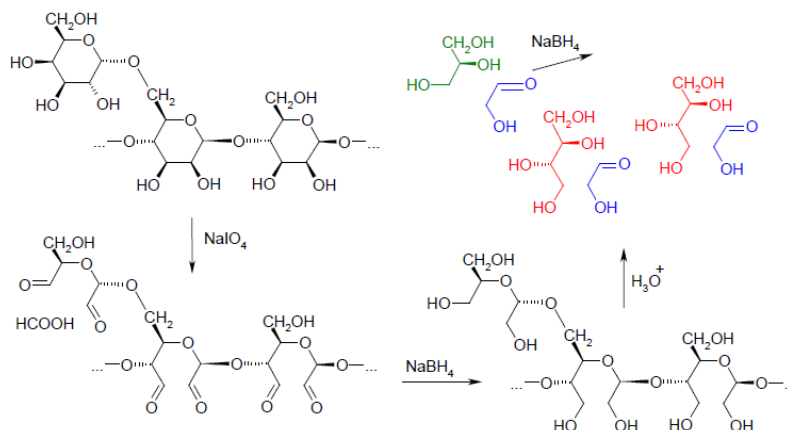


Рис. 24.20. Периодатный способ определения строения олигосахаридов.

O,S,N-гликозиды

Рассмотрим примеры синтеза некоторых гликозидов: салицин, агликоном которого является салициловый спирт; аденозин, агликоном является аденин. Салициловый спирт – это кислород содержащий гликозид, а аденин – азот содержащий гликозид. Стартовый материал для синтеза – глюкоза. OH-группа является плохой уходящей группой, надо заменить ее на хорошую, например, на бром. Первый шаг – неселективная этерификация всех пяти гидроксильных фрагментов. Затем, используя *HBr* в ледяной уксусной кислоте (т.е. безводной), мы гидролизуем только гликозидный фрагмент и вводим бром в виде агликона. Однако подобные бромиды не хранятся, их сразу же необходимо вводить в реакцию. Теперь мы призываем нуклеофил, кислород содержащий гликозид или азот содержащий.

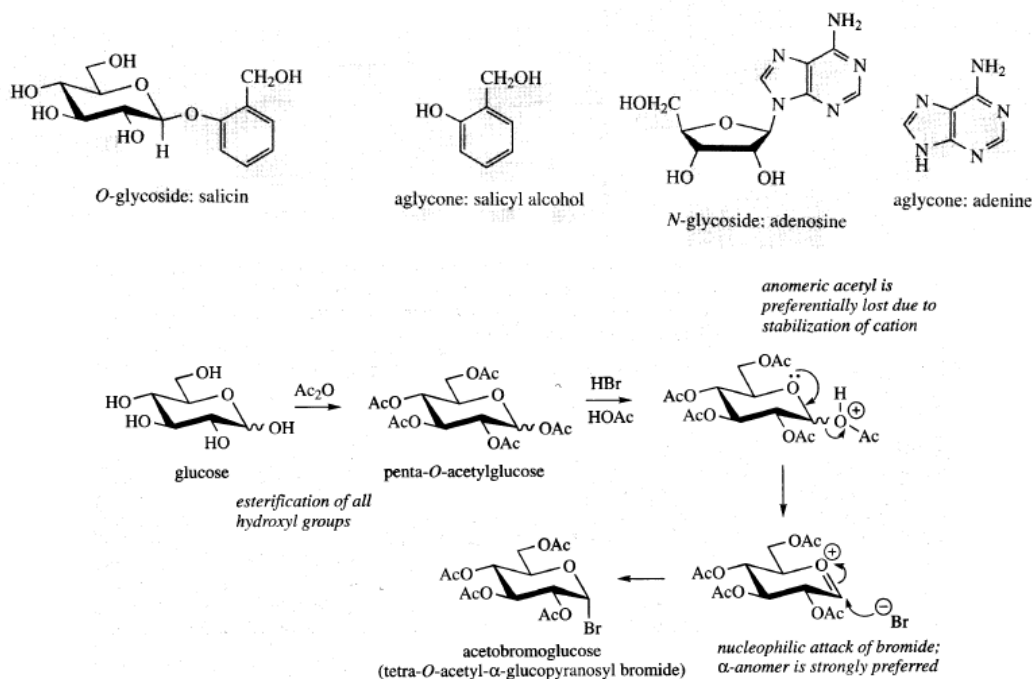


Рис. 24.21. O,N-гликозиды.

Приведем пример из жизни: когда у лося температура, он идет и грызет иву. В коре ивы содержится гликозид салицин. Когда лось наестся этой коры, подобный гликозид у него внутри гидролизуется и салициловый спирт выходит наружу, а салициловый спирт – известное противовоспалительное средство.

Как мы можем получить салицин в лабораторных условиях. Мы получили бромный фрагмент, где бром является уходящей группой, затем мы приводим к нему нуклеофил фенолятный кислород, который получается из салицилового спирта. Образуется связь CO, и далее идет щелочной гидролиз с образованием салицина.

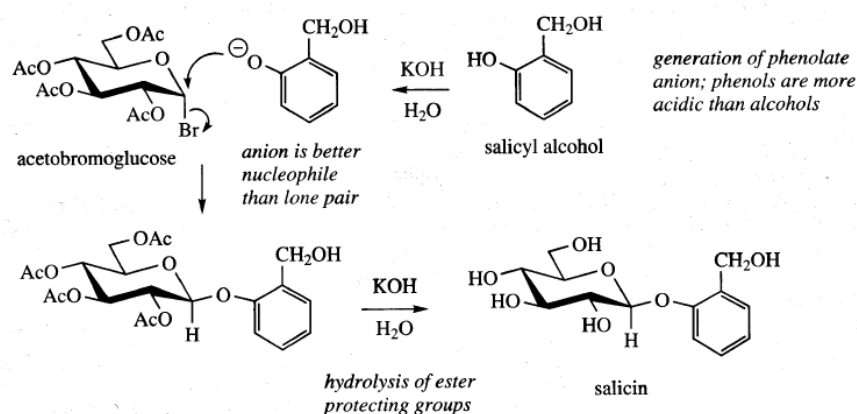


Рис. 24.22. Синтез салицина.

Аналогично можно получить и N-гликозиды, используя в качестве агликонов анионы азотистых оснований. N-гликозиды можно получить еще проще, взяв сахар рибозу, азотсодержащий нуклеофил и кислоту для активации гидроксильной группы. Поскольку здесь нет никаких соседних групп, которые могут содействовать в стереоселективности, получится смесь двух аномеров.

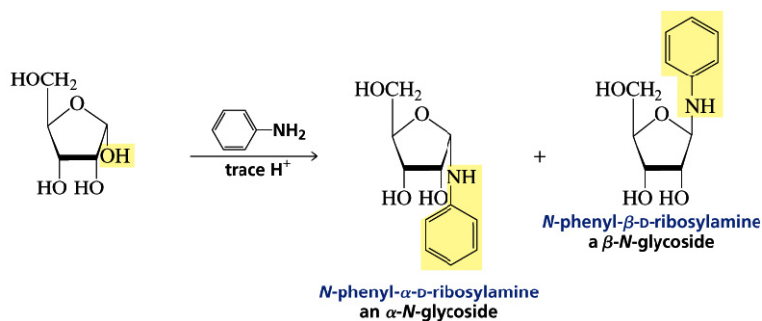


Рис. 24.23. Получение N-гликозидов.

На рис. 24.24 представлены возможные варианты реакций из исходного бромида.

- Мы можем брать различные серосодержащие, азотсодержащие нуклеофилы, вводить серный и азотный агликоны.
- Мы можем получать ортоэфиры, которые делают невозможной атаку нуклеофила с этой стороны.

