



ХИМИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЧАСТЬ 2

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
ВЫПУСКНИЦУ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА МГУ
ШАПОВАЛОВУ ТАТЬЯНУ ДМИТРИЕВНУ



Оглавление

Лекция 1. Ароматичность.....	8
История открытия бензола	8
Строение бензола. Номенклатура.....	8
Круг Фроста	9
Правило Хюккеля. Ароматичность, антиароматичность, неароматичность.....	9
Ароматические ионы. Разнообразие ароматических соединений.....	11
Теоретические и экспериментальные критерии ароматичности.....	15
Лекция 2. Электрофильное ароматическое замещение.....	18
Электрофильное замещение.....	18
Галогенирование	18
Нитрование	19
Сульфирование	20
Алкилирование по Фриделю-Крафтсу	21
Ацилирование.....	22
Формилирование	23
Эффект заместителей.....	25
Лекция 3. Нуклеофильное ароматическое замещение	28
Нуклеофильное ароматическое замещение. Отщепление-присоединение	28
Доказательства существования ариана.....	28
Региоселективность в реакции отщепления-присоединения.....	30
Механизм присоединения-отщепления. Комплекс Мейзенгеймера.....	32
Синтез АМФ. Реагент Сангера. Замещение "гидрид-иона"	35
Механизм с участием свободных радикалов.....	36
Викариозное замещение	36
Мономолекулярное замещение S_N1	37
Ион-радикальный механизм.....	38
Лекция 4. Нарушение ароматичности. Поликонденсированные ароматические соединения	39
Нарушение ароматичности, галогенирование, окисление.....	39
Восстановление по Бёрчу	41
Конденсированные ароматические углеводороды. Синтез нафталина	43
Нафталин: окисление, восстановление, электрофильное замещение	45
Синтез замещённых нафталинов, ориентация при замещении	45
Антрацен и фенантрен. Строение, синтез, химические свойства	46
Лекция 5. Ароматические и алифатические нитросоединения	49

Строение нитрогруппы. Получение ароматических нитросоединений.....	49
Восстановление ароматических нитросоединений.....	50
Реакция Зинина.....	53
Получение алифатических нитросоединений	54
Таутомерия, реакции енольной формы.....	56
Конденсация Анри	58
Присоединение по Михаэлю	58
Реакция Манниха.....	58
Лекция 6. Диазосоединения. Азиды. Получение аминов	59
Алифатические диазосоединения.....	59
Азиды, нитрены	60
Амины. Номенклатура, строение, физико-химические свойства.....	61
Основность аминов. Гетероциклические амины. Амины и амиды.....	62
Растворимость в воде, разделение энантиомеров	63
Получение первичных аминов	63
Получение вторичных и третичных аминов.....	66
Перегруппировки Гофмана, Курциуса и Шмидта. Реакция Риттера	67
Лекция 7. Химические свойства аминов. Часть 1	69
Основность, нуклеофильность и замещение	69
Диазотирование алифатических соединений и первичных аминов.....	69
Диазотирование ароматических аминов.....	70
Диазотирование вторичных и третичных аминов.....	72
Применение реакции диазотирования. Замена диазогруппы	72
Реакция Зандмейера, замена на йод	73
Замена на OH, на F, на H	74
Реакция Гомберга-Бахмана	76
Получение азосоединений, реакция азосочетания.....	76
Восстановление солей диазония	78
Применение реакций с алифатическими диазосоединениями	78
Лекция 8. Химические свойства аминов. Часть 2	79
Нуклеофильное замещение в солях диазония. Проба Хинсберга	79
Галогенирование, окисление, элиминирование по Гофману, по Коупу.....	80
Электрофильное замещение в ароматических аминах.....	82
Бензидиновая перегруппировка.....	83
Получение азо- и гидразосоединений	84
Защитные группы для аминов.....	85
Определение аминов по физико-химическим свойствам.....	88

Лекция 9. Фенолы	89
Номенклатура, строение, кислотность фенолов	89
Получение фенолов. Фенолы в природе	90
Синтез простых эфиров фенола	92
Реакционная способность фенолов как ароматических соединений	93
Нафтолы и нафтоламины. Катализатор Нойори	95
Хиноны	97
Лекция 10. Стереохимия циклоалканов.....	99
Строение и стабильность алициклических углеводородов.....	99
Основы конформационного анализа циклоалканов	100
Конформации циклогексана. Инверсия цикла	101
Конформации монозамещённых циклогексанов	103
Конформации дизамещённых циклогексанов	104
Влияние конформационного состояния на реакционную способность.....	106
Лекция 11. Синтез и химические свойства циклоалканов	110
Получение производных циклопропана и циклобутана.....	110
Химические свойства малых циклоалканов	113
Синтез углеводородов ряда циклопентана и циклогексана	114
Лекция 12. Гетероциклические соединения	117
Номенклатура	117
Химия насыщенных гетероциклов	117
Пятичленные ароматические гетероциклы. Методы синтеза.....	118
Химические свойства пиррола.....	120
Химические свойства тиофена.....	122
Химические свойства фурана.....	124
Металлоорганическая химия и гетероциклы.....	126
Лекция 13. Индол. Пиридин.....	128
Синтез индола.....	128
Химические свойства индола.....	131
Реакции электрофильного замещения.....	131
Восстановление индола	132
Пиридин, ароматичность	133
Методы синтеза пиридина.....	133
Лекция 14. Химические свойства пиридина. Хинолин	137
Основность и нуклеофильность пиридина	137
Электрофильное замещение.....	138

Нуклеофильное замещение. Реакция Чичибабина.....	139
Хинолин, изохинолин. Методы синтеза	142
Реакции электрофильного и нуклеофильного замещения	145
Реакции окисления и восстановления	147
Лекция 15. Гетероциклы с двумя гетероатомами	149
Номенклатура и методы синтеза пятичленных гетероциклов.....	149
Химические свойства пятичленных гетероциклов	150
Синтез виагры, ретросинтетический анализ.....	152
Пиримидины	154
Пурины	156
Синтез нуклеотидов и нуклеозидов.....	157
Лекция 16. Металлокомплексный катализ	159
Введение. Реактивы Гриньяра.....	159
18-ти электронное правило, стабильные координационные соединения.....	160
Оксо-синтез, гидроформилирование алкенов	163
Катализ координационными соединениями.....	163
Реакция Хека.....	164
Реакция Стилле.....	165
Реакция Судзуки.....	165
Реакция Соногаширы	166
Реакция Негиши	167
Сочетание по Хияма.....	167
Реакция Бухвальда-Хартвига. Метатезис олефинов	168
Лекция 17. Аминокислоты	169
Строение и классификация аминокислот	169
Кислотно-основные свойства аминокислот.....	170
Синтез аминокислот.....	171
Химические свойства аминокислот.....	175
Качественные реакции на аминокислоты	177
Лекция 18. Пептиды. Пептидный синтез	178
Пептиды: строение и медико-биологическое значение.....	178
Синтез пептидов	180
Защита NH ₂ -группы.....	180
Защита карбоксильной группы	183
Образование пептидной связи	184
Твердофазный метод синтеза.....	185
Установление аминокислотных последовательностей.....	186

Лекция 19. Ретросинтетический анализ	189
Основы ретросинтетического анализа	189
Синтоны и реагенты.....	191
Выбор разбиения	191
Мощные реакции. Стратегические связи.....	192
Взаимопревращения функциональных групп	194
Двухгрупповое разбиение	195
Ретросинтез пропранолола	196
Ретросинтез синфлумида	197
Ретросинтез докспикомина	198

Лекция 1. Ароматичность

История открытия бензола

- 1825 г. – выделен Фарадеем (С:Н соотношение 1:1). Он выделил «бикарбид водорода» (C_2H) из жидкости, используемой для уличного освещения, для изучения, почему при понижении температуры фонари в Лондоне светят хуже (оказалось, что бензол в таких условиях замерзал). Атомные массы элементов в то время ещё не были уточнены, считалось, что $[C=6, H=1]$, поэтому получилось соединение не CH , а C_2H
- 1833 г. – синтезирован Эилхардом Мичерлихом C_6H_6 по реакции Дюма (к этому времени Берцелиус уже уточнил атомные массы элементов)
- 1866 г. – Август Кекуле предложил формулу гексагонального 1,3,5-циклогексатриена
- С тех пор соединения с соотношением С:Н примерно 1:1 и обладающие ароматом стали называть ароматическими

Строение бензола. Номенклатура

Длительное время формула бензола оставалась предметом дискуссий (рис. 1.1). Разрешить этот вопрос позволил метод рентгеноструктурного анализа.

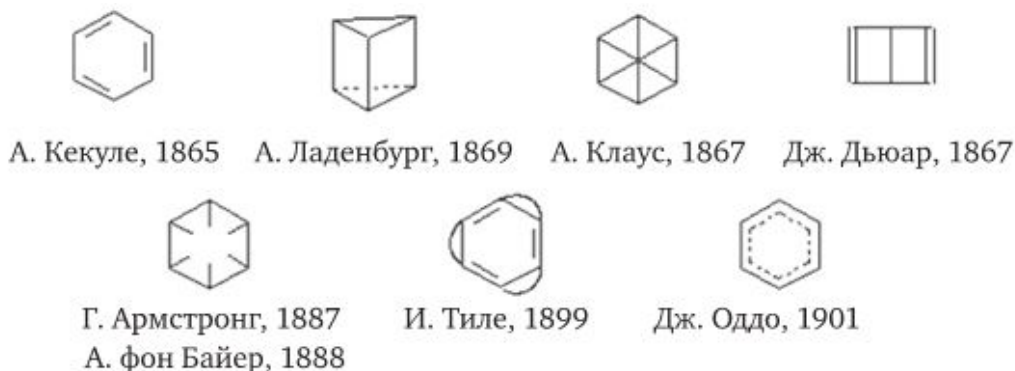


Рис. 1.1. Предполагаемые структурные формулы бензола.

Изначально данное вещество хотели назвать фенолом (от греч. *φeno* – несущий свет). В начале XIX века основным языком органической химии был немецкий, поэтому было предложено название бензин (от нем. *бенз* – масло). Но окончание –ин в то время имели только алкалоиды, а поэтому новое вещество назвали бензол. Такое название сейчас используется только в русском и немецком, в остальных языках данное вещество называется бензен. В названии радикала корень «фен» сохранился, его называют фенил.

На рис. 1.2 представлены тривиальные названия некоторых ароматических соединений:

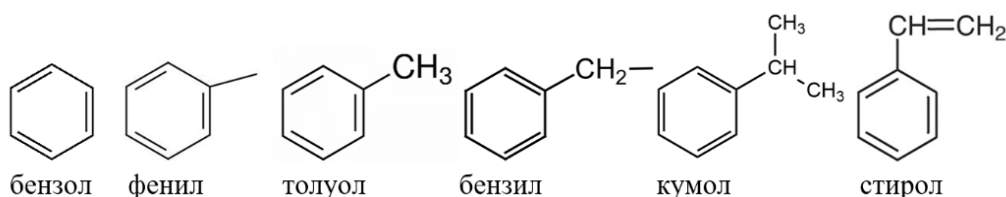


Рис. 1.2. Ароматические углеводороды.

По данным рентгеноструктурного анализа все связи в бензоле одинаковые: С-С 0,139 нм. Одинарная связь (0,154 нм), двойная связь (0,134 нм). Электронная плотность одинаковая, распределена равномерно по всему циклу. Плоская структура. Валентный угол 120° .

Круг Фроста

Круг Фроста – это графическое представление молекулярных орбиталей для плоских, сопряженных, моноциклических соединений. Чтобы его построить, нужно вписать в круг геометрическую фигуру (многоугольник) с тем же числом сторон, как и в цикле. Одна из вершин этого многоугольника должна быть внизу круга. Через центр круга проходит нулевой уровень энергии. Уровни энергии располагаются в местах соприкосновения цикла с кругом. Ниже горизонтальной плоскости (нулевого уровня энергии) – связывающие молекулярные орбитали (МО), над плоскостью – разрыхляющие МО. Сначала заполняются орбитали с низкой энергией, а потом с высокой.

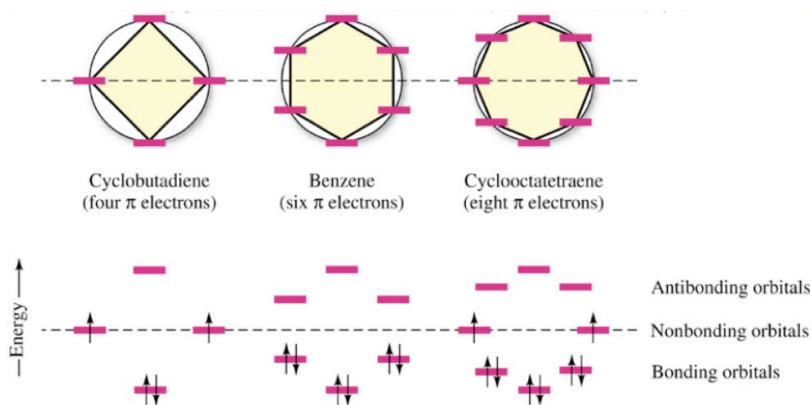


Рис. 1.3. Круги Фроста

Рассмотрим на примерах (рис. 1.3). У бензола все 6 электронов находятся на связывающих орбиталях, что говорит о низкой энергии. Циклобутadiен (как и циклооктатетраен) является бирадикалом, так как имеет два одиночных π -электрона.

Правило Хюккеля. Ароматичность, антиароматичность, неароматичность

Ароматичность – это особый тип сопряжения, характеризующийся особой стабилизацией делокализованных циклических π -систем.

Вещество можно назвать ароматическим, если оно:

1. **циклическое** (рис. 1.4)

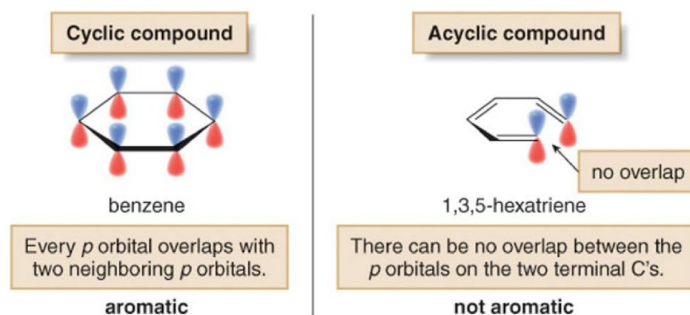


Рис. 1.4. Ароматическое (циклическое) и неароматическое (нециклическое) соединение

2. **плоское** (рис. 1.5)

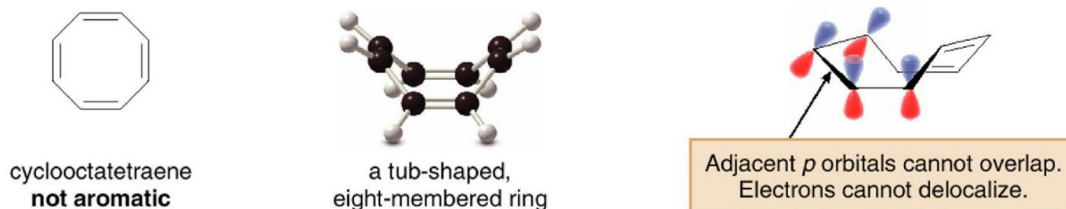


Рис. 1.5. Циклооктатетраен не плоский, иначе он бы стал антиароматическим

3. **сопряжённое** (то есть должна быть сопряжённая система π-электронов, а не кратные связи, рис. 1.6)

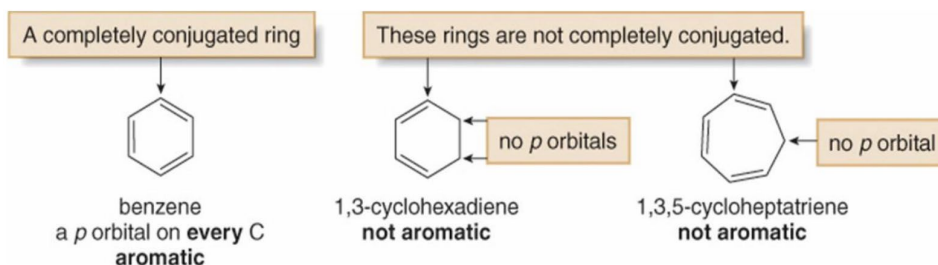


Рис. 1.6. Ароматическое (сопряжённое) и неароматическое (несопряжённое) соединение

4. число π-электронов $4n+2$, где n – натуральное число (рис. 1.7)

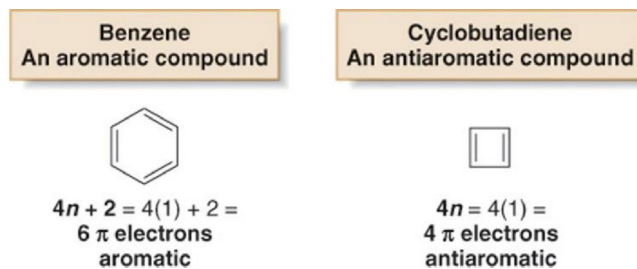


Рис. 1.7. Применение правила Хюккеля для определения ароматичности соединения

Если одно (или более) из этих условий не выполняется, то соединение называется неароматическим.

Ароматические соединения аномально устойчивы. Антиароматические соединения (например, циклобутadiен), напротив, крайне неустойчивы и стараются избавиться от антиароматичности. Именно поэтому циклооктатетраен не плоский, иначе он бы стал антиароматическим. Критерии антиароматичности аналогичны критериям ароматичности, рассмотренным выше, однако число π -электронов должно равняться $4n$.

Ароматические ионы. Разнообразие ароматических соединений

Ароматическими, неароматическими и антиароматическими могут быть не только нейтральные молекулы, но и заряженные частицы: катионы, анионы, радикалы и т.д. (рис. 1.8)

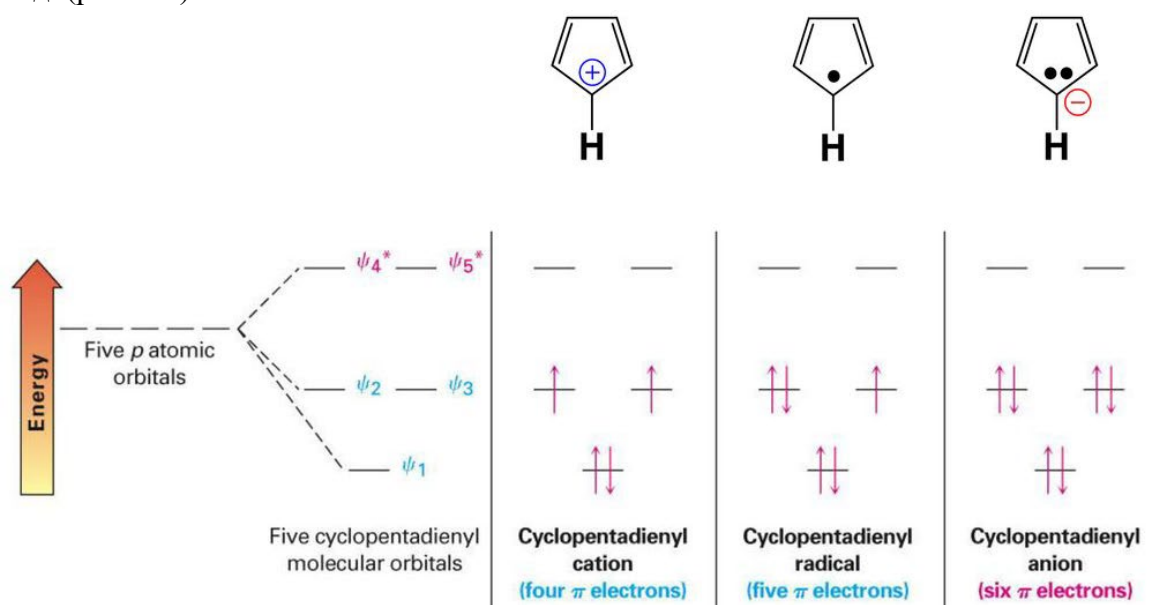


Рис. 1.8. Ароматичность заряженных частиц

Рассмотрим катион и анион циклопентадиена (рис. 1.9).

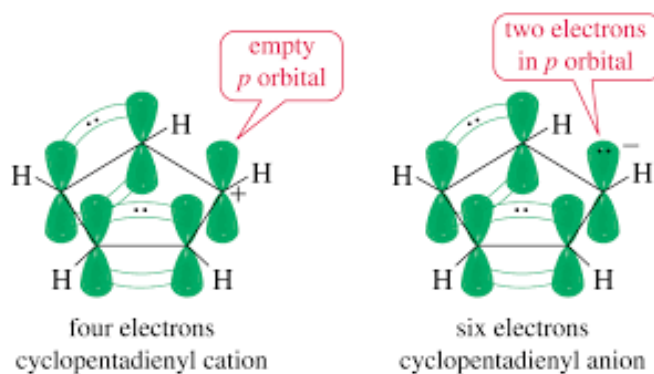


Рис. 1.9. Ароматические ионы

В катионе есть 4 π -электрона, одна МО пустая. Это соединение циклическое, плоское (так как все карбокатионы плоские), сопряжённое (так как есть пустая орбиталь), число электронов соответствует формуле $4n$, следовательно, это вещество антиароматическое. Если на пустую МО заселить пару электронов, то получится анион. Это соединение также циклическое, плоское, сопряжённое, но число электронов (6) соответствует формуле $4n+2$. Значит такой анион будет ароматическим и, следовательно, стабильным.

Аналогичные рассуждения применимы к циклопептатриену. Он неароматический, так как в молекуле отсутствует замкнутая система сопряженных π -связей (рис. 1.6, справа). Однако, в его катионе сопряжение возможно, число электронов (6) соответствует формуле $4n+2$. Значит он будет ароматическим и стабильным.

Рассмотрим один из способов получения ароматических катионов. Циклопропенил катион (рис. 1.10) плоский (так как треугольник), система замкнутая, сопряжение есть (так как пустая π -орбиталь), число π -электронов соответствует формуле $4n+2$ (при $n=0$: $4*0+2=2$), следовательно, соединение ароматическое. Это значит, что оно стабильное и получается достаточно легко при взаимодействии соответствующего хлорида с кислотой Льюиса. Необходимо подбирать кислоту так, чтобы получившийся анион был нуклеофильным и не стремился образовать химическую связь с нуклеофильным катионом.

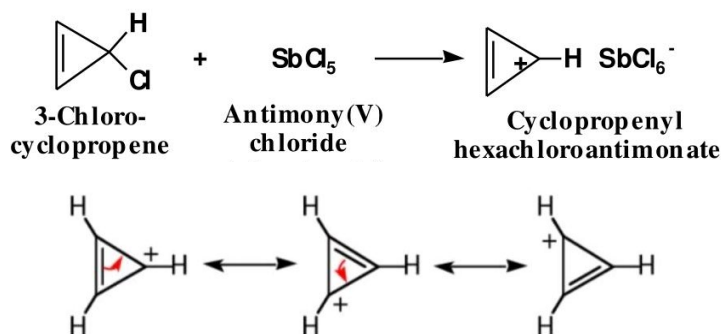


Рис. 1.10. Получение циклопропенил-катиона

Циклопентадиен и его радикал неароматический, катион антиароматический, а анион ароматический. Самый простой способ получить карбанион – подействовать основанием. Но в данном случае атом углерода находится в sp^3 гибридном состоянии, его pK_a около 50, то есть кислоты хуже даже придумать нельзя.

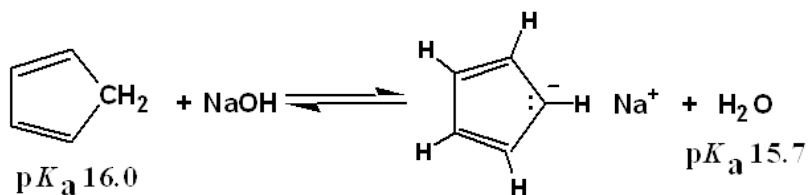


Рис. 1.11. Получение циклопентадиенил-аниона

В ароматическом циклопентадиенил-анионе электронная плотность распределена равномерно, значит его образование должно быть выгодно (рис. 1.11). В нём все 6 электронов находятся на связывающих орбиталях, что обеспечивает повышенную устойчивость.

Для получения циклогептатриенил-катиона нужно пробромировать циклогептатриен. Получается очень стабильный катион за счёт образования ароматической системы.

Также бывают ароматические соединения с большим размером цикла. [10]-аннулен не плоский, а в остальном правило Хюккеля выполняется, число электронов соответствует формуле $4n+2$ (10 π -электронов). Следовательно, это неароматическое соединение. Также ведёт себя и неароматический [14]-аннулен, но он уже более плоский. Ароматичность начинается с [18]-аннулен – здесь все атомы углерода лежат в одной плоскости, есть единая циклическая сопряжённая система π -электронов.

Из нафталина с 10-ю атомами углерода можно получить ароматическое соединение. В ходе реакции (рис. 1.12) разрывается связь C-C для того, чтобы соединение стало ароматическим, введение «мостика» $-\text{CH}_2-$ делает молекулу плоской. Мостиковый 1,6-метано[10]-аннулен был получен Фогелем с помощью следующей последовательности превращений:

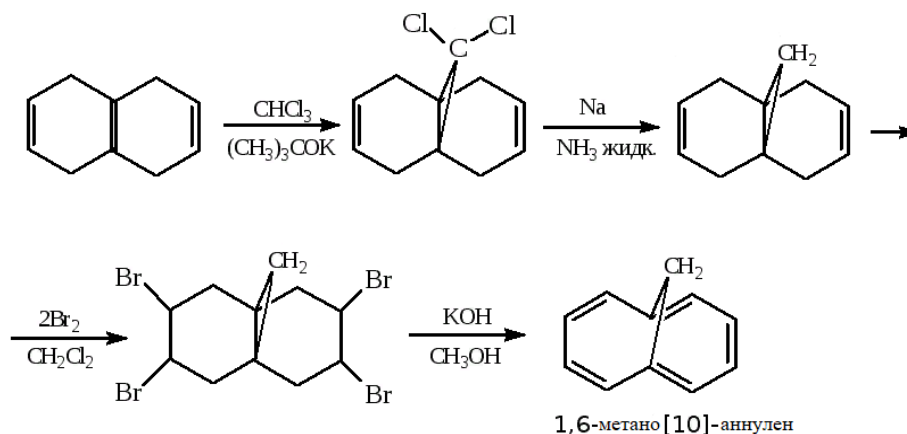


Рис. 1.12. Получение 1,6-метано[10]-аннулена

Ароматическими могут быть и гетероциклические соединения. Ароматическая система пиридина включает 6 π -электронов и подобна ароматической системе бензола. В состав пиридина входит атом азота, который сам по себе несёт пару π -электронов. Но по своей геометрии эта пара π -электронов ортогональна главному 6 π -электронному кольцу, поэтому она в сопряжении не участвует в силу своей пространственной ориентации. Эта неподелённая электронная пара будет проявлять основные и нуклеофильные свойства. Пиримидин – шестичленный ароматический гетероцикл с двумя атомами азота, он устроен аналогичным образом (рис. 1.13).

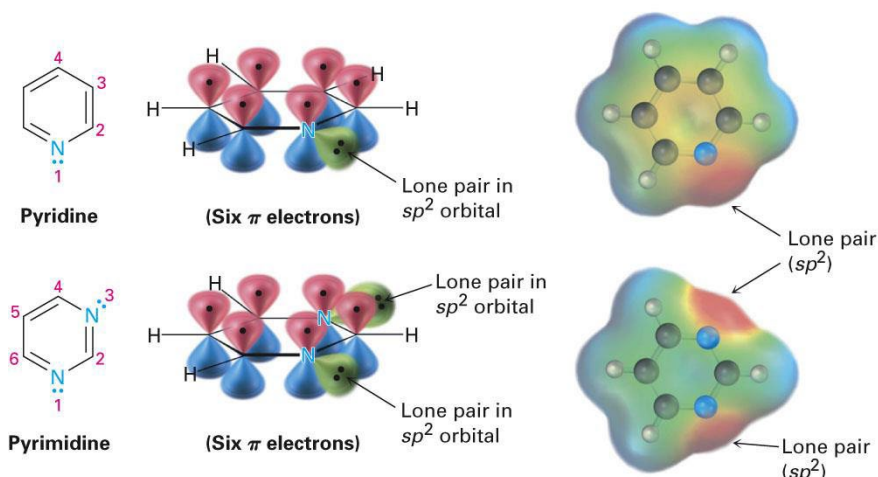


Рис. 1.13. Структура пиридина и пиримидина

Пиррол – пятичленный ароматический гетероцикл с одним атомом азота (рис. 1.14). Ароматическая система пиррола включает 6 π -электронов: 4 от двойных связей и 2 от азота. Неподелённая электронная пара от атома азота ведёт себя как в анионе циклопентадиена. В отличие от пиридина, пиррол не будет проявлять основных и нуклеофильных свойств.

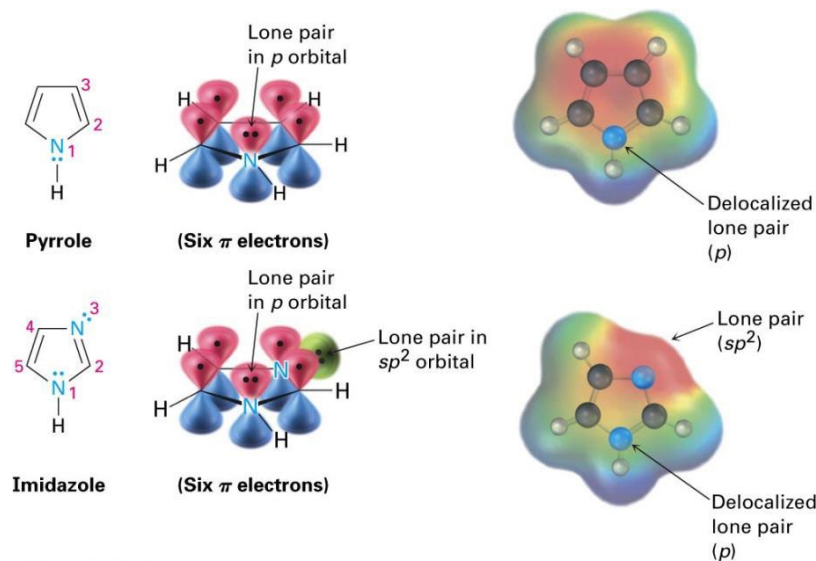


Рис. 1.14. Структура пиррола и имидазола

Имидазол – пятичленный ароматический гетероцикл с двумя атомами азота. Ароматическая система имидазола включает 6 π -электронов. При этом один из атомов азота (пиридиновый) подаёт в ароматическую систему один π -электрон, а другой атом азота (пиррольный) – неподделённую пару электронов.

Гистамин (рис. 1.15) также имеет пиррольный (N1) и пиридиновый (N2) атом азота.

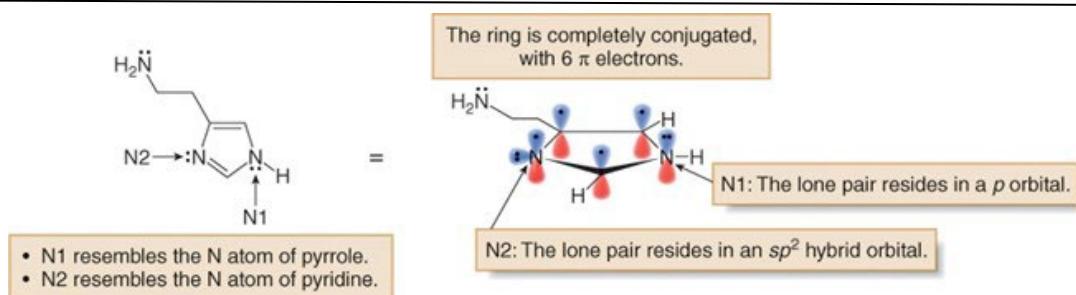


Рис. 1.15. Структура гистамина

Конденсированные гетероциклические системы – это два цикла, которые имеют одну общую связь (т. е. 2 общих атома). Они тоже бывают ароматическими, например, нафталин, антрацен, бензапирен, коронен. Рассмотрим на примере нафталина. Формально правило Хюккеля к нему применить нельзя, так как оно было сформулировано для моноциклических систем. Но несмотря на то, что это конденсированная система, число π -электронов (10) соответствует формуле $4n+2$.

Гетероциклические ароматические соединения, такие как хинолин, изохинолин, пурины, индолы, будут рассмотрены в данном курсе позже.

Теоретические и экспериментальные критерии ароматичности

Существуют теоретические (например, круг Фроста) и экспериментальные критерии ароматичности. Рассмотрим основные экспериментальные критерии:

1. Термодинамический (энергетический) критерий.

Рассмотрим эндотермические реакции гидрирования трёх родственных структур: циклогексена, циклогексадиена и бензола (рис. 1.16).

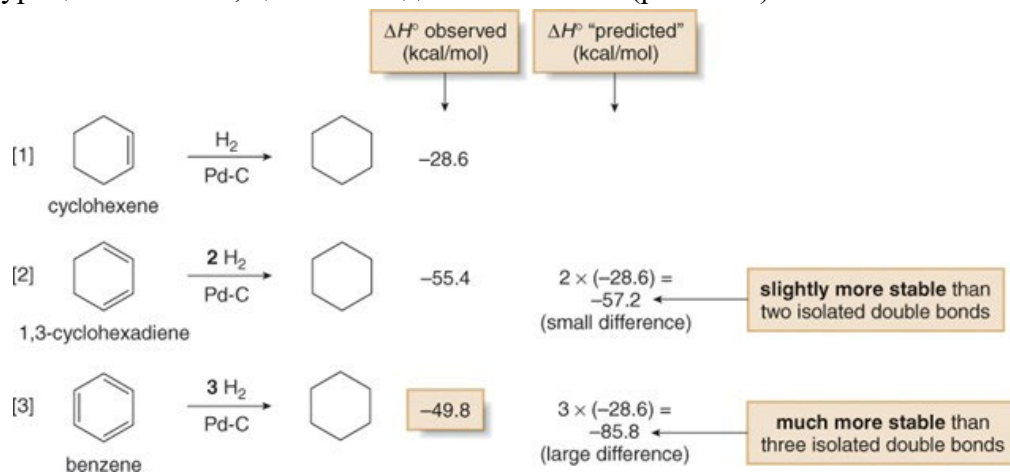


Рис. 1.16. Реакции гидрирования циклогексена, циклогексадиена и бензола

При гидрировании двойной связи в циклогексене выделяется 28,6 ккал/моль. При гидрировании циклогексадиена по идее должно быть в два раза больше, а по факту мы имеем 55,4 ккал/моль, а не 57,2. Эта небольшая разница – это энергия делокализации в сопряжённых диенах. При гидрировании бензола мы ожидаем

получить 85,8 ккал/моль, но по факту имеем только 49,8. Разница уже значительная – 36 ккал/моль (рис. 1.17). Это и есть энергия резонанса, значит система ароматическая.

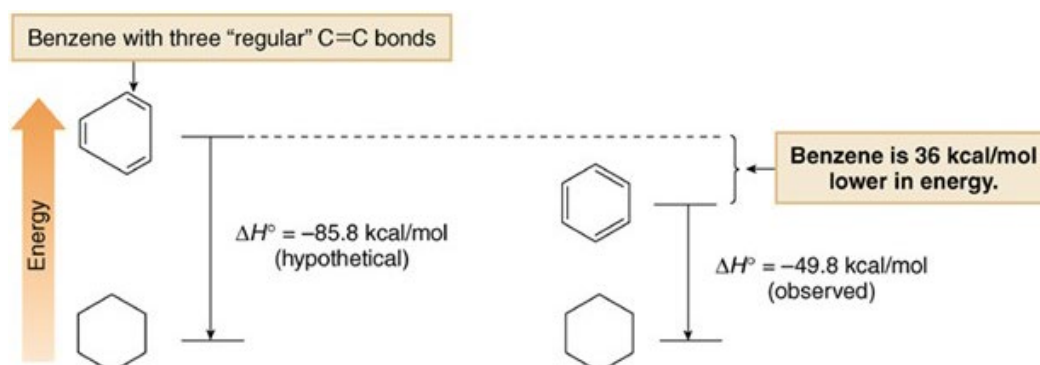


Рис. 1.17. Разница гипотетической и реальной энергии гидратации бензола

2. Структурный критерий.

Ароматические соединения отличаются особой геометрией молекулы. Для них характерна тенденция к расположению всех атомов ароматического цикла в одной плоскости и выравнивание длин связей в цикле. Полная эквивалентность длин связей наблюдается в бензоле. Для всех остальных соединений углерод-углеродные связи могут слегка различаться по длине. Тем не менее, в неароматических соединениях наблюдается чередование двойных и одинарных связей, а в ароматических соединениях все связи примерно одинаковой длины. Оценить данные характеристики можно экспериментально с помощью метода рентгеноструктурного анализа.

3. Магнитный критерий.

При облучении внешним магнитным полем из-за «бублика» π -электронов возникает **кольцевой ток** (рис. 1.18). Он приводит к тому, что внешние протоны ароматического кольца дезэкранируются, и их сигналы в спектрах ядерного магнитного резонанса смещаются в область более слабого поля. Таким образом, протоны ароматической системы лежат в области слабого поля: от 6,5 до 8 м.д. в зависимости от заместителя, который присутствует в бензольном кольце. Донорные заместители смещают в сильное поле, а акцепторные – в слабое.

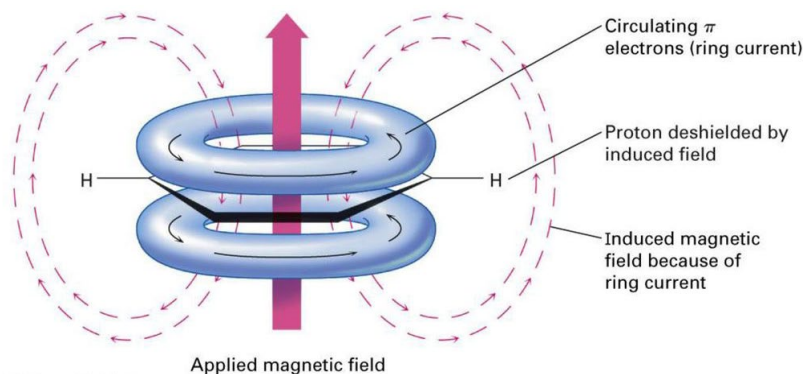


Рис. 1.18. Кольцевой ток

В ИК спектре ароматические соединения практически не видно, так что ИК спектроскопия не является в данном случае доказательным экспериментальным методом.

Бензильный катион очень стабильный, поэтому в масс-спектрах алкилбензолов появляется интенсивный (часто максимальный) пик (m/z 91) – это и есть ароматический бензильный катион, который изомеризуется в тропилий-катион $[C_7H_7]^+$ (рис. 1.19).

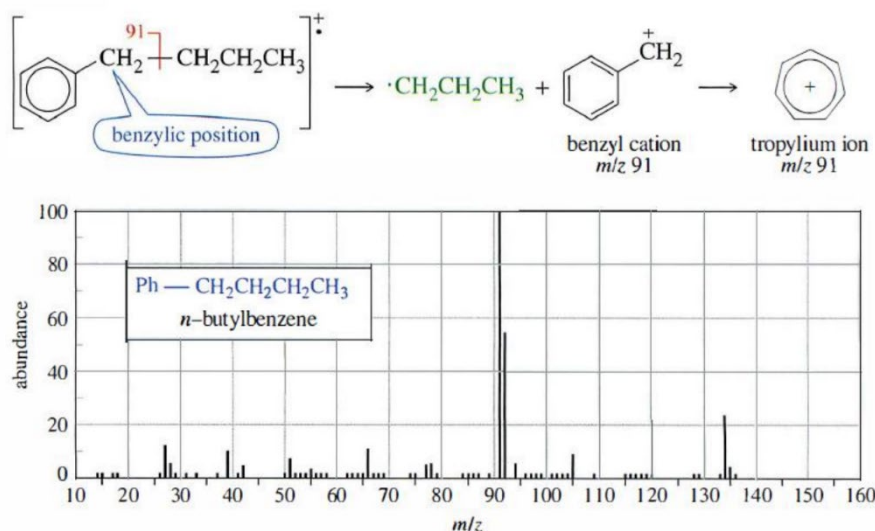


Рис. 1.19. Масс-спектрометрия

Стоит помнить, что ароматичность относительна. Так, например, нафталин, который мы считаем ароматическим, вступает в реакцию Дильса-Альдера, но только одной своей частью, чтобы сохранить в своём составе ароматический фрагмент (рис. 1.20).

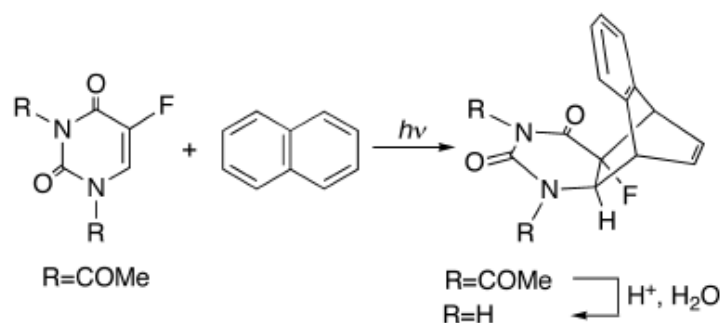


Рис. 1.20. Нафталин в реакции Дильса-Альдера

Кислота Льюиса – это не катализатор, а сореагент. Её роль состоит в поляризации молекулы галогена: неподелённая электронная пара перемещается на свободную орбиталь (рис. 2.4).

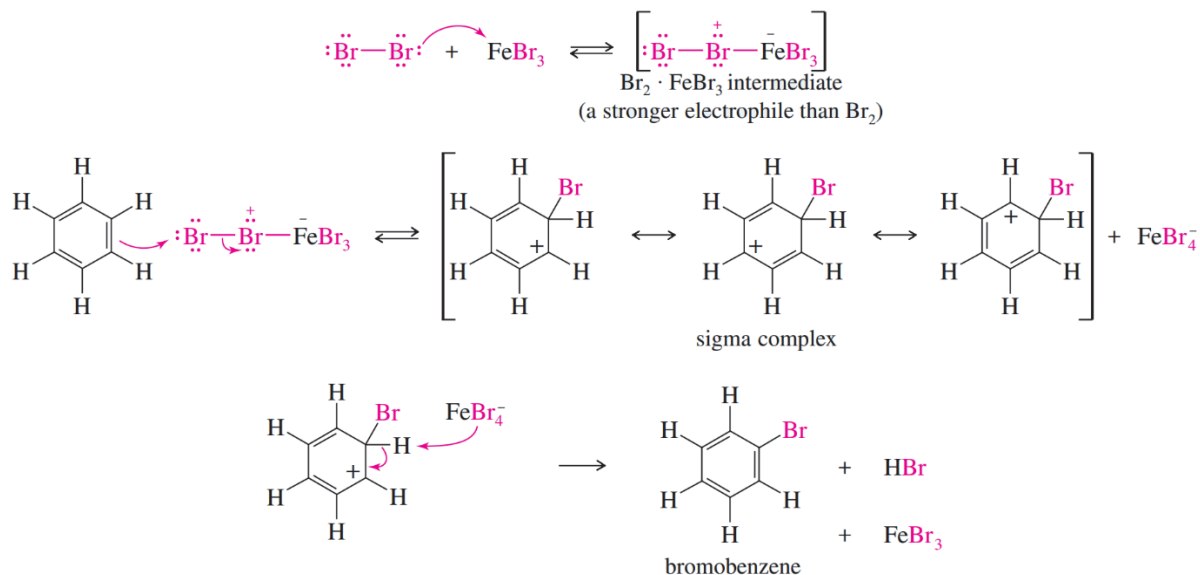


Рис. 2.4. Механизм бромирования бензола в присутствии кислоты Льюиса

При йодировании возникает проблема: когда I⁺ выполняет свои нуклеофильные обязанности, за счёт своего размера ему проще атаковать йод, а не углерод. Следовательно, равновесие смещается в сторону исходных веществ. Поэтому реакцию необходимо проводить в присутствии окислителя, чтобы нейтрализовать сильный восстановитель I⁻. В качестве окислителя можно применять, например, азотную кислоту или хлорид меди. В этих условиях генерируются йодоний-ионы, которые и выступают в качестве электрофильных агентов.