- Использование в реакции другого сахара приводит к получению дисахаридов, которые являются частным случаем кислородсодержащих гликозидов.
- Реакция восстановления приводит к получению гликалей, так называемых, восстановленных сахаров.
- Радикальное восстановление ОН-группы в водород
- Радикальное присоединение по кратной связи

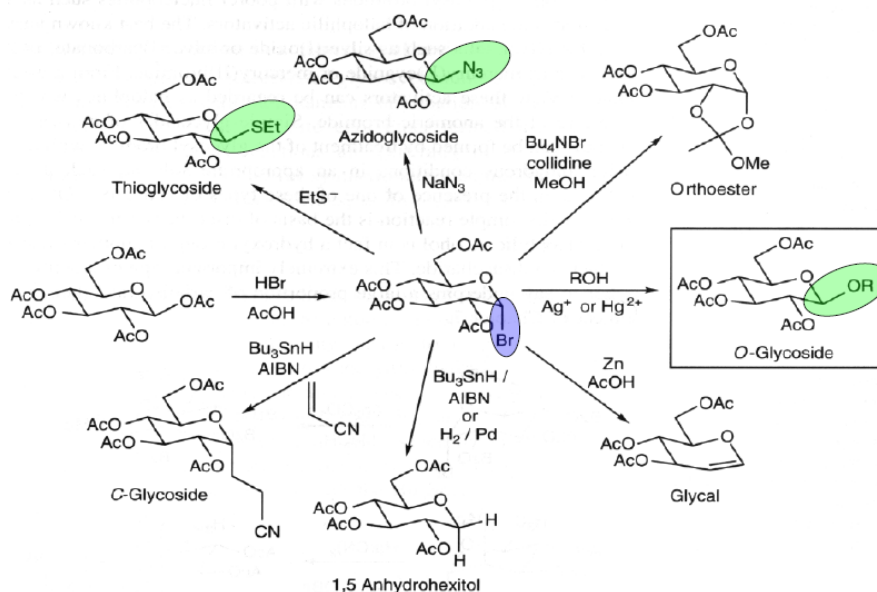


Рис. 24.24. Реакции гликозилбромидов.

Остановимся на реакции Кёнигса-Кнорра синтеза кислородсодержащих гликозидов. У нас есть наше бромпроизводное, теперь мы берем спирт в присутствии солей серебра или ртути, происходит нуклеофильное замещение с образованием связи С-О. Но мы берем не спирт, а сахар, который защищен по всем гидроксильным группам, кроме одной.

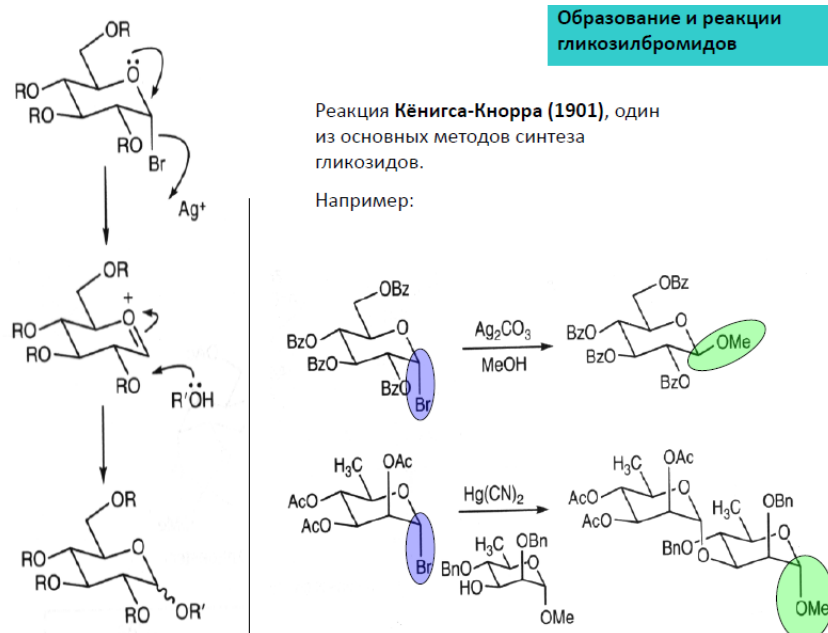


Рис. 24.25. Реакция Кёнигса-Кнорра.

Нам важно уметь защищать ненужные гидроксильные группы. Очень часто можно услышать фразу, что химия сахаров – это химия защитных групп.

Защитные группы

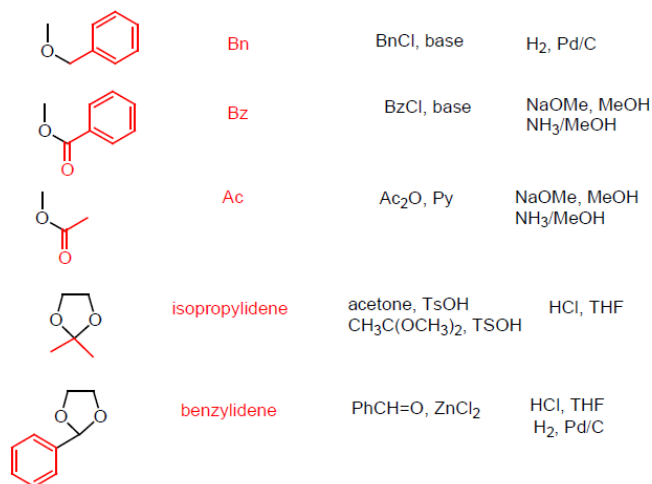


Рис. 24.26. Защитные группы.

- Одна из самых простых защит – это бензильная защита. Она вводится действием на спирт хлористого бензила в присутствии основания. Но помните, что любую защиту нужно не только поставить, но и удалить. Бензильная защита хороша тем, что она удаляется в чрезвычайно нейтральных условиях – гидрогенолиз.
- Бензоильная защита уже является сложноэфирной защитой. Вводится она точно так же, только используется уже бензоил хлорид или хлорангидрид бензойной кислоты. Для удаления используется алкоголь в метаноле, либо аммиак в метаноле.

- Родственной является ацетильная защита, которая водится в виде ангидрида с пиридином как основанием, либо с ацетатом натрия как основанием.
- Для установления изопропилиденовой защиты можно использовать ацетон с TsOH, либо диметильный ацеталь с TsOH. Разрушается данная защита газообразным хлороводородом в тетрагидрофуране.
- Бензилиденевая защита создается из бензальдегида и кислоты Льюиса. Разрушается данная защита либо газообразным хлороводородом в тетрагидрофуране, либо гидрогенолизом.

Давайте рассмотрим примеры использования защитных групп. Мы берем α -D-метилгликопиранозид и бромистым бензилом навешиваем защиту на все возможные положения, избирательности мы не видим. После гидролиза в кислой среде гидролизуется только гликозидный фрагмент. Далее мы можем с ним делать все, что хотим, например, вводить его в реакцию построения дисахарида. Остается только удалить все защитные группы гидрогенолизом.

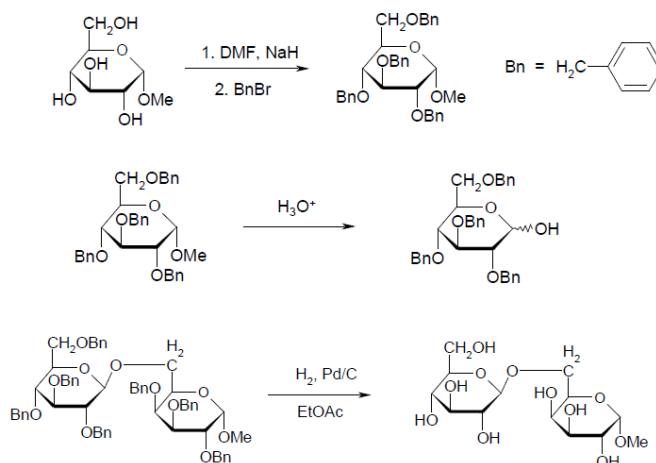


Рис. 24.27. Бензильная защита.

На рис. 24.28 приведен пример изопропилиденовой защиты на вицинальный диол, получается 1,3-диоксолановый цикл. Возьмем D-галактозу в пиранозной форме, она содержит два фрагмента вицинальных диолов, два эквивалента ацетона дадут нам соответствующий защищенный фрагмент. Теперь мы можем вводить наше соединение в реакции сочетания с другим сахаром, получения дисахаридов. Удаляется такая защита кислотой в воде.

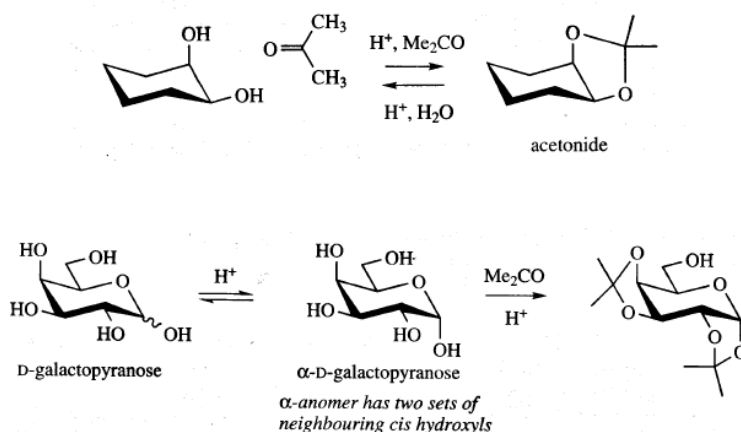


Рис. 24.28. Изопропилиденовая защита.

Первичная группа, как мы говорили, выделяется на фоне всех остальных своей доступностью. Поэтому если мы возьмем пространственно нагруженный алкилирующий реагент, например, тритилхлорид, то мы можем защитить исключительно первичную группу. Если мы рассматриваем фруктозу, которая является кетосахаром, она имеет два первичных гидроксила, и, используя двойной эквивалент тритилхлорида, мы можем защитить первичную группу как при первом атоме углерода, так и при шестом. Пока есть спрос на первичную гидроксильную группу, фруктоза перейдет в фуранозную форму. Аналогично, можем рассмотреть пример с рибозой.

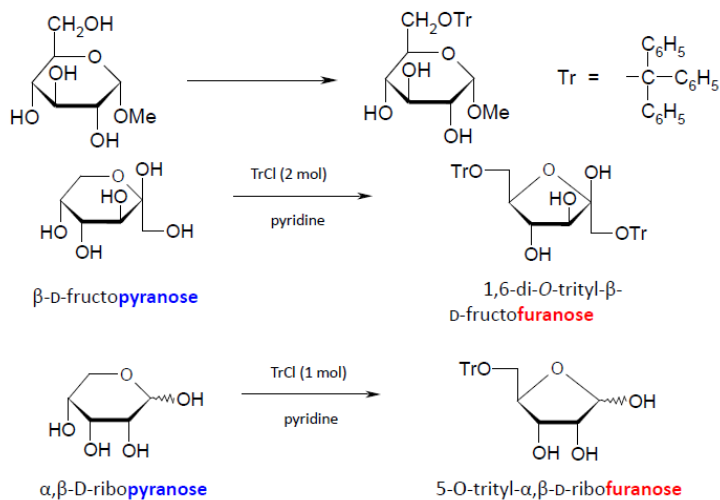


Рис. 24.29. Защита CH_2OH группы.

На рис. 24.30 представлены примеры удаления защитной группы: безводный HCl в абсолютном эфире и ридрогенолиз.

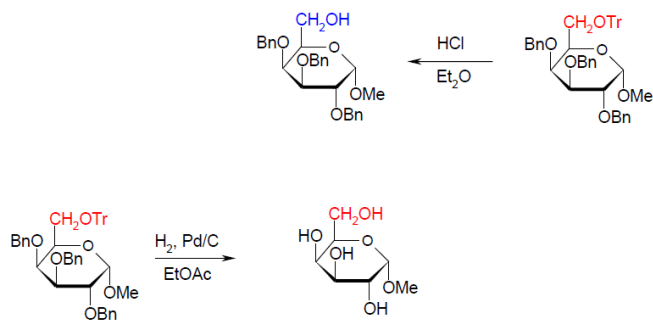


Рис. 24.30. Удаление защиты CH_2OH группы.

Мы с вами знаем универсальные защитные группы для гидроксильных фрагментов – кремниевые защитные группы. Они хороши тем, что, варьируя заместители при этом кремнии, мы можем добиться селективности на первичный атом углерода. TBDPS-Cl (TBDPS – третбутилдифенилсилил) – пространственно затрудненная группа, действует аналогично тритильной защите, то есть взаимодействует с пространственно доступным атомом углерода, несмотря на наличие остальных групп. Мы защищаем первичный гидроксил.

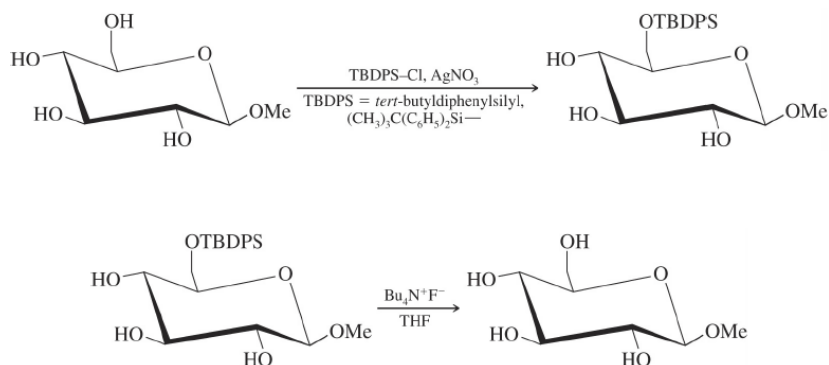


Рис. 24.31. Кремниевая защита.

Окисление углеводов

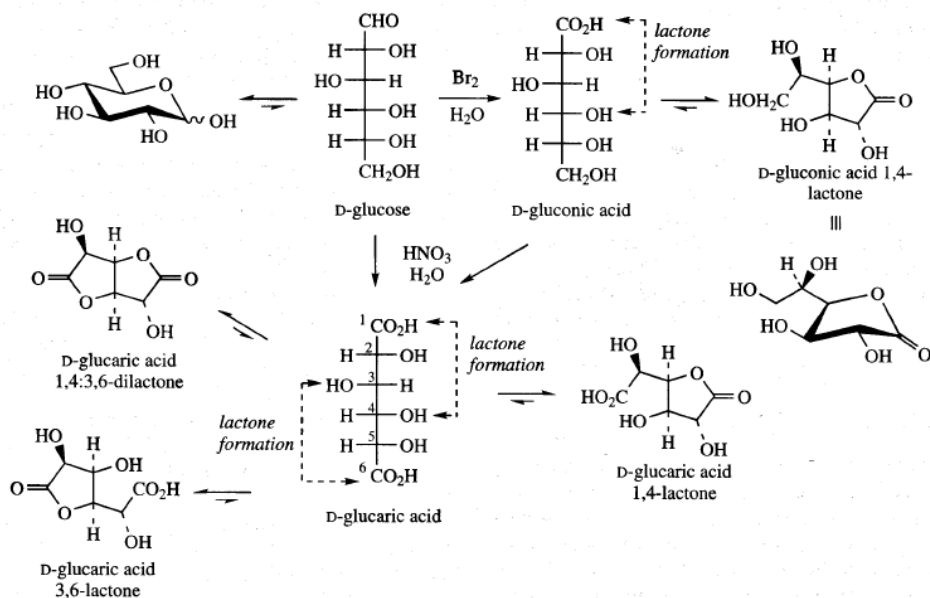


Рис. 24.32. Окисление углеводов.

Мы с вами уже разбирали, что такое уроновые, что такое аровые кислоты. Главная хитрость заключалась в том, как окислить первичный спиртовой фрагмент, не затрагивая альдегидный. Для примера возьмем галактозу, используя два фрагмента изопропилиденовой защиты, оставляем открытым только первичный гидроксил и окисляем его в карбоновую кислоту. После гидролиза в кислой среде, то есть после удаления наших защитных групп, мы получаем галактуроновую кислоту. Фрагмент такой галактуроновой кислоты мы можем наблюдать в пектине.