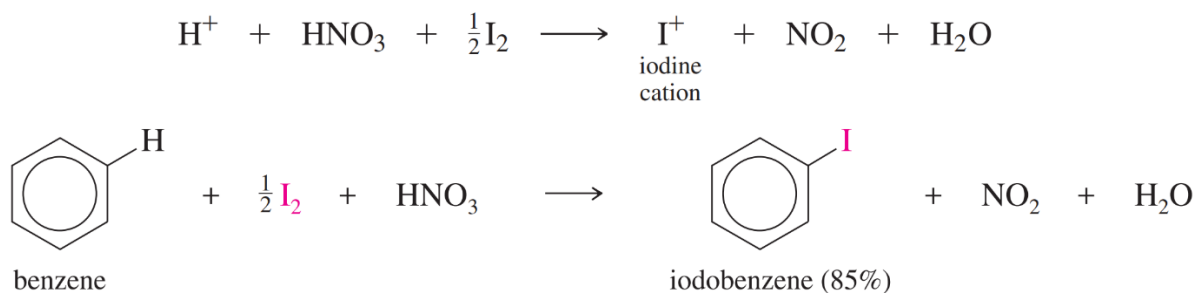


Рис. 2.5. Механизм йодирования бензола

Нитрование

Классическая нитрующая смесь для бензола: HNO₃ и H₂SO₄ в соотношении 1:2. Чистой азотной кислоты не хватает для нитрования, так как при получении NO₂⁺ выделяющаяся вода сильно смещает равновесие в сторону исходных веществ.

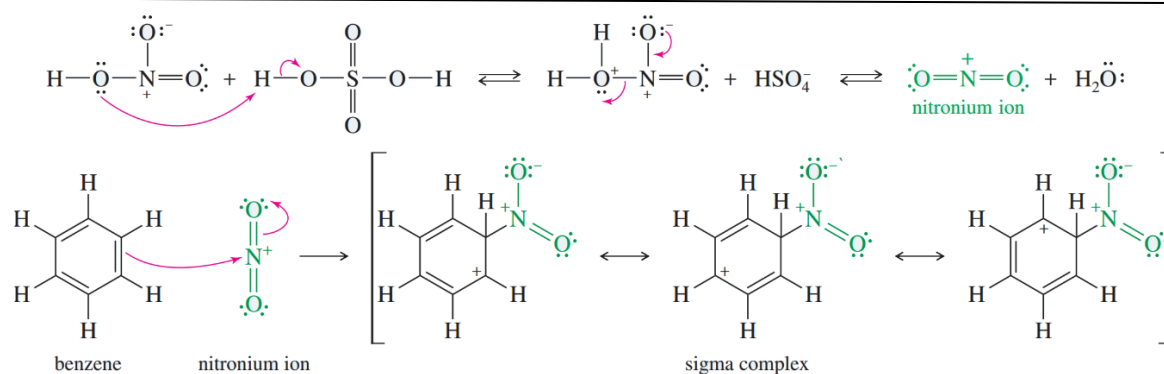


Рис. 2.6. Механизм нитрования бензола

Сульфирование

Реакция сульфирования используется для введения защитной сульфогруппы, чтобы закрыть *para*-положение (рис. 2.7).

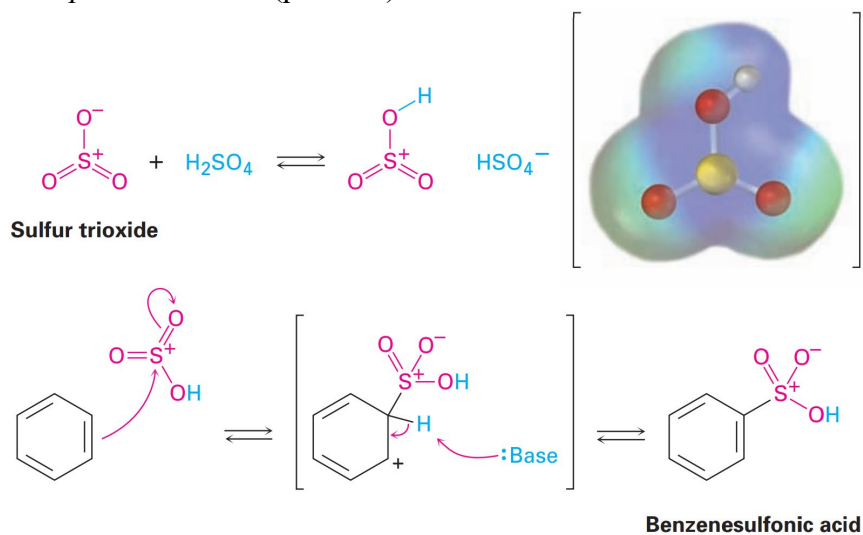


Рис. 2.7. Механизм сульфирования бензола

Данная реакция обратима (рис. 2.8).

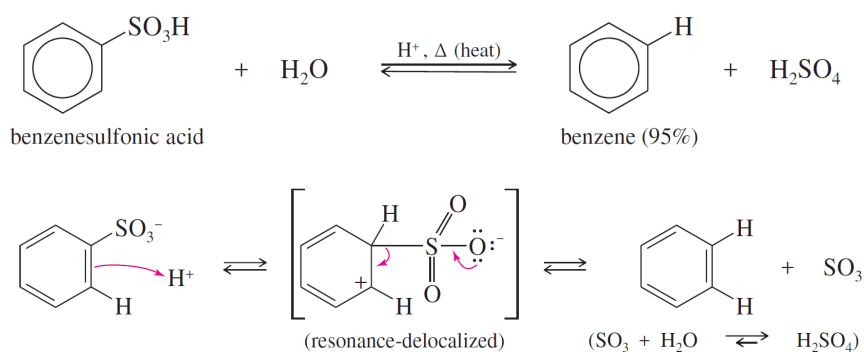


Рис. 2.8. Механизм реакции десульфирования

Реакция сульфирования используется в производстве антибактериальных сульфамидных препаратов: прontosил, или красный стрептоцид, попадая в организм, ферментативно расщепляется до сульфаниламида.

Алкилирование по Фриделю-Крафтсу

Для алкилирования бензола в качестве кислоты Льюиса используется $AlCl_3$. Трет-бутильная группа также используется в качестве защитной. Механизм включает 3 стадии:

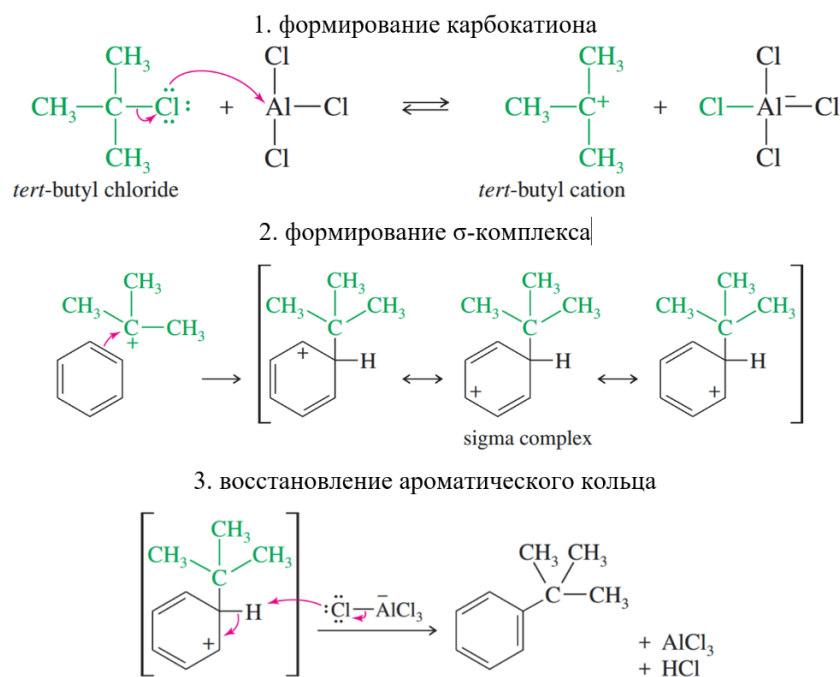


Рис. 2.9. Механизм реакции алкилирования бензола по Фриделю-Крафтсу

У реакции алкилирования есть некоторые ограничения:

1. Первичный катион моментально перегруппировывается в соответствующий третичный катион. То есть с помощью реакции алкилирования нельзя получить н-алкил-бензолы.

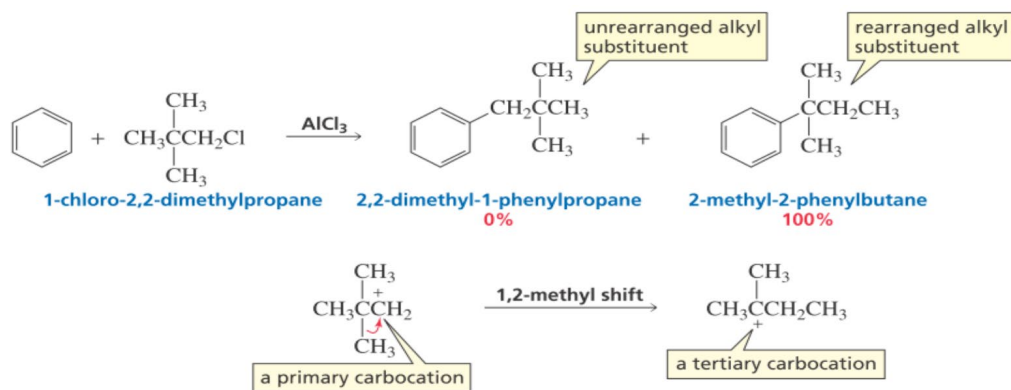


Рис. 2.10. Карбокатионные перегруппировки

2. Полиалкилирование. Электронная плотность в ароматической системе будет выше в алкил-бензоле, чем в бензоле. Как только получится первые молекулы алкил-бензола, они будут быстрее реагировать с электрофильным реагентом, чем сам бензол.

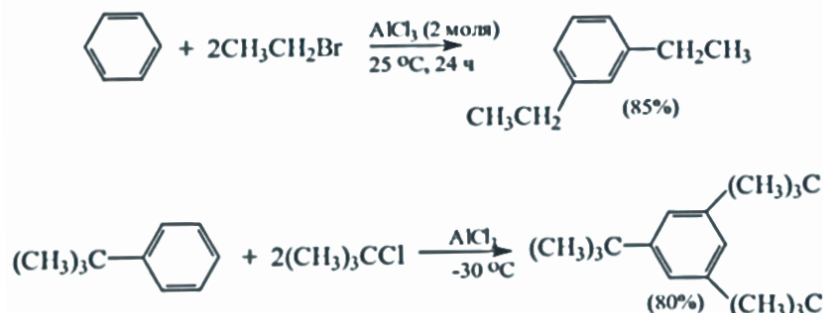


Рис. 2.11. Синтез 1,3,5-тризамещённых производных

В промышленности используется алкилирование алкенами, но для этого нужны ненуклеофильные анионы, чтобы реакция не пошла по механизму электрофильного присоединения.

3. Требования к заместителям: строго не может быть электроноакцепторных групп, так как они снижают реакционную способность. По этим же причинам нельзя использовать амины и фенолы.

Ацилирование

Для получения алкилбензолов вместо алкилирования следует использовать реакцию ацилирования с последующим восстановлением (рис. 2.12). В таком случае катион ацилия не перегруппировывается (рис. 2.13), к тому же вводится заместитель с акцепторным электронным эффектом, поэтому полиацилирование невозможно. Восстановить карбонильную группу можно с помощью реакции Кижнера-Вольфа, или реакции Клемменсена, или путём восстановления через дитианы.

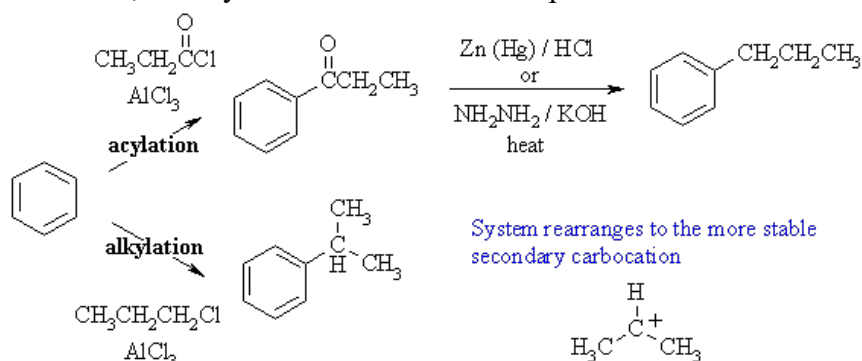


Рис. 2.12. Сравнение реакций алкилирования и ацилирования

На практике сначала получается окрашенное соединение, т.к. алюминий намертво «сядет» на кислород. Такую связь необходимо разрушить. Для этого

добавляют концентрированную соляную кислоту и хорошенько трясут. Раствор обесцветится, станет желтоватым.

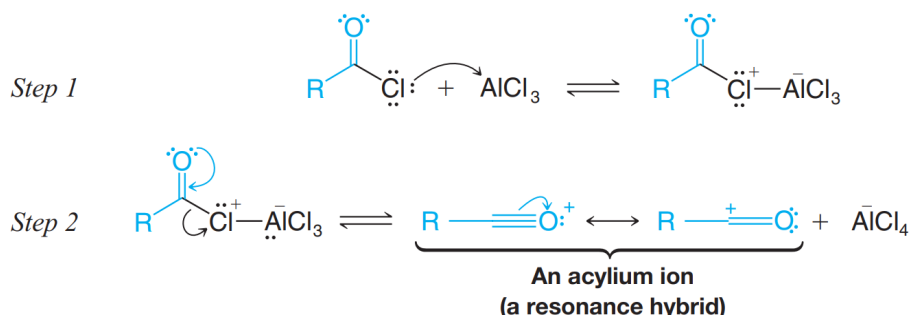


Рис. 2.13. Механизм образования иона ацилия

Для получения полициклических соединений часто проводят внутримолекулярное ацилирование (рис. 2.14). Для протонирования кислорода и генерации катиона ацилия вместо хлорида алюминия можно использовать полифосфорную или серную кислоту.

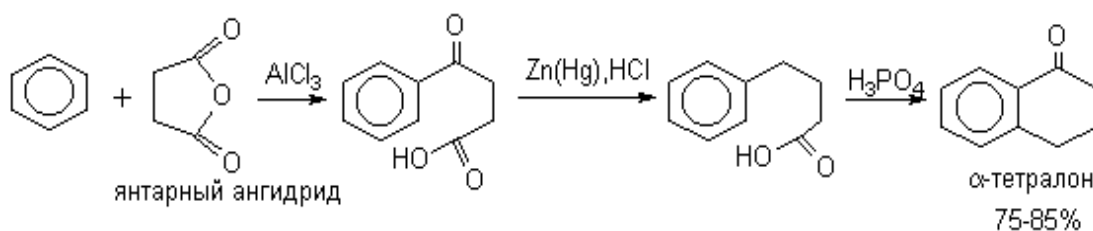


Рис. 2.14. Внутримолекулярное ацилирование

Ацилирование невозможно сразу в 2 положения, потому что ацильная группа запрещает реакцию Фриделя-Крафтса. Для того, чтобы ацилирование прошло второй раз, проводится реакция Клемменсена. Теперь алкильная группа активирует электрофильное ароматическое замещение.

Формилирование

Формилирование – это частный случай реакции ацилирования (рис. 2.15).

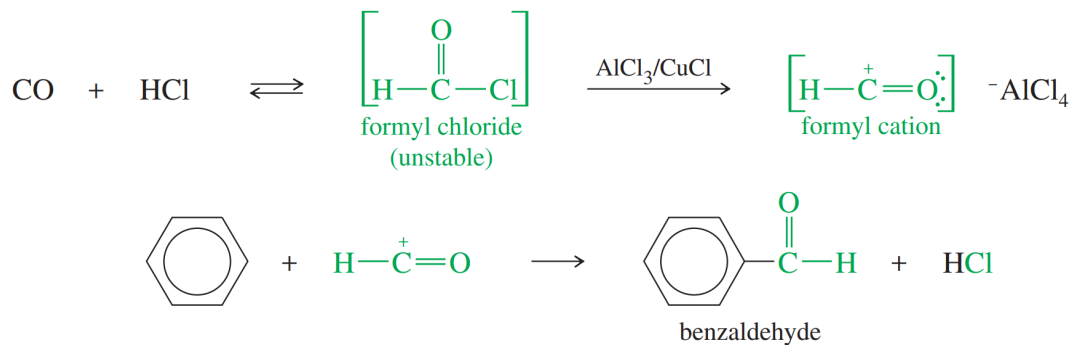


Рис. 2.15. Формилирование по Гаттерману-Коху

Формилирование, как и ацилирование, нельзя проводить при заместителях, которые имеют -M-эффект. Формилирование региоселективно, всегда идёт в *para*-положение.

Существует 4 модификации реакции формилирования:

- Гаттерман (HCN, HCl)
- Адамс (Zn(SN)₂, HCl)
- Вильсмейер-Хаак, 1927 (POCl₃, DMF) – используется для бензола с +M-заместителями (для производных анилина):

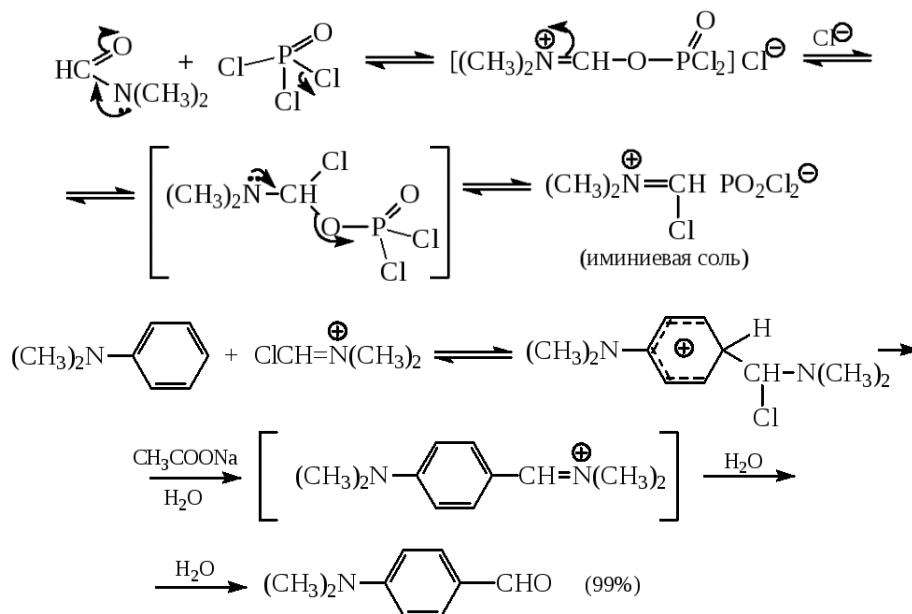


Рис. 2.16. Реакция Вильсмайера-Хаака

- Раймер-Тиман (CHCl₃, NaOH) – используется только для фенолов:

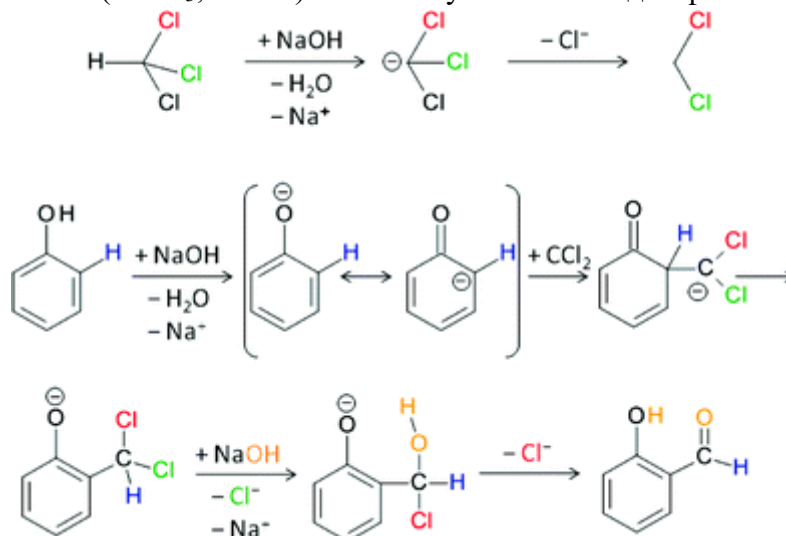


Рис. 2.17. Реакция Раймера-Тимана

Эффект заместителей

Влияние заместителей на скорость реакции:

- Доноры делают ароматическое кольцо более нуклеофильным, следовательно, реакция с электрофилами ускоряется, а с нуклеофилами замедляется
- Акцепторы делают ароматическое кольцо менее нуклеофильным, следовательно, реакция с электрофилами замедляется, а с нуклеофилами ускоряется

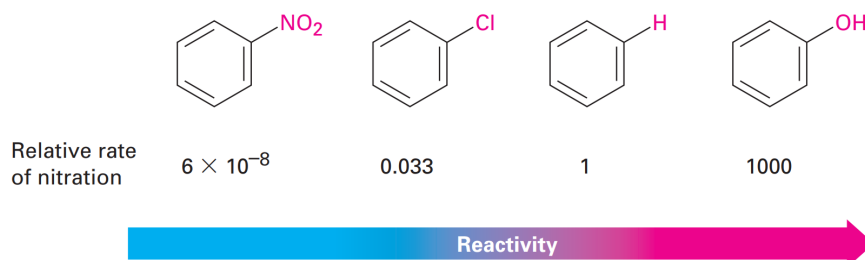


Рис. 2.18. Изменение скорости реакции в зависимости от заместителя

Влияние заместителей на региоселективность

Важнейшим фактором, определяющим химические свойства молекулы, является распределение электронной плотности в молекуле. Характер распределения зависит от взаимного влияния атомов. **Индуктивный эффект** – это смещение электронной плотности по σ -связям (рис. 2.19).

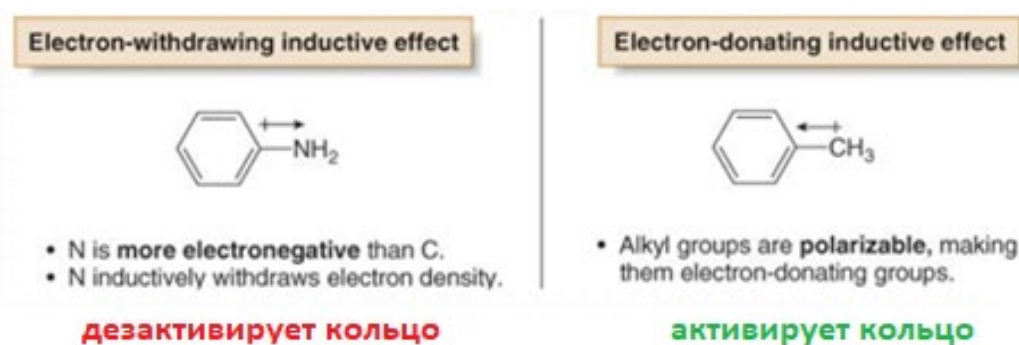


Рис. 2.19. Индуктивный эффект

Электроноакцепторные заместители – это атомы или группы атомов, электроотрицательность которых больше электроотрицательности атомов углерода. Они оттягивают на себя электронную плотность и обладают отрицательным индуктивным эффектом (-I); бензольное кольцо дезактивируется. К ним относятся: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -CHO, -COOH.

Электронодонорные заместители – это атомы или группы атомов, электроотрицательность которых меньше электроотрицательности атомов углерода. Они отталкивают от себя электронную плотность и обладают положительным индуктивным эффектом (+I); бензольное кольцо активируется. К ним относятся: -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉.

Мезомерный эффект – это влияние заместителя, передаваемое по системе сопряженных π -связей.

Доноры – это заместители, которые повышают электронную плотность в сопряжённой системе и проявляют положительный мезомерный эффект (+M). Положительным мезомерным эффектом обладают двойные углерод-углеродные связи, заместители, содержащие неподелённую электронную пару, например, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, галогены. Они понижают электрофильность бензола, что хорошо для реакции электрофильного замещения.

Акцепторы – это заместители, которые проявляют отрицательный мезомерный эффект (-M) и оттягивают электронную плотность от сопряжённой системы, что приводит к уменьшению электронной плотности в системе. Отрицательным мезомерным эффектом обладают группы: $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CHO}$, $>\text{C}=\text{O}$. Они повышают электрофильность бензола, что хорошо для реакции нуклеофильного замещения.

Отойдём от разделения на заместители 1 и 2 рода, усложним классификацию. Рассмотрим 3 группы заместителей (рис. 2.20):

- Ускоряют реакцию электрофильного замещения, направляют в *орто*- и *пара*-положения
- Замедляют реакцию электрофильного замещения, направляют в *орто*- и *пара*-положения из-за наличия неподелённых электронных пар (галогены)
- Замедляют реакцию электрофильного замещения, направляют в *мета*-положение (*орто*- и *пара*-положение возможно, но сведено к минимуму)

	Product (%)			Product (%)			
	Ortho	Meta	Para	Ortho	Meta	Para	
Meta-directing deactivators				Ortho- and para-directing deactivators			
$-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	2	87	11	$-\text{F}$	13	1	86
$-\text{NO}_2$	7	91	2	$-\text{Cl}$	35	1	64
$-\text{CO}_2\text{H}$	22	76	2	$-\text{Br}$	43	1	56
$-\text{CN}$	17	81	2	$-\text{I}$	45	1	54
$-\text{CO}_2\text{CH}_3$	28	66	6	Ortho- and para-directing activators			
$-\text{COCH}_3$	26	72	2	$-\text{CH}_3$	63	3	34
$-\text{CHO}$	19	72	9	$-\text{OH}$	50	0	50
				$-\text{NHCOCH}_3$	19	2	79

Рис. 2.20. Нитрование монозамещённых бензолов

Таким образом, можно построить ряд замещённых бензолов по скорости реакции электрофильного ароматического замещения (рис. 2.21).

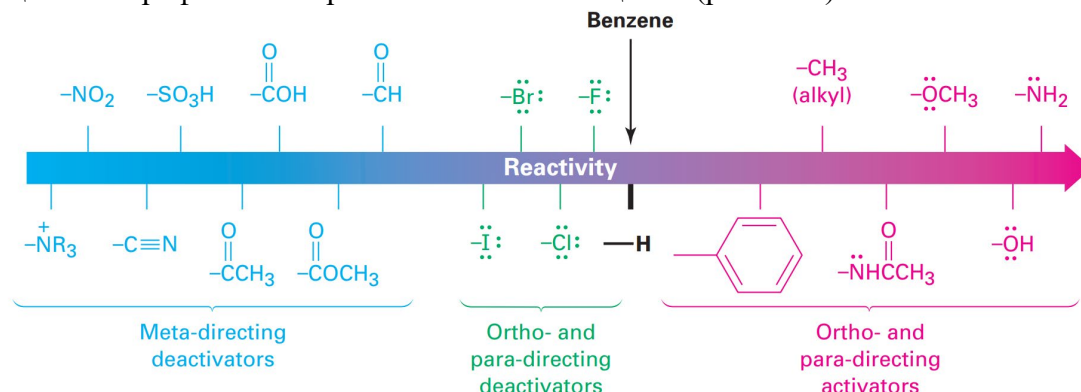


Рис. 2.21. Эффект заместителей в реакции электрофильного замещения

В дизамещённых (а также в три- и тетразамещённых) бензолах ориентация заместителей бывает:

- согласованная – заместители разного характера находятся в *орто*- или *пара*-положении друг относительно друга и, следовательно, ориентируют вхождение электрофила в одно и то же положение (рис. 2.22)

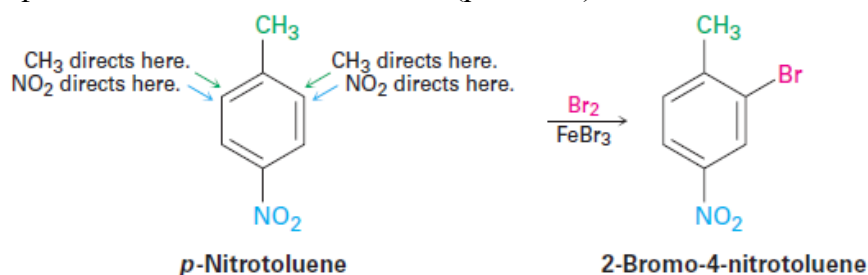


Рис. 2.22. Пример согласованной ориентации заместителей

- несогласованная – заместители одинакового характера находятся в *орто*- или *пара*-положении друг относительно друга и, следовательно, направляют электрофил в разные положения. (рис. 2.23)

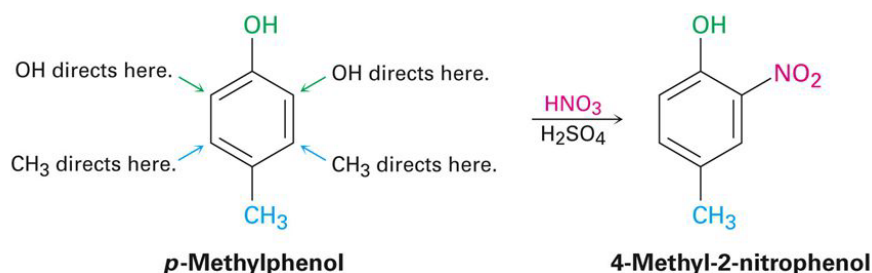


Рис. 2.23. Пример несогласованной ориентации заместителей

В случае несогласованной ориентации побеждает более сильный донор (если есть донор и акцептор, то ориентацию определяет всё равно донор).

Лекция 3. Нуклеофильное ароматическое замещение

Нуклеофильное ароматическое замещение. Отщепление-присоединение

Раньше мы предполагали, что нуклеофильное замещение галогена, находящегося при sp^2 -гибридном атоме углерода, невозможно. Это можно объяснить тем, что связь короче, следовательно, прочнее. Кроме того, для этого замещения мы пытаемся применить механизмы (S_N1 и S_N2), которые протекают на sp^3 -гибридном атоме углерода. На самом деле эта реакция идёт, но при определённых условиях.

Фенол используется в качестве антисептика для поверхностей, хирургических инструментов, систем кондиционирования. Около 100 лет назад, когда это было выяснено и потребность в феноле резко возросла, компания Dow Chemical запатентовала первый способ его получения. Первая стадия – обычное хлорирование бензола в присутствии железных опилок. А вторая стадия идёт при очень жёстких условиях (высокая температура и давление), поэтому использовать нуклеофильное замещение не уместно. Механизм (рис. 3.1) заключается в β -элиминировании галогеноводорода из хлорбензола, в результате чего получается нестабильное соединение с тройной связью – **арин**, или бензин, или дегидробензол. Затем происходит нуклеофильное присоединение воды и образуется фенол.

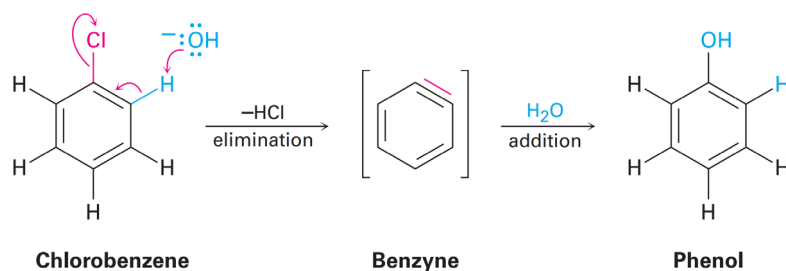


Рис. 3.1. Синтез фенола по механизму отщепление-присоединение

Дополнительная π -связь в строении арина не участвует в образовании единой циклической системы, так как она ортогональна всем π -электронам, формирующим ароматическое кольцо (рис. 3.2).

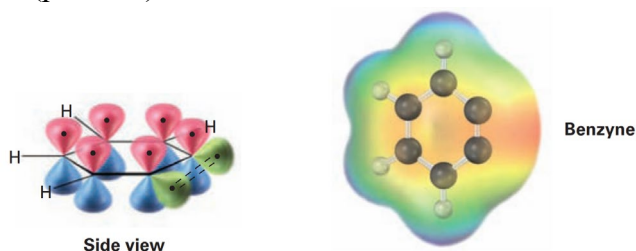


Рис. 3.2. Строение арина

Доказательства существования арина

Рассмотрим несколько способов доказать, что в системе образуется арин:

1. Простейшее доказательство существования арина – использовать его как диенофил в реакции Дильса-Альдера (рис. 3.3). Если ввести диеновую ловушку (фуран) в систему, где предположительно образуется арин, то становится возможен диеновый синтез.

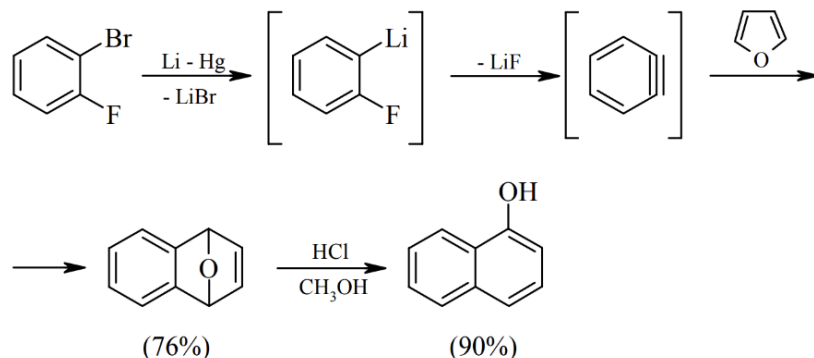


Рис. 3.3. Диеновый синтез как доказательство существования арина

2. Если же взять галогенпроизводное, которое в *орто*-положении не содержит протона, то есть не возможна атака основания на этот протон, то реакция ни при каких условиях не пойдёт (рис. 3.4). Можно сделать вывод, что это не простое нуклеофильное замещение, когда нуклеофил атакует атом углерода с уходящей группой. Здесь уже необходим протон, а значит нуклеофил оборачивается основанием, и реакция осуществляется через стадию элиминирования.

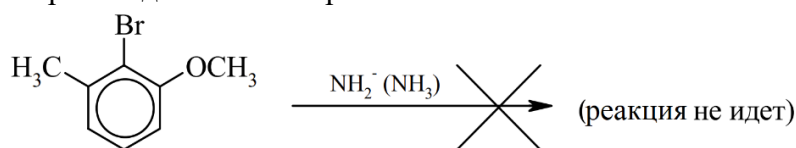


Рис. 3.4. Реакция, используемая при доказательстве существования арина

3. Арин нестабилен. Он живёт доли секунды, а затем при отсутствии нуклеофильных агентов или других «ловушек» дегидробензол превращается в димер (дифенилен) и тример (трифенилен) (рис. 3.5).

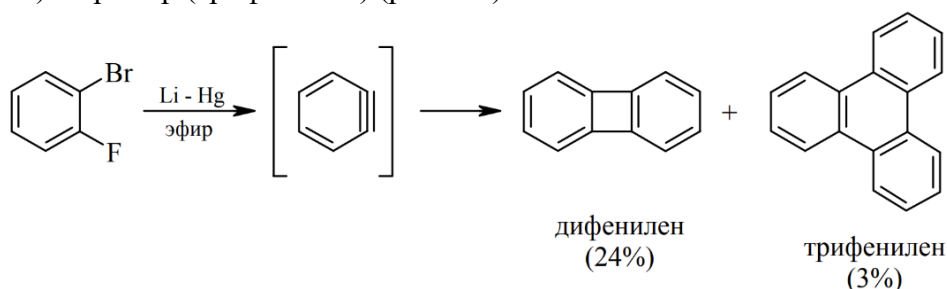


Рис. 3.5. Циклодимеризация арина

4. В реакцию электрофильного ароматического замещения бензол будет вступать в реакцию быстрее, чем дейтеробензол, так как разрыв связи C-D происходит в 7-8 раз медленнее (рис. 3.6).

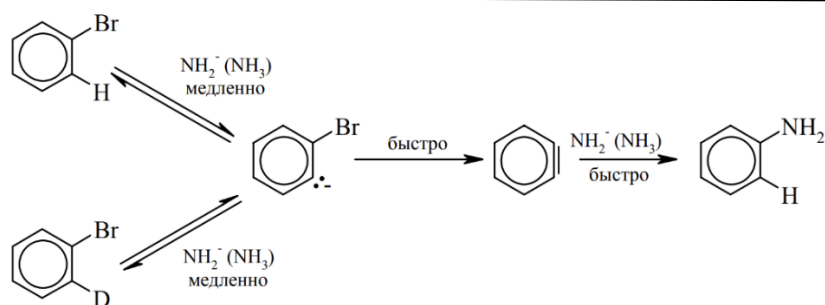


Рис. 3.6. Изотопный эффект

Орто-дейтерофторбензол очень медленно реагирует с NH_2^- , превращаясь в анилин, но быстро теряет свой дейтерий, давая немеченый фторбензол (рис. 3.7)

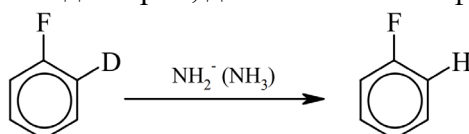


Рис. 3.7. Нуклеофильный изотопный обмен

Региоселективность в реакции отщепления-присоединения

5. Следующее доказательство основано на региоселективности. Чтобы получить *орто*-хлортолуол в одном региоизомере, нужно защитить толуол сульфогруппой, прохлорировать и удалить сульфогруппу перегретым водяным паром. Из синтезированного *орто*-хлортолуола толуола вместо *орто*-метилфенола мы можем получить только смесь *орто*- и *мета*-крезола в соотношении примерно 1:1. Аналогично протекает взаимодействие *пара*-хлортолуола с NaNH_2 . Это является ещё одним примером того, что данные реакции идут по механизму, протекающему через образование дегидробензола (арина), то есть это не простое нуклеофильное замещение.

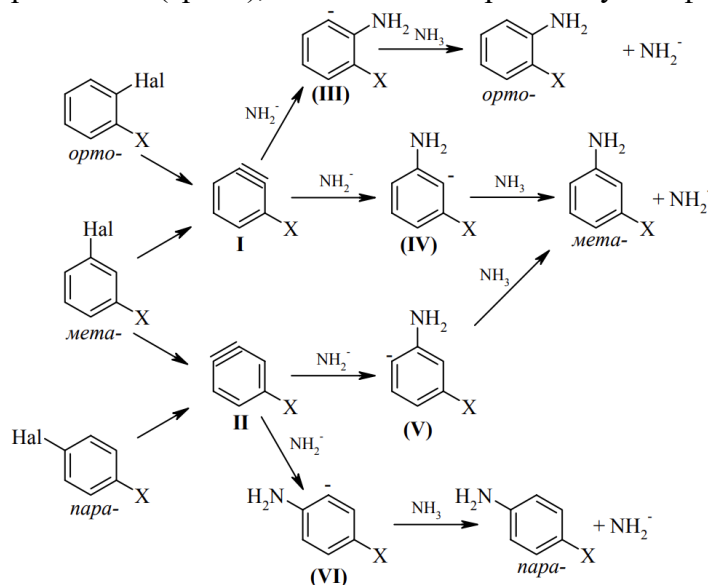


Рис. 3.8. Многообразие реакций отщепления-присоединения

Замещённые арины могут давать два разных продукта, соотношение которых зависит от относительных скоростей альтернативных путей быстрой стадии присоединения к ариновому интермедиату. При действии амида калия в жидком NH_3 на *орто*-, *мета*- или *пара*-замещённые галогенбензолы могут образовываться лишь два ариновых интермедиата (I и II), присоединение нуклеофила (в данном случае NH_2^-) к которым может привести к четырём карбанионам – III, IV, V и VI (рис. 3.8).

Заместитель X влияет на региоселективность реакции (рис. 3.9).

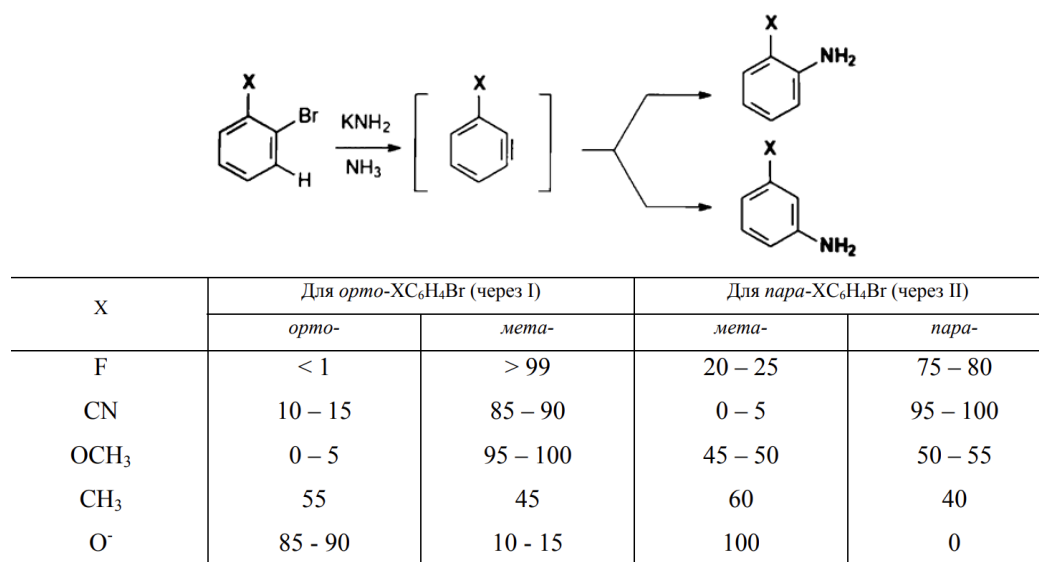


Рис. 3.9. Продукты реакции $\text{XC}_6\text{H}_4\text{Br}$ с KNH_2/NH_3 (%)

Фтор, сильный (-I)-заместитель, способствует образованию почти исключительно *мета*-продукта (через анион IV) из I и в меньшей степени образованию *пара*-продукта из II. Цианогруппа по индуктивному (-I)-эффекту сравнима с фтором, но она обладает к тому же и сильным (-M)-эффектом. Мезомерный эффект между NH_2 и $\text{X}=\text{CN}$ в анионе VI увеличивает стабильность этого аниона (образующегося из II), но не проявляется в случае аниона V. Следовательно, анион VI должен быть стабильнее аниона V не только из-за индуктивного, но и из-за мезомерного эффекта CN-группы. С другой стороны, в случае анионов III и IV (образующихся из I) мезомерный эффект CN действует в менее стабильном анионе III; он стабилизирует этот анион, но не делает его более стабильным, чем анион IV, так как главную роль всё время играет индуктивный эффект заместителя X. Это приводит лишь к тому, что доля второстепенного продукта в случае I (*орто*-) больше доли второстепенного продукта, образующегося из II (*мета*-). Метоксигруппа ведёт себя аналогично фтору, но её влияние слабее. Метильная группа имеет небольшой эффект (+I), Группа O^- (оксидная группа) является сильным (+I)- и сильным (+M)-заместителем, и поэтому её влияние диаметрально противоположно влиянию CN (-I, -M-группы).