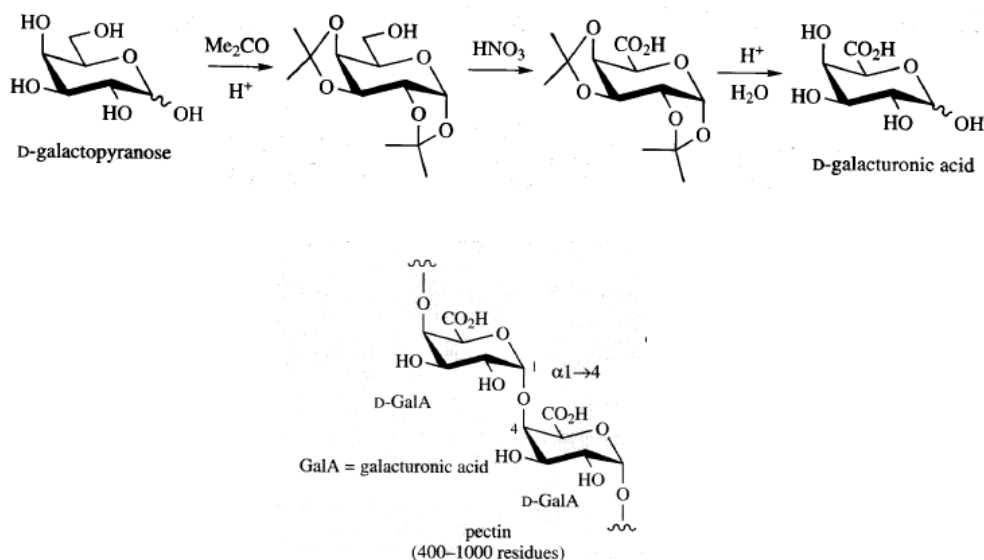


Рис. 24.33. Галактуроновая кислота.

Также окисление карбоновых кислот лежит в основе синтеза витамина С. В природном синтезе, конечно, никакие защитные группы не нужны, есть активные сайты фермента, которые прикрывают ненужные группы. NAD^+ окисляет первичный

гидроксил до карбоксильной группы, *NADH* восстанавливает альдегидный фрагмент до первичноспиртовой группы, далее у нас образуется внутримолекулярный лактон, затем происходит окисление второго положения в кетон и его енолизация в ендиол, который и является витамином С.

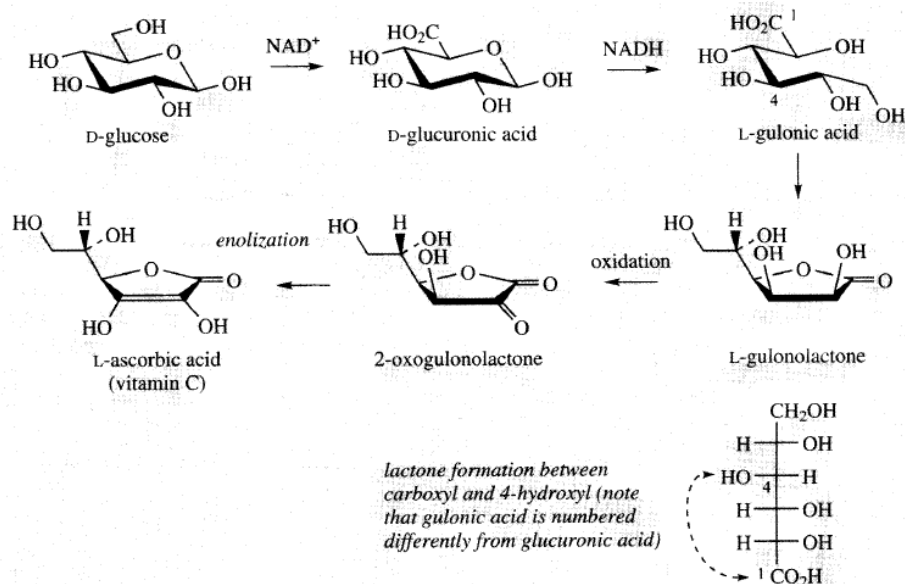


Рис. 24.34. Синтез витамина С в природе.

В лабораторных условиях глюкоза восстанавливается в сорбит, затем на помощь приходят микроорганизмы, которые ферментативно окисляют исключительно вторую гидроксильную группу. Используя изопропилиденовую защиту, мы защищаем все, что у нас осталось. Первичную гидроксильную группу окисляем гипохлоритом в кислоту, удаляем защитные группы и получаем лактон, который потом енолизуется.

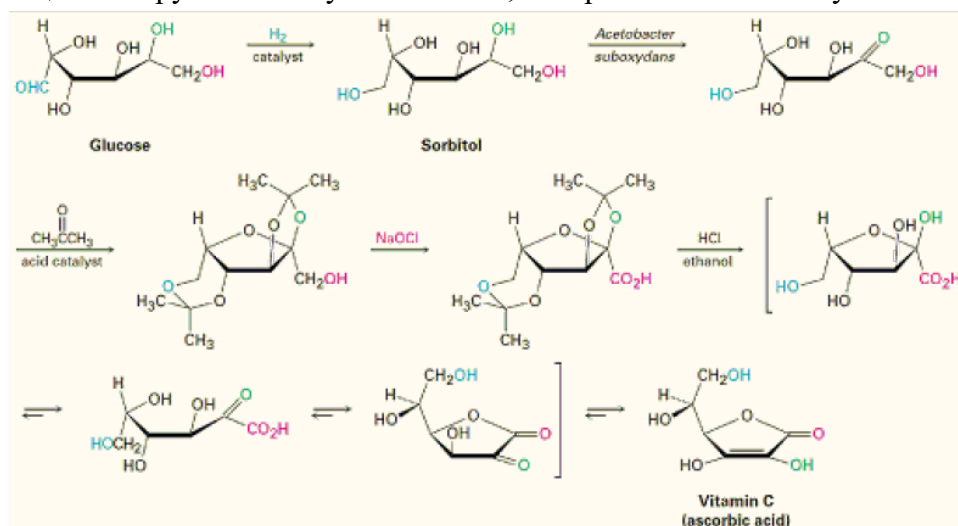


Рис. 24.35. Лабораторный синтез витамина С.

Аминосакхара

Рассмотрим получение аминосахаров в природе (рис. 24.36). Во-первых, нам нужно перевести второй атом в кетон, а затем провести восстановительное аминирование. Далее, проацелировав, получаем, например, глюкозамин.

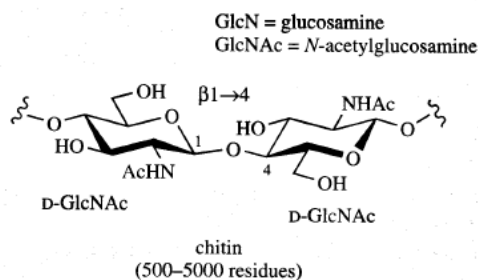
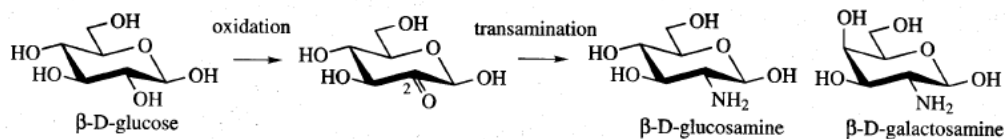


Рис. 24.36. Получение аминосахаров.

Аминосакхара участвуют в определении группы крови. Группа крови определяется олигосахаридной последовательностью. Тип 0 (1 группа) соответствует наличию фукозы и галактозы. Как только на галактозе появляется N-ацетил-D-галактозамин, мы получаем тип А (2 группа). Как только там оказывается просто галактоза, мы получаем тип В (3 группа). А если дополнительно присоединяется и галактоза, и галактозамин, мы получаем тип АВ (4 группа).