Таким образом, добиться селективности в данной реакции можно, но только с сильными акцепторными или донорными заместителями.

Механизм присоединения-отщепления. Комплекс Мейзенгеймера

При кипячении 2,4-динитрохлорбензола в водном растворе соды образуется фенолят, который после кислого гидролиза даёт 2,4-динитрофенол. Условия реакции уже значительно более мягкие. Тот же 2,4-динитрохлорбензол реагирует с гидразином и даёт 2,4-динитрофенилгидразин (рис. 3.10).

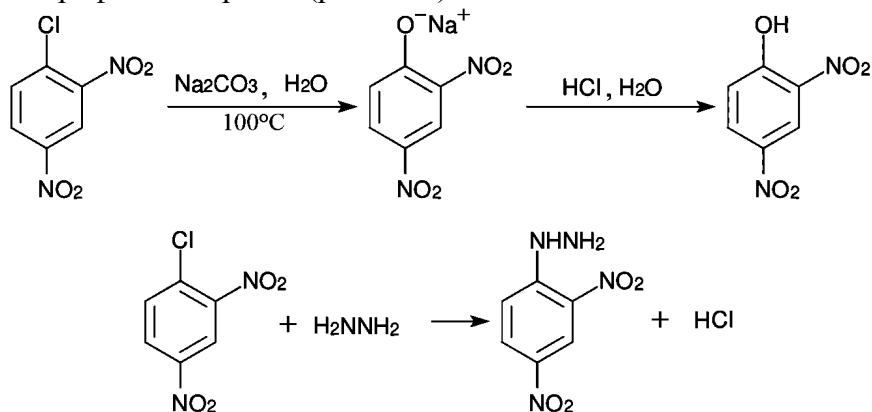


Рис. 3.10. Продукты реакции $\text{XC}_6\text{H}_4\text{Br}$ с KNH_2/NH_3 (%)

В 1902 году Мейзенгеймер заметил: если взять этиловый и метиловый эфир пикриновой кислоты, добавить к ним метилат-ион и этилат-ион соответственно, то образуется одно и то же интенсивно-окрашенное соединение – анионный σ -комплекс (рис. 3.11). Такие стабильные соединения получили название «комплексы Мейзенгеймера».

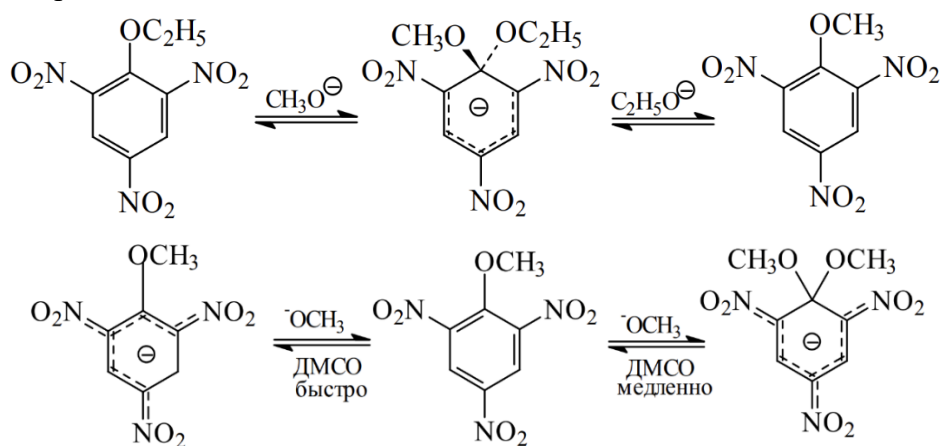


Рис. 3.11. Комплексы Мейзенгеймера

Механизм (рис. 3.12) напоминает электрофильное ароматическое замещение (такое же по модулю, но противоположное по знаку). Нуклеофил нападает на атом углерода, образуется анионный σ -комплекс («-» образуется рядом с «+», при электрофильном ароматическом замещении наоборот, «+» образуется рядом с «-»). Образуется дополнительная резонансная структура. Когда «-» встречается с ещё одной нитрогруппой, образуется ещё одна резонансная структура.

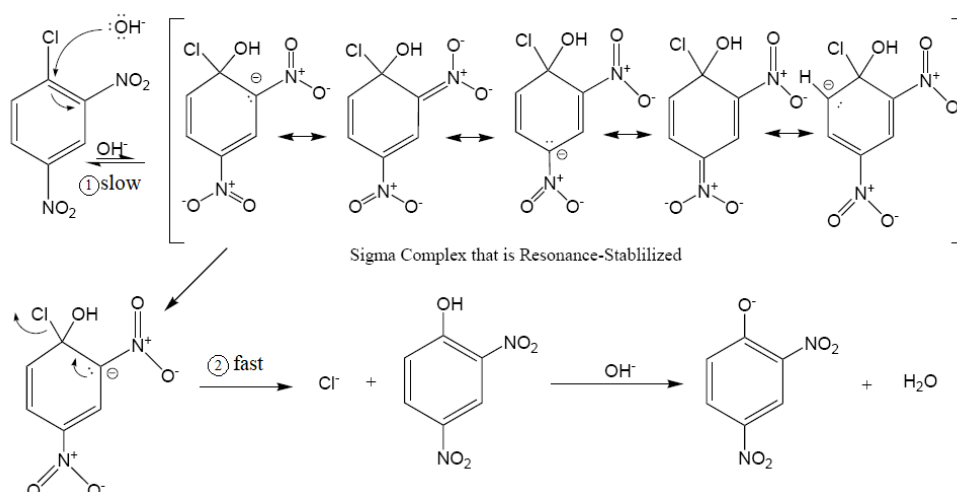


Рис. 3.12. Механизм присоединения-отщепления

Итак, присутствие двух нитрогрупп было плохо для электрофильного замещения, так как они дезактивировали бензольное кольцо. А для данного механизма наоборот – происходит активация.

На рис. 3.12 изображены две стадии. Первая – атака нуклеофила на субстрат – медленная, то есть скорость-определяющая. Вторая – отщепление уходящей группы – быстрая. Это похоже на механизм S_N2 , только происходит не синхронно, а постадийно. Его называют «**бимолекулярное ароматическое нуклеофильное замещение S_N2-Ar** ».

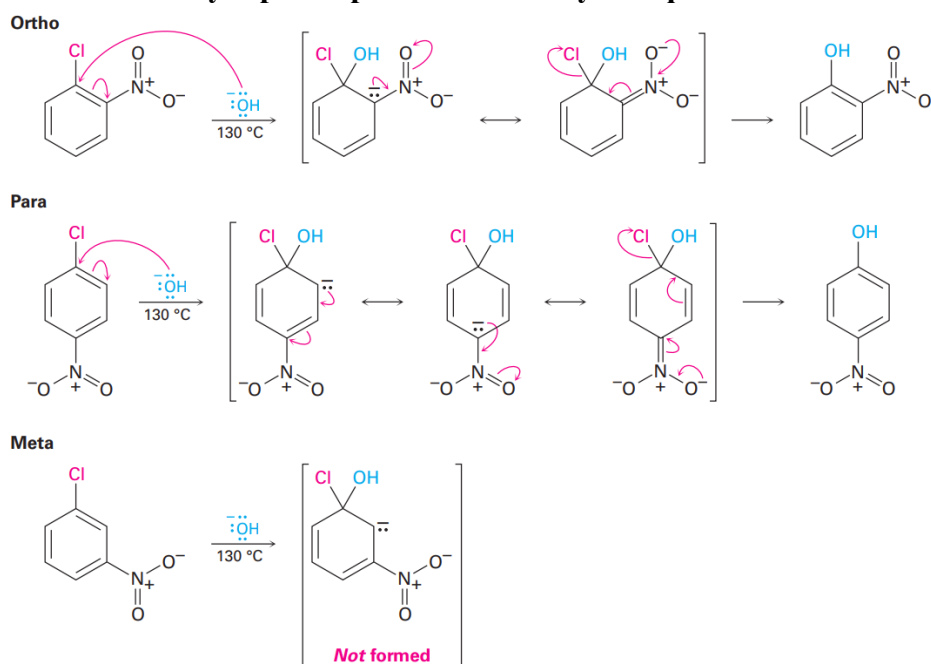


Рис. 3.13. Нуклеофильное ароматическое замещение в нитрохлорбензолах

Таким образом, что нам мешало в электрофильном замещении, то поможет в нуклеофильном замещении, а именно заместители с $-M$ эффектом. Идеальный пример

– нитрогруппа. Она должна находиться в таком положении, чтобы в σ -комплексе «-», полученный при атаке нуклеофила и смещении электронной плотности к атому углерода, был рядом с электрон-акцепторным фрагментом, то есть в *орто*- или *пара*-положении (рис. 3.13). С *мета*-хлорбензолом в этих условиях реакция не протекает, так как нет возможности для стабилизации, потому что «-» никогда не окажется при том же атоме углерода, что и нитрогруппа.

Эффект активирующих групп **кумулятивный** (накопительный), то есть с увеличением их числа возрастает скорость нуклеофильного замещения (рис. 3.14)

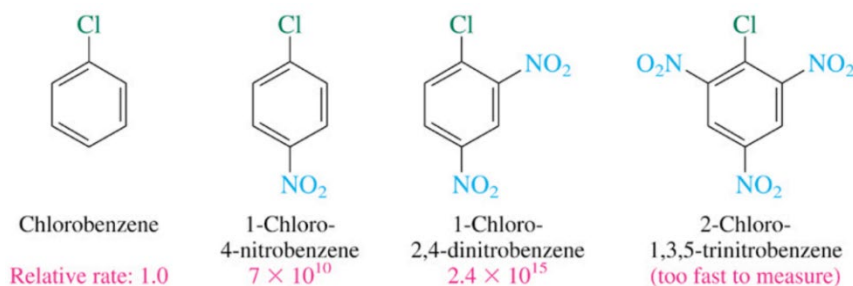


Рис. 3.14. Увеличение скорости реакции с метилатом натрия в метаноле при 50 °С

Для бимолекулярного ароматического нуклеофильного замещения по данному механизму лучший галоген это F, чуть хуже Cl, а Br и I практически никогда не используются. Это связано с тем, что уходящая группа отщепляется на быстрой стадии (рис. 3.12), которая не является скорость-определяющей, а значит её вклад в общую скорость реакции незначителен. Гораздо принципиальнее атака нуклеофила на атом углерода, скорость которой будет тем быстрее, чем более электроотрицательный атом уходящей группы.

Когда нуклеофил сам по себе является хорошей уходящей группой, вторая стадия становится скорость-определяющей, а ряд галогенидов может обратиться (рис. 3.15).

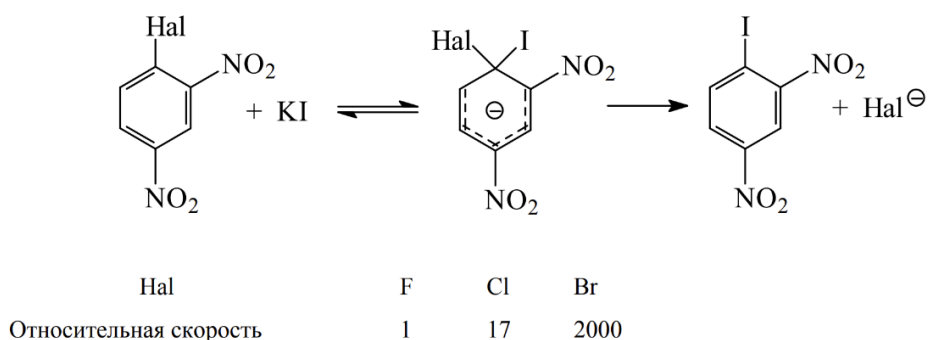


Рис. 3.15. Обращение уходящей группы

Заместители, ориентирующие электрофильное замещение S_EAr в *орто*- и *пара*-положения, ориентируют нуклеофильное замещение S_NAr в *мета*-положение. Наоборот, заместители, являющиеся в S_EAr -реакциях *мета*-ориентантами, в реакциях

S_NAr проявляют *орто-пара*-ориентирующее действие. Например, пентафторнитробензол при реакции с аммиаком образует с суммарным выходом 95% смесь 2-нитро-3,4,5,6- и 4-нитро-2,3,5,6-тетрафторанилинов. Группы $-NH_2$, $-OCH_3$, $-O_2$, $-O^-$, а также CH_3 – преимущественно ориентируют замещение в *мета*-положение.

Синтез АМФ. Реагент Сангера. Замещение "гидрид-иона"

В природе такой механизм встречается при синтезе АМФ (рис. 3.16)

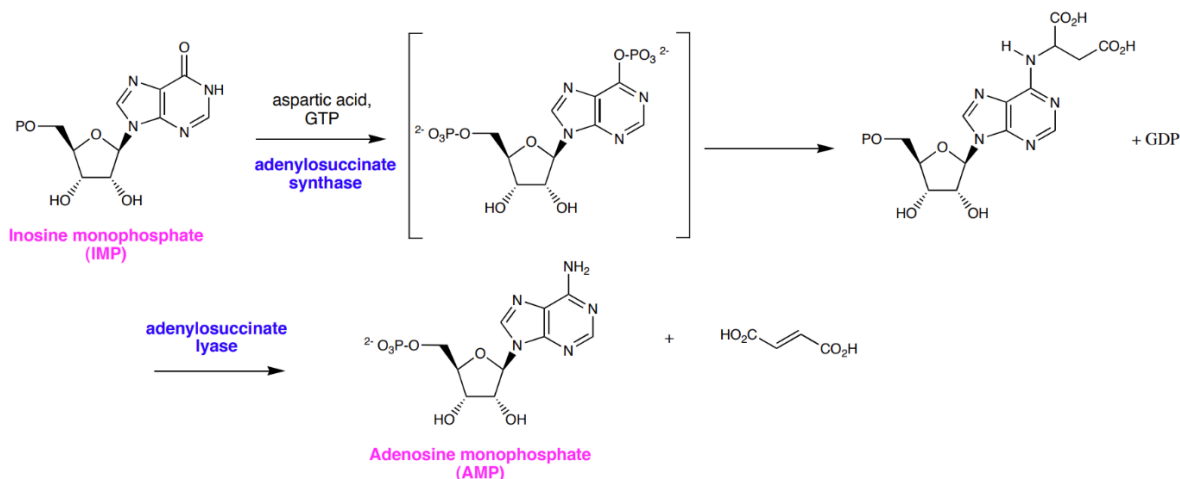


Рис. 3.16. Синтез АМФ

Динитрофторбензол – идеальный субстрат для реакций бимолекулярного ароматического нуклеофильного замещения.

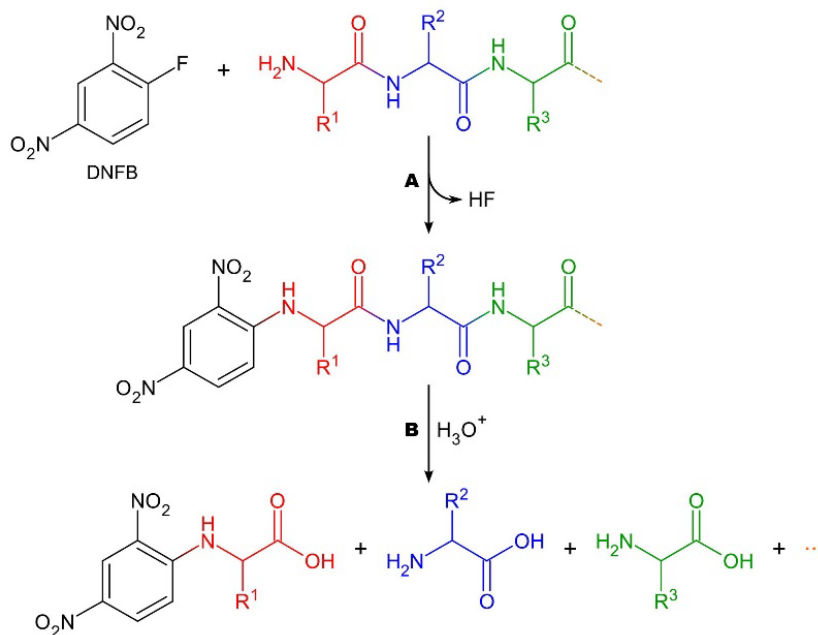


Рис. 3.17. Реагент Сангера

Данный реагент (его называют **реагент Сангера**) под действием неподелённой пары электронов пришивается к N-концу полипептида. После его полного гидролиза получается набор аминокислот, только одна из которых арирована по альфа-аминогруппе (рис. 3.17). Введение такого фрагмента приведёт к окрашиванию. Отфильтровав и проанализировав полученную смесь, можно определить, какая кислота находилась с N-конца.

Гидрид-ион является очень плохой уходящей группой, что препятствует распаду анионного σ -комплекса с образованием продукта замещения. Тем не менее, такие комплексы могут быть окислены под действием брома, $K_3Fe(CN)_6$, катионов тропилия и трифенилметила). Это открывает удобный способ синтеза целого ряда соединений, получение которых другими способами сопряжено со значительными трудностями.

Итак, отщепление-присоединение и присоединение-отщепление – это основные механизмы нуклеофильного ароматического замещения, которые используются в 90% случаев. Далее будет рассмотрены дополнительные механизмы.

Механизм с участием свободных радикалов

На рис. 3.18 сверху представлен классический ариновый механизм. Но если к тем же реагентам добавить металлический калий, то механизм меняется с анионного на ион-радикальный, так как все активные металлы – это источники электрона для образования радикала. Региоселективность продуктов в этих двух случаях принципиально разная. Если не образуется арин, то нуклеофил приходит исключительно на место уходящей группы.

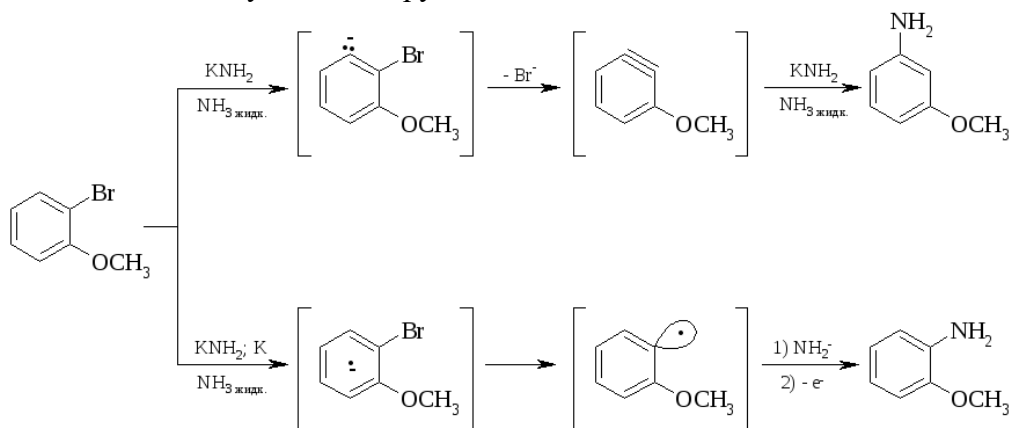


Рис. 3.18. Сравнение аринового и ион-радикального механизма

Викариозное замещение

Викарий, (от англ. *vicarious*) – действующий вместо другого, по уполномочению. То есть при викариозном замещении уходит не тот, кто должен был уйти.

Обычно в реакциях нуклеофильного ароматического замещения происходит замещение галогена или иной нуклеофильной группы. Атом водорода не замещается в

анионных комплексах, где уходящей группой является гидрид-ион, поскольку его отщепление идёт слишком медленно по сравнению с диссоциацией комплекса на исходные реагенты.

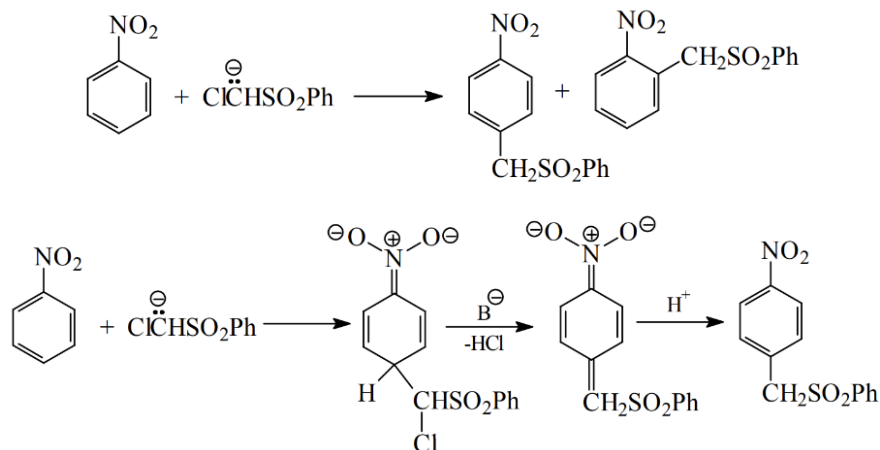


Рис. 3.19. Сравнение аринового и ион-радикального механизма

В реакции на рис. 3.19 уходящая группа – это гидрид-ион, но он уйти не может, значит кто-то должен уйти вместо него. Чтобы получить продукт замещения водорода, необходимо найти путь лёгкого удаления водорода из σ -комплекса, например, можно использовать в качестве нуклеофилов α -хлоркарбанионы (в α -положении должна быть хорошая уходящая группа, не обязательно Cl). В 1,3,5-тринитробензоле можно заменить все три атома водорода (рис. 3.20).

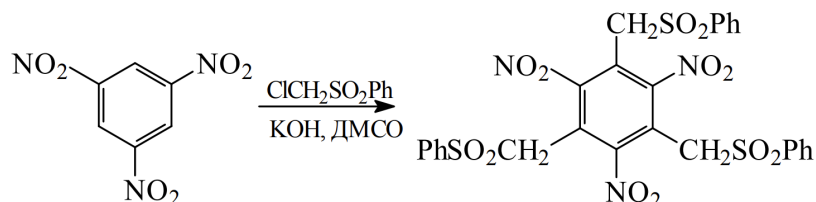


Рис. 3.20. Викариозное замещение в 1,3,5-тринитробензоле

Мономолекулярное замещение S_N1

Мы помним, что сделать пустую орбиталь с наличием π -электронов энергетически очень затратно. Тем не менее, именно по такому S_N1 механизму протекает разложение ароматических солей диазония в отсутствие восстановителей и сильных оснований. Одним из примеров является получение фенола путём нагревания диазосоединения в водной серной кислоте (рис. 3.21).

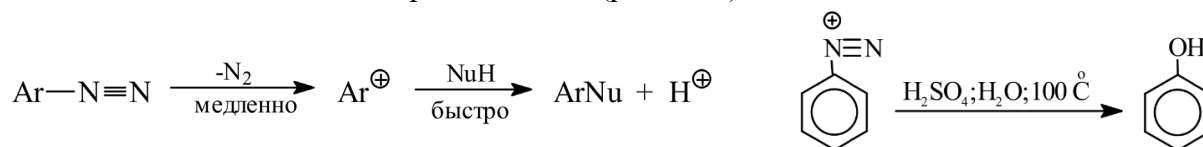


Рис. 3.21. Пример реакций, протекающих по механизму S_N1

Это объясняется тем, что, такие катионы частично имеют бирадикальную структуру (рис. 3.22). Возможно, что при переходе в данную структуру выигрыш энергии есть, но, вероятно, он невелик.

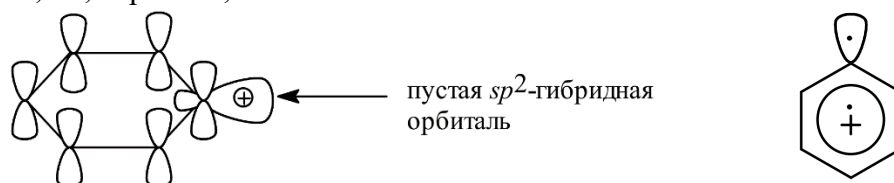
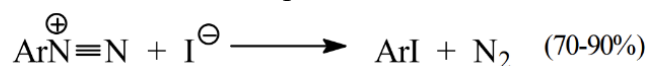


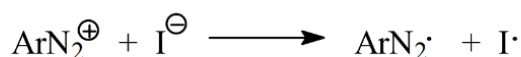
Рис. 3.22. Структура фенол-катиона (слева) и бирадикала (справа)

Ион-радикальный механизм

Реакции замещения диазогруппы в катионе арендиазония под действием мягких нуклеофильных агентов, таких как I^- , Br^- , CN^- , SCN^- , N_3^- (а также реакция Зандмейера, которая будет рассмотрена позже) протекают по принципиально иному механизму. Ключевой стадией реакции замещения диазогруппы под действием мягкого нуклеофильного агента является перенос одного электрона от нуклеофильного агента к катиону диазония с образованием арильного радикала и другого радикала, получившегося из исходного нуклеофильного агента. Классический пример такой реакции – это взаимодействие солей арендиазония с йодид-ионом (рис. 3.23).



Инициирование цепи:



Развитие цепи:

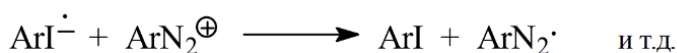
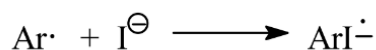
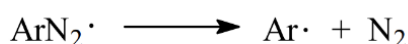


Рис. 3.23. Реакция солей диазония с мягкими основаниями Льюиса

Лекция 4. Нарушение ароматичности.

Поликонденсированные ароматические соединения

Нарушение ароматичности, галогенирование, окисление

Бензол не подвергается свободнорадикальному замещению под действием хлора или брома, которое является типичной реакцией для алканов и циклоалканов. Энергия связи С-Н в бензоле значительно превышает энергию вторичной СН-связи в алканах. Поэтому уже первая стадия предполагаемого цепного радикального замещения оказывается эндотермической, что препятствует процессу замещения. Энергетически предпочтительнее оказывается радикальное присоединение хлора к бензолу с образованием гексахлорциклогексана (рис. 4.1). В настоящее время гексахлоран снят с производства ввиду его высокой токсичности для животных и человека.

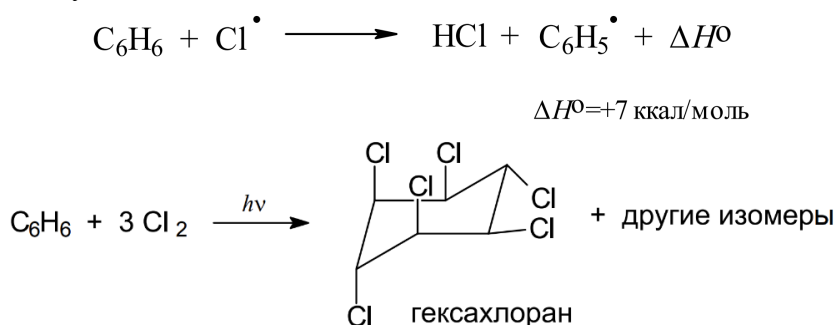


Рис. 4.1. Свободнорадикальное хлорирование бензола

В отличие от бензола толуол хлорируется на свету или в присутствии перекиси только по метильной группе с образованием первоначально бензилхлорида, а затем бензальхлорида и бензотрихлорида (рис. 4.2). Столь резкое различие в поведении бензола и толуола объясняется очень большим отличием в энергиях связи С-Н для бензола и метильной группы толуола. Обе стадии цепного радикального хлорирования толуола экзотермичны.

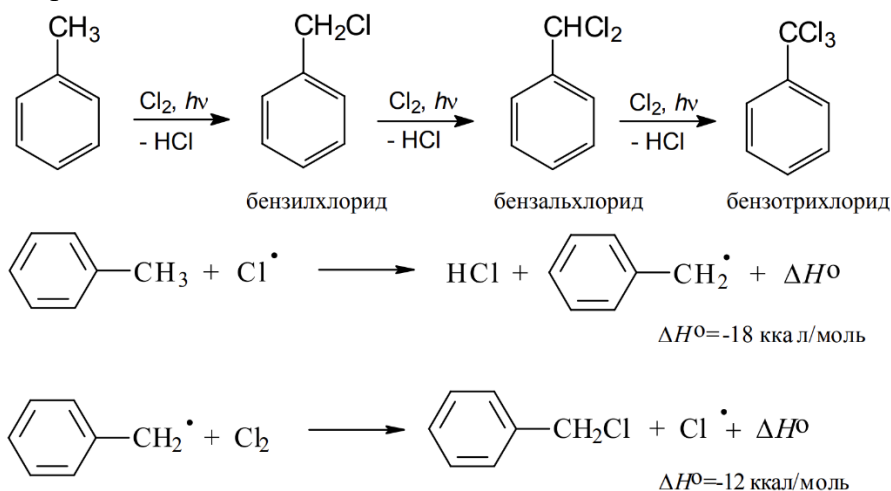


Рис. 4.2. Свободнорадикальное хлорирование толуола

В отличие от хлорирования бромирование селективно осуществляется исключительно в α -положение по отношению к бензольному кольцу (рис. 4.3). Различие в селективности хлорирования и бромирования связано с более высокой реакционной способностью атомарного хлора, а более реакционный агент, как правило, менее селективен.

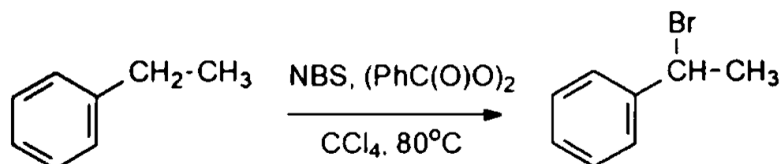


Рис. 4.3. Бромирование в бензильное положение

Бензольное кольцо устойчиво к действию подавляющего большинства окислителей. Однако алкильные группы, присоединённые к бензольному кольцу, легко окисляются под действием таких окислительных агентов, как дихромат натрия в серной кислоте, оксид хрома (VI) в уксусной кислоте, перманганат калия или 20-40%-я азотная кислота. Конечными продуктами окислительной деструкции боковых цепей являются ароматические карбоновые кислоты (рис. 4.4).

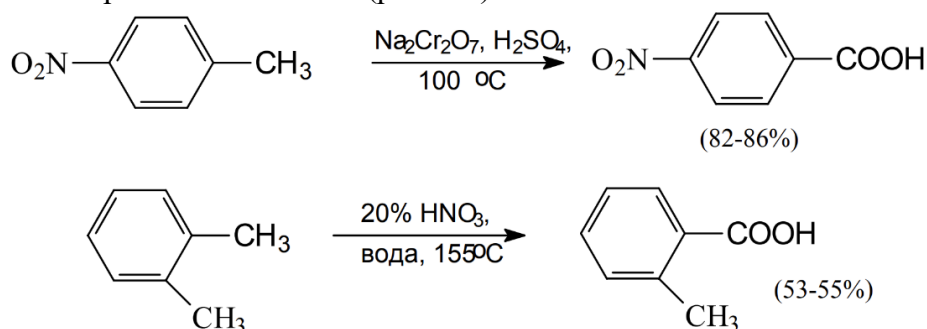


Рис. 4.4. Окисление ароматических углеводородов

Детальный механизм этих окислительно-восстановительных реакций неизвестен. Предполагается, что в качестве интермедиата образуется бензильный катион, который затем превращается в эфир хромовой или марганцевой кислоты. Гидролиз эфира и последующее окисление бензильного спирта приводят к карбоновой кислоте. С этой схемой согласуется окисление алкилбензолов с длинной алкильной группой. Продуктами этой реакции оказываются бензойная и алифатическая карбоновые кислоты.

Дихромат натрия и перманганат калия нерастворимы в ароматических углеводородах, поэтому окисление идёт в гетерогенных условиях, что часто резко снижает выход продуктов окисления. Этому недостатка лишен метод межфазного переноса реагентов. Твердый перманганат калия частично растворяется в бензоле в присутствии 18-краун-6-полиэфира вплоть до концентрации 0,06 М. Такой раствор носит название «пурпурный бензол» и широко используется для окисления алкилбензолов (рис. 4.5).

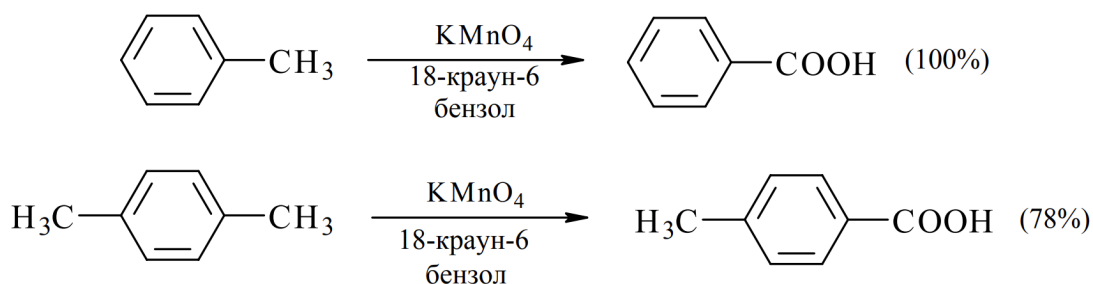


Рис. 4.5. Окисление ароматических углеводородов

Трехокись хрома CrO_3 уксусном ангидриде является превосходным реагентом для окисления метильной группы аренов до альдегидной. Дальнейшему окислению в кислоту препятствует образование геминального диацетата, который устойчив в этих условиях. Катализируемый кислотой гидролиз в водном спирте приводит к ароматическому альдегиду (рис.4.6).

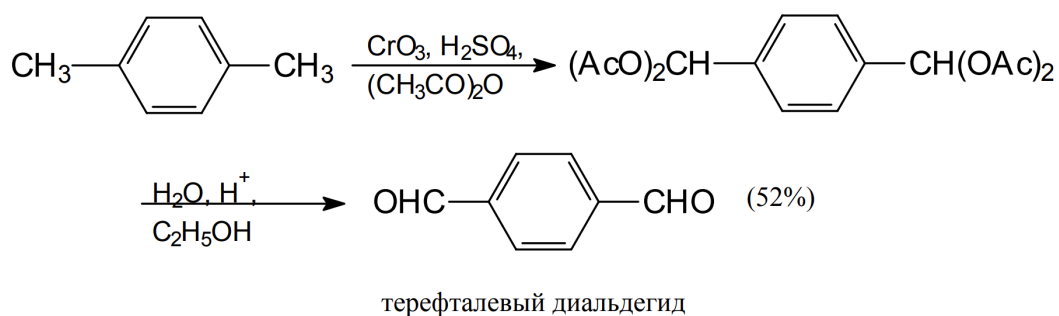


Рис. 4.6. Окисление ароматических углеводородов

Бензиловые спирты окисляются до альдегидов при применении в качестве окислителя свежесажженной двуокиси марганца:

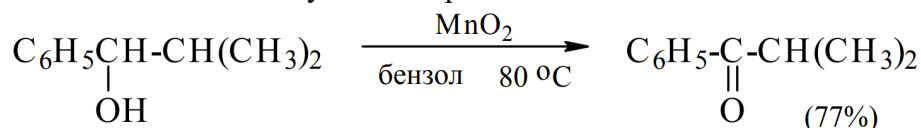


Рис. 4.7. Окисление ароматических углеводородов

Окисление с разрушением ароматического кольца – это промышленный способ получения фталевого ангидрида. Антрацен окисляется дихроматом натрия в серной кислоте или оксидом хрома (VI) в уксусной кислоте до антрахинона.

Восстановление по Бёрчу

Ароматическое кольцо бензола гидрируется гораздо в более жестких условиях, чем двойная или тройная связь алкенов и алкинов. Это обусловлено стабилизацией ароматического кольца за счет делокализации π -электронов на трех связывающих орбиталях бензола.

Гидрирование при комнатной температуре не затрагивает ароматическое кольцо. Нафталин в более жёстких условиях (50°C, 4 атм) гидрируется до 1,2,3,4-тетрагидронафталина (тетралина), то есть восстанавливается только одно кольцо. Для гидрирования бензола и его производных до производных циклогексана над никелем Ренея различной активности требуются температура 120-150°C и давление порядка 100-150 атм. Более эффективны катализаторы платиновой группы, среди которых наилучшие результаты достигаются с родием или рутением, нанесенными на уголь или окись алюминия.

При восстановлении по Бёрчу бензол восстанавливается до несопряженного циклогексадиена-1,4 в растворе натрия или лития в жидком аммиаке, содержащем этанол. В ходе реакции наблюдается появление интенсивной окраски, что свидетельствует о радикальном механизме реакции. Когда восстановление заканчивается, цвет исчезает. Механизм реакции представлен на рис. 4.8. На необходим как источник электрона.

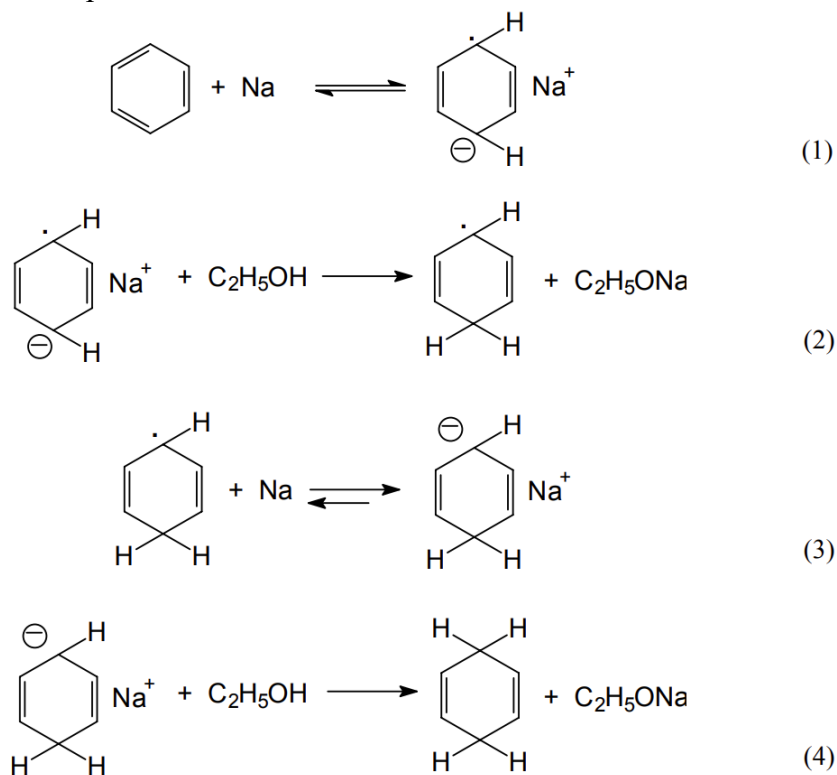


Рис. 4.8. Механизм реакции восстановления по Бёрчу

Скорость восстановления возрастает при наличии электроноакцепторных заместителей, и протонирование происходит в положения 1 и 4 бензольного кольца. При восстановлении бензамида или бензойной кислоты по Бёрчу образуются 2,5-циклогексадиен-1-карбоновая кислота или ее амид. Электронодонорные заместители дезактивируют восстановление ароматического кольца и способствуют протонированию в положения 2 и 5 (рис. 4.9).

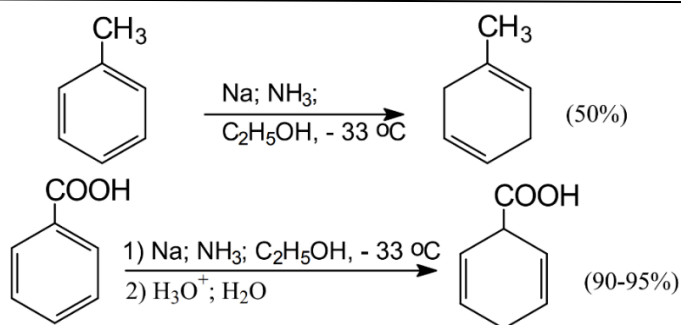


Рис. 4.9. Влияние заместителей на региоселективность восстановления по Бёрчу

Анизол в условиях реакции Бёрча восстанавливается до 1-метоксициклогексадиена-1,4. Это соединение является простым эфиром енола и при кислотном гидролизе превращается в 2-циклогексенон в результате перегруппировки α,γ -ненасыщенного кетона в изомерный ему α,β -енон.

Таким образом, восстановление простых эфиров фенолов по Бёрчу с последующим кислотным гидролизом является превосходным методом синтеза сопряжённых циклогексенов. Этот метод нашёл широкое применение в органическом синтезе, особенно в синтезе стероидных половых гормонов.

Восстановление конденсированных ароматических соединений происходит ступенчато. При восстановлении нафталина натрием в жидком аммиаке и последующем протонировании метанолом образуется 1,4-дигидронафталин. Если при восстановлении одновременно вводить этанол и нафталин в раствор натрия в жидком аммиаке, получается 1,4,5,8-тетрагидронафталин (изотетралин) с выходом 80%:

Замещённые нафталины ведут себя подобно производным бензола. При наличии электроноакцепторной группировки в α -положении при восстановлении по Бёрчу образуются 1,4-дигидропроизводные, а при наличии электронодонорного заместителя – 5,8-дигидропроизводные. Восстановление по Бёрчу нашло практическое применение при синтезе тетралона-2 из 2-гидроксинафталина (2-нафтола)

Конденсированные ароматические углеводороды. Синтез нафталина

Нафталин, антрацен и фенантрен – полиароматические соединения.

У нафталина есть только 2 положения: α и β . *Орто*- и *пара*-положения не используют применительно к нафталину, такая номенклатура применима только для бензола. Вместо этого пользуются цифровыми обозначениями. Атомы, общие для двух циклов, не нумеруются (рис. 4.10).

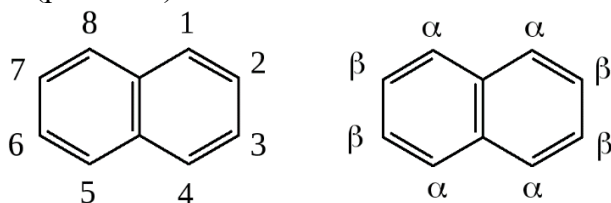


Рис. 4.10. Структура нафталина

Синтез нафталина представлен на рис. 4.11.

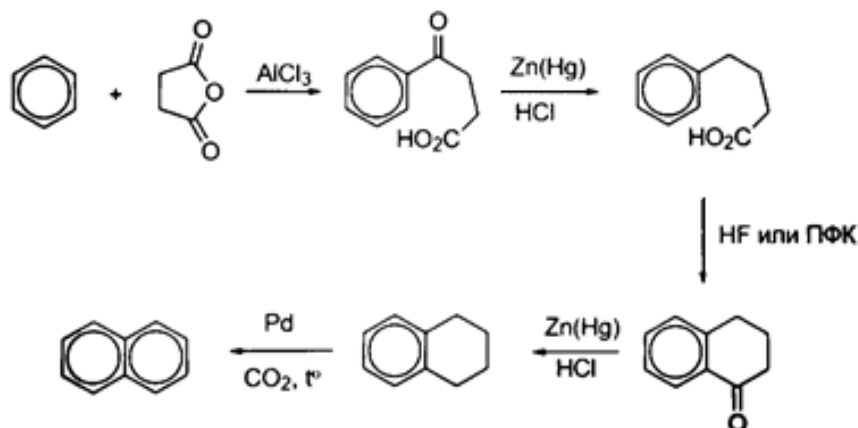


Рис. 4.11. Синтез нафталина

Изображение строения нафталина, антрацена, фенантрена и других конденсированных углеводородов с помощью формул с кругом в центре шестиугольника не совсем верно. Если каждый круг считать изображением шести π -электронов, то при такой форме записи нафталин должен иметь 12, а не реальных 10 π -электронов. Тем не менее такие формулы используются в химической литературе, но в этом случае имеется в виду не изображение числа π -электронов, а лишь отражение того факта, что каждое кольцо носит ароматический, а не насыщенный или непредельный характер.

При синтезе замещённых нафталинов не стоит использовать алкилирование из-за возможных перегруппировок, изомеризации реагентов и полиалкилирования. Для получения замещённого нафталина нужно изначально брать замещённый бензол (заместитель должен быть электронодонорной группой) (рис. 4.12).

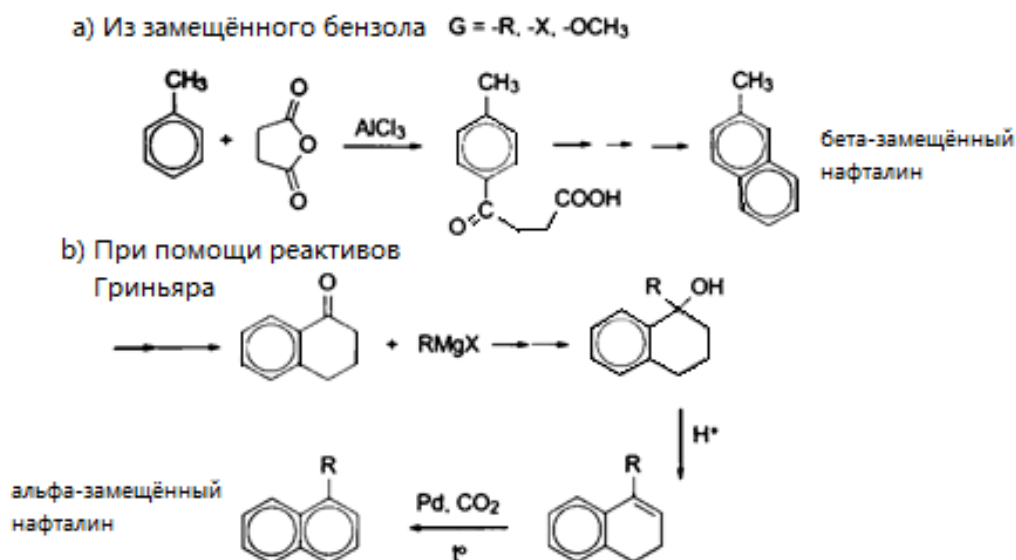


Рис. 4.12. Синтез замещённых нафталинов

Нафталин: окисление, восстановление, электрофильное замещение

При окислении нафталина на оксиде ванадия получаем фталевый ангидрид, а в более нежных условиях (хромовый ангидрид в уксусной кислоте) получаем соответствующий хинон (рис. 4.13). Если в одном из колец нафталина содержится электронодонорный заместитель, то окислению будет подвергаться именно это кольцо (более электронобогатое).

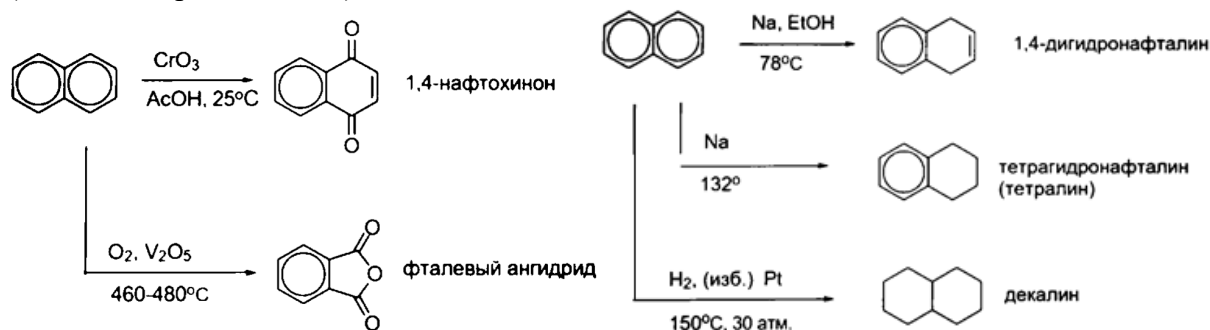


Рис. 4.13. Реакции окисления (слева) и восстановления (справа) нафталина

Базовые реакции восстановления нафталина (по Бёрчу, в избытке натрия, в жёстких условиях) представлены на рис. 4.13.

Нафталин – ароматическое соединение, следовательно, он вступает в реакции, характерные для ароматических углеводородов (например, электрофильное замещение). Нитрование и галогенирование (без кислот Льюиса!) идут в α -положение. Сульфирование при более низкой температуре (80°C) идёт в α -положение, а при более высокой температуре (160 °C) – в β -положение. Алкилирование по Фриделю-Крафтсу не используется из-за полиалкилирования (исключение: введение *трет*-бутильной группы в качестве стереохимического фиксатора). Вместо алкилирования используется ацилирование по Фриделю-Крафтсу с последующим восстановлением. В неполярном растворителе (CCl₄ или CH₂Cl₂) ацилирование преимущественно проходит в α -положение, а при использовании нитробензола с хлорангидридом – в β -положение.

При атаке электрофила в α -положение получают 2 резонансные структуры с сохранением ароматичности, а при атаке в β -положение – только одна. Именно поэтому α -положение более реакционноспособное

Синтез замещённых нафталинов, ориентация при замещении

Вариантов синтеза замещённого нафталина из уже собранного готового нафталинового скелета не так много. Можно пробромировать в α -положение, при помощи магния сделать реактив Гриньяра, а затем ввести к нему карбонильное соединение. Аналогичным образом можно пронитровать нафталин азотной кислотой, а затем восстановить нитрогруппу в амин. Из соответствующего ароматического амина после его диазотирования можно получить всё, что угодно. Но в обоих случаях замещение происходит исключительно в α -положение.

Чтобы получить β -замещённый нафталин, его нужно сульфировать при $160\text{ }^\circ\text{C}$ в β -положение, далее провести реакцию нуклеофильного замещения, получается $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ONa}$, а затем β -нафтол. Его можно проаминировать и ввести в β -положение аминогруппу, которую далее превратить во всё, что угодно. Ещё один способ: ацилировать нафталин, затем подкислить и получить кислоту. Её перевести в амид ($\text{SO}_2\text{Cl}_2 \text{ NH}_3$), а далее провести перегруппировку Гофмана. Полученную аминогруппу, опять же, через диазотирование можно превратить во всё, что угодно.

Положение нового заместителя при реакциях электрофильного ароматического замещения определяется ориентирующим влиянием уже имеющихся заместителей в нафталине, а также различиями в реакционной способности α - и β -положений в нафталине:

1. Если в одном из колец в нафталине имеется донорный заместитель, то новый заместитель при $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ -замещении вступает в то же кольцо:
 - a. если ориентирующий заместитель находится в α -положении, то новый заместитель направляется преимущественно в положение 4
 - b. если ориентирующий заместитель находится в β -положении, то электрофильная атакующая частица будет направляться в положение 1
2. Если в одном из колец нафталина находится акцепторный заместитель, то атакующая электрофильная частица будет ориентирована в соседнее кольцо
 - a. если ориентирующий заместитель находится в α -положении, то атакующая электрофильная частица будет ориентирована в позиции 6, 8
 - b. если ориентирующий заместитель находится в β -положении, то атакующая электрофильная частица будет ориентирована в позиции 5, 7

Антрацен и фенантрен. Строение, синтез, химические свойства

Получение антрацена – единственный случай, когда возможно повторное ацилирование при имеющейся электроноакцепторной группе (рис. 4.14).

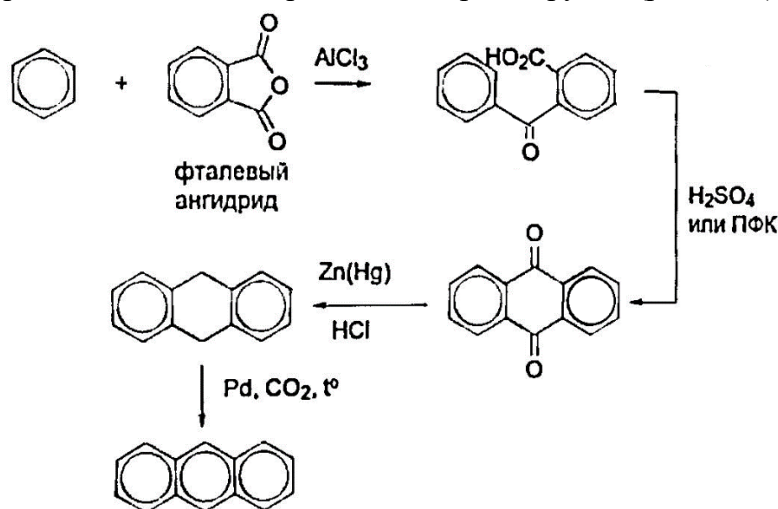


Рис. 4.14. Синтез антрацена

Синтез фенантрена происходит аналогичным образом, только из нафталина и янтарного ангидрида (рис. 4.15)

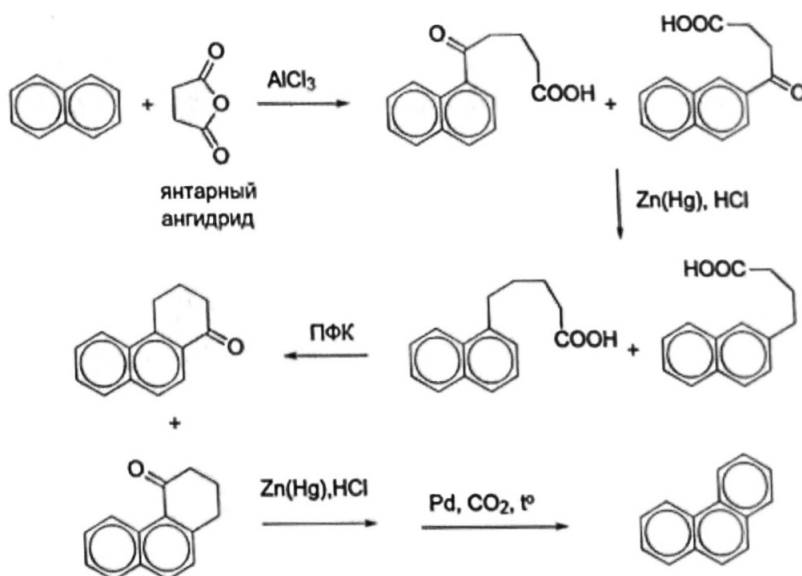


Рис. 4.15. Синтез фенантрена

Для антрацена можно представить 4 резонансные структуры. Теплота гидрирования на -84 ккал/моль ниже предсказанной: $2 \cdot (-36) = -72$. Энергия ароматичности центрального кольца составляет $-84 - (-72) = -12$ ккал/моль. Грубо говоря, средний фрагмент «менее ароматичный», чем боковые, и способен реагировать, как диен. Это позволяет объяснить реакционную способность антрацена в реакциях Дильса-Альдера. Бромирование антрацена протекает как реакция присоединения (не замещения). В процессе из одной ароматической системы получается две, что термодинамически очень выгодно. Но потом при действии основания или при нагревании ароматичность восстанавливается (рис. 4.16).



Рис. 4.16. Бромирование антрацена

У фенантрена в реакциях электрофильного замещения особой селективности нет. Исключение составляет бромирование: в зависимости от условий реакция протекает как электрофильное замещение или присоединение (рис. 4.17).

Для фенантрена можно представить 5 резонансных структур. Теплота гидрирования на -92 ккал/моль ниже предсказанной: $2 \cdot (-36) = -72$. Энергия

ароматичности центрального кольца составляет $-92 - (-72) = -20$ ккал/моль. То есть средний фрагмент фенантрена «более ароматичен», чем средний фрагмент антрацена.

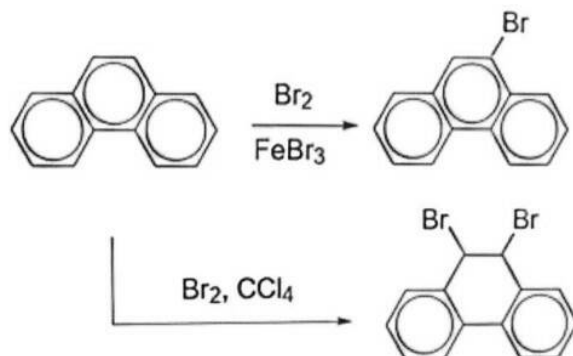


Рис. 4.17. Бромирование фенантрена

Полагая, что средний цикл способен реагировать, как диен, именно он и восстанавливается как в антраcene до дигидроантрацена, так и в фенантрене до дигидрофенантрена (рис.4.18). Опять же одна ароматическая система разделяется на две, что энергетически выгодно.

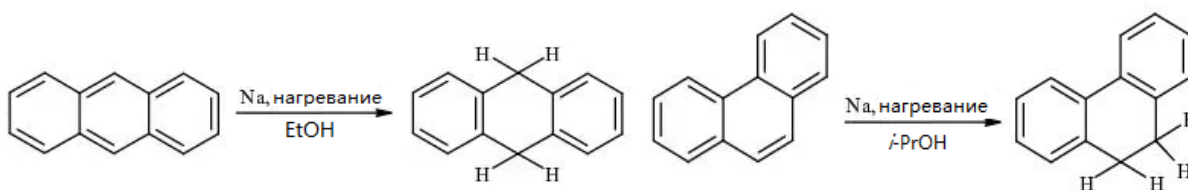


Рис. 4.18. Восстановление антрацена (слева) и фенантрена (справа)

Аналогично, система будет подвергаться окислению так, чтобы осталось два ароматических фрагмента (получается антрахинон и фенантрон, рис. 4.19).

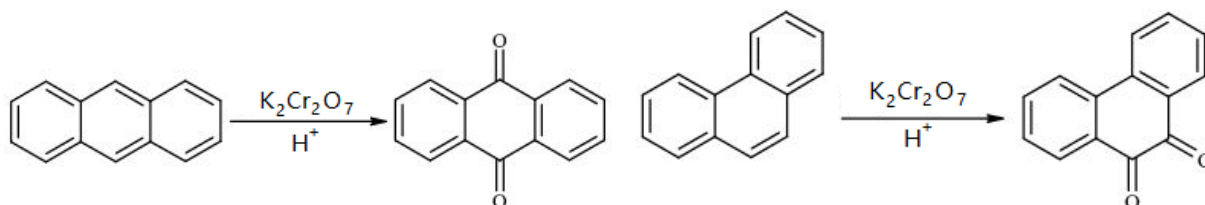


Рис. 4.19. Окисление антрацена (слева) и фенантрена (справа)

Лекция 5. Ароматические и алифатические нитросоединения Строение нитрогруппы. Получение ароматических нитросоединений

У атома азота на внешнем втором уровне 1 s- и 3 p-орбитали, то есть всего 4 орбитали. Следовательно, максимально возможная валентность равна IV. Азот образует четыре связи. На атоме азота присутствует пустая орбиталь, что делает его одним из эталонных акцепторов.

Классический способ получения ароматических нитросоединений средней активности представлен на рис. 5.1.

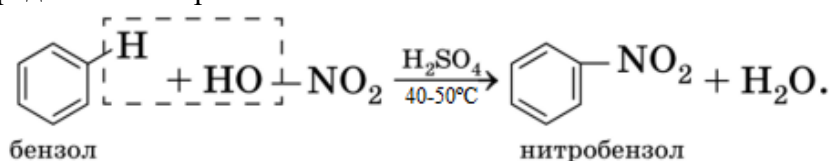


Рис. 5.1. Получение нитробензола

В органической химии азот условно разделяют на 2 типа: аммиачный и азотнокислый. Чтобы превратить азот аммиачного типа в азот азотнокислого типа, необходимо воспользоваться окислением (рис. 5.2)

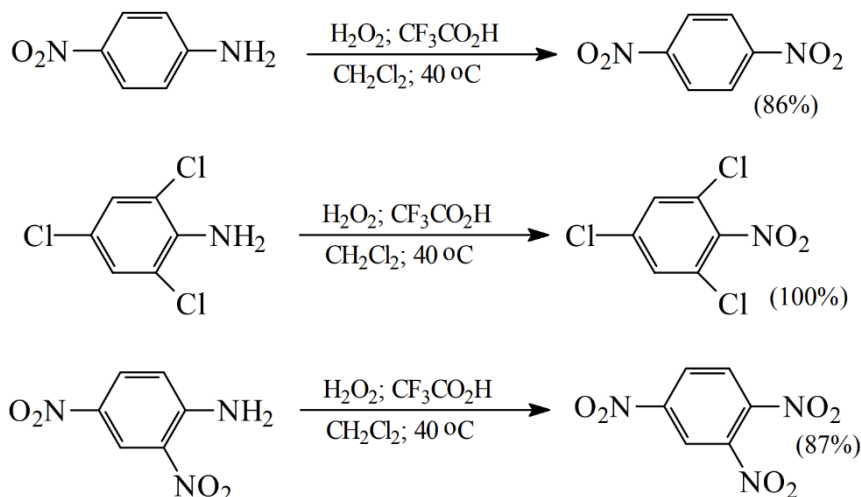


Рис. 5.2. Получение ароматических нитросоединений

Ещё один способ получения ароматических нитросоединений – реакция нуклеофильного замещения, протекающая по механизму присоединение-отщепление (рис. 5.3). Анилин в данном случае является нуклеофилом, а нитрогруппа – уходящей группой. Ещё две нитрогруппы являются активирующими.

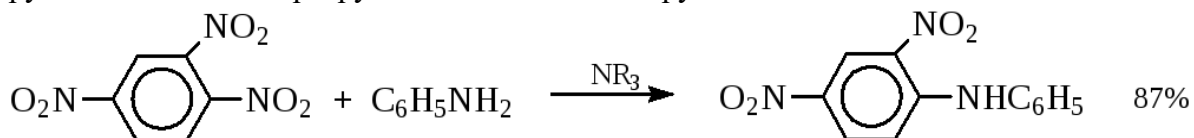


Рис. 5.3. Получение ароматических нитросоединений

Восстановление ароматических нитросоединений

В большинстве случаев мы будем вводить ароматическую нитрогруппу ради её дальнейшего восстановления. Можно восстанавливать водородом с получением соответствующего анилина (рис. 5.4). Так происходит в промышленности для получения анилиновых красителей. В промышленных условиях применяется каталитическое гидрирование. В качестве катализатора используют медь на силикагеле в качестве носителя. Катализатор готовят нанесением карбоната меди из суспензии в растворе силиката натрия и последующим восстановлением водородом при нагревании. Выход анилина над этим катализатором составляет 98%.

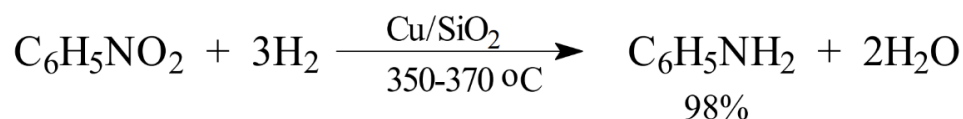


Рис. 5.4. Восстановление ароматической нитрогруппы

Восстановление нитрогруппы до аминогруппы происходит в несколько стадий, последовательность которых сильно различается в кислой и щелочной среде. При восстановлении в кислой среде в качестве восстановителей применяют железо (олово, цинк) и соляную кислоту. Эффективным восстановителем нитрогруппы является хлорид олова (II) в соляной кислоте. Этот реагент особенно эффективен в тех случаях, когда в ароматическом нитросоединении есть другие функциональные группы CHO; COR; COOR и др., чувствительные к действию других восстановителей.

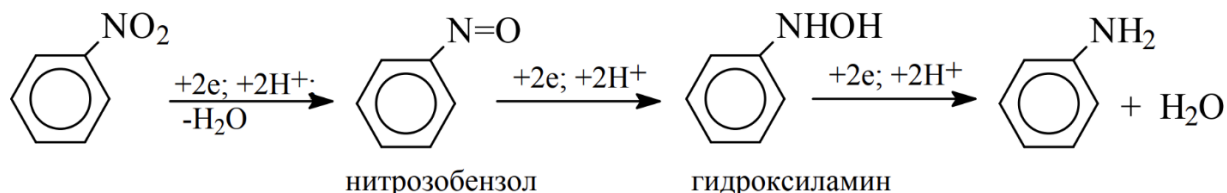


Рис. 5.5. Стадии восстановления ароматической нитрогруппы

Чтобы восстановить одну нитрогруппу, необходимо 3 моль водорода. Все окислительно-восстановительные реакции протекают в случае принятия или отдачи 2-х электронов. Таким образом, восстановление нитросоединений до первичных аминов происходит ступенчато и включает три стадии с переносом двух электронов (рис. 5.5). В кислой среде каждый из промежуточных продуктов – нитрозобензол и фенилгидроксиламин – быстро восстанавливаются до конечного продукта анилина, и их не удаётся выделить в индивидуальном виде. Однако, в ходе реакции можно наблюдать зелёное окрашивание нитрозосоединений.

В нейтральном водном растворе можно получить фенилгидроксиламин в качестве продукта восстановления нитробензола. Фенилгидроксиламин получается при восстановлении нитробензола цинком в водном растворе хлорида аммония:

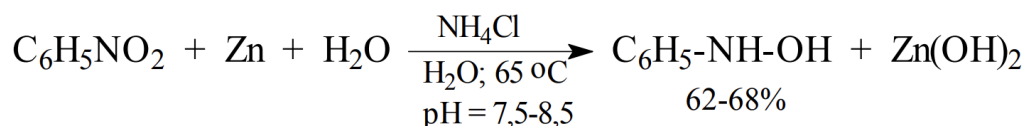


Рис. 5.6. Восстановление нитробензола

Арилгидроксиламины легко восстанавливаются в амины при обработке железом или цинком и соляной кислотой:

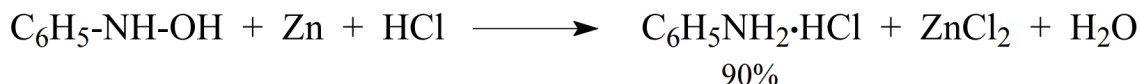


Рис. 5.7. Восстановление арилгидроксиламина

Поскольку фенилгидроксиламин является промежуточным продуктом восстановления, его можно не только восстановить до анилина, но и окислить до нитрозобензола:

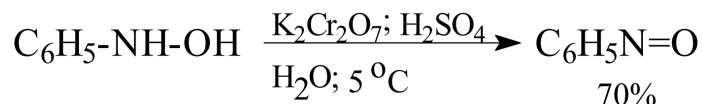


Рис. 5.8. Окисление фенилгидроксиламина

Это, вероятно, лучший метод получения ароматических нитрозосоединений, которые не удаётся иным способом выделить в качестве промежуточного продукта восстановления нитросоединений. Ароматические нитрозосоединения легко димеризуются в твердом состоянии, причем их димеры бесцветны. В жидком и газообразном состоянии они мономерны и окрашены в зеленый цвет (рис. 5.9).

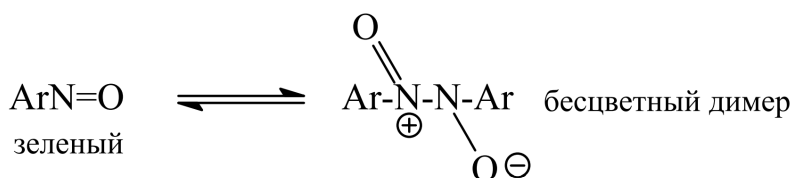
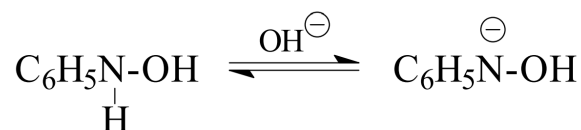


Рис. 5.9. Димеризация ароматических нитрозосоединений

Восстановление нитросоединений металлами в щелочной среде резко отличается от восстановления в кислой среде. В щелочной среде нитрозобензол быстро взаимодействует со вторым промежуточным продуктом восстановления фенилгидроксиламина с образованием азоксибензола (рис. 5.10). Эта реакция по существу подобна присоединению азотистых оснований к карбонильной группе альдегидов и кетонов.



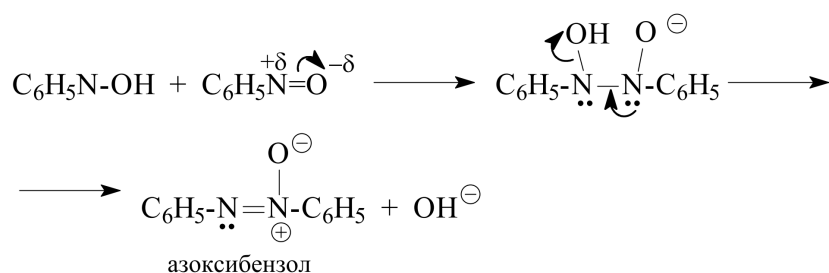


Рис. 5.10. Образование азоксибензола в щелочной среде

В лабораторных условиях азоксибензол с хорошим выходом получается при восстановлении нитросоединений боргидридом натрия в ДМСО или старым способом при использовании в качестве восстановителя As_2O_3 или глюкозы:

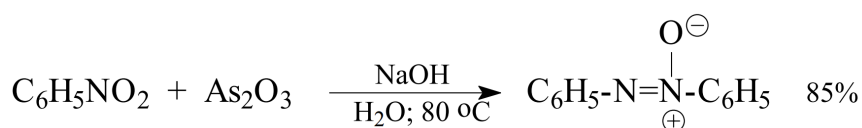


Рис. 5.11. Восстановление нитросоединений трёхвалентным мышьяком

Азоксибензол при действии цинка в спиртовом растворе щелочи восстанавливается сначала до азобензола, а при действии избытка цинка далее до гидразобензола:

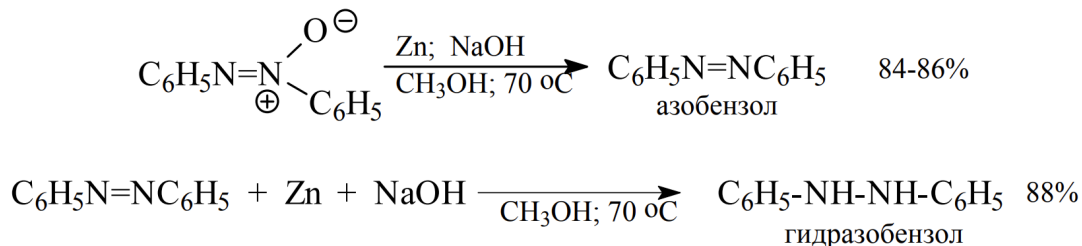


Рис. 5.12. Восстановление азоксибензола

Несимметричные производные азобензола получают при конденсации нитросоединений и первичных ароматических аминов:

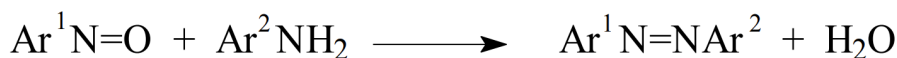


Рис. 5.13. Получение несимметричных производных азобензола

При восстановлении ароматических нитросоединений алюмогидридом лития в эфире также образуются азосоединения с выходом, близким к количественному:

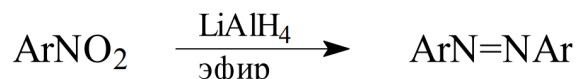


Рис. 5.14. Восстановление алюмогидридом лития в эфире

Азобензол восстанавливается цинковой пылью и спиртовой щелочью до гидразобензола. Гидразобензол является, таким образом, конечным продуктом

восстановления нитробензола металлом в щелочной среде. На воздухе бесцветный гидразобензол легко окисляется до окрашенного в оранжево-красный цвет азобензола. Вместе с тем, гидразобензол, так же, как и азобензол и азоксибензол, восстанавливается до анилина под действием дитионита натрия в воде или хлоридом олова (II) в соляной кислоте:

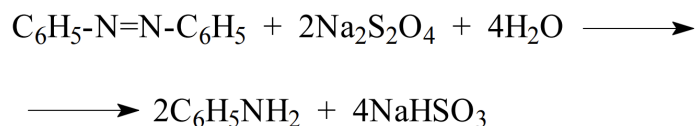


Рис. 5.15. Восстановление гидразобензола до анилина

Суммарный процесс восстановления ароматических нитросоединений металлами в кислой и щелочной среде может быть представлен в виде следующей последовательности превращений:

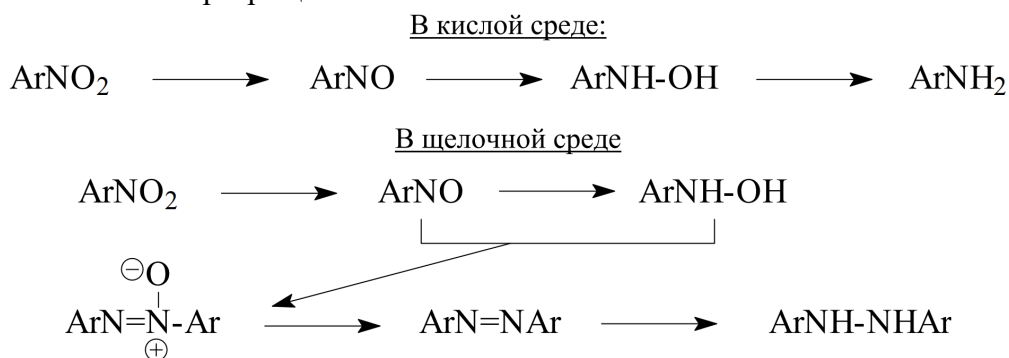


Рис. 5.16. Обобщённая схема восстановления ароматических нитросоединений

Реакция Зинина

Реакция Зинина — это метод получения ароматических аминов восстановлением нитросоединений: Эту реакцию впервые осуществил Н. Н. Зинин в 1842 году. Действуя на нитробензол сульфидом аммония, он получил анилин:

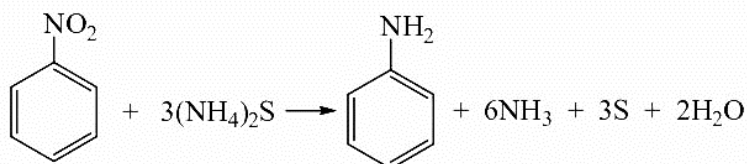


Рис. 5.17. Реакция Зинина

Восстановление нитрогруппы до аминогруппы сульфидом и гидросульфидом натрия в настоящее время имеет значение только для частичного восстановления одной из двух нитрогрупп, например, в *m*-динитробензоле или 2,4-динитроанилине. Это очень полезная реакция, потому что из ароматической аминогруппы можно получить всё, что угодно, путём её замещения. Однако данная реакция нашла практическое применение только для симметричных динитросоединений, поскольку иначе нитрогруппы перестанут быть эквивалентными, и выход продуктов реакции уменьшится (рис. 5.18).

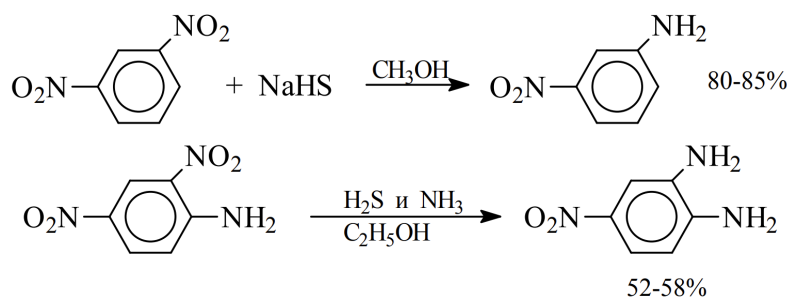


Рис. 5.18. Метод частичного (парциального) восстановления

Получение алифатических нитросоединений

Самый простой, но при этом редко используемый способ получения алифатических нитропроизводных – это нитрование алканов (реакция Коновалова или её модификация Гесса). Прямое нитрование алканов в жидкой или газовой фазе под действием 50%-70%-ой водной азотной кислоты при 500°-700°С или тетраоксида азота при 300°-500°С имеет промышленное значение только для получения простейших нитроалканов, так как нитрование в этих условиях всегда сопровождается крекингом углеводородов и обычно приводит к сложной смеси самых разнообразных нитросоединений. Эта реакция не получила по этой причине широкого распространения.

Наиболее общим способом получения нитроалканов является **метод Мейера** – реакция алкилирования нитрит-иона. По механизму это SN2 нуклеофильное замещение. В классическом методе Мейера нитрит серебра взаимодействует с первичными или вторичными алкилбромидами или алкилиодидами в эфире, петролейном эфире или без растворителя при 0°-20°С, с образованием смеси нитроалкана и алкилнитрита:

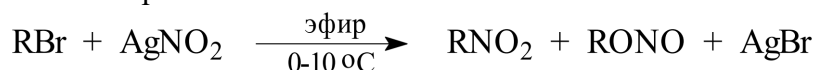


Рис. 5.19. Метод Мейера

Нитрит-ион принадлежит к числу амбидентных анионов с двумя независимыми нуклеофильными центрами (N и O), которые не связаны в единую мезомерную систему. Его реакционная способность резко отличается от реакционной способности енолят-ионов с двумя нуклеофильными центрами, связанными в единую мезомерную систему. Соотношение продуктов N- и O-алкилирования (нитроалкан/алкилнитрит) в реакции Мейера алкилбромидов и иодидов с нитритом серебра решающим образом зависит от природы алкильной группы в алкилгалогениде (рис. 5.20). Выход первичных нитроалканов достигают 75-85%, однако он резко снижается до 15-18% для вторичных и до 5% для третичных нитроалканов. Таким образом, ни третичные, ни вторичные алкилгалогениды не пригодны для синтеза нитроалканов при взаимодействии с нитритом серебра. Реакция Мейера является отличным способом получения первичных нитроалканов, арилнитрометанов и β-нитроэфиров карбоновых кислот.

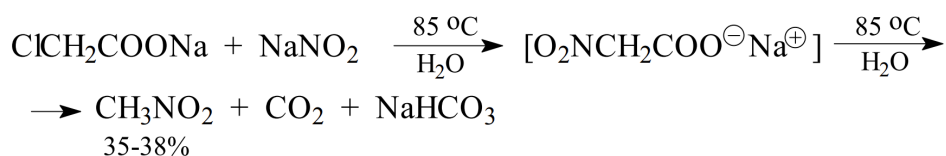


Рис. 5.24. Получение нитрометана

Промежуточно образующийся в результате нуклеофильного замещения анион нитроуксусной кислоты декарбоксилируется до нитрометана. Для получения гомологов нитрометана способ Кольбе не имеет значения из-за низкого выхода нитроалканов.

Ещё один метод получения нитроалканов – с использованием литиевых енолятов (рис. 5.25). В результате дианионы карбоновых кислот нитруются под действием алкилнитрита с одновременным декарбоксилированием *o*-нитрозамещённой карбоновой кислоты.

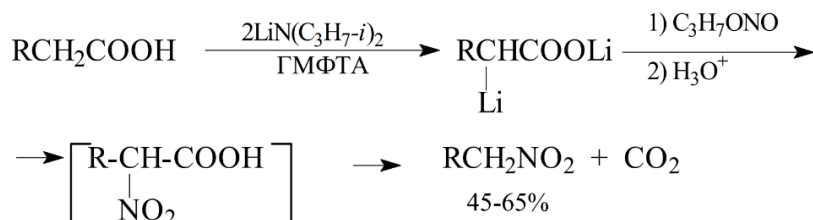


Рис. 5.25. Получение нитроалканов с использованием литиевых енолятов

Таутомерия, реакции енольной формы

Первичные и вторичные нитроалканы находятся в таутомерном равновесии с аци-формой нитросоединения, называемой иначе нитроновой кислотой:

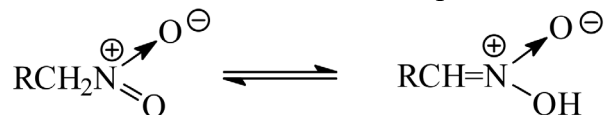


Рис. 5.26. Таутомерное равновесие нитроалкана и нитроновой кислоты

Из двух таутомерных форм нитроформа гораздо более стабильна и преобладает в равновесии. Концентрация двух таутомерных форм для любого соединения всегда обратно пропорциональна кислотности таутомерных форм, аци-форма нитроалканов во всех случаях является более сильной кислотой по сравнению с нитро-формой. Для нитрометана в воде $pK_a \sim 10,2$, тогда как для его аци-формы $pK_a \sim 3,2$.

При действии основания как на нитро-форму, так и на аци-форму нитросоединения, образуется общий для них обоих мезомерный амбидентный анион, в котором заряд делокализован между атомами кислорода и углерода (рис. 5.27).

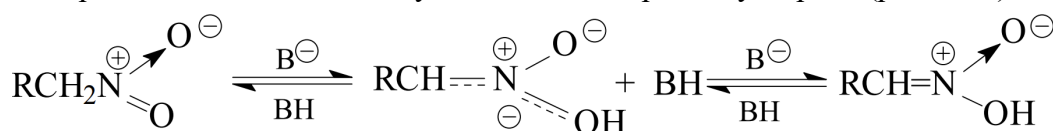


Рис. 5.27. Мезомерный амбидентный анион

Амбидентные анионы нитроалканов являются близкими аналогами енолят-ионов карбонильных соединений. Для них характерны те же самые реакции замещения, что и для енолят-ионов: галогенирование (рис. 5.28), алкилирование (рис. 5.29), ацилирование, конденсации с карбонильными соединениями и т. д.

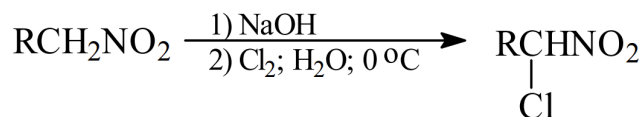


Рис. 5.28. Реакция галогенирования

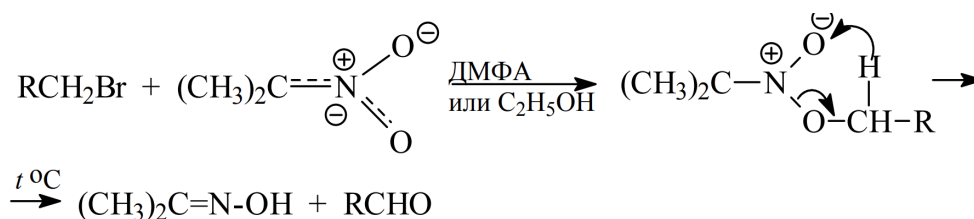


Рис. 5.29. Реакция алкилирования

Нитрозирование первичных нитроалканов приводит к образованию так называемых нитроловых кислот:

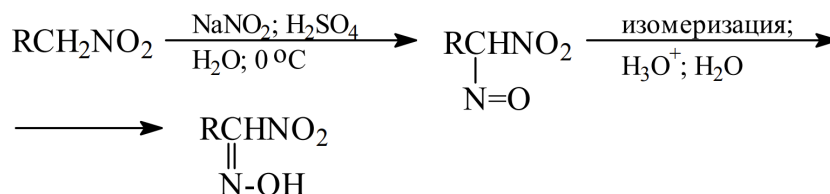


Рис. 5.30. Реакция нитрозирования

При взаимодействии щелочных солей 2-нитропропана с замещёнными бензилгалогенидами конечными продуктами являются оксим ацетона и ароматический альдегид:

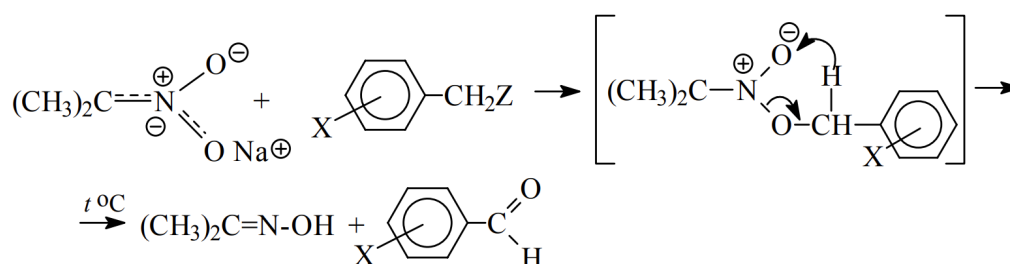


Рис. 5.31. Окисление бензиловых производных с получением бензальдегида

C-алкилирование удаётся сделать практически единственным направлением реакции в случае алкилирования дианионов нитроалканов. Дианионы нитроалканов образуются при обработке первичных нитроалканов двумя эквивалентами *n*-бутиллития в ТГФ при -100°C . Эти дианионы подвергаются также региоселективному

C-ацилированию при взаимодействии с ацилгалогенидами или ангидридами карбоновых кислот с получением соответствующего α -нитрокетона.