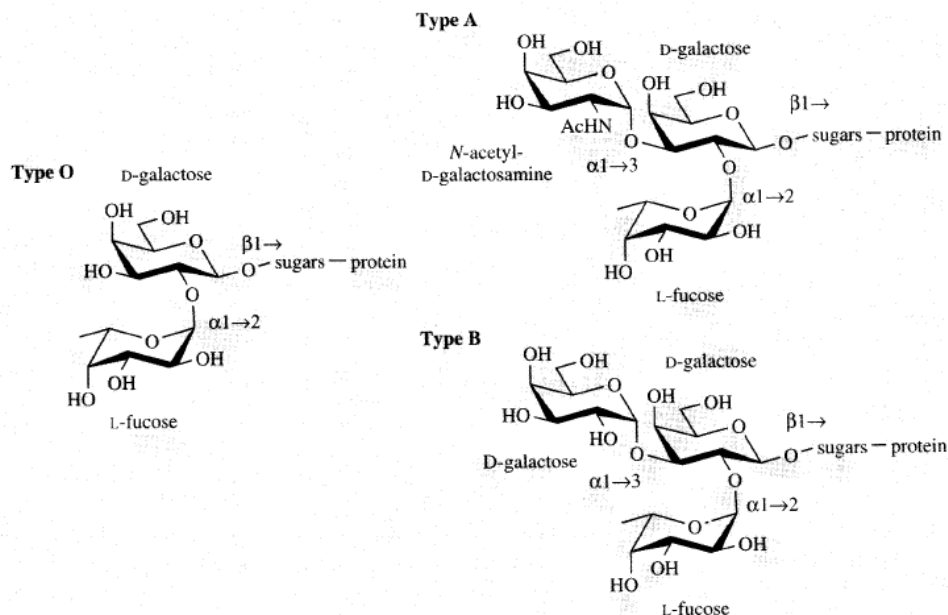


Рис. 24.37. Детерминанты группы крови.

Дисахариды (биозы)

Дисахариды в нашей жизни встречаются чаще, чем моносахариды. Посмотрим, как они получают (рис. 24.38). Мы уже знаем, что есть электрофильный центр, есть нуклеофильный центр, но для того, чтобы сочетание прошло правильно, все остальные нуклеофильные центры должны быть защищены (рис. 24.39). В результате сочетания образуется гликозидная связь.

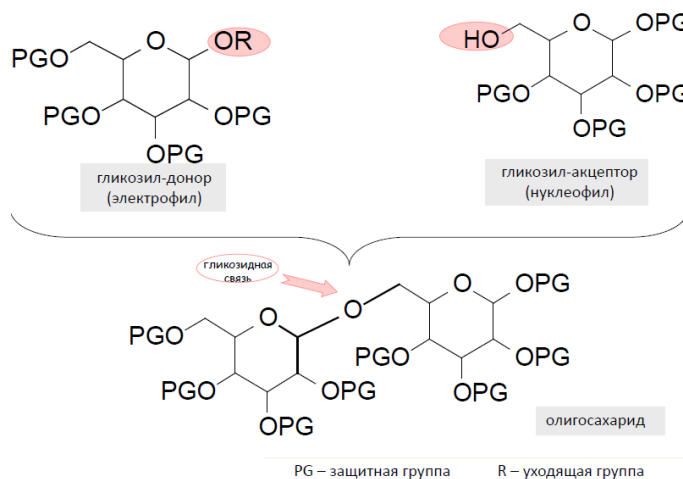


Рис. 24.38. Общая стратегия олигосахаридного синтеза.

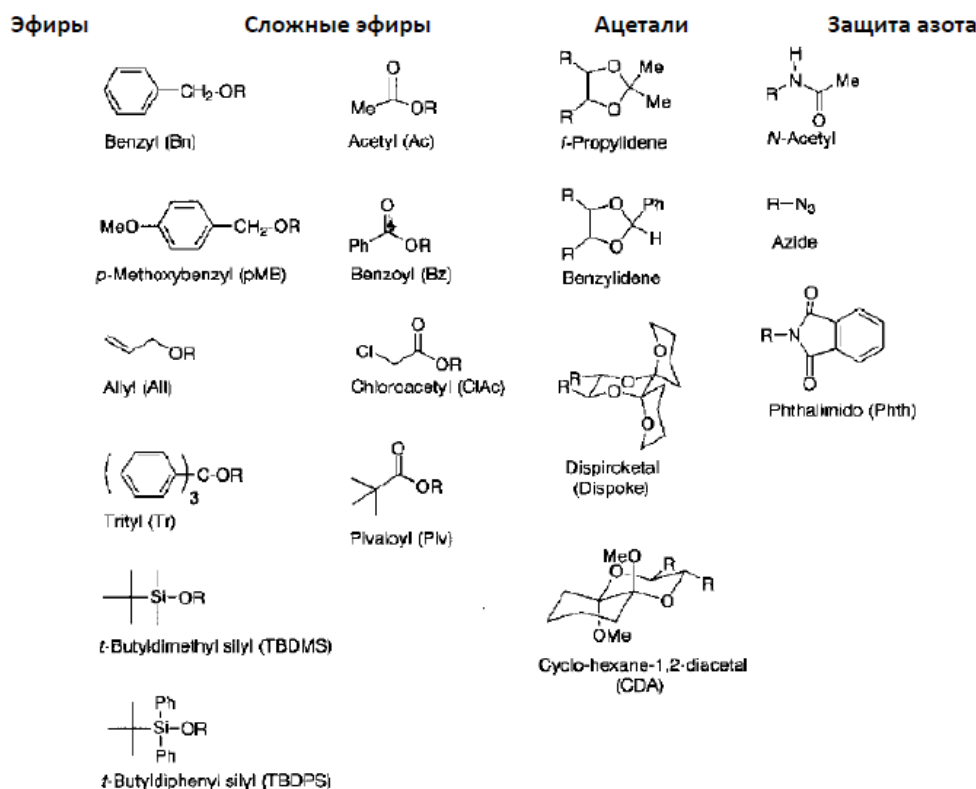


Рис. 24.39. Защитные группы.

Второе, что нам нужно – это активаторы гидроксильной группы (рис. 24.40). Конечно, проще всего использовать галогениды, но они жутко нестабильны. Можно

использовать ацетаты, сульфоксиды, фосфаты, еноляты. Но современные методы основаны на использовании тиогликозидов, которые в отличие от галогенидов хранятся очень долго, но их нужно дополнительно активировать.

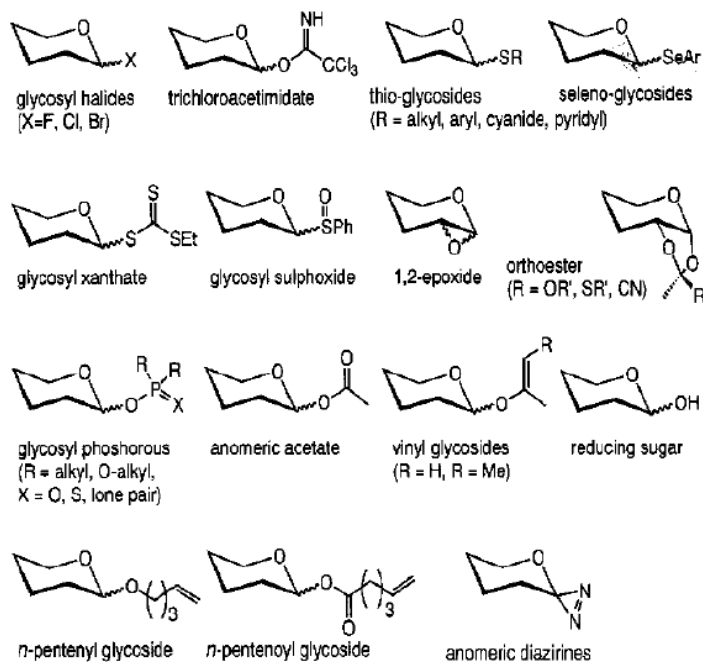


Рис. 24.40. Гликозил доноры.

Самый простой пример – реакция Кёнигса-Кнорра, но, конечно, серебро или ртуть в наших современных реалиях никто использовать не будет (рис. 24.41).