Конденсация Анри

Конденсация анионов первичных и вторичных нитроалканов с альдегидами и кетонами приводит к образованию β -гидроксинитроалканов или продуктов их дегидратации – α,β -непредельных нитросоединений:

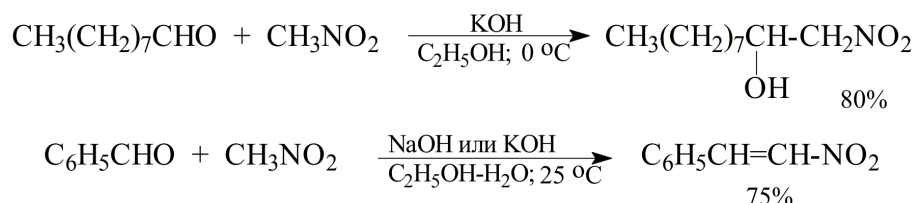


Рис. 5.32. Конденсация Анри

Присоединение по Михаэлю

Непредельные нитропроизводные, полученные в результате конденсации Анри, могут быть использованы как хорошие акцепторы в реакции присоединения по Михаэлю:

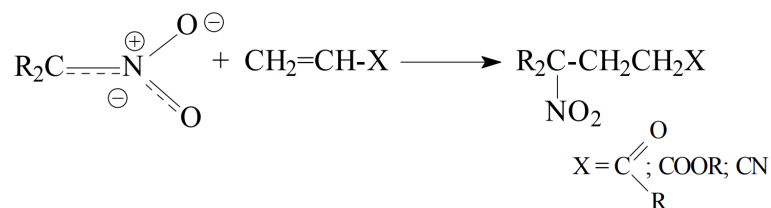


Рис. 5.33. Присоединение по Михаэлю

В данном случае X – это группа с -M эффектом: сложноэфирная, карбонильная, нитрильная. Или можно использовать тот же самый нитроэтилен. Но в работе он неприятен – сильно летучий и очень слезоточивый.

Реакция Манниха

Первичные и вторичные алифатические амины вступают в реакцию Манниха с первичными и вторичными нитроалканами и формальдегидом:

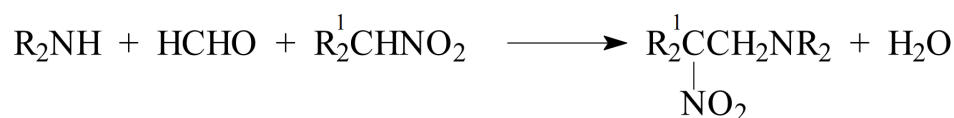


Рис. 5.34. Реакция Манниха

По своему механизму и области применения эта реакция ничем не отличается от классического варианта реакции Манниха с участием карбонильных соединений вместо нитроалканов.

Лекция 6. Диазосоединения. Азиды. Получение аминов

Алифатические диазосоединения

Строение алифатических диазосоединений может быть выражено общей формулой, представленной на рис. 6.1. Отрицательный заряд в диазоалкане распределён между концевым атомом азота и углеродом в результате мезомерного эффекта (рис. 6.1), что отражает его свойства нуклеофильного реагента. При протонировании или при взаимодействии с кислотами Льюиса образуется электронодефицитная частица, обладающая свойствами мощного электрофильного агента, поэтому для диазоалканов характерны свойства бифильного реагента. Диазоалканы относятся к числу реакционноспособных и нестабильных соединений. Пары диазометана ядовиты, он вызывает приступы астмы и раздражает глаза.

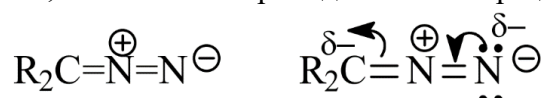


Рис. 6.1. Строение алифатических диазосоединений

Получение диазоалканов:

- Метод Арндта - обработка N-нитрозометилмочевины концентрированным раствором щелочи при охлаждении.
- Метод Курциуса – окисление соответствующих гидразонов желтой окисью ртути в эфире или бензоле.
- Введение диазогруппы в 1,3-дикетоны и 1,3-кетозфиры с помощью тозилазида в двухфазной системе вода-хлористый метилен и соли тетрааммония в качестве катализатора межфазного переноса.
- Нитрозирование эфиров α-аминокислот с образованием диазоэфиров.

Химические свойства диазоалканов:

- Образование эфиров: диазометан и другие диазоалканы количественно реагируют с гидроксильной группой карбоновых кислот, фенолов и енолов, а при катализе эфиратом трехфтористого бора и со спиртами в эфирном растворе при -10-20°C.
- Реакция Арндта-Эйстера: удлинение цепи углеводородного скелета карбоновой кислоты на один атом углерода.
- Реакция с кетонами: нуклеофильное присоединение диазометана к карбонильной группе с образованием бетаина. Бетаин стабилизируется либо замыканием трехчленного цикла в результате нуклеофильной S_N2-атаки кислорода по метиленовой группе с одновременным отщеплением молекулярного азота, либо за счет миграции группы R. На практике эту реакцию можно использовать для некоторых циклических кетонов как метод расширения цикла.

Азиды, нитрены

Получение азидов:

- Первичные и вторичные азиды получают с помощью обычных реакций бимолекулярного S_N2 нуклеофильного замещения с участием азидиона.
- Альтернативный метод синтеза алкилазидов состоит в присоединении к алкенам азида ртути с последующим демеркурированием аддуктов с помощью боргидрида натрия. Механизм этой реакции – электрофильное присоединение, поэтому действует правило Марковникова. Это значит, что таким образом можно получить только вторичные и третичные азиды.
- Азидную группу можно ввести в соединение с активированной метиленовой группой при помощи *n*-толуолсульфонлазида.
- Ароматические азиды получают при обработке солей диазония азидом натрия или с помощью нитрозирования арилгидразинов.
- Другой старый и редко употребляемый метод получения арилазидов заключается во взаимодействии пербромидов диазония с аммиаком.
- При наличии двух или более активирующих электроноакцепторных заместителей в бензольном кольце арилазиды могут быть получены также и в результате нуклеофильного замещения галогена по механизму S_NAr .

Химические свойства диазоалканов:

- Восстановление азидов до аминов

Алифатические азиды легко восстанавливаются до аминов с помощью алюмогидрида лития в эфире, ТГФ, ДМЭ. При этом нет никакой необходимости в выделении азидов в индивидуальном виде. Неочищенный азид сразу же восстанавливают алюмогидридом лития в эфирном растворе.

Восстановление азидов до аминов можно проводить также и каталитически на палладии и платине. Избирательное восстановление азидной группы в присутствии двойной связи и карбонильной группы может быть осуществлено с помощью катализатора Линдлара.

- 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к алкенам и алкинам

Алкилазиды и арилазиды вступают в реакцию циклоприсоединения с алкенами. Особенно легко присоединяются азиды по двойной связи, сопряженной со сложноэфирной, нитрильной, нитрогруппой или с бензольным кольцом. В результате [4+2]-циклоприсоединения азидов к двойной связи образуется 1,2,3- Δ^2 -триазолины.

1,2,3- Δ^2 -триазолины термически нестабильны и при нагревании до 90-100° разлагаются с выделением азота. Енамины и простые эфиры енолов чрезвычайно легко присоединяют азиды, а перегруппировка образующегося триазина приводит к сужению цикла. 1,3-диполярное [4+2]-циклоприсоединение азидов к алкинам и дегидробензолу приводит к более устойчивым 1,2,3-триазолам.

Азиды служат исходными веществами для генерирования **нитренов**. Они являются азотистыми аналогами карбенов. Для нитренов характерны те же реакции, что и для карбенов, то есть присоединение к двойной углерод-углеродной связи и внедрение по связи С-Н. Синглетный нитрен стереоспецифически присоединяется по двойной связи алкенов с образованием производных азиридина с сохранением конфигурации алкена. Эта реакция приобрела значение как ценный метод синтеза соединений ряда азиридина при присоединении к алкенам карбэтоксинитрена (:N-COOC₂H₅) и фталимидонитрена.

Амины. Номенклатура, строение, физико-химические свойства

Амины можно рассматривать как производные аммиака, у которого один, два или три атома водорода замещены на алкильные или арильные группы. В зависимости от числа алкильных или арильных групп, находящихся у атома азота, амины подразделяются на первичные RNH₂, вторичные R₂NH и третичные R₃N. Следует помнить, что эта классификация отражает только число заместителей у азота и никак не связана с природой заместителя. В первичных, вторичных и третичных аминах алкильные группы могут быть как первичными, так вторичными и третичными.

Подобно другим классам органических соединений амины имеют различную номенклатуру. Простейшие амины обычно называют по числу алкильных групп у атома азота с использованием суффикса амин. Согласно номенклатуре ИЮПАК (IUPAC) амины рассматривают как производные углеводородов с префиксом амино- для NH₂-группы. Вторичные и третичные амины в этой системе называют таким образом, чтобы префикс названия включал наибольшую алкильную группу.

Чаще используется другая, более удобная классификация, которая резко отличается от номенклатуры, рекомендованной ИЮПАК. В новой системе амины называют таким же образом, как и спирты. К названию углеводорода добавляется окончание "амин". Названия вторичных и третичных аминов строятся таким образом, что для алкана выбирается, как обычно, наиболее длинная цепь атомов углерода. Другие алкильные группы рассматриваются как заместители с префиксом N-. По этой номенклатуре анилин называется бензоламинем. Его производные рассматриваются как замещённые бензоламины.

Простые амины проще всего называть в соответствии с числом заместителей у атома азота. В более сложных случаях следует пользоваться новой удобной номенклатурой.

Физико-химические характеристики напоминают характеристики соответствующих гидроксильных соединений, но ввиду более низкой электроотрицательности атома азота по сравнению с кислородом водородные связи развиты слабее. Метиламин, этиламин, диметиламин при комнатной температуре – газы, обычно они используются в виде соответствующих водных растворов. С ростом цепи температура кипения увеличивается.

По строению амины аналогичны аммиаку. Это тетраэдр, одной из вершин которого является неподелённая электронная пара, которая отвечает за самые главные свойства аминов – основность и нуклеофильность. Из-за пирамидального строения амины, имеющие три различных заместителя у атома азота, должны быть хиральны, поскольку четвертую вершину воображаемого тетраэдра занимает несвязывающая пара электронов.

Основность аминов. Гетероциклические амины. Амины и амиды

Амины – слабые основания. Константа равновесия для кислотно-основного взаимодействия воды и амина обозначается K_B и служит количественной характеристикой основных свойств аминов в водной среде. Вместо величины K_B удобнее пользоваться величиной K_a , которая характеризует кислотность сопряженного иона алкиламмония. Введение алкильных групп, то есть электронодонорных заместителей, приводит к увеличению основности и уменьшению кислотности.

В газовой фазе основность аминов понижается в ожидаемой последовательности: $R_3N > RNH_2 > R_2NH > R_3N$. Основность аминов в воде уменьшается в другой последовательности: $R_2NH > RNH_2 \sim R_3N$, которая не согласуется с влиянием $+I$ -эффекта алкильной группы на основность аминов, поскольку третичные амины проявляют свойства более слабых оснований по сравнению со вторичными аминами. Это обычно связывают со стерическими препятствиями для переноса протона и сольватации в случае третичных аминов.

Необходимо проводить чёткое различие между кислотностью самих аминов и кислотностью ионов аммония. Аммиак, первичные и вторичные амины относятся к числу очень слабых N-H кислот. Для аммиака pK_a равна примерно 35, а для диизопропиламина $pK_a \sim 40$. Анионы, образующиеся при депротонировании аминов, проявляют свойства очень сильных оснований. Это обстоятельство широко используется в органическом синтезе, где особую роль приобрел диизопропиламид лития (ЛДА). Этот реагент хорошо растворим в ТГФ и эфире и образуется при взаимодействии *n*-бутиллития и диизопропиламина. ЛДА обладает свойствами сильного основания, но слабого нуклеофильного агента, так как две изопропильные группы создают сильные стерические препятствия для образования новой связи с помощью неподелённой пары электронов атома азота.

Ароматические амины менее основные, чем алифатические. Понижение основности анилина по сравнению с метиламином и другими алифатическими аминами на шесть порядков обусловлено совместным действием двух факторов: $-I$ -эффекта фенильной группы и $+M$ -эффекта аминогруппы анилина.

Неароматические гетероциклические амины имеют значения pK_a близкие к их ациклическим аналогам. Ароматические гетероциклические соединения являются более слабыми основаниями.

Амиды, в отличие от аминов, не основные соединения, они скорее напоминают слабые кислоты. Основность и нуклеофильность амидов можно сравнить с пирролом.

Растворимость в воде, разделение энантиомеров

Чем больше гидрофобный хвост у аминов, тем хуже растворимость в воде. Это не очень хорошо, так как многие амины обладают высокой биологической активностью, некоторые из них используются в качестве лекарственных препаратов, а данный факт затрудняет процесс их доставки в организм. Можно поместить лекарство в капсулу с оболочкой, гидрофильной снаружи, которая в организме должна вскрыться, чтобы лекарство вышло наружу. Но чаще амины используются в виде соответствующих хлороводородных солей, которые уже существенно лучше растворимы в воде. Амиды, в отличие от аминов, в воде нерастворимы.

Хвостатые амины нерастворимы в воде, однако растворимы, например, в бензоле, в эфире. А их хлороводородные соли – наоборот. Такая возможность образования солей лежит в основе разделения энантиомеров (рис. 6.2). Его можно применять с точки зрения чистого амина на рацемат из кислот, либо с точки зрения чистой кислоты на рацемат из аминов.

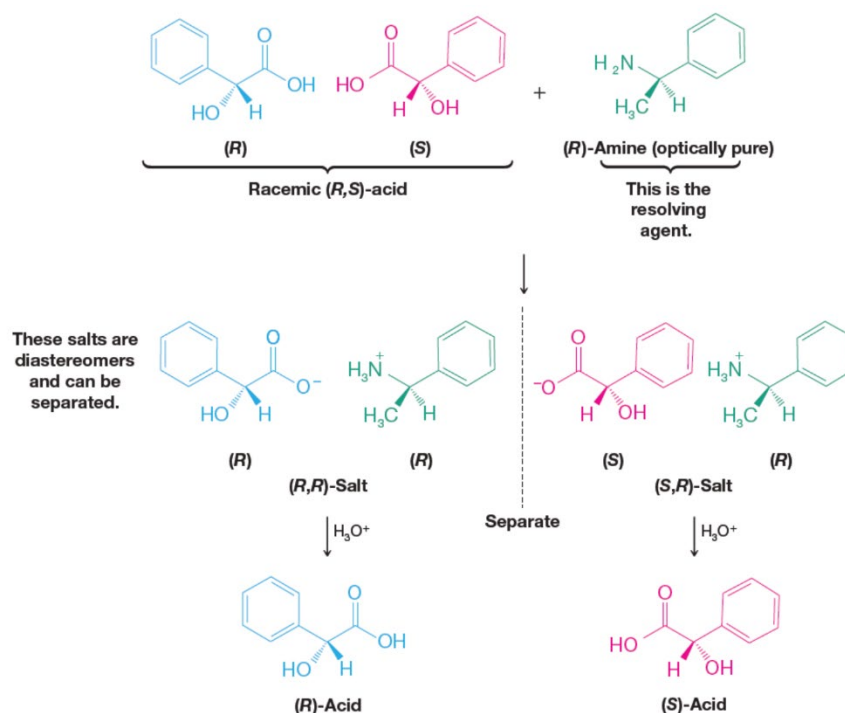


Рис. 6.2. Разделение энантиомеров

Получение первичных аминов

- Реакция Гофмана

Амины получают при взаимодействии первичных и вторичных алкилгалогенидов с аммиаком. Эта реакция относится к процессам бимолекулярного

нуклеофильного замещения. В результате переноса протона к молекуле аммиака образуется первичный амин и катион аммония. Первичный амин проявляет свойства более сильного нуклеофильного агента, чем аммиак, и при взаимодействии с алкилгалогенидами даёт катион диалкиламмония, из которого далее получается вторичный амин. Этот процесс может продолжаться далее, приводя к третичному амину и даже к соли тетраалкиламмония. При бóльшем количестве аммиака (рис. 6.3) доля первичного амина возрастает, но вторичный амин всегда присутствует в продуктах реакции. Алкилирование аммиака с целью получения аминов нашло широкое применение в промышленности, но всё реже используется в лабораторных условиях. Таким образом, прямое алкилирование оказывается малоудовлетворительным методом для получения чистых первичных, вторичных и третичных аминов.

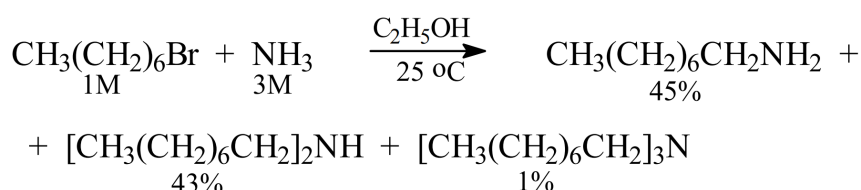


Рис. 6.3. Реакция Гофмана

- Восстановление азидов

Удобным современным методом синтеза первичных аминов является восстановление азидов с помощью алюмогидрида лития (рис. 6.4) или каталитически над Pd/BaSO₄. Исходные азиды образуются при замещении галогена в первичных или вторичных алкилгалогенидах под действием азид-иона; третичные и ароматические азиды получить не получится. Выходы в этом двухстадийном процессе обычно очень хорошие и его ограничение заключается только во взрывчатости азидов низкой молярной массы.

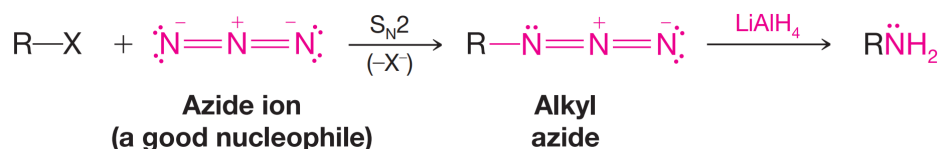


Рис. 6.4. Восстановление азидов

- Синтез Габриэля

Фталимид калия алкилируется под действием алкилгалогенидов с образованием N-алкилфталимида с очень высоким выходом. Далее N-алкилфталимид превращается в первичный амин при взаимодействии с гидразингидратом в спиртовом растворе. Синтез Габриэля можно рассматривать как один из лучших способов получения первичных аминов. Но ограничения предыдущего метода остаются: третичные и ароматические амины получить таким способом не получится. Этот метод широко используется также и для получения эфиров α-аминокислот. Пример применения реакции Габриэля для получения первичных аминов – это синтез дофамина, важного синтетического регулятора деятельности центральной нервной системы.

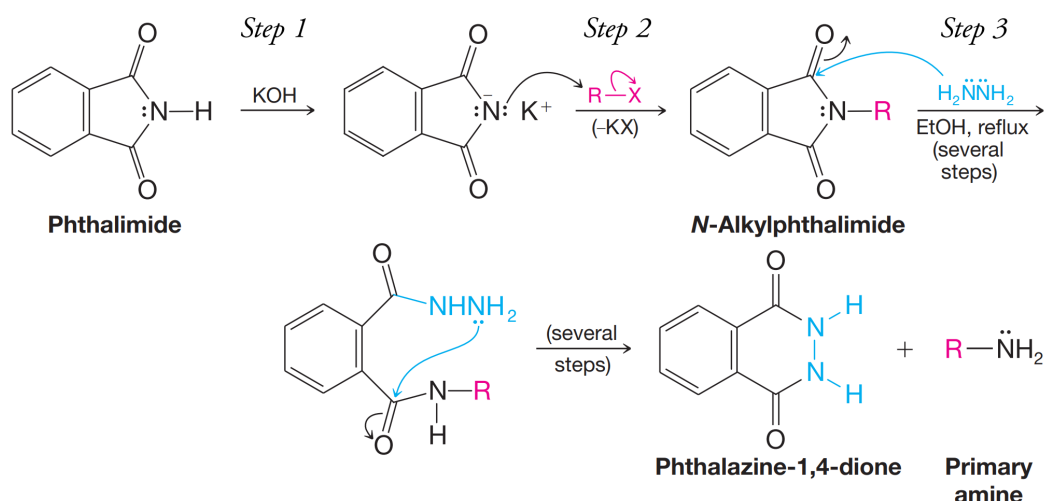
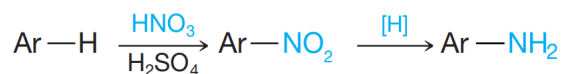


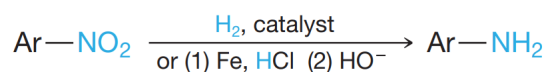
Рис. 6.5. Синтез Габриэля

- Восстановление нитросоединений

Алифатические и ароматические нитросоединения восстанавливаются с образованием первичных аминов. Этот метод наиболее важен для ароматических нитросоединений, которые получают прямым нитрованием аренов. Восстановление может быть выполнено как с помощью каталитического гидрирования, так и при действии разнообразных восстановительных агентов, таких как железо и соляная кислота, олово и соляная кислота, дихлорид олова и соляная кислота и др. Гидросульфид и дисульфид натрия широко используются для восстановления одной из двух симметричных нитрогрупп в ароматическом кольце. Алифатические нитросоединения также могут быть восстановлены до первичных аминов. Наилучшие результаты достигаются при применении в качестве восстановителя системы порошкообразное железо – сульфат железа (II) в водной серной кислоте. Однако восстановление нитроалканов не получило широкого распространения, поскольку алифатические амины более доступный класс соединений, чем нитроалканы.



General Reaction



Specific Example

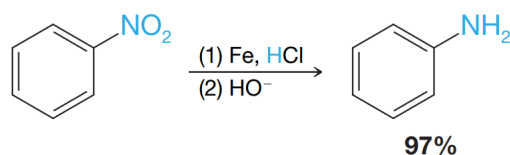


Рис. 6.6. Восстановление нитросоединений

Имины восстанавливаются до первичных аминов под действием цианборгидрида натрия NaBH_3CN . Этот реагент содержит электроноакцепторную цианогруппу и значительно менее активен по сравнению с NaBH_4 . В противоположность боргидриду натрия, цианборгидрид натрия стабилен в водном растворе при pH 2-3. В этих условиях он не реагирует с карбонильной группой, но легко восстанавливает имино-группу. Поэтому вместо того, чтобы проводить 2 стадии (получение имиона, его выделение и последующее восстановление), используют удобную one-pot реакцию (реакция в одном сосуде). Таким образом, восстановительное аминирование с помощью NaBH_3CN является идеальным синтетическим эквивалентом каталитического восстановительного аминирования карбонильных соединений.

- Восстановление нитрилов, оксимов, амидов

Нитрилы могут быть восстановлены до первичных аминов либо каталитическим гидрированием, либо с помощью алюмогидрида лития или диборана в эфире. Аналогично оксимы восстанавливаются алюмогидридом лития или цианборгидридом натрия до первичных аминов. Это исключительно удобный способ превращения карбонильной группы до CHNH_2 или CH_2NH_2 группы. Амиды восстанавливаются до аминов под действием литийалюминийгидрида в эфире или ТГФ. Вместо алюмогидрида лития в качестве восстановителя для незамещённых амидов лучше использовать диборан. Данные методы позволяют селективно проводить получение первичных, вторичных и третичных аминов.

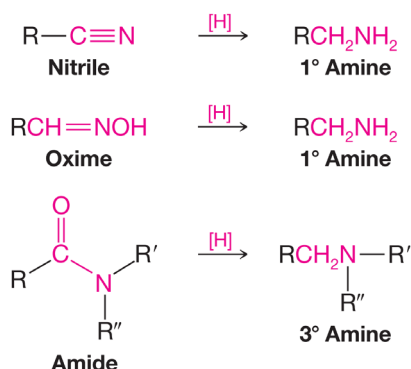


Рис. 6.9. Восстановление нитрилов, оксимов, амидов

Однако при каталитическом гидрировании нитрилов помимо первичного амина обычно образуется значительное количество вторичного амина. Побочную реакцию, приводящую к образованию вторичного амина, можно практически полностью подавить, если гидрирование проводить в присутствии большого избытка аммиака

Перегруппировки Гофмана, Курциуса и Шмидта. Реакция Риттера

При использовании перегруппировки Гофмана невозможно образование вторичных аминов, это позволяет получить строго первичный амин. Если R – третичный атом углерода, то все реакции, связанные с $\text{S}_{\text{N}}2$ или восстановительным аминированием, невозможны.

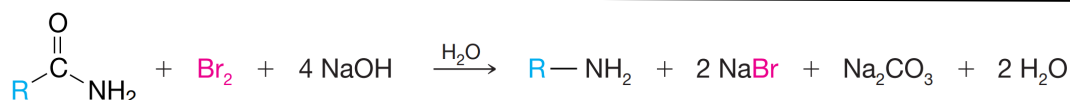


Рис. 6.10. Перегруппировка Гофмана

Аналогично идёт перегруппировка Курциуса и Шмидта (рис. 6.11).

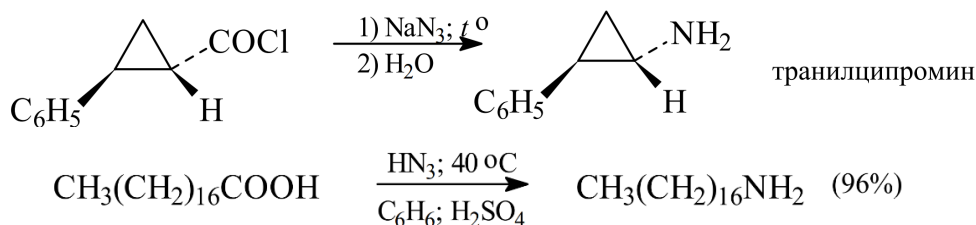


Рис. 6.11. Перегруппировка Курциуса (сверху) и Шмидта (снизу)

Рассмотрим очень частую ошибку, например, при получении *трет*-бутиламина из *трет*-бутилхлорида. Если попытаться на *трет*-бутилхлорид подействовать реагентами в условиях синтеза Габриэля, то произойдёт элиминирование. Поэтому необходимо сначала ввести карбоксильную группу к третичному атому углерода через реактив Гриньяра. Получается соответствующая кислота, делаем из неё амид, а потом перегруппировку Гофмана. Другими способами получить первичную незамещённую аминогруппу при третичном атоме углерода почти не получится. Нечто похожее можно осуществить только с помощью реакции Риттера.

Реакция Риттера позволяет синтезировать *трет*-бутиламин и подразумевает смешение *трет*-бутанола, синильной кислоты (или ацетонитрила) и концентрированной серной кислоты (рис. 6.12). При взаимодействии кислоты и спирта образуется *трет*-бутильный катион, который атакуется нуклеофильным атомом углерода синильной кислоты. Образовавшийся делокализованный катион неустойчив и реагирует с водой. При этом получается переходное соединение, которое после перегруппировки превращается в *трет*-бутиламид муравьиной кислоты, гидролизующийся в кислой среде до *трет*-бутиламина.

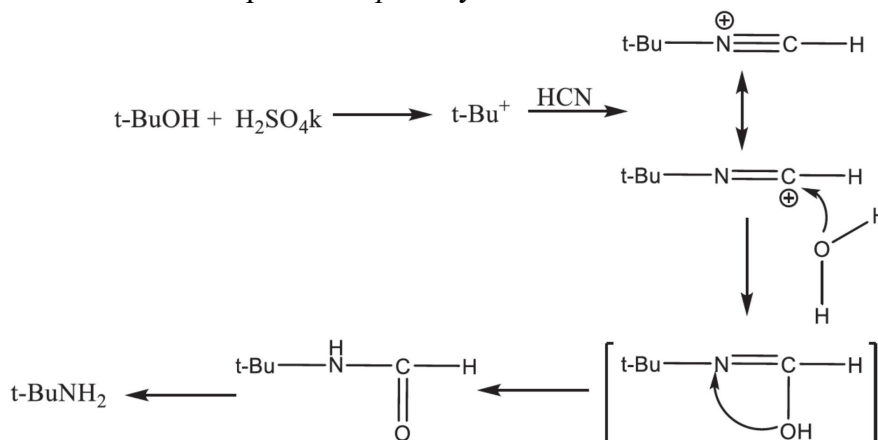


Рис. 6.12. Реакция Риттера

Лекция 7. Химические свойства аминов. Часть 1

Основность, нуклеофильность и замещение

Неподелённая пара электронов атома азота аминов (как и аммиака) определяет свойства этого класса соединений как нуклеофильных агентов. Амины играют роль активных нуклеофилов по отношению к самым разнообразным электрофильным центрам. При передаче электрона протону амины проявляют основные свойства. При электрофильном ароматическом замещении аминогруппа повышает реакционную способность бензольного кольца.

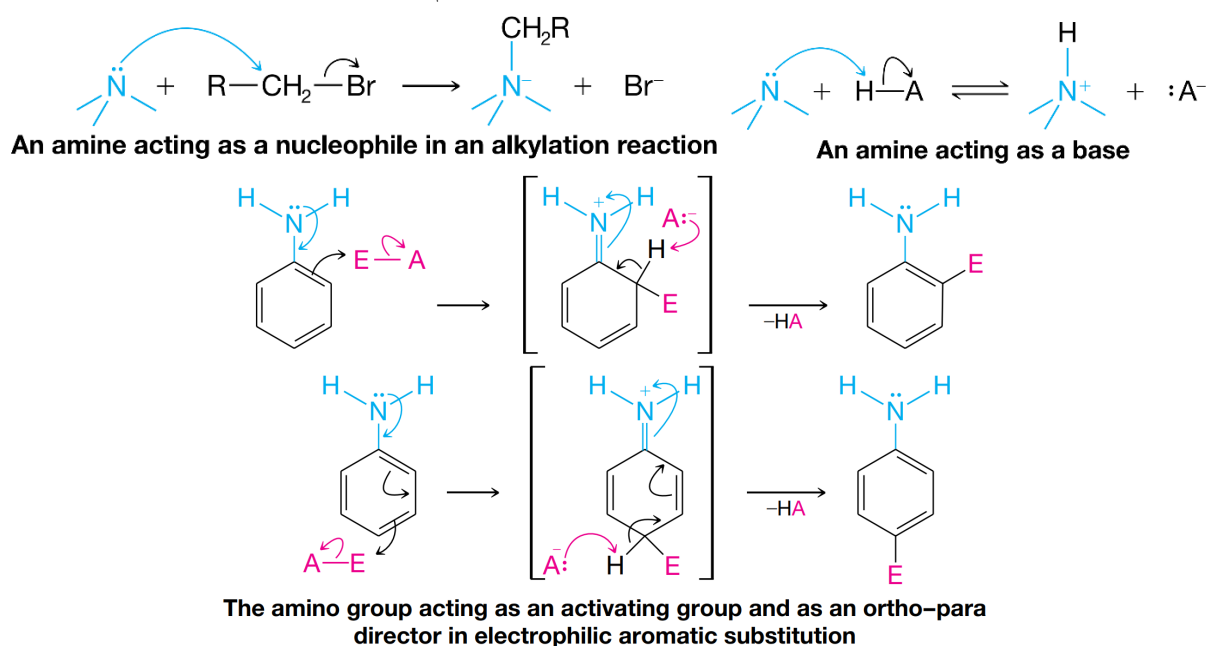


Рис. 7.1. Основность, нуклеофильность и активирующая способность аминов

Диазотирование алифатических соединений и первичных аминов

Рассмотрим реакции с азотистой кислотой (рис. 7.2). Это слабая кислота, которая плохо хранится. Её готовят при охлаждении непосредственно перед применением из соляной или серной кислоты.

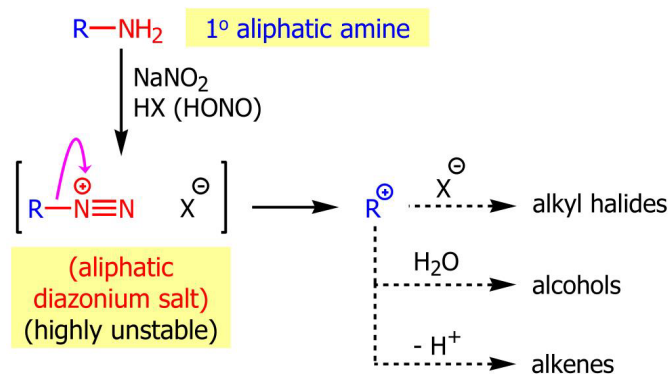


Рис. 7.2. Реакция диазотирования

Азотистая кислота является носителем достаточно слабого электрофила – нитрозоний-катиона (NO^+), который «увидит» неподелённую электронную пару на атоме азота. Таким образом, получится соль диазония (в квадратных скобках), она быстро даёт карбкатион, который подвергается атаке нуклеофила. Поскольку реакция протекает в водной среде, то кроме галогенид-аниона, который приходит из соответствующей кислоты, нуклеофилом может выступать неподелённая пара электронов кислорода из воды. Таким образом, будут получаться не только галогенпроизводные, но и соответствующие спирты. Помимо этого, стоит помнить, что карбкатион перегруппировывается, а затем либо находит нуклеофил, либо выбрасывает протон с образованием соответствующего алкена.

Продуктами дезаминирования первичных алифатических аминов обычно является сложная смесь спиртов и алкенов, как это имеет место, например, при дезаминировании *n*-бутиламина:

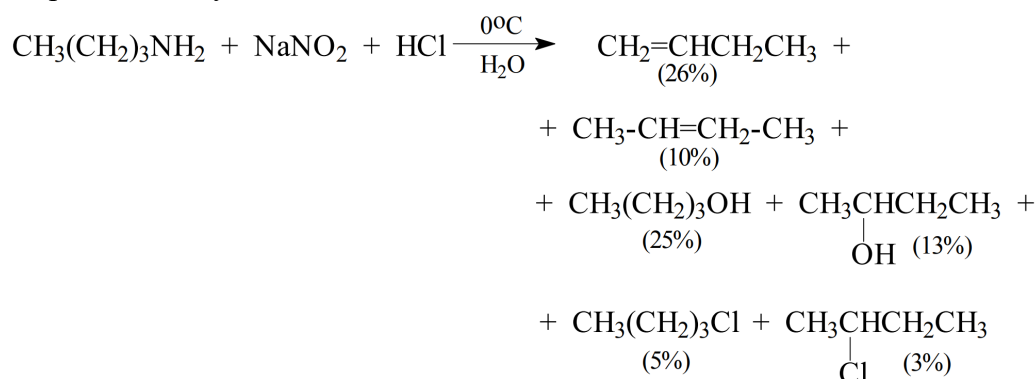


Рис. 7.3. Реакция диазотирования *n*-бутиламина

Диазотирование ароматических аминов

Соли диазония алифатических соединений практически не могут быть выделены. Соли ароматических соединений более стабильны, их можно получить в водных растворах (рис. 7.4). В сухом виде получать опасно, так как они очень быстро разлагаются, с выделением большого количества энергии в виде тепла и света (то есть взрываются).



Рис. 7.4. Получение ароматической соли диазония в водном растворе

Механизм реакции диазотирования общий для алифатических и ароматических аминов (рис. 7.5).

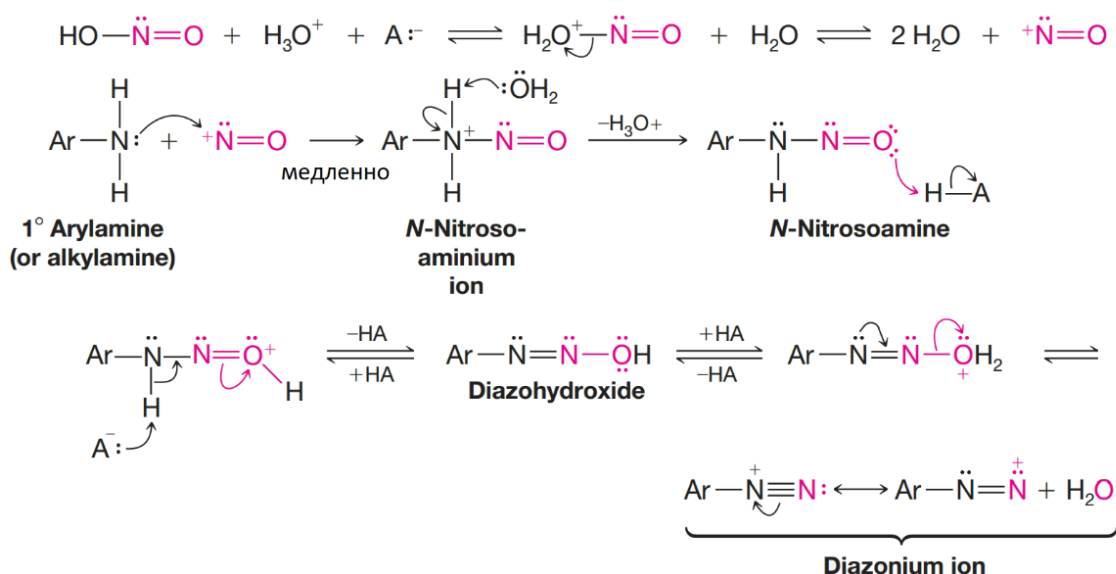


Рис. 7.5. Механизм реакции диазотирования ароматических аминов

Для проведения реакции среда должна быть кислой. Высокая кислотность среды необходима для того, чтобы подавить две **побочные реакции** с участием образующегося катиона арендиазония и исходного ароматического амина (рис. 7.6). В одной из них из диазокатиона и амина получается диазоаминосоединение, часто называемое триазеном, а в другой аминокзосоединение.

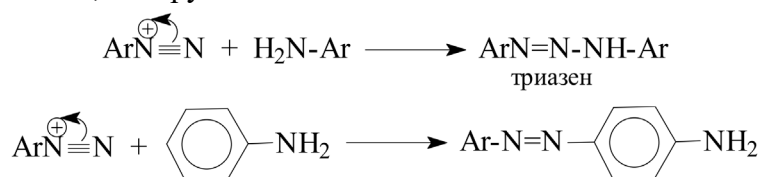


Рис. 7.6. Побочные реакции при диазотировании

В основной среде будут образовываться диазотат-анионы, которые, подобно другим соединениям с двойной связью азот-азот или углерод-азот, существуют в *анти-* (*транс-*) и *син-* (*цис-*) формах (рис. 7.7). При взаимодействии катиона арендиазония со щелочью первоначально образуется менее стабильная *син-* форма диазотата, которая при стоянии или нагревании в щелочной среде переходит в более стабильную *анти-* форму.

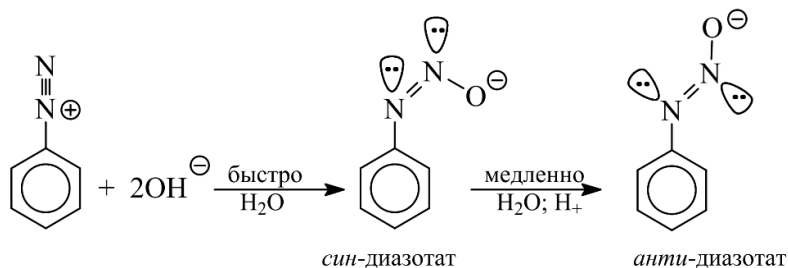


Рис. 7.7. Образование диазотат-анионов

Диазотирование вторичных и третичных аминов

Вторичные амины при диазотировании образуют N-нитрозоамины (алифатические или смешанные). В быту соли азотистой кислоты используются для консервирования (например, для консервирования мяса при производстве колбасы).

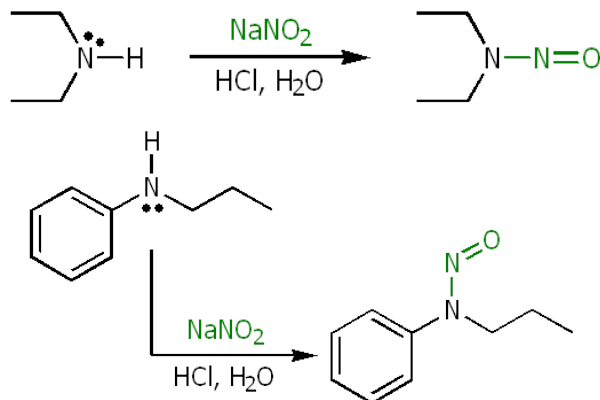


Рис. 7.8. Диазотирование вторичных аминов

Третичные алифатические амины обратимо реагируют с азотистой кислотой с образованием соли амина и N-нитрозоаммонийной соли (рис. 7.9. сверху). Соли N-нитрозотриалкиламмония относительно стабильны только ниже 0 °С, но при нагревании разлагаются с образованием карбонильного соединения и N-нитрозопроизводного вторичного амина. Эта реакция не имеет ни синтетического, ни аналитического применения. В случае третичных аминов, которые очень активны с точки зрения субстрата при электрофильном ароматическом замещении, реакция идёт не по азоту, а по кольцу – происходит нитрозирование бензольного кольца (рис. 7.9 снизу).

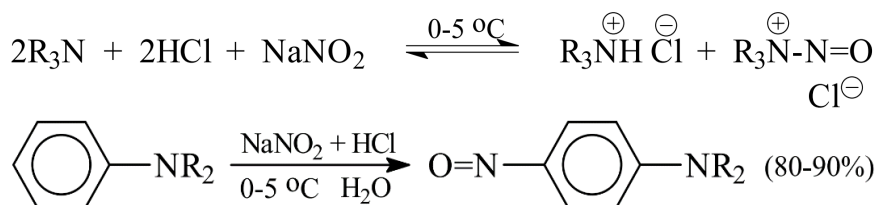


Рис. 7.9. Диазотирование третичных аминов

Применение реакции диазотирования. Замена диазогруппы

Ароматическая аминогруппа имеет высокую ценность по двум причинам. Во-первых, её можно превратить во всё, что угодно, с точки зрения органической химии (рис. 7.10). Во-вторых, из неё можно получить практически какой угодно краситель.

Замена диазогруппы – это реакции с выделением азота. Замещение на группу OH как метод получения фенола рассматривали подробно ранее. Замещение на Cl, Br и CN протекает по одному и тому же механизму с использованием солей одновалентной меди. Это семейство реакций Зандмейера. Йод вводится по особому механизму, с KI.

Введение фтора происходит через реакцию Шимана при добавлении фторсодержащего ненуклеофильного аниона. Также можно заместить аминогруппу на водород. По сути, это реакция восстановления с помощью фосфорноватистой кислоты или метанола.

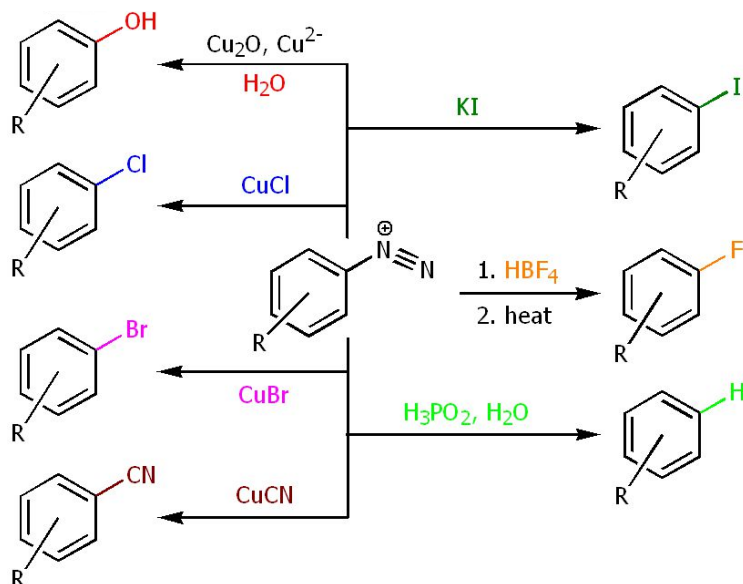


Рис. 7.10. Замена диазогруппы

Реакция Зандмейера, замена на йод

Простые соединения, такие как *орто*-хлортолуол, можно получить обычным хлорированием с защитой *пара*-положения. Для них нет смысла использовать реакцию Зандмейера. А для получения производных, недоступных с точки зрения ориентации электрофильного/нуклеофильного замещения, эта реакция как раз полезна (рис. 7.11).

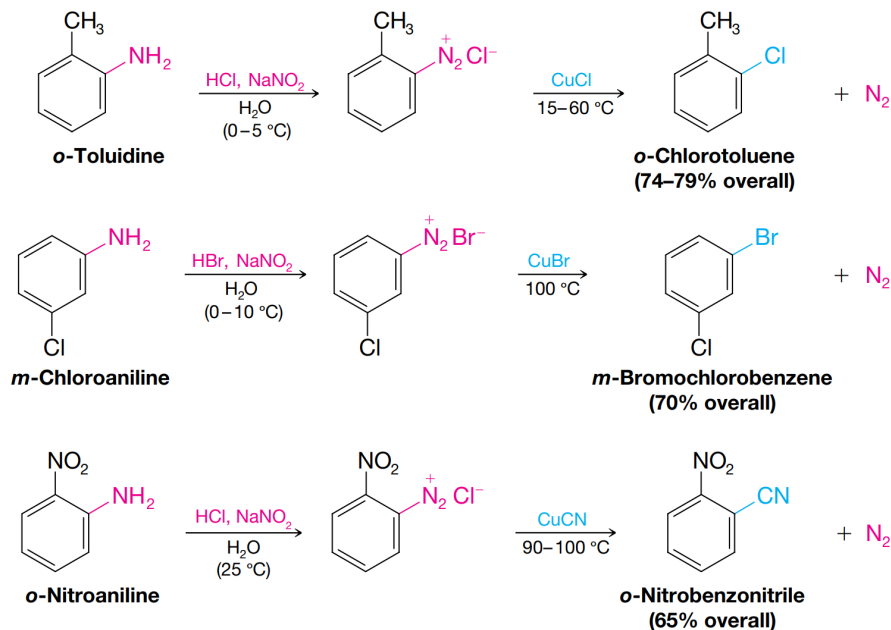


Рис. 7.11. Реакция Зандмейера

Диазосоединения окисляют соль одновалентной меди, выделяя при этом молекулу азота и становясь радикалом. Затем получившийся радикал перехватывает нуклеофил (Cl^- , Br^- и CN^-), превращаясь в продукт замены диазогруппы на этот нуклеофил. При этом высвобождается электрон, который восстанавливает двухвалентную медь снова до одновалентной.

Для реакции замены диазогруппы на йод (рис. 7.12) характерен цепной радикальный механизм нуклеофильного ароматического замещения.

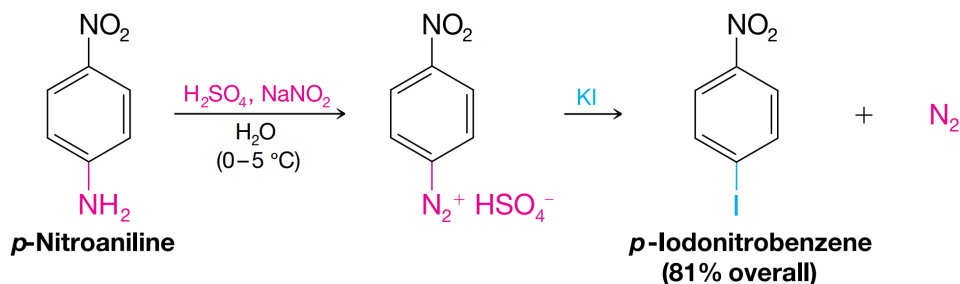


Рис. 7.12. Замена диазогруппы на йод

Замена на OH, на F, на H

Реакцию замены диазогруппы на гидроксил (рис. 7.13) обычно проводят в водном 40%-50%-ном растворе серной кислоты. Раствор соли диазония, полученный при диазотировании первичного амина в водном растворе серной кислоты, постепенно добавляют в кипящий 40%-50%-ый раствор серной кислоты в воде. Механизм реакции – мономолекулярное замещение у ароматического атома углерода $\text{S}_{\text{N}}1$.

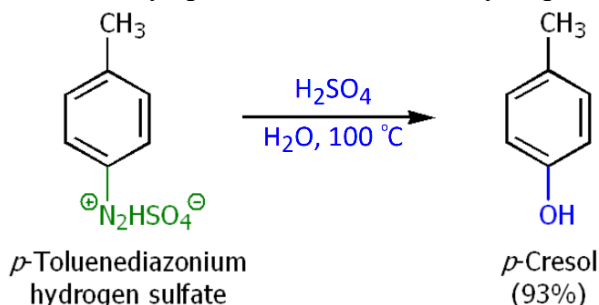


Рис. 7.13. Замена диазогруппы на гидроксил

Серную кислоту берут вместо соляной при замене диазогруппы на гидроксил, так как очень реакционноспособный арилкатион при взаимодействии с хлорид-ионом образует некоторое количество побочного продукта – арилхлорида. Образующийся из Ar^+ и HSO_4^- кислый эфир серной кислоты ArOSO_3H в этих условиях нацело гидролизуется в кислой среде до фенола.

Замещение диазогруппы на фтор (рис. 7.14) происходит при термическом разложении совершенно сухого тетрафторбората аренидазония. Важно отметить, что эта реакция с влажными солями будет приводить к протеканию побочной реакции образования фенолов.

Реакция Гомберга-Бахмана

При разложении солей арендиазония комплексными солями одновалентной меди в ацетоне в зависимости от природы заместителей в ароматическом кольце получаются либо симметричные биарилы, либо симметричные азобензолы (рис. 7.16). Наличие электроноакцепторных групп способствует образованию биариллов, донорные заместители благоприятствуют получению азосоединений. Несимметричные биарилы получают разложением водных растворов солей арендиазония в слабощелочной среде в присутствии арилируемого соединения (рис. 7.16).

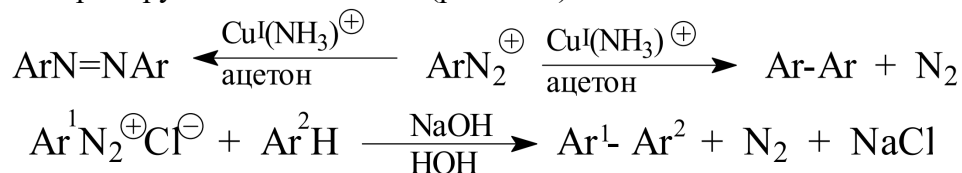


Рис. 7.16. Получение симметричных и несимметричных биариллов и азобензолов

Механизм реакции немного иной (рис. 7.17). Щёлочь взаимодействует с диазосоединением, получается диазотат, который затем реагирует с диазосоединением, как с электрофилом, в результате чего получается промежуточное соединение диазоангидрид (диазооксид), образуется связь N-O-N. Диазоангидриды (диазооксиды) крайне нестабильны и разлагаются путём гомолитического разрыва связи азот-кислород с образованием арильного и иминоксильного радикалов:

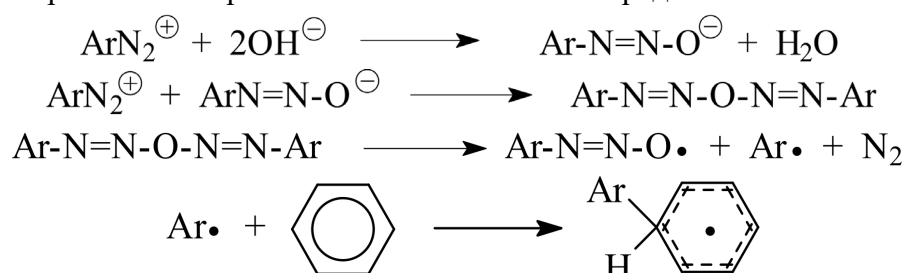


Рис. 7.17. Механизм реакции Гомберга-Бахмана

Выход несимметричных биариллов обычно невысок, порядка 15-30%, но он может быть повышен до 40-60% при проведении реакции в ацетатном буфере с различным значением pH. Длительное время данная реакция была, по существу, единственным общим методом получения этих соединений. Сейчас реакция Гомберга-Бахмана имеет скорее историческое значение и является основой для современных реакций, которые протекают с участием металлокомплексных катализаторов (Хека, Сузуки, Соногаширы).

Получение азосоединений, реакция азосочетания

Все реакции, рассмотренные ранее в этой лекции, протекают с выделением азота. В реакции азосочетания азотный фрагмент остаётся. Соли диазония реагируют с фенолами и ароматическими аминами с образованием ярко окрашенных

азосоединений, в которых два ароматических кольца связаны азогруппой N=N (рис. 7.18).

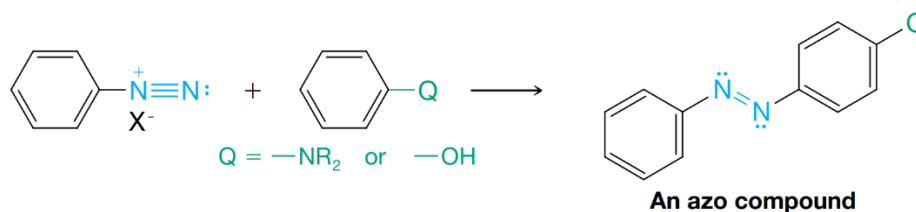
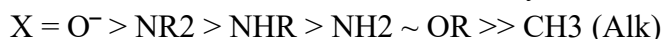


Рис. 7.18. Реакция азосочетания

Азосочетание относится к типичным реакциям электрофильного ароматического замещения, скорость которой зависит как от электрофильных свойств катиона диазония, так и от электронодонорных свойств азосоставляющей. Катионы арендиазония относятся к числу слабых электрофильных агентов, так как его положительный заряд делокализован за счет сопряжения с ароматическим кольцом. Как слабый электрофильный агент катион диазония взаимодействует только с такими производными бензола и нафталина, которые содержат сильные электронодонорные заместители. Реакционная способность азосоставляющей уменьшается в ряду:



В реакцию азосочетания вступают фенолы в форме фенолятионов, обладающих +M и +I эффектом аниона O⁻, и амины благодаря сильному +M эффекту аминогруппы. Только в отдельных, исключительных случаях соли арендиазония взаимодействуют с эфирами одно- или многоатомных фенолов. Моноалкилбензолы вообще не вступают в реакцию азосочетания.

Проба с β-нафтолом: на фильтровальную бумагу наносят рядом каплю раствора β-нафтола в щёлочи (так как в воде он плохо растворяется) и каплю исследуемого соединения. При наличии соли диазония в месте соприкосновения пятен нанесенных растворов появляется яркая полоска азокрасителя. Это означает, что в исследуемом растворе присутствует диазосоединение. Эту пробу используют, когда хотят заместить диазофрагмент на что-то и проконтролировать полноту реакции, чтобы при дальнейшем фильтровании на фильтре не образовалось твёрдое диазосоединение.

В результате комбинации солей диазония из различных ароматических аминов с различными азосоставляющими и подбора условий реакции могут быть получены самые разнообразные азокрасители. Многие азокрасители в зависимости от pH среды изменяют строение, а следовательно и окраску. Такие азокрасители находят применение в качестве индикаторов (метилоранж, метаниловый желтый, метиловый красный и другие).

Азокрасители отлично окрашивают ткани. В хлопчатобумажной ткани есть много гидроксильных фрагментов, которые легко образуют водородные связи с азомостиком между двумя фенольными фрагментами. Шёлк также окрашивают с помощью азокрасителей.

Краситель отличается от пигмента тем, что краситель растворим и окрашивание производится из раствора, а пигмент нерастворим и для окрашивания используется в виде суспензии.

Восстановление солей диазония

Важной реакцией, в которой не происходит отщепления азота из катиона диазония, является восстановление солей диазония до арилгидразинов, широко используемых для идентификации карбонильных соединений. Классическим является **метод Фишера**. Он заключается в восстановлении катиона аренидазония смесью сульфита и гидросульфита натрия. В первой стадии образуется ковалентный диазосульфонат, который далее восстанавливается до соли арилгидразин-N-N'-дисульфокислоты, которая после кислотного гидролиза даёт арилгидразин:

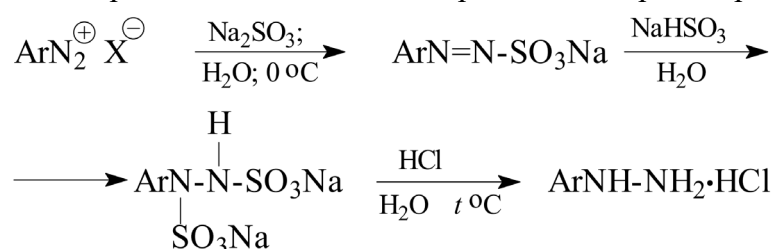


Рис. 7.19. Метод Фишера

Другой способ восстановления солей диазония в арилгидразины – **метод Мейера**. Он состоит в восстановлении солей диазония двуххлористым оловом в соляной кислоте:

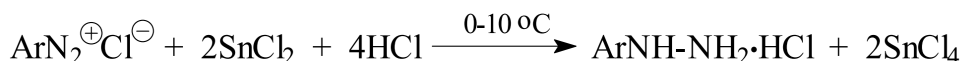


Рис. 7.20. Метод Мейера

Применение реакций с алифатическими диазосоединениями

В синтетической практике часто используется перегруппировка Демьянова, в ходе которой происходит расширение или сужение алифатических циклов на один атом углерода при дезаминировании первичных аминов азотистой кислотой. Расширение изучено для 3-8-членных циклов, сужение – для 4- и 6-членных.

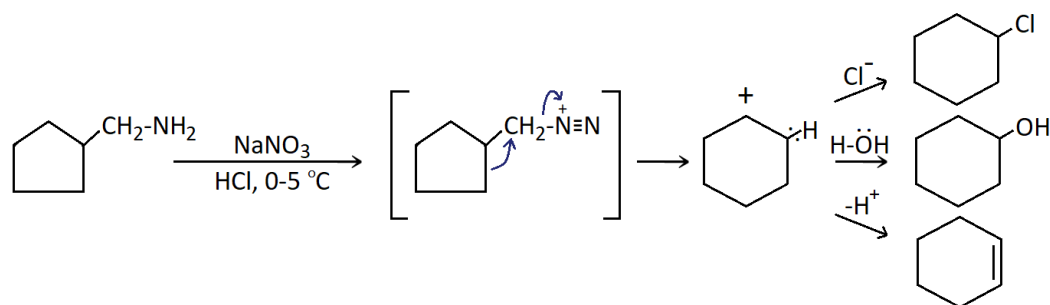


Рис. 7.21. Реакция с расширением цикла (перегруппировка Демьянова)

Лекция 8. Химические свойства аминов. Часть 2

Нуклеофильное замещение в солях диазония. Проба Хинсберга

Диазогруппа, как очень сильный акцептор, активирует замещение галогена или нитрогруппы. Отличительной особенностью этих реакций нуклеофильного замещения, протекающих по механизму SN_2-Ar , является сохранение диазогруппы:

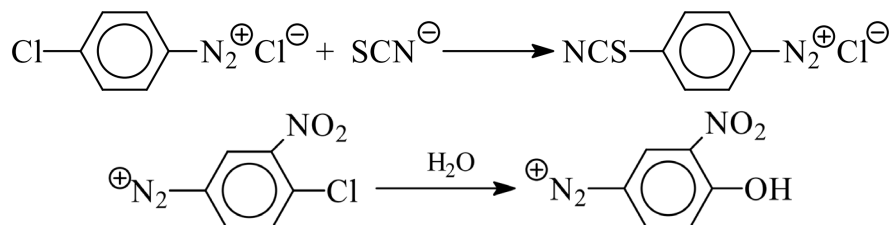


Рис. 8.1. Реакция нуклеофильного замещения SN_2-Ar

В некоторых случаях реакция нуклеофильного замещения происходит уже во время диазотирования амина:

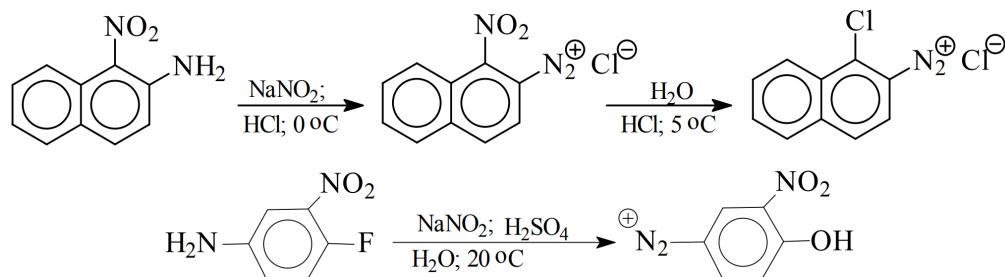


Рис. 8.2. Реакция нуклеофильного замещения

Первичные и вторичные амины реагируют с хлорангидридами сульфокислот (сульфонилгалогенидами) с образованием амидов соответствующих арилсульфокислот (сульфамидов):

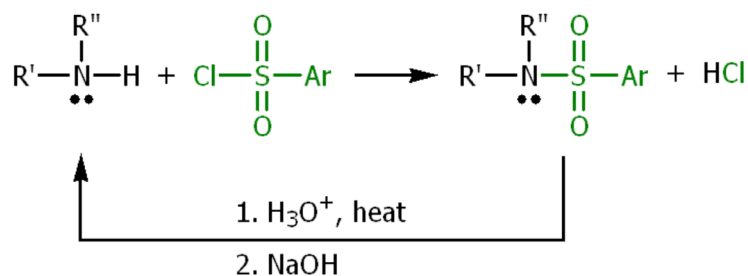


Рис. 8.3. Реакция с хлорангидридом сульфокислоты

Получение сульфамидов лежит в основе **пробы Хинсберга** – универсального теста на первичные, вторичные и третичные амины. Смесь исследуемого амина и бензолсульфохлорида $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$ или *n*-толуолсульфохлорида встряхивают с избытком холодного водного раствора гидроксида натрия. Через 10-15 минут смесь подкисляют до ярко выраженной кислой реакции.

Первичные, вторичные и третичные амины ведут себя в этом двухстадийном процессе по-разному:

- Первичные амины при взаимодействии с бензолсульфохлоридом дают N-замещённые сульфамиды, которые содержат при атоме азота достаточно "кислый" атом водорода, и растворяются в водной щелочи с образованием гомогенного раствора натриевой (или калиевой) соли сульфида. При подкислении из этого раствора в осадок выпадает нерастворимый в воде N-замещённый сульфамид:
- Вторичные амины реагируют с бензолсульфохлоридом в водном растворе щелочи с образованием N,N-дизамещённого сульфида. Он нерастворим в водной щелочи, так как не содержит кислого атома водорода при азоте. Подкисление реакционной смеси в этом случае не вызывает никаких внешних изменений – N,N-дизамещённый сульфамид остаётся в виде осадка.
- Нерастворимый в воде третичный амин не претерпевает изменений при обработке водным раствором щелочи, образующийся первоначально ионный N-бензолсульфонил-N,N-триалкиламмонийхлорид расщепляется под действием гидроксид-иона до бензолсульфоната натрия и третичного амина. При подкислении реакционной смеси третичный амин растворяется вследствие образования растворимой в воде соли.

Галогенирование, окисление, элиминирование по Гофману, по Коупу

Атомы водорода аминогруппы первичных и вторичных алифатических аминов легко замещаются на галоген под действием гипогалогенита натрия в водном растворе в очень мягких условиях (рис. 8.4). В препаративном отношении более удобным реагентом для введения хлора является *трет*-бутилгипохлорит.

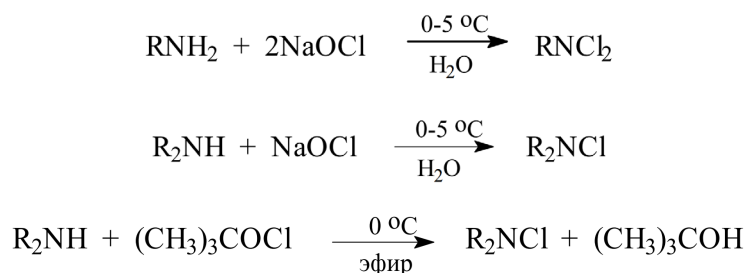


Рис. 8.4. Галогенирование аминов

Все амины сравнительно легко окисляются из-за своей основной природы. Легче всего окисляются до оксидов третичные амины (рис. 8.5). В качестве окислителей в этой реакции можно использовать 30%-ный раствор перекиси водорода в воде или органические перкислоты в апротонной индифферентной среде. N-окиси третичных аминов можно снова перевести в амины при действии трифенилфосфина как восстановителя.

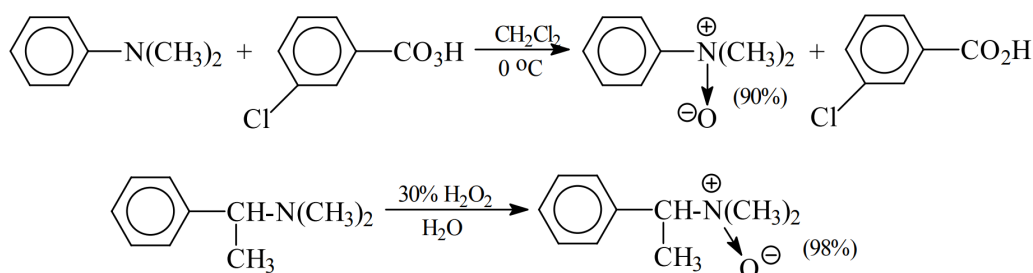


Рис. 8.5. Окисление третичных аминов

При окислении вторичных аминов ввиду образования N-оксида происходит миграция протона с образованием N,N-диалкилгидроксиламина с умеренным выходом от 40 до 80%:

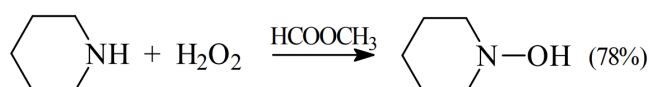


Рис. 8.6. Окисление вторичных аминов

Первичные амины окисляются намного сложнее, поскольку в этом случае образующееся производное гидроксиламина может далее окисляться до нитросоединений в соответствии со следующей последовательностью превращений:

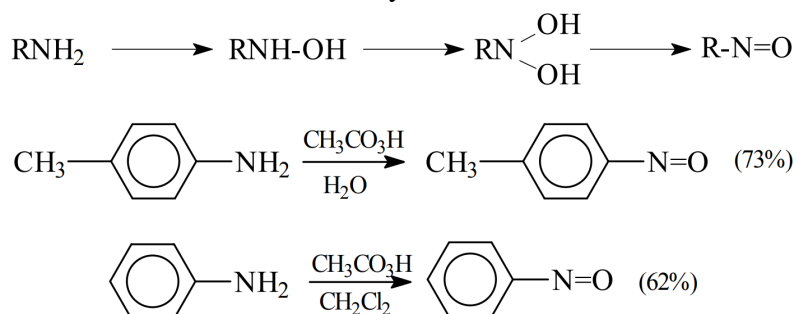


Рис. 8.7. Окисление первичных аминов

При действии более сильного окислителя – пертрифторуксусной кислоты – первичные амины окисляются более глубоко до нитросоединений. Этот метод получения нитросоединений имеет практическое значение для получения нитроалканов с третичным алкильным радикалом. Особую ценность он приобрел для синтеза ароматических нитросоединений, содержащих в *o*- или *n*-положении электроноакцепторные заместители.

Элиминирование по Гофману иногда используется в современном органическом синтезе, например для получения диенов с концевыми двойными связями из циклических аминов (рис. 8.8, сверху). С точки зрения стереохимии это *анти*-элиминирование. В результате элиминирования N,N-диалкилгидроксиламина из N-оксидов третичных аминов образуются алкены (рис. 8.8 снизу). Это *син*-элиминирование по Коупу.

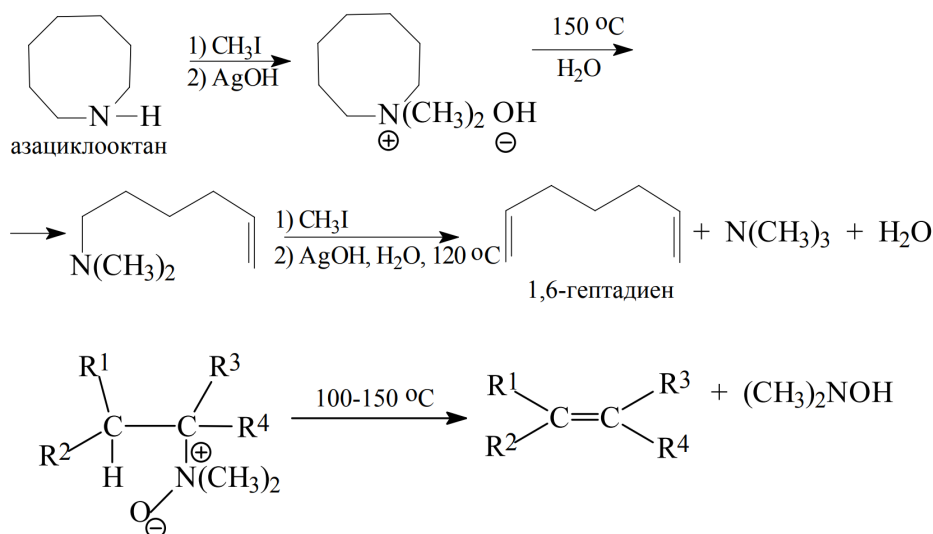


Рис. 8.8. Элиминирование по Гофману (сверху), по Коупу (снизу)

Электрофильное замещение в ароматических аминах

Ароматические амины содержат кольцо, активированное для разнообразных реакций электрофильного ароматического замещения. Эти реакции для ароматических аминов удаётся проводить в мягких условиях и под действием слабых электрофильных агентов.

1. Галогенирование

Галогенирование ароматических аминов не требует применения в качестве катализаторов кислот Льюиса, таких как галогениды железа или олова, и легко идёт под действием молекулярного галогена. Анилин реагирует с бромом как в воде, так и в органических растворителях чрезвычайно легко с образованием 2,4,6-триброманилина. Эту реакцию невозможно остановить на стадии моно- или дибромирования вследствие очень высокой активирующей способности аминогруппы, и замещение в ароматических аминах происходит во всех свободных *o*- и *p*-положениях. Для введения одного атома галогена необходимо уменьшить активирующее влияние аминогруппы. Это достигается ее ацилированием с помощью уксусного ангидрида или другого ацилирующего агента. Характерной особенностью является строгое *para*-ориентирующее влияние ациламиногруппы.

2. Нитрование

Анилин и другие ароматические амины легко окисляются под действием нитрующей смеси азотной и серной кислоты, а также раствора азотной кислоты в уксусной кислоте или уксусном ангидриде. Поэтому нитрованию подвергают ацильные производные аминов. При этом наблюдаются интересные различия в ориентации для нитрующих агентов различной природы.

В системе азотная кислота - уксусный ангидрид нитрование идёт преимущественно в *орто*-положение. Ацильную группу, как обычно, удаляют кислотным гидролизом. Метод получения *о*-нитроанилина заключается в блокировании *пара*-положения с помощью сульфогруппы с последующим нитрованием в *орто*-положение. Гидролизом 2-нитроанилин-4-сульфоуксусной кислоты в 60%-ной водной серной кислоте получают *о*-нитроанилин. Третичные амины, в отличие от анилина, можно нитровать под действием азотной кислоты в уксусной кислоте.

3. Сульфирование

Наиболее распространённым методом сульфирования ароматических аминов является так называемый "метод запекания". Первоначально из амина и серной кислоты получают кислую сернокислую соль амина, которую далее в сухом виде нагревают до 180°-200°С. Таким способом в промышленности из анилина получают сульфаниловую кислоту, существующую в форме бетаина.

4. Формилирование

Третичные ароматические амины можно формилировать региоселективно в *пара*-положение смесью диметилформамида и хлорокиси фосфора. Эта реакция нашла особенно широкое применение для формилирования диалкиланилинов.

Реакция Вильсмейера является частным случаем ацилирования по Фриделю-Крафтсу, где роль кислоты Льюиса выполняет хлорокись фосфора. В последнее время в качестве катализатора предпочитают использовать оксалилхлорид или SOCl_2 . Тщательное изучение механизма этой реакции позволило установить истинную природу электрофильного агента. Электрофильным агентом в реакции Вильсмейера является хлориминиевая соль, образующаяся при взаимодействии диметилформамида и хлорокиси фосфора или другой кислоты Льюиса.

Хлориминиевая соль реагирует только с ароматическими субстратами, содержащими сильные электронодонорные группы NR_2 , NHR , OR , OH . Продукт замещения (α -хлорамин) гидролизуют до альдегида действием водного раствора ацетата натрия.

Бензол, алкилбензолы и нафталин не вступают в эту реакцию. Однако антрацен и азулен легко формилируются под действием смеси ДМФА и хлорокиси фосфора. Реакция Вильсмейера особенно важна для формилирования гетероциклических соединений ряда пиррола, индола и тиофена.

Бензидиновая перегруппировка

Бензидиновая перегруппировка – это превращение гидразобензола в бензидин (4,4'-диаминобифенил) под действием сильных минеральных кислот. Эта перегруппировка была открыта Зининым. В настоящее время этим термином объединяют целую группу родственных перегруппировок, приводящих к образованию смеси *орто*- и *пара*-изомерных производных диаминобифенила. При перегруппировке

самого гидразобензола получается смесь диаминов, содержащая 70% бензидина и 30% дифенилина (2,4- диаминобифенила):

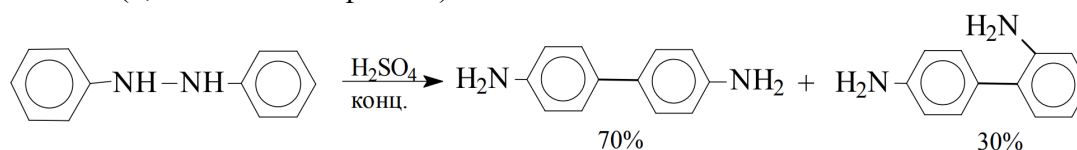


Рис. 8.9. Бензидиновая перегруппировка

При более низкой температуре в совершенно безводной среде образуется и *o*-бензидин (2,2 - диаминобифенил). Если *para*-положение в одном из бензольных ядер гидразобензола занято каким-нибудь заместителем, продуктом перегруппировки оказывается производное дифениламина (так называемая семидиновая перегруппировка):

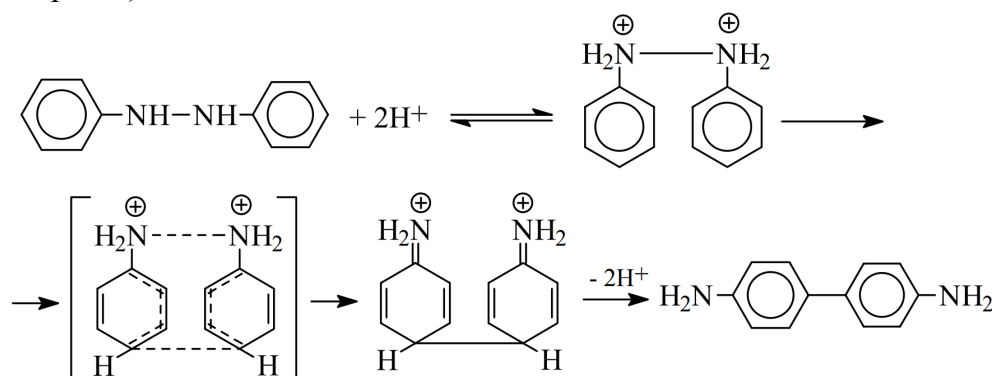


Рис. 8.10. Семидиновая перегруппировка

Получение азо- и гидразосоединений

Восстановление нитросоединений до первичных аминов в кислой среде происходит ступенчато и включает три стадии с переносом двух электронов:

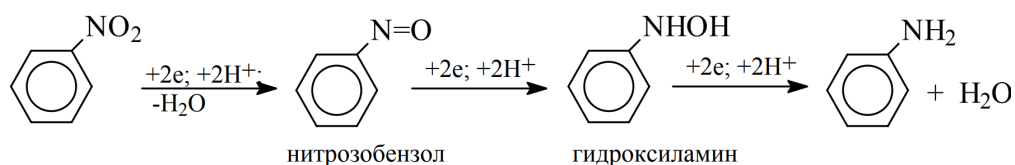


Рис. 8.11. Семидиновая перегруппировка

В кислой среде каждый из промежуточных продуктов - нитрозобензол и фенилгидроксиламин быстро восстанавливаются до конечного продукта анилина и их не удаётся выделить в индивидуальном виде. Однако в апротонных растворителях в нейтральной среде можно зафиксировать промежуточные продукты восстановления.

В нейтральном водном растворе можно получить фенилгидроксиламин в качестве продукта восстановления нитробензола. Фенилгидроксиламин получается при восстановлении нитробензола цинком в водном растворе хлорида аммония (рис. 8.12-1). Арилгидроксиламины легко восстанавливаются в амины при обработке железом или

цинком и соляной кислотой (рис. 8.12-2). Поскольку фенилгидроксиламин является промежуточным продуктом восстановления, его можно не только восстановить до анилина, но и окислить до нитрозобензола (рис. 8.12-3).

В лабораторных условиях азоксибензол с хорошим выходом получается при восстановлении нитросоединений боргидридом натрия в ДМСО или старым способом при использовании в качестве восстановителя As_2O_3 или глюкозы (рис. 8.12-4). Азоксибензол при действии цинка в спиртовом растворе щелочи восстанавливается сначала до азобензола (рис. 8.12-5), а при действии избытка цинка далее до гидразобензола (рис. 8.12-6).

Несимметричные производные азобензола получают при конденсации нитросоединений и первичных ароматических аминов (рис. 8.12-7). При восстановлении ароматических нитросоединений алюмогидридом лития в эфире также образуются азосоединения с выходом, близким к количественному (рис. 8.12-8).

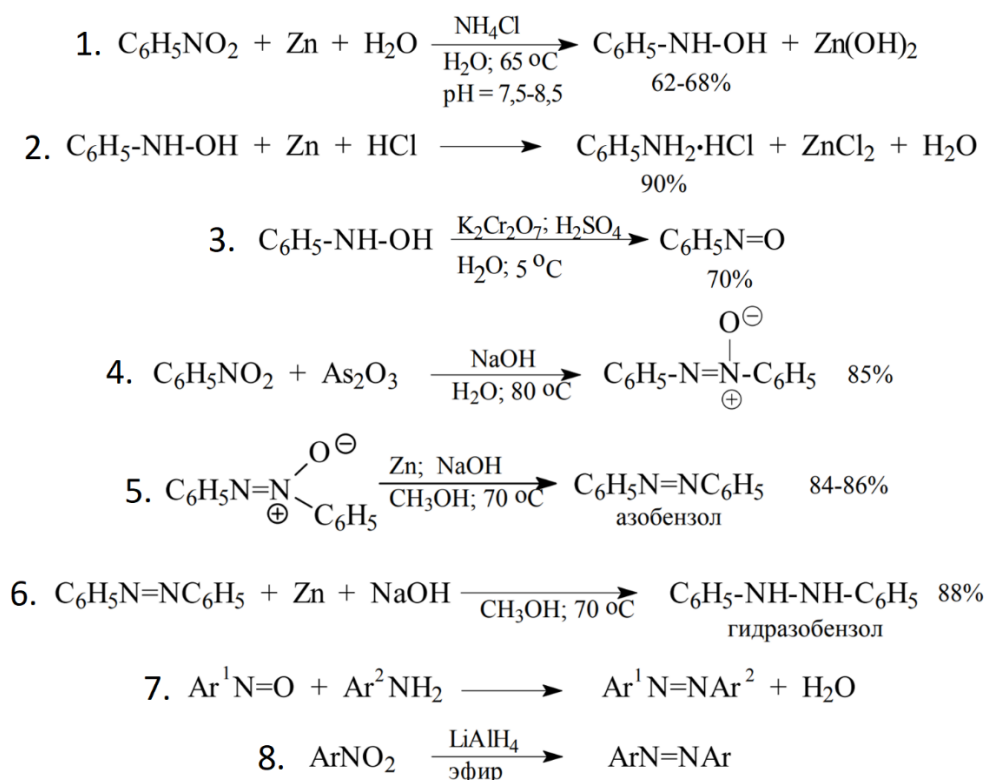


Рис. 8.12. Реакции, применяемые при получении азо- и гидразосоединений

Защитные группы для аминов

Во многих синтезах аминогруппа должна быть защищена для того, чтобы исключить реакции по аминогруппе. Такая ситуация является обязательной в пептидном синтезе при построении пептидов из нескольких аминокислот. Защитная группа должна удовлетворять трем основным требованиям:

1. Она должна вводиться в очень мягких условиях.

2. Она не должна затрагиваться при реализации требуемого превращения.
3. Она должна легко удаляться при действии реагентов, которые не должны затрагивать другие функциональные группы.

Этим условиям не удовлетворяют обычные ацильные группы - CH_3CO ; HCO ; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ и т.д. Среди огромного числа защитных групп для аминогруппы наибольшее распространение получили бензилоксикарбонильная группа (старое название карбобензоксигруппа, Cbz) и *трет*-бутоксикарбонильная группа (BOC).

Бензилоксикарбонил (**Cbz**) вводится при обработке амина или эфира аминокислоты бензиловым эфиром хлоругольной кислоты в воде или водном органическом растворителе при $0-10^\circ\text{C}$ в присутствии третичного амина.

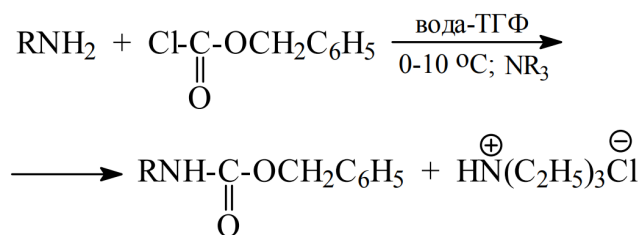


Рис. 8.13. Введение защитной группы Cbz

Эта защитная группа легко удаляется с помощью каталитического гидрогенолиза на Pd/C при комнатной температуре, либо при действии раствора HBr в уксусной кислоте.

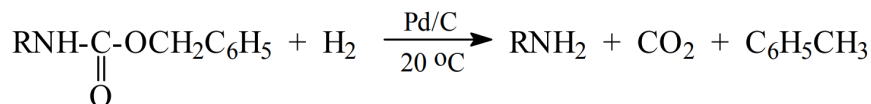


Рис. 8.14. Удаление защитной группы Cbz

Исходный бензиловый эфир хлоругольной кислоты получается при взаимодействии фосгена с бензиловым спиртом

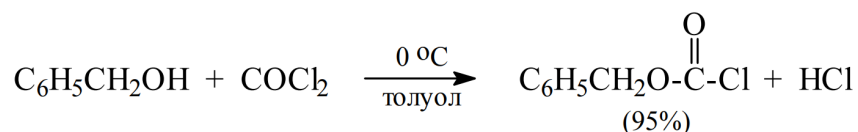


Рис. 8.15. Получение бензинового эфира хлоругольной кислоты

трет-Бутоксикарбонильную группу (BOC) вводят с помощью ди-*трет*-бутилдикарбоната или *трет*-бутил-*n*-нитрофенилкарбоната:



Рис. 8.16. Введение защитной группы BOC

Ди-*трет*-бутилдикарбонат получают действием фосгена на *трет*-бутилкарбонат калия с последующим разложением полученного ди-*трет*-бутилтрикарбоната под действием основных катализаторов, например, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO).

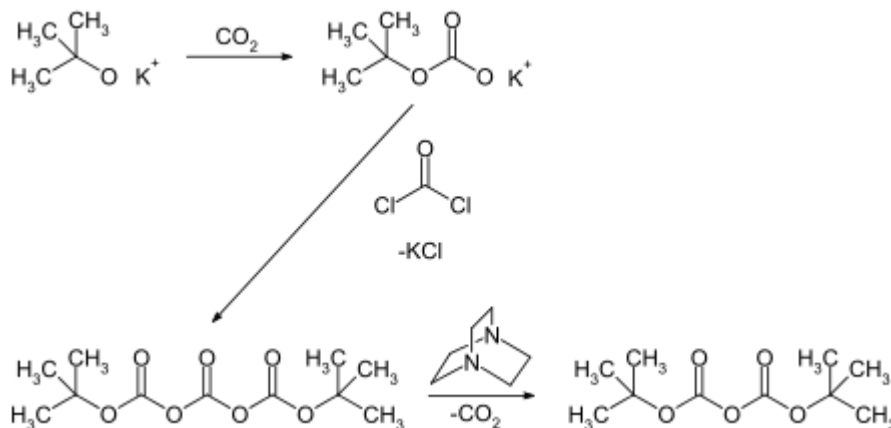


Рис. 8.17. Получение BOC_2O

трет-Бутоксикарбонильная группа легко удаляется при обработке раствором HCl или HBr в диоксане или уксусной кислоте при $0^\circ\text{-}20^\circ\text{C}$, а также трифторуксусной кислотой.

Иногда для защиты аминогруппы используют фталоильную защитную группу, которая легко удаляется при действии гидразингидрата в очень мягких условиях:

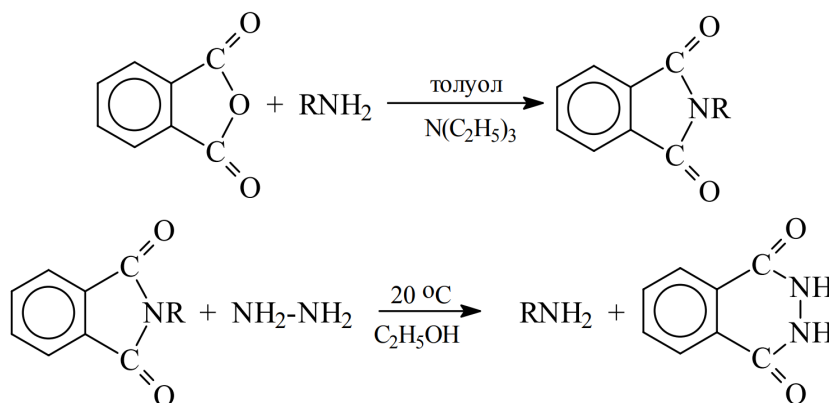


Рис. 8.18. Фталоильная защита

Ограниченное значение как защитная группа имеет трифторацетильная группа, обычно вводимая в аминокислоты и амины с помощью тиоэфира трифторуксусной кислоты. Снятие трифторацетильной защиты достигается действием щелочи или даже карбоната натрия в смеси воды и органического растворителя.

Определение аминов по физико-химическим свойствам

Самый информативный метод распознавания аминов по их физико-химическим свойствам – это **ИК-спектроскопия**. На рис. 8.19 в области $3500\text{--}3300\text{ см}^{-1}$ можно видеть специфические полосы поглощения, которые свидетельствуют о наличии связей N–H (см. рис. 2.17). Первичные алифатические и ароматические амины имеют две полосы поглощения в длинноволновой области, а вторичные – только одну. У третичных аминов, не имеющих N–H связей, поглощение в этой области отсутствует.