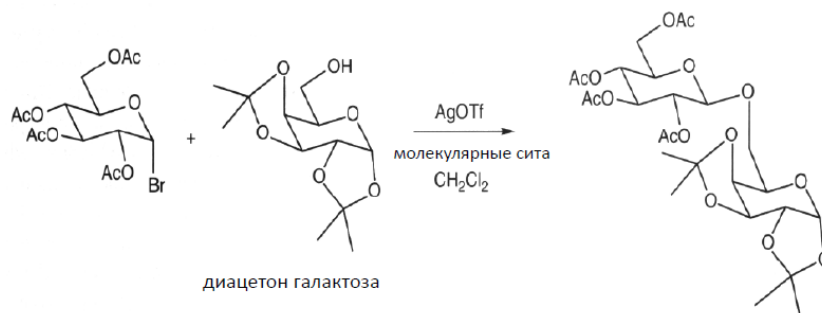
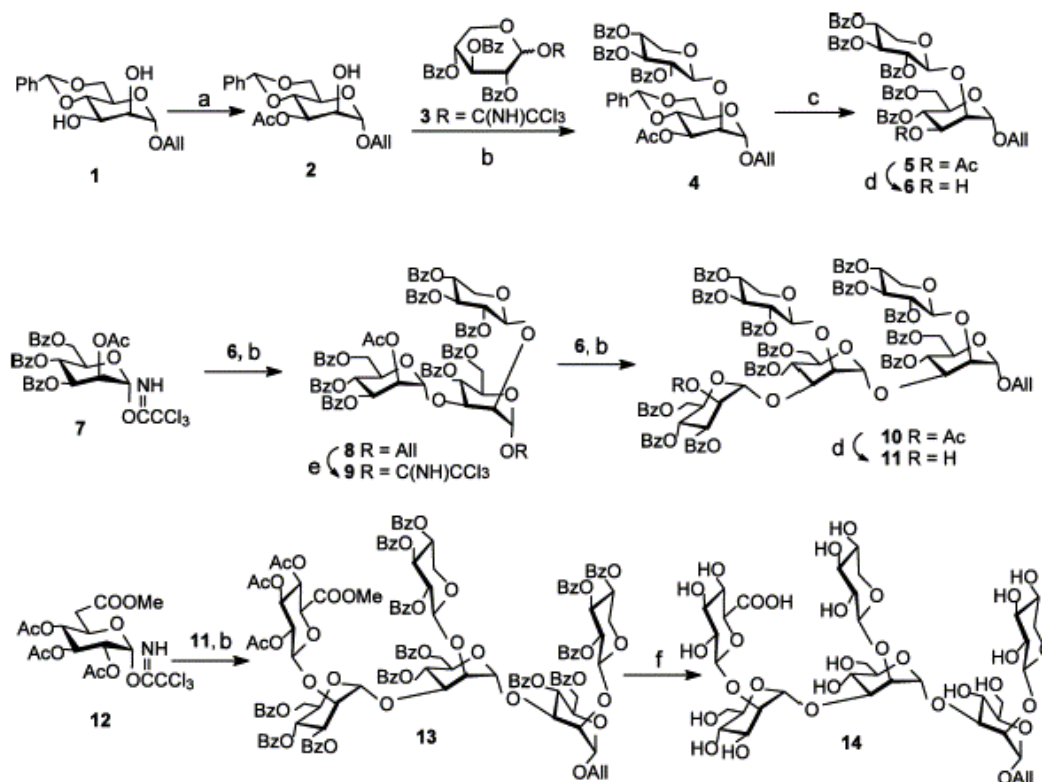


Рис. 24.41. Пример синтеза дисахаридов.



Scheme 1. (a) CH_3COCl , CH_2Cl_2 , Pyridine; (b) TMSOTf, CH_2Cl_2 , -10°C to room temperature (dry); (c) 90% TFA; then BzCl–Pyridine; (d) 2% $\text{CH}_3\text{COCl}-\text{CH}_2\text{OH}$, 0°C to room temperature; (e) PdCl₂, 90% acetic acid–NaOAc, room temperature, 12 h; then Cl_3CN , DBU, CH_2Cl_2 , 2 h; (f) saturated NH_3-MeOH , room temperature, 36 h; then H_2O , room temperature, 5 h.

Рис. 24.42. Жидкофазный синтез.

На рис. 24.42 приведен пример реального жидкофазного синтеза. Жидкофазный метод синтеза достаточно долгий, потому что каждая стадия требует выделения и очистки. Современные методы синтеза относятся больше к твердофазным. В этом случае мы берем полимер, который нерастворим в воде, и на этот полимер прикрепляем наш сахар. Представьте себе гибридную капельную воронку и фильтр Шотта, туда помещается смола, и через капельную воронку вы сначала проливаете один сахар, затем, не вытаскивая смолу, проливаете реагенты для селективного удаления защиты, потом через эту же капельную воронку проливаете второй сахар, и на этой смоле происходит сочетание. Аналогично на одной смоле мы наращиваем цепь до тех пор, пока не наступает стадия удаления со смолы. Данный метод хорош тем, что он менее трудоемкий и менее затратен по времени. Но если в растворе у нас все более или менее разбавлено, разведено на достаточно большое расстояние, и мы можем брать эквивалентное соотношение реагентов, здесь у нас все упаковано полимером, поэтому количества реагентов существенно более высокие.

В современном мире все делает машина, а не человек. В реактор в определенном порядке подключаются бутылки с реагентами, задается программа работы, и машина сама в нужное время подает нужное количество реагентов. Но опять же нужен синтезатор – тот, кто управляет машиной и следит, чтобы растворы не кончались. Есть более продвинутый способ One Pot (в одной колбе). Компьютер рассчитывает

сочетание защитных и уходящих групп для того, чтобы один из реагентов реагировал быстрее, чем другой, выстраивает эту цепочку, мы все загружаем в одну колбу, и одним махом получаем наш полимер, углеводы закрепляются в строго определенной последовательности.

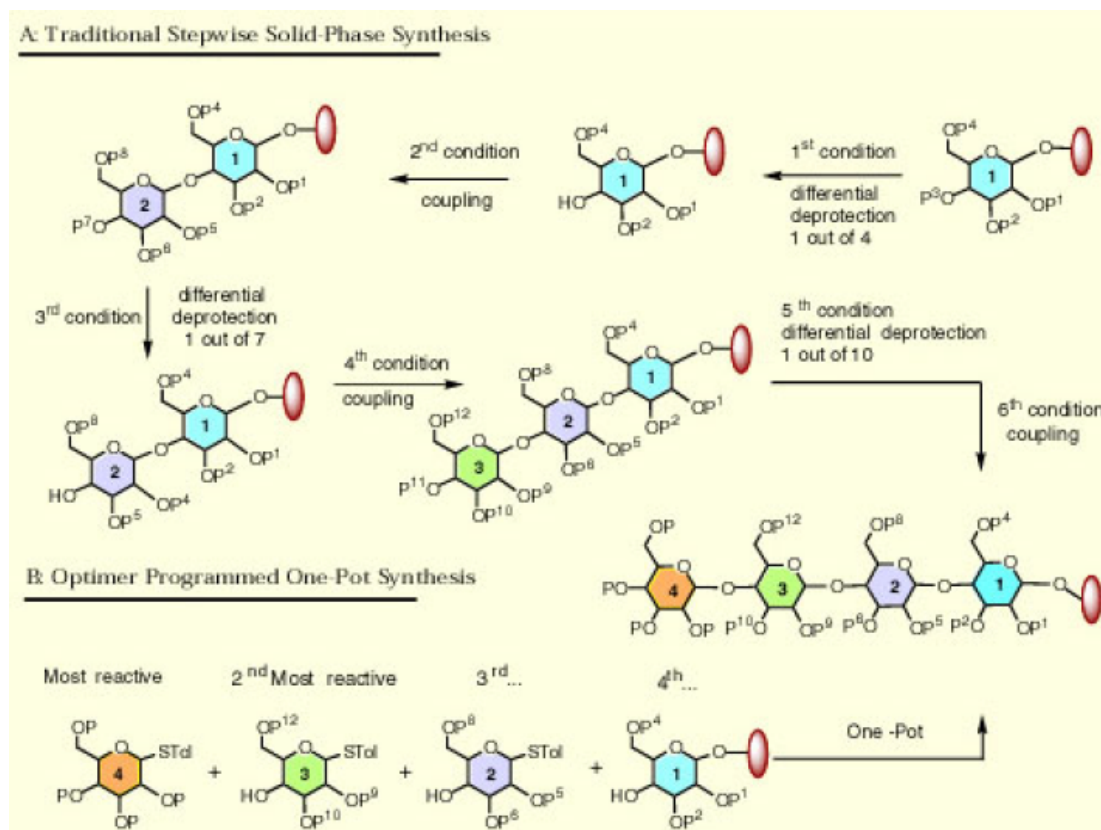


Рис. 24.43. Твердофазный синтез.