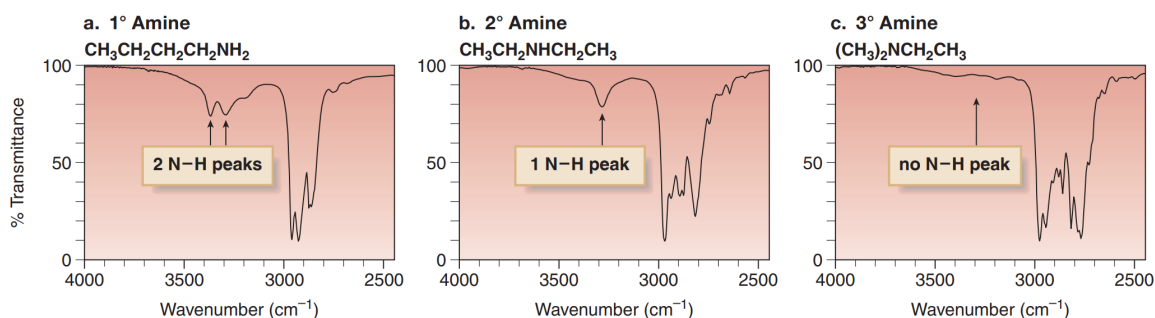


Рис. 8.19. ИК-спектры аминов

ЯМР-спектроскопия (рис. 8.20) не очень информативна для аминов, поскольку они кислые, а растворители дейтерированные, следовательно, может произойти изотопный обмен (сегодня сигнал есть, завтра нет)

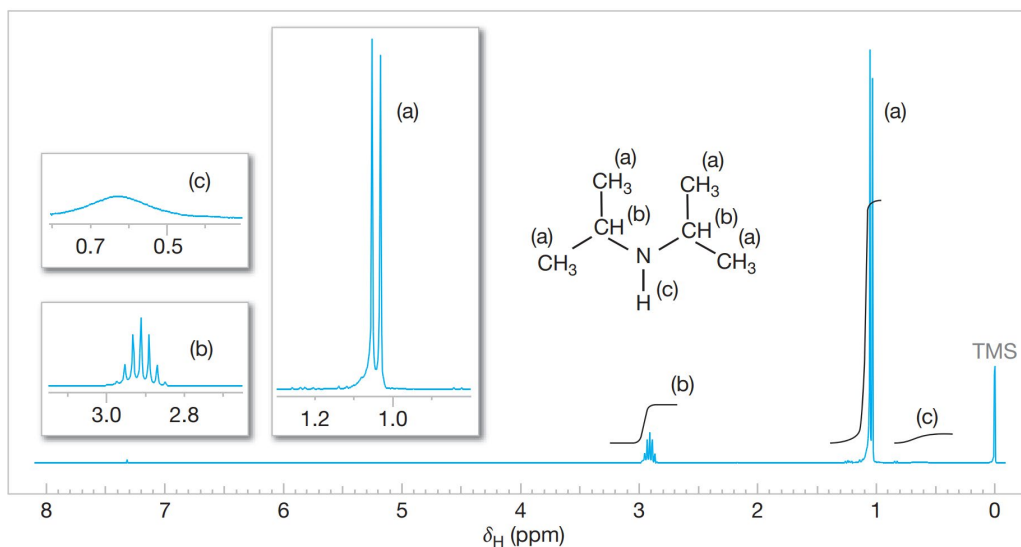


Рис. 8.20. ЯМР-спектроскопия аминов

Лекция 9. Фенолы

Номенклатура, строение, кислотность фенолов

Фенолы – это соединения, у которых гидроксильная группа присоединена непосредственно к ароматическому кольцу бензола. Джозеф Листер впервые применил фенол как антисептик для обработки рук и инструментов во время хирургических операций. Тривиальное название фенола – карболовая кислота. Многие двухатомные и трехатомные фенолы также имеют тривиальные названия: 1,2-дигидроксибензол, или *о*-дигидроксибензол, или пирокатехин; 1,3-дигидроксибензол, или *м*-дигидроксибензол, или резорцин; 1,4-дигидроксибензол, или *п*-дигидроксибензол, или гидрохинон.

Фенол имеет плоское строение, длина связи С–О 0,136 нм. Одна из неподелённых электронных пар кислорода участвует в сопряжении с π -системой бензольного кольца. Это главная причина отличия свойств фенола от спиртов.

Несмотря на то, что фенолы по строению подобны спиртам, они являются намного более сильными кислотами, чем спирты и вода, так как за счет участия неподелённой электронной пары кислорода в сопряжении с π -электронной системой бензольного кольца полярность связи О–Н увеличивается. Для сравнения, величина pK_a в воде при 25 °С для фенола – 10,00, а для циклогексанола – 18,00. Из этих данных следует, что фенолы на восемь и более порядков по кислотности превосходят спирты. Такая кислотность фенола связана со стабильностью сопряжённого основания.

Влияние заместителя в бензольном кольце на кислотность фенолов согласуется с представлениями об их электронных эффектах. Электронодонорные заместители незначительно понижают, а электроноакцепторные – значительно усиливают кислотные свойства фенолов (рис. 9.1).

Заместитель	<i>орто</i>	<i>мета</i>	<i>пара</i>
H	10.00	10.00	10.00
CH ₃	10.29	10.09	10.26
C(CH ₃) ₃	10.62	10.12	10.23
C ₆ H ₅	10.01	9.64	9.55
OCH ₃	9.98	9.65	10.21
COOC ₂ H ₅	9.92	9.10	8.34
F	8.73	9.29	9.89
Cl	8.56	9.12	9.41
Br	8.45	9.03	9.37
I	8.51	9.03	9.33
HCO	8.37	8.98	7.61
CN	6.86	8.61	7.97
NO ₂	7.23	8.36	7.15

Рис. 9.1. Величины pK_a орто-, мета- и пара-замещённых фенолов в воде при 25°С

В ди- и тризамещённых фенолах наблюдается кумулятивный эффект (рис. 9.2).

пентахлорфенол	5.26
пентафторфенол	5.5
1-нафтол	9.39
2-нафтол	9.63
2,4-динитрофенол	4.07
2,4,6-тринитрофенол	0.42
пирокатехин (1,2-дигидроксибензол)	9.34 и 12.6
резорцин (1,3-дигидроксибензол)	9.32 и 11.1
гидрохинон (1,4-дигидроксибензол)	9.85 и 11.4

Рис. 9.2. Величины pK_a ди- и тризамещённых фенолов в воде при 25°C

Получение фенолов. Фенолы в природе

Промышленные способы:

1. Взаимодействие хлорбензола с щелочами

При обработке хлорбензола избытком щелочи при температуре 200 °C и давлении 200 атм образуется водный раствор фенолята натрия. При пропускании углекислого газа (или другой более сильной кислоты) через раствор фенолята образуется фенол.

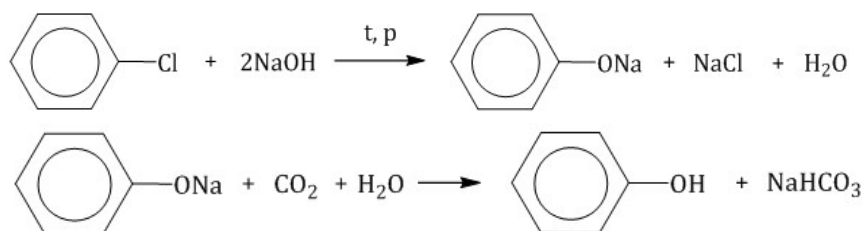


Рис. 9.3. Получение фенола из хлорбензола

2. Замещение сульфогруппы в бензол-сульфокислоте

Бензол-сульфокислота реагирует с гидроксидом натрия с образованием фенолята натрия, из которого затем выделяют фенол:

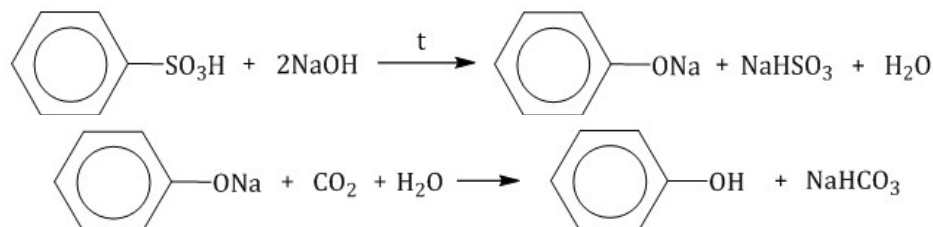


Рис. 9.4. Получение фенола из бензол-сульфокислоты

3. Кумольный способ

Современный промышленный метод получения фенола заключается в кислотно-катализируемом разложении гидропероксида кумола. Исходное вещество для всего

цикла превращений (кумол) получается в очень больших количествах при алкилировании бензола пропиленом по Фриделю-Крафтсу. Далее кумол окисляют кислородом воздуха при 100-130 °С до гидропероксида кумола. Третья, заключительная стадия всего процесса, по своему механизму напоминает перегруппировки карбокатионов и аналогична механизму перегруппировки в реакции Байера-Виллигера. Различие заключается в том, что миграция фенила происходит к положительно заряженному атому кислорода. Разложение гидропероксида кумола до фенола и ацетона проводят в присутствии 1% водной серной кислоты при 50-90 °С.

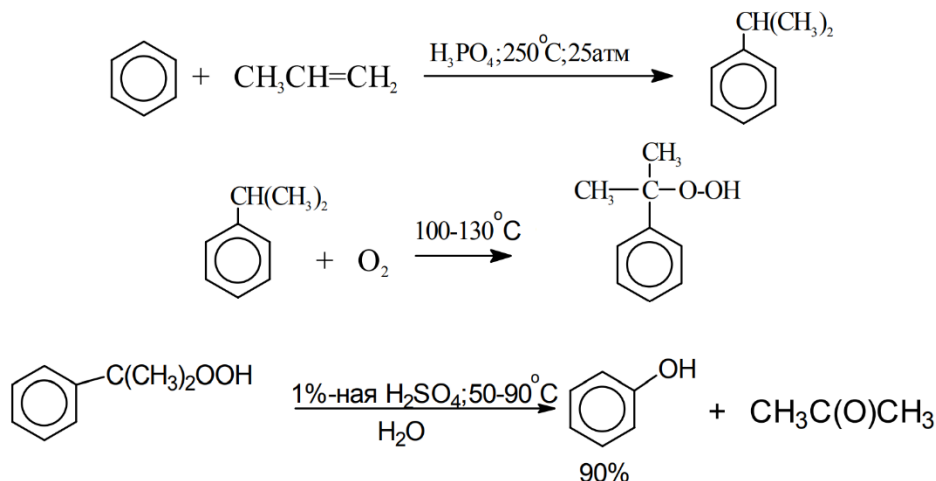


Рис. 9.5. Получение фенола из кумола

Лабораторный способ:

m-Нитрофенол не образуется при прямом нитровании фенола. Его обычно получают через diaзосоединение из *m*-нитроанилина, который в свою очередь получается из *m*-динитробензола.

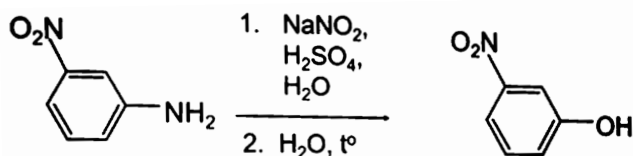


Рис. 9.6. Лабораторный метод синтеза

Фенолы – это природные антиоксиданты. Например, тимол (2-изопропил-5-метилфенол) содержится в тимьяне, кардамоне и других травах, а 2,5-дихлорфенол – защитное соединение из секрета кузнечиков вида *Romalea microptera*.

Салициловая кислота содержится в коре ивы. Но если её проацилировать по фенольному кислороду, то получим ацетилсалициловую кислоту, обладающую противовоспалительными свойствами. Это и есть аспирин. В промышленности для его получения используется **реакция Кольте-Шмитта** – карбоксилирование фенола с получением салициловой кислоты (рис. 9.7). Реакция протекает по механизму электрофильного замещения. При нагревании сухих фенолятов натрия или лития с CO₂

при 150-180 °С и давлении 5 атм образуются натриевые или литиевые соли салициловой кислоты. В аналогичных условиях из фенолятов калия, рубидия и цезия получают только соли *пара*-гидроксibenзойной кислоты.

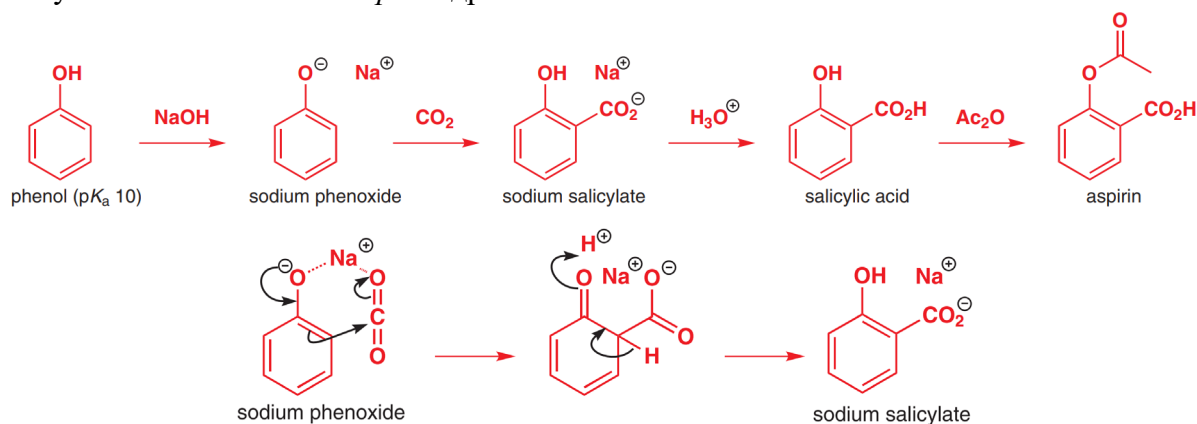


Рис. 9.7. Реакция Кольбе-Шмитта

Синтез простых эфиров фенола

В реакции синтеза простых эфиров, протекающей по механизму S_N2 , фенол может выступать только в качестве нуклеофила. Для повышения нуклеофильности из фенола получают фенолят и вводят его в реакцию с соединением, содержащим хорошую уходящую группу. Обратная ситуация возможна только в очень жёстких условиях. Но можно упростить условия протекания такой реакции путём введения электроноакцепторной нитрогруппы, активирующей нуклеофильное замещение. А избавиться от нитрогруппы можно последовательностью реакций восстановление \rightarrow диазотирование \rightarrow дезаминирование (восстановление).

Аллильный бромид очень подвижный, поэтому под действием нуклеофила он легко замещается с образованием соответствующего аллилфенилового эфира (рис. 9.8). Это очень важное соединение, поскольку с его помощью можно проводить реакции с образованием связи C-C.

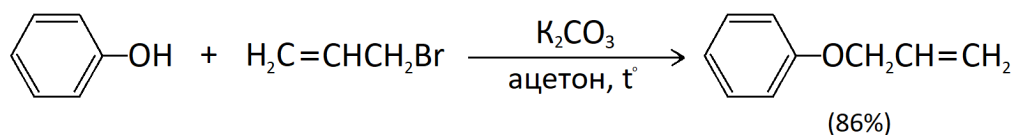


Рис. 9.8. Синтез аллилфенилового эфира

Аллиловый эфир фенола при нагревании до 200-220 °С превращается в *орто*-аллилфенол, то есть аллильная группа мигрирует в *орто*-положение бензольного кольца (рис. 9.9). Если оба *орто*-положения заняты заместителями, то аллильная группа перемещается в *пара*-положение. При этом сначала происходит **перегруппировка Кляйзена** в *орто*-положение, а затем **перегруппировка Коупа** в *пара*-положение (рис. 9.10). Реакция протекает по механизму сигматропной перегруппировки, что было подтверждено с помощью изотопной дейтериевой метки.

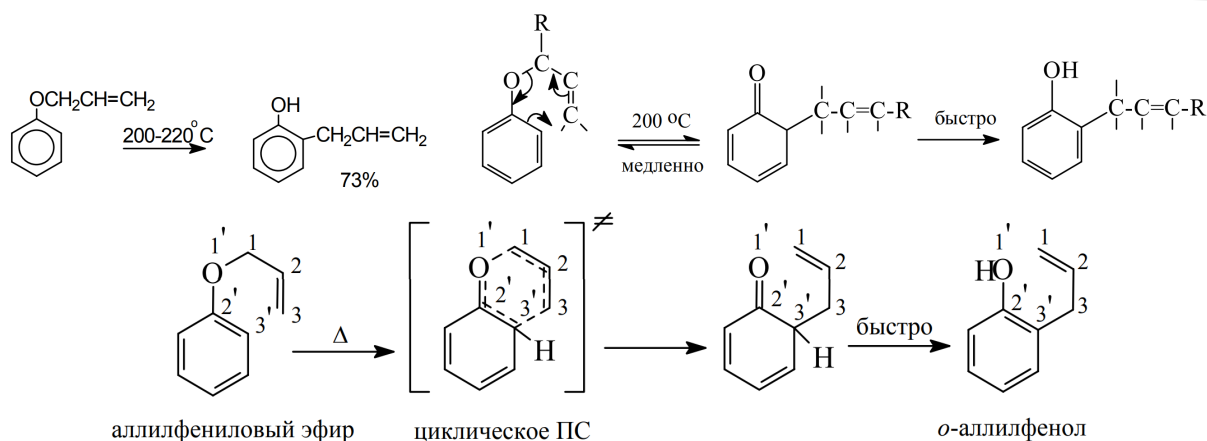


Рис. 9.9. Перегруппировка Кляйзена и её механизм

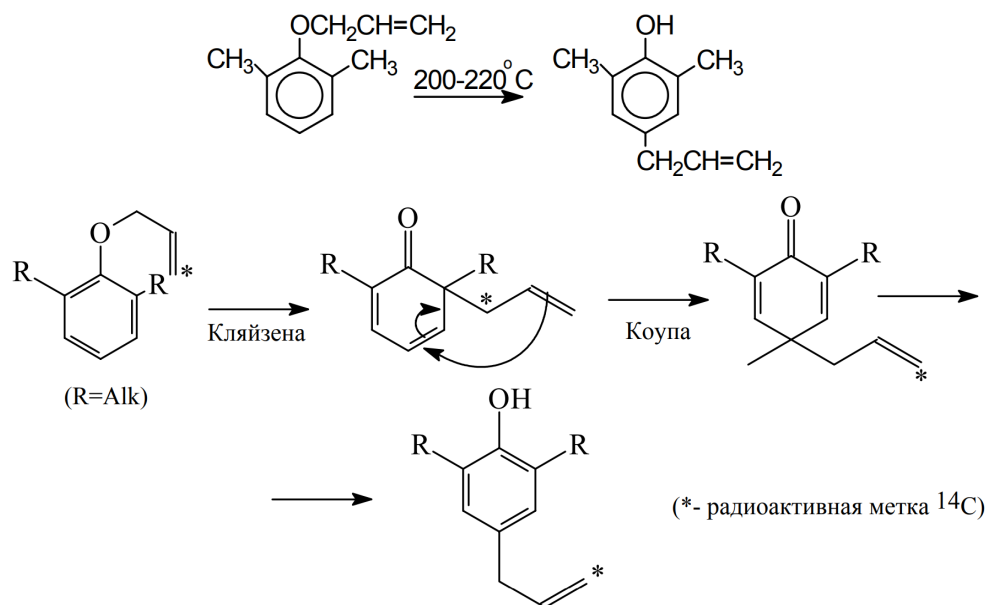


Рис. 9.10. Перегруппировка Кляйзена-Коупа и её механизм

Реакционная способность фенолов как ароматических соединений

• Галогенирование

Если требуется ввести в молекулу фенола только один атом брома, то необходимо проводить реакцию при низкой температуре (ниже $5\text{ }^\circ\text{C}$) и использовать только один эквивалент брома. Наилучшим растворителем для проведения этой реакции является опасный в использовании по причине легкой воспламеняемости дисульфид углерода (CS_2 , сероуглерод), серный аналог CO_2 . В этих условиях в качестве основного продукта с хорошим выходом образуется *p*-бромфенол, а минорным продуктом оказывается *o*-бромфенол. Смешивание брома и фенола при комнатной температуре приводит к образованию трибромзамещенного продукта. Продукт *орто*-замещения можно получить с использованием реакции сульфирования:

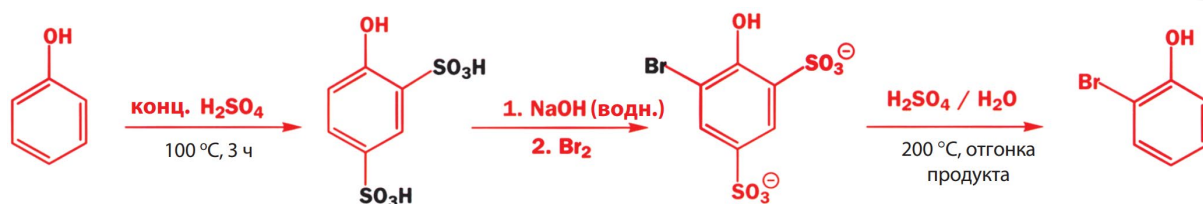


Рис. 9.11. Реакция бромирования фенола в орто-положение

• Ацилирование

Когда в реакцию вводятся такие реакционноспособные ароматические соединения, как фенолы, нет необходимости использовать более сильную кислоту Льюиса, чем хлорид цинка. В противном случае реакция ацилирования не пойдёт, поскольку $AlCl_3$ взаимодействует с кислородом и превратит хороший донор (ОН-группу) в акцептор. Стоит помнить, что полиацилирование невозможно, поскольку ацильная группа понижает реакционную способность соединения.

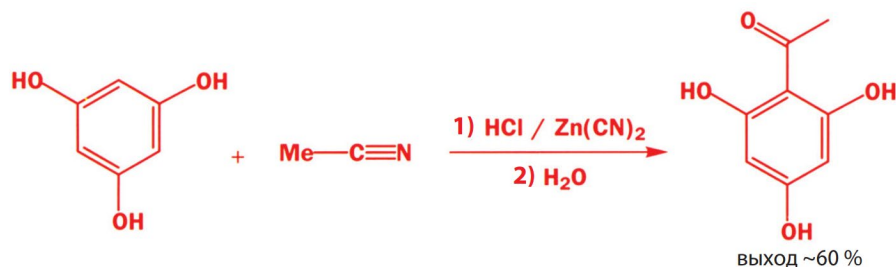


Рис. 9.12. Реакция ацилирования

• Нитрование

Нитрование фенола трудно контролировать, поскольку ОН-группа является сильно активирующей и поскольку концентрированная азотная кислота окисляет фенол. В этих случаях используют разбавленную азотную кислоту. Концентрация NO_2^+ будет небольшой, но для такого реакционноспособного бензольного кольца это неважно. В результате образуется смесь орто- и пара-нитрофенолов, из которой орто-изомер выделяют перегонкой с паром. Сильная внутримолекулярная водородная связь уменьшает доступность ОН-группы для межмолекулярного водородного связывания, и орто-изомер имеет более низкую температуру кипения. Оставшийся *p*-нитрофенол используется в производстве болеутоляющего препарата парацетамола.

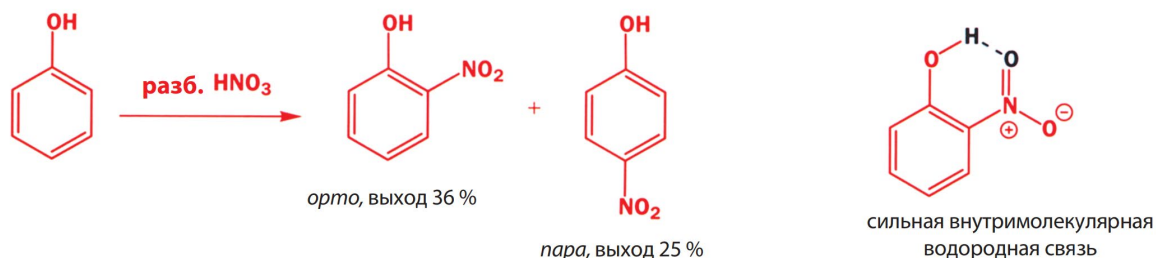


Рис. 9.13. Реакция нитрования фенола

• **Формилирование**

Разнообразные методы введения формильной группы в ароматическое кольцо (реакции Гаттермана-Коха, Вильсмейера-Хаака и др.) уже были подробно рассмотрены ранее. **Реакция Реймера-Тимана** по своему механизму резко отличается от реакций электрофильного замещения в ароматическом кольце фенолов, поэтому её стоит рассматривать отдельно от других способов формилирования фенолов. Формилирование фенолов по Реймеру-Тиману достигается при нагревании смеси фенола и большого избытка хлороформа с водным раствором гидроксида натрия при 50-70 °С. Выходы альдегидов обычно невелики и редко превышают 30%, поэтому данный метод имеет скорее историческое значение несмотря на то, что он достаточно прост и доступен в практическом отношении. Главное отличие и достоинство реакции Реймера-Тимана заключается в преимущественном образовании *орто*-, а не *пара*-изомеров (в соотношении 2:1). При щелочном гидролизе хлороформа образуется дихлоркарбен (:CCl₂), который выполняет роль электрофильного агента по отношению к феноксид-иону, образующемуся в щелочной среде. Таким образом, механизм данной реакции – электрофильное ароматическое замещение с последующим гидролизом гименального дигалогенида.

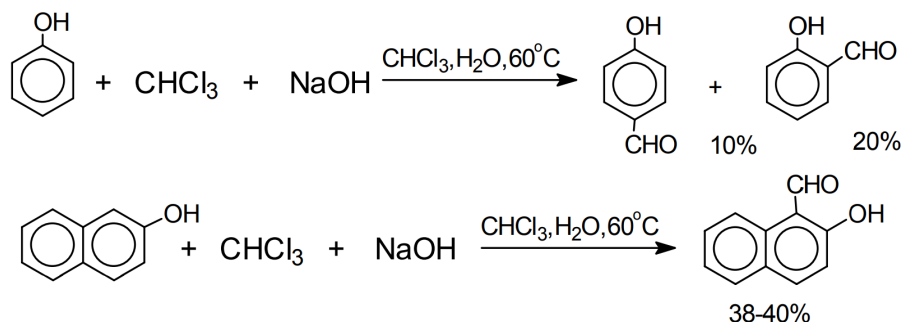


Рис. 9.14. Реакция Реймера-Тимана

Нафтолы и нафтоламины. Катализатор Нойори

Ближайшие аналоги фенола – это нафтолы.

- Метод щелочного плавления в широко используется для получения 2-нафтола.
- 1-Нафтол получают гидролизом 1-нафтиламина под действием 20%-ной H₂SO₄ при 185-240 °С под давлением (выход 69-73%).
- α-Замещённые нафталины, подобно замещённым бензолам, чаще всего получают при помощи последовательности реакций, в которых исходными веществами служат нитросоединения. Однако β-замещённые нафталины нельзя синтезировать из нитросоединений, поскольку нитрование в β-положение осуществить не удаётся. Путь синтеза 2-нафтиламина, а из него очень реакционноспособных солей диазония проходит через стадию получения нафтола-2. Нафтол-2 получают из 2-сульфоислоты; далее его превращают в 2-нафтиламин, нагревая под давлением с аммиаком и

сульфитом аммония. Это **реакция Бухерера**, которую, за редким исключением, нельзя осуществить в ряду бензола).

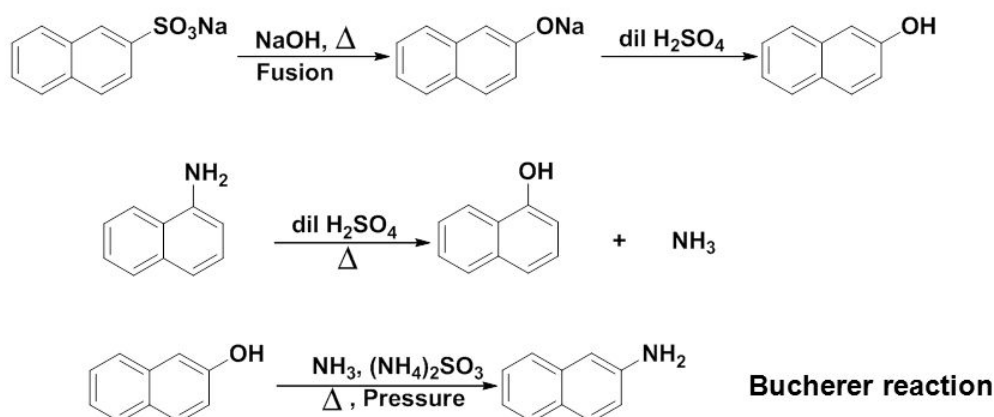


Рис. 9.15. Химические свойства нафтолов и нафтоламинов

Под действием $FeCl_3$ происходит окисление и сдвигание соответствующих нафтоламинов с получением интенсивно окрашенных бинафтолов. Эта реакция – промежуточный шаг к хиральному катализу, поскольку получившиеся бинафтолы используются в качестве скелета для синтеза хиральных катализаторов (рис. 9.16).

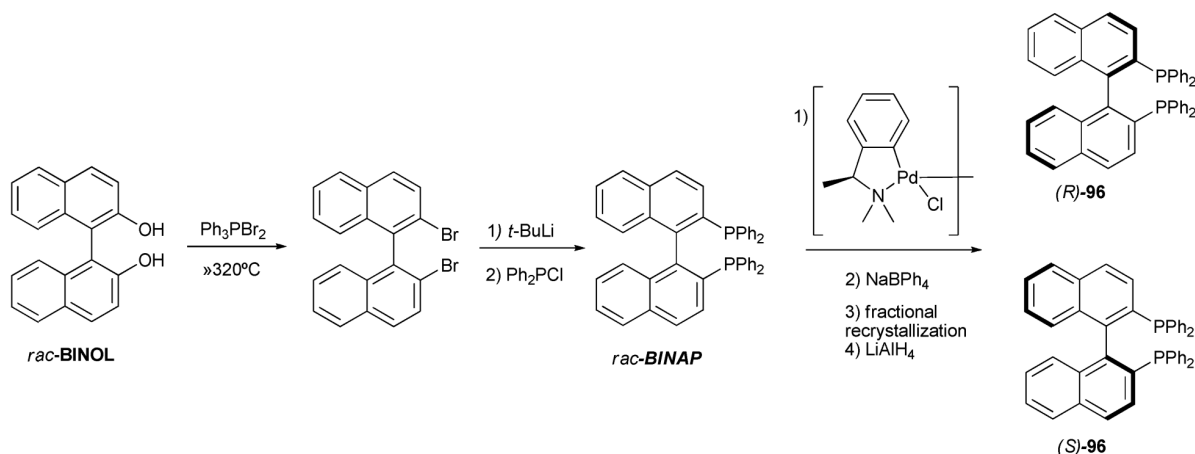


Рис. 9.16. Получение хиральных катализаторов Нойори

Катализаторы Нойори используются, например, при восстановлении замещённых стиролов, при восстановлении сопряжённой двойной связи, а также они нашли широкое применение в синтезе лекарств и новых, передовых материалов.

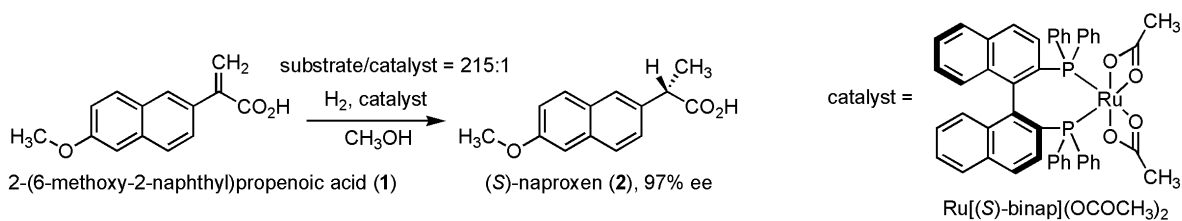


Рис. 9.17. Использование катализаторов Нойори

Хиноны

Фенол является аналогом енола. Между ним и его кето-формами (2,4- и 2,5-циклогексадиенами) существует равновесие, энтальпия которого составляет +23 Ккал/моль, то есть равновесие целиком смещено в сторону фенольной формы.

Для полициклических конденсированных ароматических соединений различие в термодинамической устойчивости фенольной и диеноновой форм резко уменьшается, и для 1-нафтола фенольная форма на 12,5 Ккал/моль стабильнее диенона, тогда как для 9-гидроксиантрацена кетоформа антрона уже оказывается термодинамически более стабильной формой.

В 1968 году был предложен простой и эффективный способ стабилизации кето-формы разнообразных фенолов с помощью сильных кислот Льюиса – хлорида или бромиды алюминия. Эти жёсткие кислоты Льюиса связывают жёсткий карбонильный кислород кето-формы в очень стабильный комплекс, который может быть зафиксирован с помощью ЯМР- и ИК-спектроскопии. При этом для 1-нафтола, 2-нафтола и фенолов бензольного ряда, содержащих хотя бы одну алкильную группу в *мета*-положении к гидроксилу, равновесие в неполярной среде нацело смещается в сторону кетоформы.

Фенол при окислении двухэлектронным окислителем – бихроматом натрия или MnO_2 в серной кислоте – образует с удовлетворительным выходом пара-хинон. Гидрохиноны также достаточно легко окисляются до хинонов.

Многие производные хинонов составляют важную группу природных веществ – красителей (ализарин), пигментов, антибиотиков (фтиокол), витаминов (филлохинон, или витамин K1) и т.д. Самый известный хинон в природе – это убихинон (коэнзим Q10). Он отвечает за окислительно-восстановительные реакции.

Получение:

Хиноны получают окислением одно- и двухатомных фенолов, аминов и диаминов ароматического ряда. Самый удобный способ – это окисление одноатомных фенолов солью Фреми (нитрозодисульфатом калия). Эта реакция осуществляется в исключительно мягких условиях в водном спирте или ацетоне, выход обычно превышает 90%. Другим одноэлектронным окислителем фенолов является карбонат серебра. Этот реагент особенно пригоден для окисления 1,2-дигидроксibenзола и его производных до орто-хинона.

Для окисления фенолов, ароматических аминов и гидрохинонов до 1,4-бензохинонов и 1,4-нафтохинонов используют реагенты на основе хрома (VI) – оксид хрома (VI) в уксусной кислоте или реагент Килиани (дихромат натрия и серной кислоты). 1,4-Нафтохинон, 9,10-антрахинон и 9,10-фенантренхинон могут быть получены прямым окислением углеводородов оксидом хрома (VI) в уксусной кислоте или бихроматом натрия в серной кислоте. В промышленности такой результат достигается при окислении кислородом в присутствии оксида ванадия (V) как катализатора. Таким способом можно получать антрахинон и фенантренхинон. 9,10-

Антрахинон получают также ацилированием бензола фталевым ангидридом по Фриделю-Крафтсу с последующей циклизацией *орто*-бензоилбензойной кислоты.

Химические свойства:

- Восстановление

Восстановление хинонов до двухатомных фенолов осуществляется в две стадии. На первой стадии в результате одноэлектронного восстановления образуются анион-радикалы – семихиноны. На второй стадии анион-радикал присоединяет ещё один электрон с образованием дианиона двухатомного фенола.

- Хиноны как дегидрирующие агенты

Легкость восстановления хинонов до фенола открывает возможность для использования хинонов в качестве дегидрирующих агентов. Для этой цели выбирают хиноны с высоким окислительно-восстановительным потенциалом, например, такие как 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ). 1,2-Хиноны ввиду нестабильности практически не используются в качестве дегидрирующих агентов. Дегидрированию подвергаются дигидроароматические соединения ряда бензола и тетрагидропроизводные ряда нафталина, антрацена, гетероциклических соединений, тропилиден и т.д.

Дегидрирование с помощью хинонов обычно проводят в бензоле, так как образующийся двухатомный фенол нерастворим в бензоле, что можно использовать для контроля за ходом реакции. Механизм дегидрирования углеводов заключается в отщеплении хиноном гидрид-иона с образованием карбокатиона, который стабилизируется отщеплением протона. Поэтому дегидрированию подвергаются углеводороды, которые при отщеплении гидрид-иона образуют сравнительно стабильные карбокатионы.

- Хиноны как α,β -ненасыщенные кетоны

1,4-Хиноны представляют собой типичные α,β -ненасыщенные кетоны. Для них характерны реакции 1,2- и 1,4-присоединения к сопряженной системе. 1,4-Бензохинон присоединяет хлористый водород в 1,4-положение с образованием 2-хлоргидрохинона. 2-Хлоргидрохинон окисляется исходным хиноном до 2-хлор-1,4-бензохинона, который вновь присоединяет HCl с образованием 2,3-дихлоргидрохинона. Эти реакции используются для синтеза DDQ.

Многие другие нуклеофильные агенты присоединяются к хинонам в положение 1,4. Особый интерес представляет сопряженное присоединение к 1,4-бензохинону тиомочевины, которое в результате окисления промежуточного соединения приводит к гетероциклической системе бензотиазола: 2-амино-6-гидроксибензотиазолу.

Вместе с тем 1,4-хиноны вступают в типичные реакции 1,2-присоединения по карбонильной группе и с гидроксиламином дают моно- и диоксимы. Однако для первичных аминов характерно сопряженное присоединение к 1,4-хинонам. При взаимодействии 1,4-бензохинона с анилином получается 2,5-бис(фениламино)-1,4-бензохинон.

Лекция 10. Стереохимия циклоалканов

Строение и стабильность алициклических углеводородов

На основании величин общей энергии напряжения все циклоалканы можно разделить на четыре группы: малые циклы (C_3H_6 и C_4H_8), нормальные циклы (C_5H_{10} , C_6H_{12} и C_7H_{14}), "средние циклы" (C_8H_{16} - $C_{11}H_{22}$) и макроциклы с большим числом атомов углерода.

Конфигурация – это порядок расположения атомов и атомных групп в пространстве без учета возможных различий за счет вращения вокруг σ - связей.

Конформация – это пространственное расположение атомов в молекуле, которое может изменяться при вращении и изгибе связей.

При наличии в цикле двух и более заместителей возможна стереоизомерия. Цикл, подобно двойной связи, препятствует свободному вращению, что приводит к существованию цис- и транс-конфигурации (для циклов, содержащих не более 7 атомов углерода).

Практически во всех циклоалканах наблюдается отклонение от нормального угла гибридизации. Байер в 1885 году рассчитал, что оно максимально в циклопропане, а минимально – в циклопентане. Однако он заблуждался, так как предполагал, что все эти циклы плоские. На самом деле, начиная с циклобутана молекулы перестают быть плоскими, чтобы как можно ближе прийти к нормальному валентному углу. Чем больше размер цикла, тем больше конформаций. Таким образом, максимальная стабильность наблюдается в циклогексане, поскольку валентные углы в нём приближены к $109^\circ 28'$.

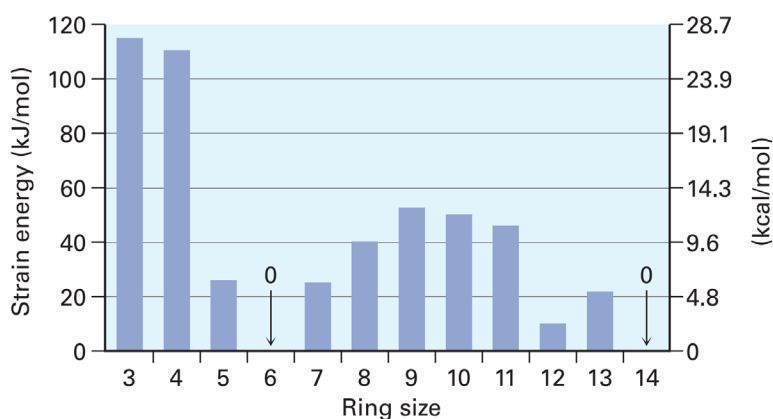


Рис. 10.1. Энергетическая диаграмма, характеризующая напряжение циклоалканов

В первой половине XIX века велась дискуссия: могут ли цепи быть замкнуты в цикл? Леопольд Ружичка под действием ThO_2 и MnO получил циклические кетоны насыщенного и ненасыщенного ряда, что подтвердило возможность существования различных циклических соединений почти любого размера.

Общая энергия напряжения является суммой трех основных составляющих: углового, торсионного и трансаннулярного напряжения:

- **Угловое напряжение** (напряжение углерод-углеродных связей или напряжение Байера) – растяжение или сжатие валентных углов и отклонение их от тетраэдрического угла $109^{\circ} 28'$.
- **Торсионное напряжение** (напряжение заслоненных С-Н связей или напряжение Питцера) – отталкивание атомов водорода в заслоненной конформации этана и других предельных углеводородов для двух соседних заслоненных С-Н связей. Энергия этого взаимодействия оценивается приблизительно в 1 ккал/моль.
- **Трансаннулярное напряжение** (напряжение Прелога) – отталкивание в пространстве двух или большего числа атомов водорода при атомах углерода на противоположных концах цикла. Его следует принимать во внимание, главным образом, для средних циклов C_8-C_{11} .

Основы конформационного анализа циклоалканов

Циклопропан

Циклопропан представляет собой правильный треугольник с валентными углами С-С-С 60° и Н-С-Н 114° . Валентный угол С-С-С в циклопропане на $49,5^{\circ}$ меньше тетраэдрического угла С-С-С в алканах, что приводит к угловому напряжению.

В циклопропане при валентном угле 60° невозможно достигнуть максимального перекрывания двух sp^3 -гибридных орбиталей атомов углерода при образовании углерод-углеродной связи. В циклопропане гибридные орбитали углерода не эквивалентны. Две гибридные орбитали, которые образуют эндоциклические углерод-углеродные связи цикла, имеют более высокий р-характер (83%) и меньший s-характер (17%), чем гибридные орбитали связей С-Н. При перекрывании таких орбиталей образуются так называемые "изогнутые" связи, которые называют также "банановыми" или Г-связями. Электронная плотность в таких "изогнутых" связях максимальна не вдоль линии, соединяющей ядра атомов, а в стороне от кольца.

Циклобутан

Общая энергия напряжения циклобутана близка к энергии напряжения циклопропана, хотя угловое напряжение даёт здесь меньший вклад по сравнению с циклопропаном, поскольку даже в плоском циклобутане валентный угол был бы 90° . Но в гипотетическом плоском циклобутане должно быть 8 пар заслоненных С-Н связей, что даёт 8 ккал/моль энергии торсионного напряжения. Поэтому циклобутан и многие его производные существуют в неплоской складчатой конформации, где одна метиленовая группа отклонена на 25° от плоскости, в которой находятся три другие атома углерода. При этом атомы водорода оказываются уже не в заслоненном, а в несколько скошенном положении. Складчатая форма циклобутана является гибкой и легко превращается в другую складчатую форму через плоскую квадратную форму.