В природе же все намного проще, нужен просто фермент, который укрот ненужные гидроксильные группы, депротонирует нужную группу, и сочетание пройдет мягко, без лишних стадий. Есть два вида ферментов: гликозилтрансферазы – синтетические ферменты, которые образуют гликозидную связь, и гликозидалы – гидролизующие ферменты, которые разрывают гликозидную связь.

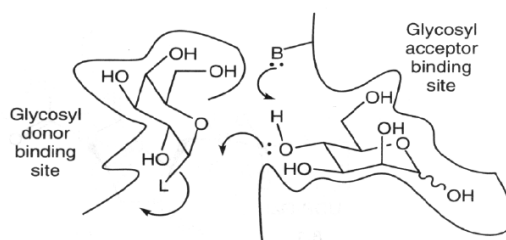


Рис. 24.44. Природный синтез.

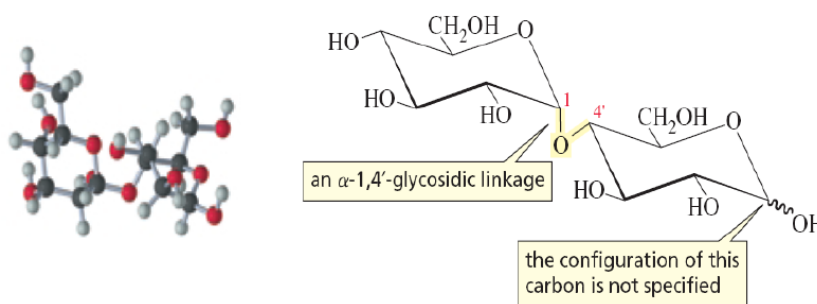
Рассмотрим самые известные дисахариды, которые мы должны с вами знать. Начнем с главного мужского (ячменное пиво) дисахариды – мальтозы. Мальтоза состоит из двух остатков глюкозы, причем один остаток связывается гликозидной связью, а

второй остаток – четвертой связью. Гликозидный гидроксил не затронут, соответственно, есть возможность перейти в линейную форму и образовать альдегидную группу, провзаимодействовав, например, с реактивом Толленса. Поэтому такой сахар мы называем восстанавливающим. Мальтоза содержится во всех солодовых растениях (рожь, пшеница, рис, ячмень).

Мальтоза – гидролиз крахмала амилазой (α -гликозидаза)

Дисахариды (биозы)

(восстанавливающий, редуцирующий)



мальтоза

α -D-Глюкопиранозил- β -D-глюкопираноза

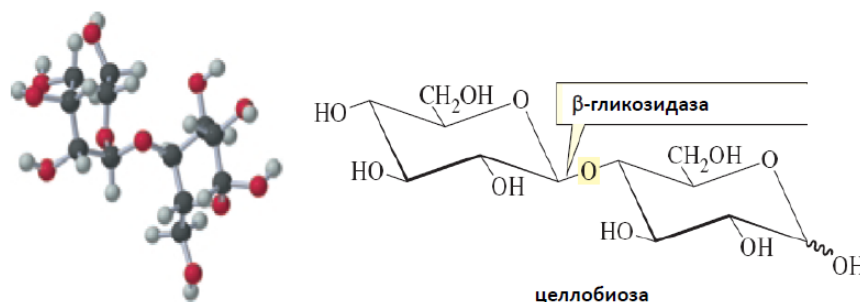
Рис. 24.45. Мальтоза.

Целлобиоза также включает в себя две глюкозы, но в отличие от мальтозы здесь у нас β -сахар. Целлобиоза является фрагментом гидролиза целлюлозы. Целлобиоза входит в состав березового сока.

Целлобиоза – гидролиз целлюлозы (β -гликозидаза)

Дисахариды (биозы)

(восстанавливающий, редуцирующий)



целлобиоза

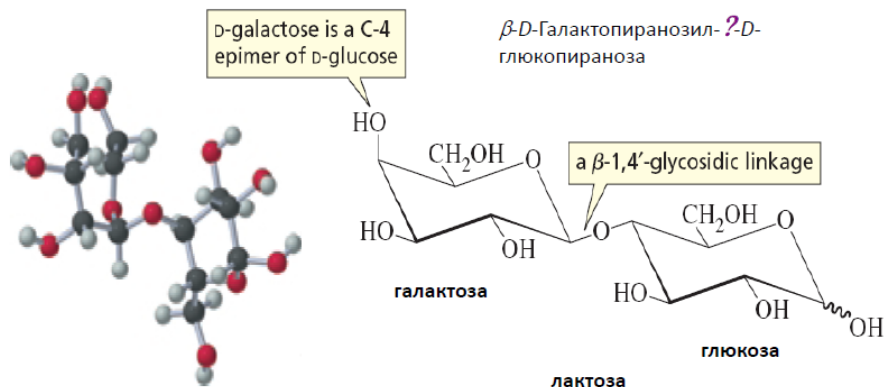
β -D-Глюкопиранозил- β -D-глюкопираноза

Рис. 24.46. Целлобиоза.

Лактоза – это галактоза, 1,4-связанная с глюкозой. Лактоза является одним из главных компонентов (до 15%) грудного молока.

Лактоза

(восстанавливающий, редуцирующий)



Заболевания – отсутствие лактазы - фермента, гидролизующего лактозу на глюкозу и галактозу (интолерантность);

Галактоземия – отсутствие ферментов, эпимеризующих галактозу в глюкозу

Рис. 24.47. Лактоза.

Человек устроен так, что он способен усваивать лишь один сахар – глюкозу. Если с усваиванием мальтозы у нас никаких проблем нет, то с усваиванием лактозы есть проблема. В человеке есть два фермента: первый фермент отвечает за то, чтобы разрезать наш олигосахарид на мономерные звенья, а второй – за преобразование галактозы в глюкозу. Сама лактоза и галактоза не усваиваются, они проваливаются в кишечник и там начинают подвергаться атаке различных микроорганизмов, то есть бродить. Например, новорожденные дети начинают вырабатывать эти два фермента не сразу, не с первых дней жизни, а где-то через месяц. Соответственно, в первый месяц маленькие дети часто просыпаются и кричат, потому что у них болит живот, так как молоко не усваивается. К почтенному возрасту эти ферменты также перестают вырабатываться, поэтому очень часто взрослые люди страдают теми же самыми проблемами, что и маленькие дети. Существует целые народности, у которых это национальная проблема – не усваиваемость цельного молока. У таких народов, как правило, нет культуры потребления цельного молока, потому что оно портится из-за жары.

Как можно доказать, что это действительно связь 4,1 – избыточное метилирование, гидролиз и наблюдение за гидроксильной группой негликозидного характера, которая не была затронута.

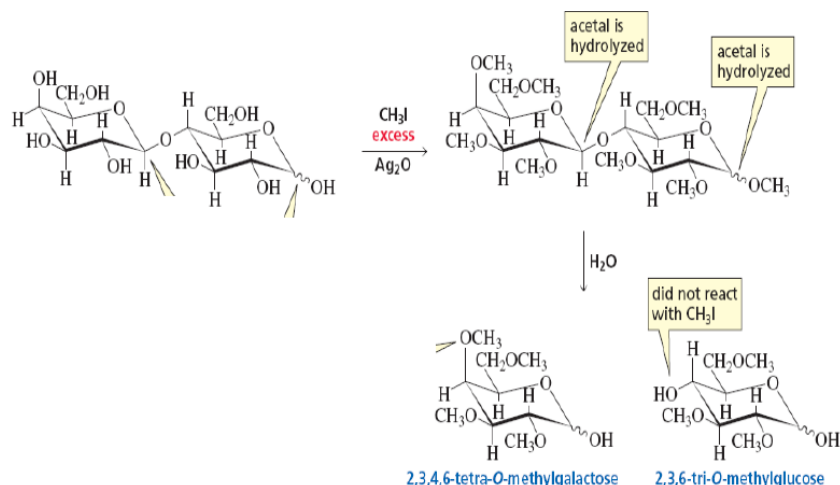


Рис. 24.48. Доказательство связи между моносахаридами в лактозе.

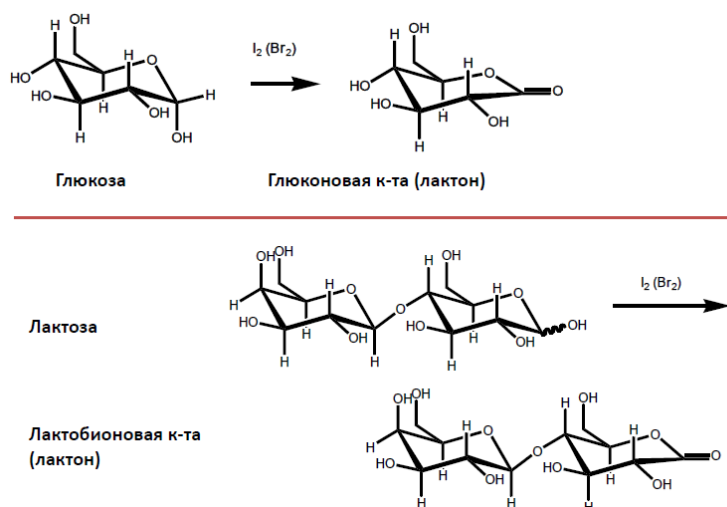


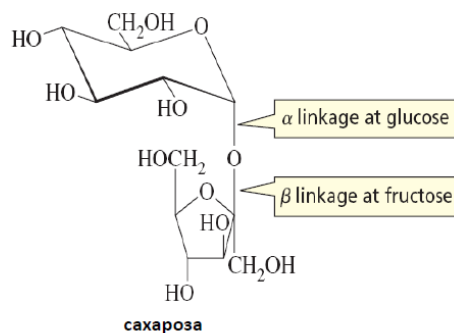
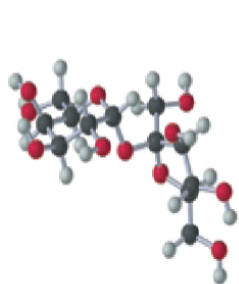
Рис. 24.49. Окисление в гликобионовые кислоты.

Сахароза получается из тростника или из белой сахарной свеклы. Изображается сахароза необычно – в два этажа, что с точки зрения правил рисования не всегда верно. Название сахарозы отличается суффиксом «зид», потому что для сочетания мы используем гликозидные гидроксилы от двух сахаров. В данном случае у нас нет возможности перейти к линейной форме и образовать альдегид, нет возможности вступить в реакцию окисления. Такие сахара на примере сахарозы мы будем называть невозстанавливающими.

Сахароза

Дисахариды (биозы)

(невосстанавливающий)



α -D-Глюкопиранозил- β -D-фруктофуранозид

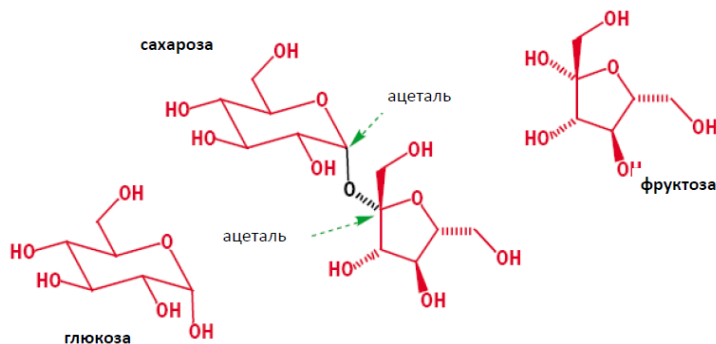


Рис. 24.50. Сахароза.

Олигосахариды

Целлюлоза – наверное, самый известный олигосахарид. Стопроцентным воплощением целлюлозы в хозяйстве является хлопок, вата. Целлюлоза состоит из β -глюкозных фрагментов, потому что водородными связями стабилизируется именно линейное строение.

Хитин – это гетерополисахар, в составе которого присутствует та же β -глюкоза, но гетеро, во втором положении мы видим ацетиламинный фрагмент.

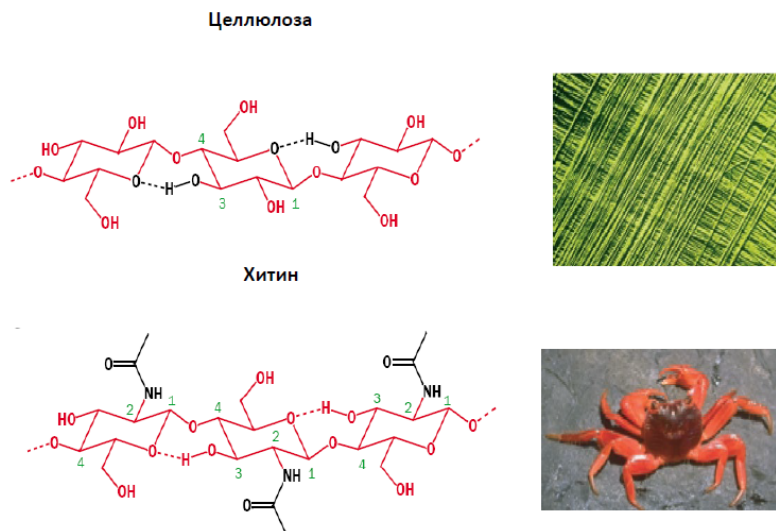


Рис. 24.51. Природные полисахариды.

Крахмал состоит из α -глюкоза, то есть гидроксильная группа смотрит вниз, в этом случае образование линейных длинных полимерных цепей невозможно. Возможны две разновидности: амилоза и амилопектин, содержащий фрагменты 6,1-связывания. Образование таких ступеней приводит к закручиванию в спирали, и диаметр этой спирали ровно такой, что в нее идеально входит молекула йода, образуются комплексы по типу гость-хозяин. У нас в практикуме есть такие йодокрахмальные бумажки – это проба на окислитель.

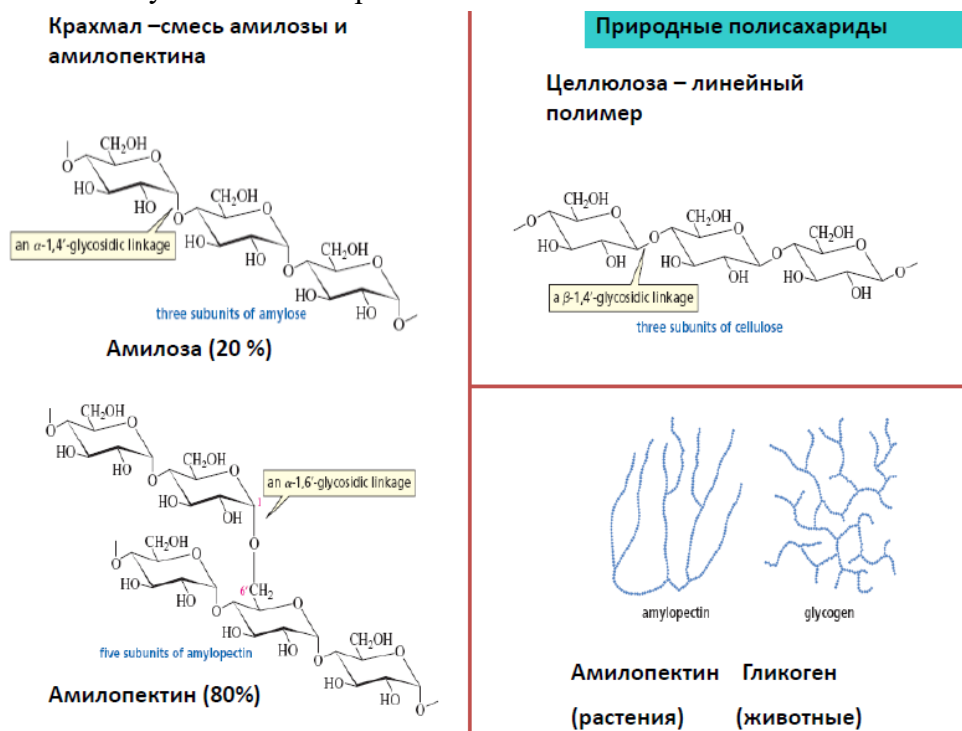


Рис. 24.52. Крахмал.



ХИМИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