Циклопентан

В гипотетическом плоском циклопентане валентные углы должны быть 108° , что очень близко к значению тетраэдрического угла $109,5^{\circ}$. Однако в плоском C_5H_{10}

есть десять пар заслонённых С-Н связей, что соответствует 10 ккал/моль торсионного напряжения. Поэтому реальный циклопентан неплоский и по форме напоминает "открытый конверт".

В этой конформации несколько Н-Н взаимодействий становятся скошенными, но одновременно происходит небольшое искажение валентных углов. В результате напряженность молекулы C_5H_{10} частично сохраняется и составляет величину порядка 6-6,5 ккал/моль. Энергетический выигрыш перехода плоского циклопентана в конформацию конверта составляет 5,2 ккал/моль. Циклопентан относится к числу динамических структур, когда за счёт внутреннего вращения одна конформация переходит в другую, эквивалентную ей конформацию конверта через так называемое "полукресло". Это достигается движением одного атома вверх, а другого вниз от плоскости.

Конформации циклогексана. Инверсия цикла

Циклогексан – это самый важный из всех циклоалканов. Структурный фрагмент циклогексана входит в состав огромного количества природных соединений – стероидов, лекарственных и душистых веществ, антибиотиков и др. Рентгенографически и другими физическими методами доказано, что циклогексан находится в форме кресла, полностью свободного от напряжения. В этой конформации все валентные углы соответствуют тетраэдрическому, а все С-Н связи находятся в заторможенном положении.

При изображении молекулы циклогексана в конформации кресла, стоит соблюдать валентные углы (рис. 10.2). Для этого сначала нужно нарисовать две горизонтальные пунктирные линии – это будет наш уровень. Затем под наклоном рисуют две параллельные линии равной длины, а далее соединяют эти линии «галочками» так, чтобы взаимные положения 1,3 находились на одной линии. Теперь нужно нарисовать связи С-Н так, чтобы угол получился более 90° . Для этого сначала проводим две вертикальные линии: от правого верхнего угла вверх, а от левого нижнего – вниз. Затем дорисовываем недостающие связи под соответствующим углом.

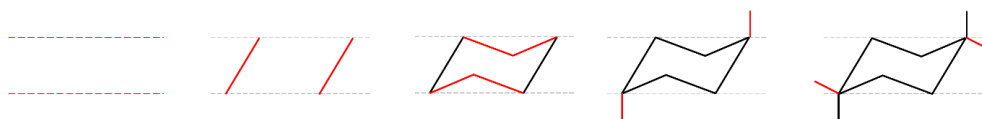


Рис. 10.2. Поэтапное изображение молекулы циклогексана в конформации «кресло»

Все шесть атомов углерода в конформации кресла идентичны, но имеются два типа протонов (рис. 10.3). Шесть связей С-Н в молекуле направлены вертикально вверх или вниз. Атомы водорода таких связей называют **аксиальными**. А шесть связей другого типа направлены в сторону от кольца. Атомы водорода таких связей называют **экваториальными**. Переходя от одного атома углерода к другому по окружности цикла, мы увидим, что один атом водорода каждой группы CH_2 направлен вверх по отношению к «плоскости» цикла, а другой – вниз. При этом атомы водорода,

направленные «вверх», поочередно оказываются то аксиальными, то экваториальными. То же справедливо и для атомов, направленных вниз.

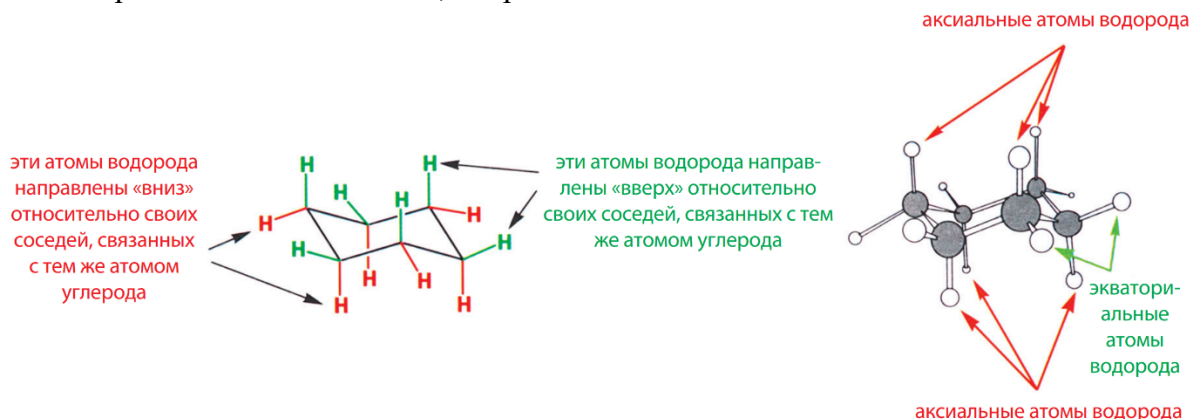


Рис. 10.3. Аксиальные и экваториальные атомы водорода

Инверсия цикла в циклогексане

Циклогексан претерпевает инверсию кольца, в результате чего все аксиальные связи становятся экваториальными и наоборот. Это происходит без разрыва какой-либо связи! Суммарный процесс инверсии можно разбить на стадии перехода между различными конформациями (рис. 10.4). Стрелки зеленого цвета показывают направление, в котором тот или иной атом углерода должен двигаться, чтобы осуществился переход в следующую конформацию.

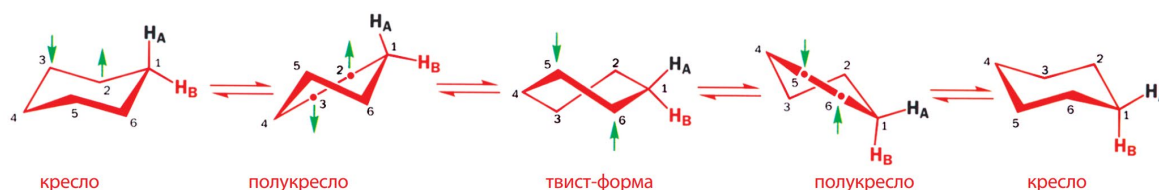


Рис. 10.4. Инверсия кольца циклогексана

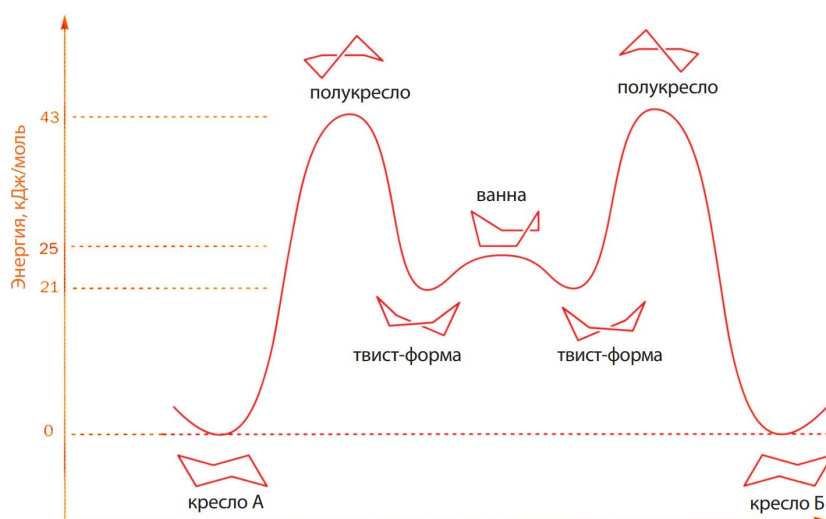


Рис. 10.5. Энергетический профиль взаимопревращений конформаций циклогексана

Энергетический профиль процесса инверсии цикла (рис. 10.5) показывает, что конформация полукресла соответствует максимуму энергии при переходе от конформации кресла к твист-форме. Конформация ванны представляет собой максимум энергии при переходе между двумя зеркальными отображениями твист-конформеров, причем второй из них превращается в новую кресловидную конформацию через другую конформацию полукресла.

Конформации монозамещённых циклогексанов

Для монозамещённого циклогексана возможны два разных кресловидных конформера: в одном заместитель находится в аксиальном положении, в другом – в экваториальном. Два кресловидных конформера находятся в быстром равновесии, но отличаются по своей энергии. Почти во всех случаях конформер с аксиальным заместителем имеет более высокую энергию, поэтому он присутствует в равновесной смеси в меньшем количестве.

Энергия аксиального конформера выше, чем экваториального по двум причинам. Во-первых, аксиальный конформер дестабилизирован отталкиванием между аксиальной группой X и двумя аксиальными атомами водорода, расположенными на той же стороне цикла – это **1,3-диаксиальное взаимодействие**. С увеличением размера группы X взаимодействие становится всё более сильным, поэтому доля аксиального конформера уменьшается. Во-вторых, в экваториальном конформере связь C–X антиперипланарна по отношению к двум связям C–C, в то время как в аксиальном конформере связь C–X синклиналина (гош) по отношению к связям C–C.

Существуют группы, фиксирующие конформацию – так называемые стереохимические якоря, которые замораживают все возможные конформационные переходы. Так, например, *трет*-бутильная группа всегда предпочитает находиться в экваториальном положении цикла. Это связано с тем, что в аксиальной конформации из-за больших размеров (то есть из-за большого Ван-дер-Ваальсова радиуса) *трет*-бутильной группы будет проявляться пространственное отталкивание между нею и аксиальными атомами водорода в положениях 3 и 5 (1,3-диаксиальное отталкивание).

цис-4-*трет*-бутилциклогексанол



транс-4-*трет*-бутилциклогексанол

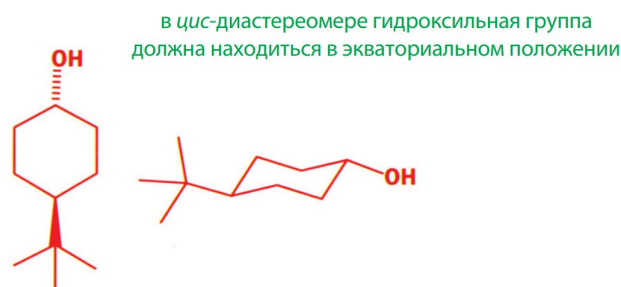


Рис. 10.6. Влияние *трет*-бутильной группы на конформацию

Конформации дизамещённых циклогексанов

Когда цикл содержит два или более заместителей, возможно существование стереоизомеров. Например, существует два изомера 1,4-циклогександиола: в одном (цис-изомере) оба заместителя находятся выше или ниже средней плоскости циклогексанового кольца, в другом (транс-изомере) одна гидроксильная группа расположена выше плоскости кольца, а вторая – ниже этой плоскости. Если в *цис*-1,4-дизамещённом циклогексане оба заместителя одинаковы, то инверсия цикла приводит к совершенно идентичной конформации, в то время как для транс-изомера в одной конформации обе группы будут аксиальными, а в другой – обе экваториальными.

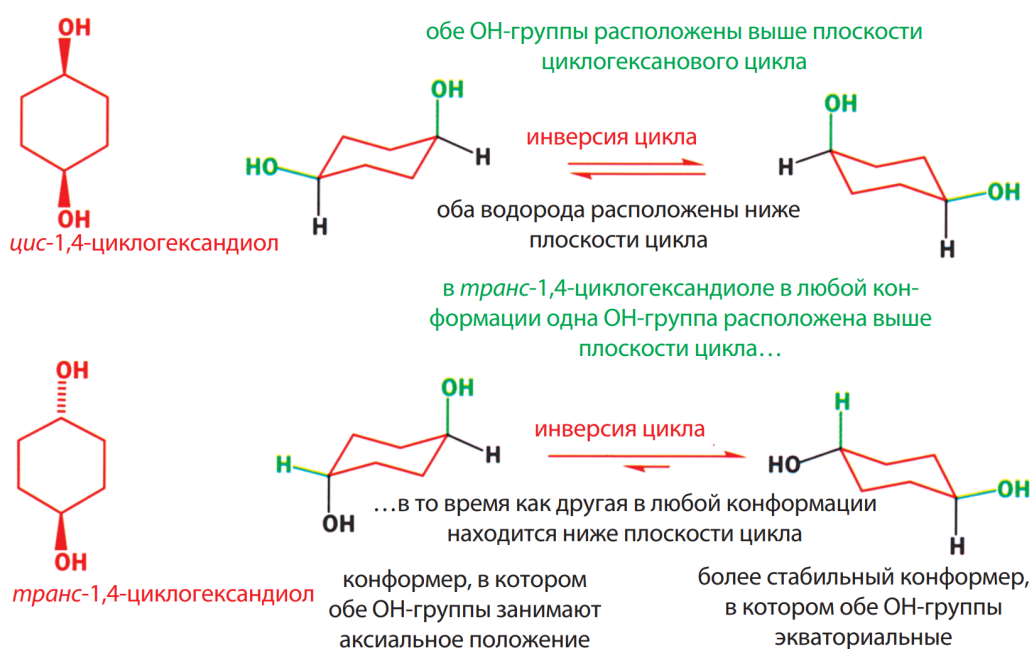


Рис. 10.7. Стереоизомеры 1,4-циклогександиола

В кресловидном конформере *цис*-1,4-дизамещённого циклогексана один заместитель занимает экваториальное положение, а другой – аксиальное. Однако эта модель замещения не является единственно возможной. Например, в конформации кресла *цис*-1,3-дизамещённого циклогексана оба заместителя либо аксиальны, либо экваториальны. Префиксы *цис* и *транс* показывают только то, что обе группы находятся с одной и той же «стороны» циклогексанового кольца или по разные его стороны. Будут ли оба заместителя аксиальными/экваториальными или же один аксиальный, а другой экваториальный, зависит от расположения заместителей.

Не всегда легко решить, будет ли экваториальный заместитель направлен «вверх» или «вниз». Для этого нужно сравнить его с аксиальным заместителем при том же атоме углерода – аксиальные заместители однозначно направлены «вверх» или

«вниз». Если аксиальный заместитель направлен «вверх», то экваториальный заместитель будет направлен «вниз», и наоборот (рис. 10.8).

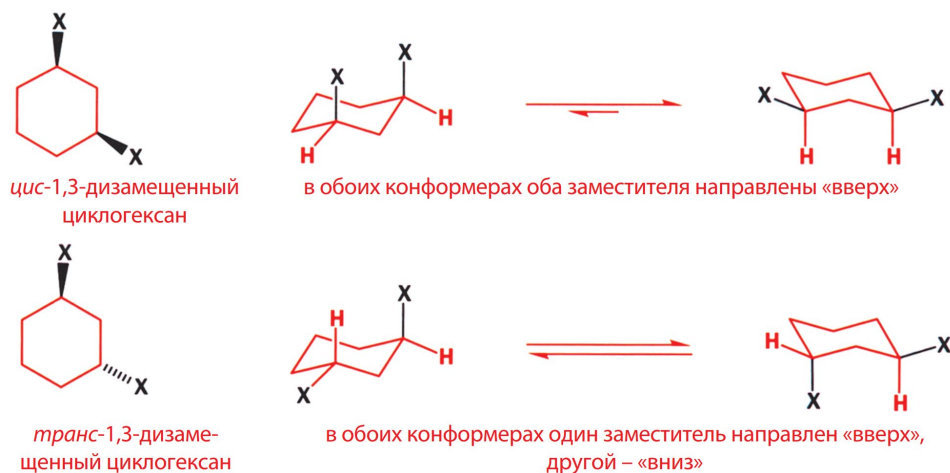


Рис. 10.8. Стереизомеры 1,3-дизамещённого циклогексана

Перейдем теперь к ситуации, когда два заместителя в цикле различны. Для обсуждавшегося выше *цис*-1,3-дизамещённого циклогексана всё довольно ясно, поскольку предпочтительной конформацией по-прежнему будет та, в которой оба заместителя занимают экваториальные положения. Но когда один заместитель оказывается аксиальным, а другой – экваториальным (как это происходит в приведенном выше примере *транс*-диастереомера), предпочтительная конформация будет определяться природой этих заместителей.

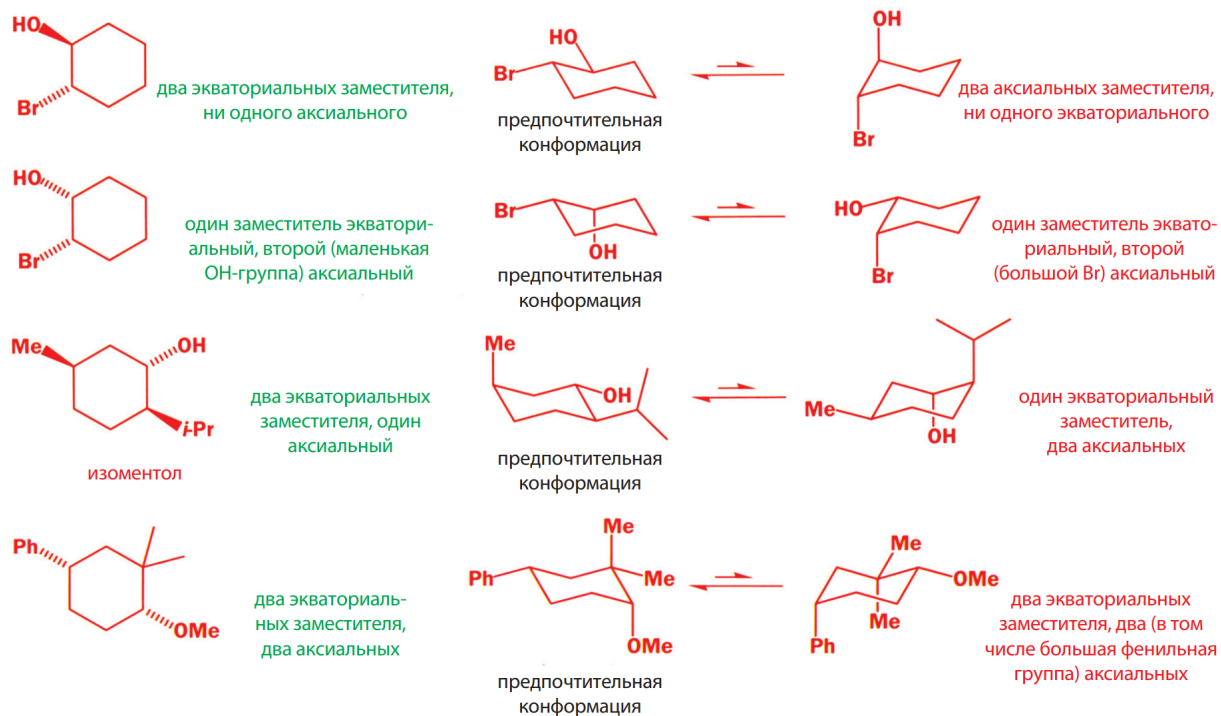


Рис. 10.9. Конформации циклогексана с различными заместителями

В общем предпочтительной будет та конформация, в которой максимальное число заместителей занимают экваториальные положения. Если обе конформации имеют одинаковое число экваториальных заместителей, то предпочтительнее будет та, в которой экваториальным является заместитель большего размера, а меньшая группа вынуждена занимать аксиальное положение. На рис. 10.9 представлены разные возможности, возникающие при этом.

Влияние конформационного состояния на реакционную способность

Наиболее распространённым способом изучения влияния ориентации группы на её реакционную способность является фиксация конформации с помощью *трет*-бутильной группы в качестве якоря в экваториальном положении. Так, например, в *цис*-4-бром-1-*трет*-бутилциклогексане атом брома находится в аксиальном положении, поскольку *трет*-бутильная группа занимает экваториальное положение. Для его диастереомера – *транс*-4-бром-1-*трет*-бутилциклогексана бром находится в экваториальном положении.

В реакциях нуклеофильного замещения S_N2 типа, протекающих с обращением конфигурации, нуклеофильный агент Y^- занимает положение, противоположное положению уходящей группы, то есть *цис*-изомер превращается в *транс*-изомер, а *транс*-изомер в *цис*-изомер (рис. 10.10).

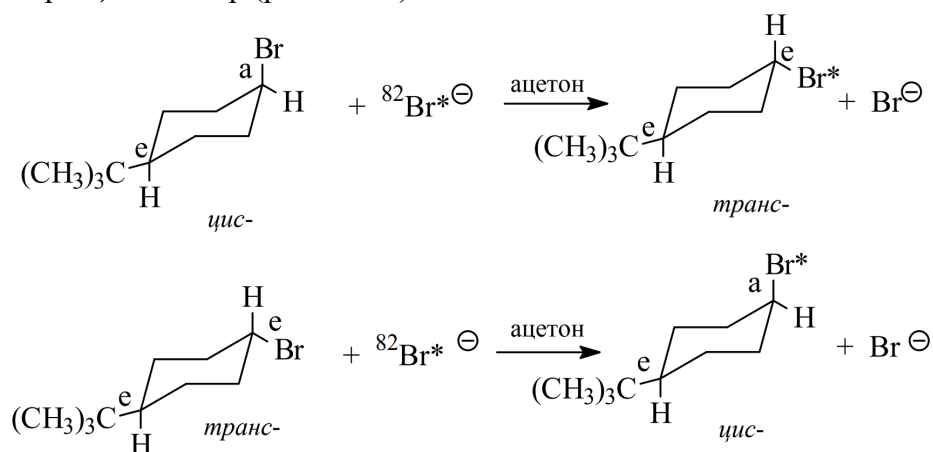


Рис. 10.10. Влияние конформации в реакции нуклеофильного замещения S_N2

Реакции замещения в производных циклогексана встречаются редко. Атом углерода в циклогексановом кольце, у которого происходит замещение, является вторичным, а, как известно, у вторичного атома углерода не очень хорошо протекают реакции как S_N2 , так и S_N1 типа. Чтобы S_N2 -реакция в субстратах этого типа протекала достаточно хорошо, необходимо участие в ней хорошего нуклеофила и хорошей уходящей группы (рис. 10.11). Установлено, что замещение аксиального заместителя протекает быстрее, чем замещение той же группы, находящейся в экваториальном положении. В эту разницу в скоростях реакций вносят вклад несколько факторов, но, возможно, наиболее важным является направление подхода нуклеофила.

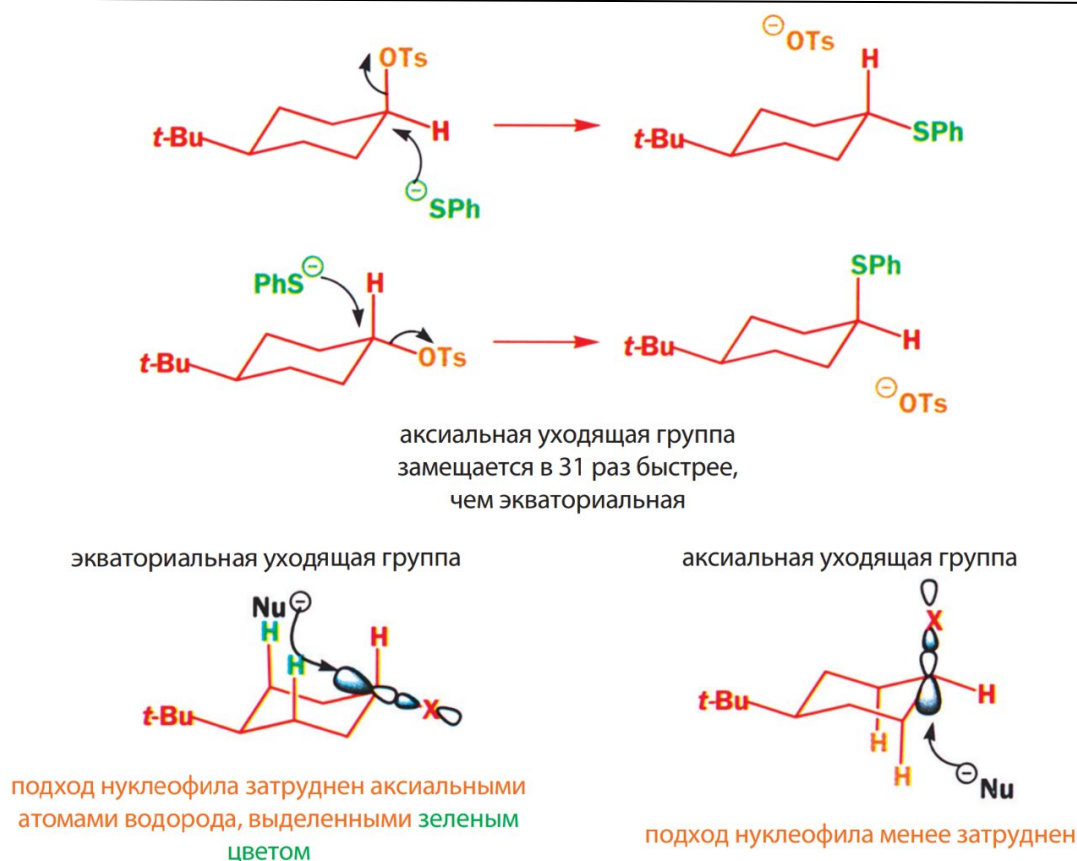


Рис. 10.11. Замещение аксиального и экваториального заместителей

Как и в межмолекулярных реакциях замещения, входящий нуклеофил должен атаковать σ^* -орбиталь уходящей группы. При образовании эпоксида такая атака может протекать только в том случае, если обе группы находятся в аксиальных положениях. Следовательно, эпоксид можно получить только из *транс*-2-хлорциклогексанола и только из его энергетически невыгодной конформации с двумя аксиальными заместителями (рис. 10.12).

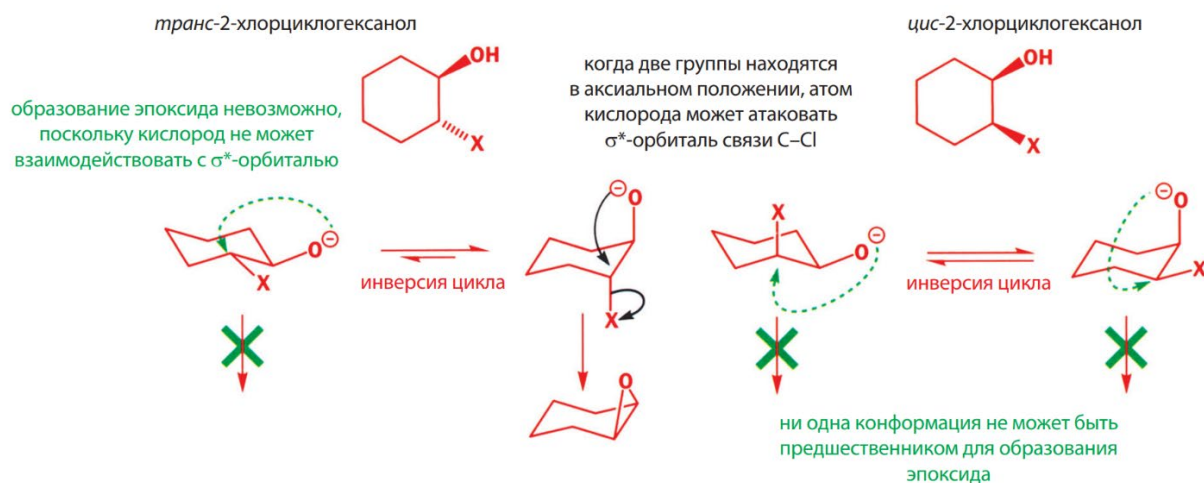


Рис. 10.12. Влияние конформации в синтезе эпоксида

После того как небольшое количество находящегося в равновесии диаксиального конформера прореагирует, быстрая инверсия цикла основного диэкваториального изомера приводит к появлению нового количества этой реакционноспособной формы.

При окислении замещённых циклогексанолов хромовой кислотой наблюдается стерическое ускорение реакции: спирты с аксиальной гидроксильной группой окисляются в 3-6 раз быстрее, чем спирты с экваториальной ОН-группой.

Направление E2-элиминирования в производных циклогексана решающим образом зависит от конформации уходящей группы и атома водорода при соседних углеродных атомах. Общим стереоэлектронным требованием E2-реакции производных циклогексана является копланарность и *анти*-ориентация этих групп. Для производных циклогексана этому условию удовлетворяют только 1,2-диаксиальное расположение водорода и уходящей группы X. Поэтому конформация, где X занимает экваториальное положение, оказывается неактивной.

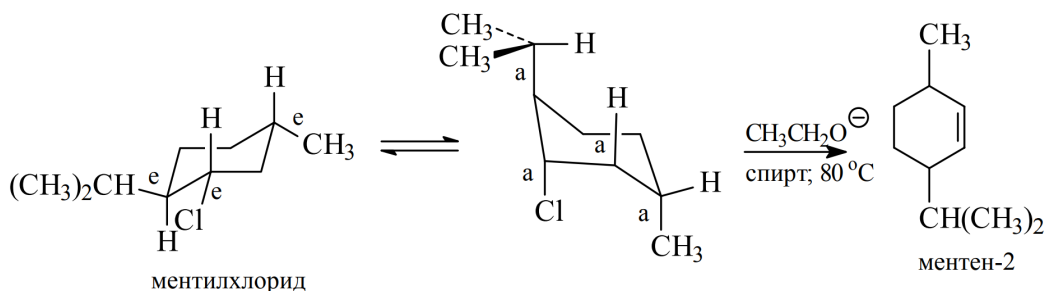


Рис. 10.13. E2-элиминирование HCl из ментилхлорида и неоментилхлорида под действием этилат-иона в этаноле

Отщепление хлористого водорода от ментилхлорида происходит региоспецифично с образованием исключительно ментена-2 без примеси изомеров с другим положением двойной связи. Отщепление водорода от атома углерода, содержащего изопропильную группу, привело бы к более замещённому ментену-3 что соответствовало бы правилу Зайцева. Однако этот водород занимает экваториальное положение и отщепление его не происходит, то есть в правиле Зайцева появляется ещё одно условие: **возможность образования конформации, в которой уходящая группа и протон будут находиться в *анти*-перипланарном расположении.**

С другой стороны, в наиболее устойчивой конформации неоментилхлорида хлор занимает аксиальное положение. При этом имеются два подходящих атома водорода в аксиальном положении при обоих соседних углеродных атомах. В результате образуется смесь двух ментенов - ментена-3 (75%) и ментена-2 (25%). Преобладание ментена-3 указывает на то, что эта реакция элиминирования подчиняется классическому правилу Зайцева, но это лишь региоселективный, а не региоспецифичный процесс.

Продукт реакции на рис. 10.14 содержит две функциональные группы (Nu и OH), и для него могут существовать две конформации. В одной спиртовая группа занимает аксиальное положение, а в другой – экваториальное. Если Nu меньше, чем OH (скажем, H), то более низкую энергию будет иметь конформация, в которой гидроксильная группа занимает экваториальное положение; если же Nu больше, то более стабильной окажется конформация, в которой гидроксигруппа аксиальная, а Nu – экваториальный. Таким образом, с увеличением размера нуклеофила от линейного этинильного аниона к первичным и вторичным металлоорганическим соединениям и далее к *трет*-BuMgBr доля аксиальной атаки резко уменьшается.

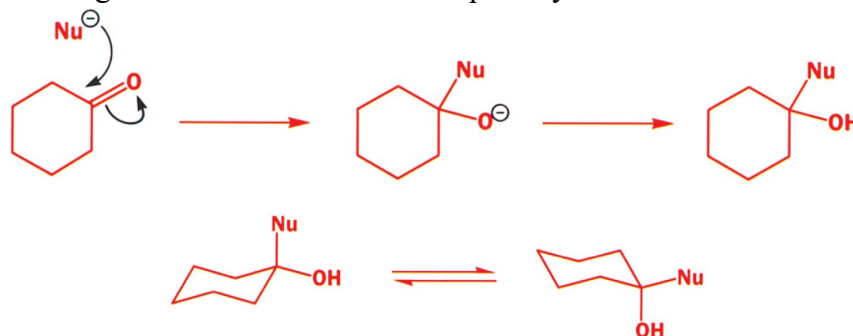


Рис. 10.14. Механизм атаки циклогексанона нуклеофилом

Обычно большие нуклеофилы атакуют карбонильный атом углерода циклогексанонов экваториально, а малые нуклеофилы – аксиально (рис. 10.15). Например, восстановление 4-*трет*-бутилциклогексанона алюмогидридом лития даёт 90% транс-спирта, то есть гидрид-ион присоединяется на 90% аксиально. AlH_4^- – маленький нуклеофил; чтобы получить больше *цис*-спирта используют нуклеофил большего размера, например трис(*втор*-бутил)борогидрид лития, который известен под названием L-селектрид®. Он настолько большой, что атакует кетогруппу только экваториально, что позволяет получить *цис*-спирт с выходом 95 %.



Рис. 10.15. Влияние конформации на реакции восстановления

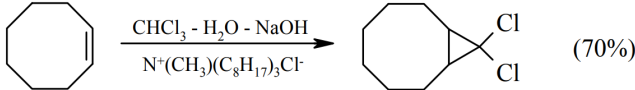
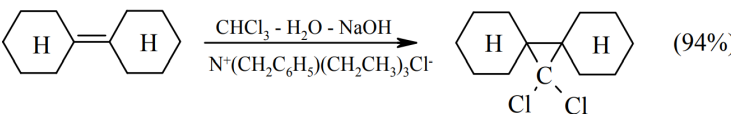
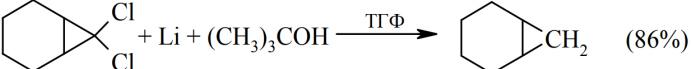
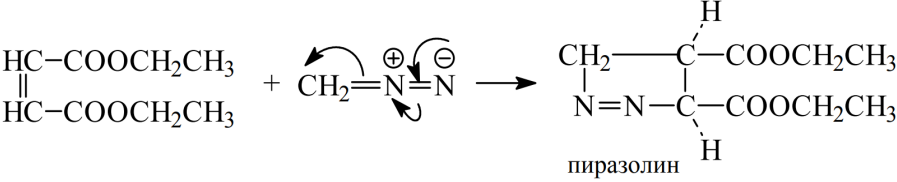
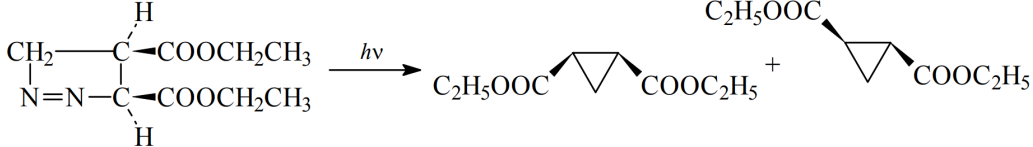
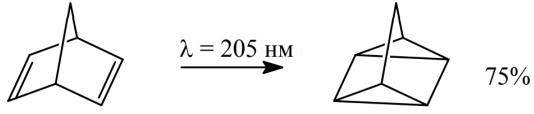
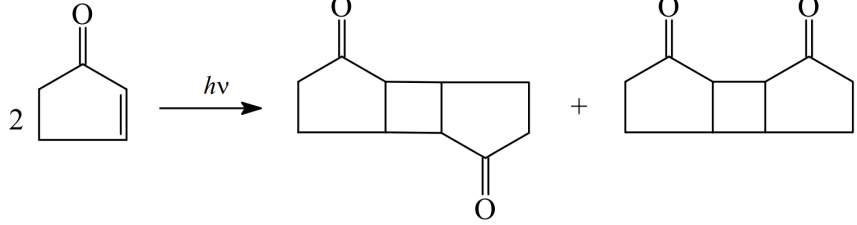
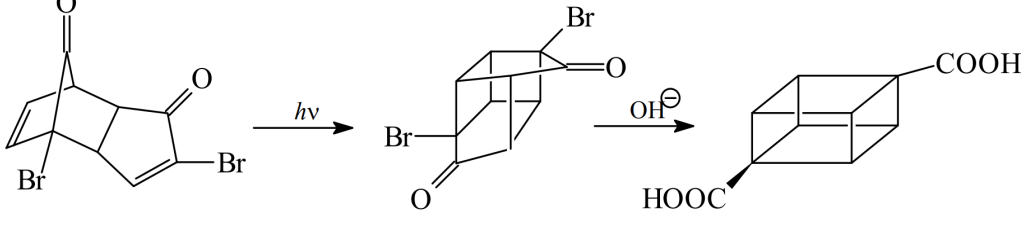
Лекция 11. Синтез и химические свойства ЦИКЛОАЛКАНОВ

Получение производных циклопропана и циклобутана

Рассмотрим основные методы получения малых циклоалканов:

Таблица 11.1

1.	$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \xrightarrow[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]{\text{Zn, } 80^\circ\text{C}} \text{Cyclopropane} + \text{ZnBr}_2$ <p style="text-align: center;">70%</p>
2.	$\begin{array}{c} \text{BrCH}_2 \quad \text{CH}_2\text{Br} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad / \\ \quad \quad \quad \text{C} \\ \quad \quad \quad / \quad \diagdown \\ \text{BrCH}_2 \quad \text{CH}_2\text{Br} \end{array} \xrightarrow[\text{спирт-вода}]{\text{Zn; ЭДТА}} \text{Cyclobutane} + 2\text{ZnBr}_2$
3.	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN} \xrightarrow[\text{эфир}]{\text{NaNH}_2} \text{Cyclopropane-CN} \quad 67\%$
4.	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \quad \text{Cl} \\ \quad \quad \quad \\ \text{Cyclohexane ring} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{Cl} \end{array} \xrightarrow[2) \text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}]{1) \text{Mg; ТГФ}} \begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \\ \text{Cyclohexane ring} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{H} \end{array} \quad 61\%$ $\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{Bicyclo[2.2.1]heptane} \\ \\ \text{Cl} \end{array} \xrightarrow[2) \text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}]{1) \text{Mg; ТГФ}} \text{Bicyclo[2.2.1]heptane} \quad 82\%$
5.	$\text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 \xrightarrow[2) \text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Br}]{1) \text{C}_2\text{H}_5\text{ONa; C}_2\text{H}_5\text{OH}} \begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{Cyclobutane ring} \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array} \rightarrow$ $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{Cyclobutane ring} \end{array} \xrightarrow[2) \text{H}_3\text{O}^+; t^\circ]{1) \text{KOH; CH}_3\text{CH}_2\text{OH-H}_2\text{O}} \text{Cyclobutane ring} \quad 42-44\%$
6.	<p style="text-align: center;">структура реагента Симмонса–Смита</p> $\text{I-CH}_2\text{-CH}_2\text{-I} \xrightarrow{\text{Zn/Cu}} \text{I-CH}_2\text{-ZnI} \rightleftharpoons \text{I-CH}_2\text{-Zn-CH}_2\text{-I} + \text{ZnI}_2$ <p style="text-align: center;">(X = I или CH₂I)</p>

7.	<p> $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{N}^+(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-]{\text{CHCl}_3 - \text{H}_2\text{O} - \text{NaOH}} \text{C}_6\text{H}_5-\underset{\text{Cl}-\text{C}-\text{Cl}}{\text{CH}-\text{CH}_2} \quad (85\%)$ </p> <p>  </p> <p> $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{N}^+(\text{CH}_3)(\text{C}_8\text{H}_{17})_3\text{Cl}^-]{\text{CHCl}_3 - \text{H}_2\text{O} - \text{NaOH}} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{Cl}-\text{C}-\text{Cl}}{\text{CH}-\text{CH}_2} \quad (60\%)$ </p> <p>  </p> <p>  </p>
8.	<p>  </p> <p>  </p>
9.	<p>  </p> <p>  </p> <p>  </p>

1. Самый простой способ – это взаимодействие 1,3 или 1,4-дигалогенпроизводных с цинковой пылью в спирте при нагревании.

2. Spiroалканы – это бициклические соединения, имеющие только один общий для двух циклов атом углерода. Низшие члены ряда Spiроалканов обладают высокой энергией напряжения, однако, вполне доступны с помощью обычных методов органического синтеза. Spiро[2,2]пентан получается под действием цинковой пыли на тетрабромид пентаэритрита в водном спирте с добавлением ЭДТА.

3. Особый случай замыкания трехчленного цикла представляет γ -(1,3)-элиминирование галогенпроизводных, которое реализуется, если в γ -положении к уходящей группе имеется сильная электроноакцепторная группа, например CN.

4. Производные циклобутана и циклопентана получают аналогичным образом, но с использованием магния.

5. Также малые циклы получают с помощью малонового эфира, ацетоуксусного эфира или производных дитиана. Они ведут себя одинаково в последовательности реакций депротонирование \rightarrow алкилирование \rightarrow депротонирование.

6. Один из самых важных методов создания циклопропанов – это **циклопропанирование** алкенов при помощи карбенов или карбеноидов (**реакция Симмонса-Смита**). Преимущество данной реакции – это её стереоспецифичность, определяемая исходным алкеном. Механизм включает перенос карбена от металла на алкен, происходящий без образования свободного карбена.

7. **Межфазный катализ** – это способ активации нуклеофилов, при котором нуклеофильный реагент переносится из водного раствора в малополярную органическую среду (CHCl_3 ; CH_2Cl_2 ; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$; C_6H_6 и др.), не смешивающуюся с водой.

При восстановлении 1,1-дигалогенциклопропанов под действием лития и трет-бутилового спирта (или натрия и этилового спирта) оба атома галогена замещаются на водород. Это один из общих методов получения производных циклопропана

8. Диполярное циклоприсоединение – присоединение диазометана к электронодефицитным алкенам с получением достаточно устойчивых пиразолинов. Эта реакция отличается высокой стереоспецифичностью *син*-присоединения диазометана к активированной двойной связи. При термическом или фотохимическом разложении пиразолины теряют молекулу азота и превращаются в производные циклопропана. Однако термическое и фотохимическое разложение пиразолинов не стереоспецифично и обычно приводит к смеси двух геометрических изомеров замещенного циклопропана.

9. **2+2 циклоприсоединение** – данная фотохимическая реакция даёт хорошие результаты в случае внутримолекулярного образования четырехчленного цикла при синтезе каркасных полициклических соединений, например, при превращении норборнадиена в квадрициклан.

Выход квадрициклана возрастает до 95%, если в качестве сенсбилизатора использовать ацетофенон при облучении светом с длиной волны 313 нм. Более сложный пример иллюстрирует фотохимическую димеризацию циклопентенонов.

Внутримолекулярными реакциями [2+2] циклоприсоединения получен ряд очень интересных каркасных соединений, например, производных кубана.

Химические свойства малых циклоалканов

Химические свойства малых циклоалканов напоминают химические свойства алкенов (рис. 11.1). Для них характерны реакции электрофильного присоединения, а точнее соединения (поскольку нет уменьшения кратности связи). Кольцо циклопропана расщепляется при нагревании с водным раствором галогеноводородов. Эта реакция подчиняется правилу Марковникова. Производные циклопропана реагируют с солями ртути (реакция напоминает оксимеркурирование алкенов). Направление раскрытия цикла также соответствует правилу Марковникова. Циклопропан реагирует при облучении с хлором и бромом, при этом с хлором образуются продукты как прямого замещения, так и раскрытия цикла, а с бромом только 1,3-дибромпропан.

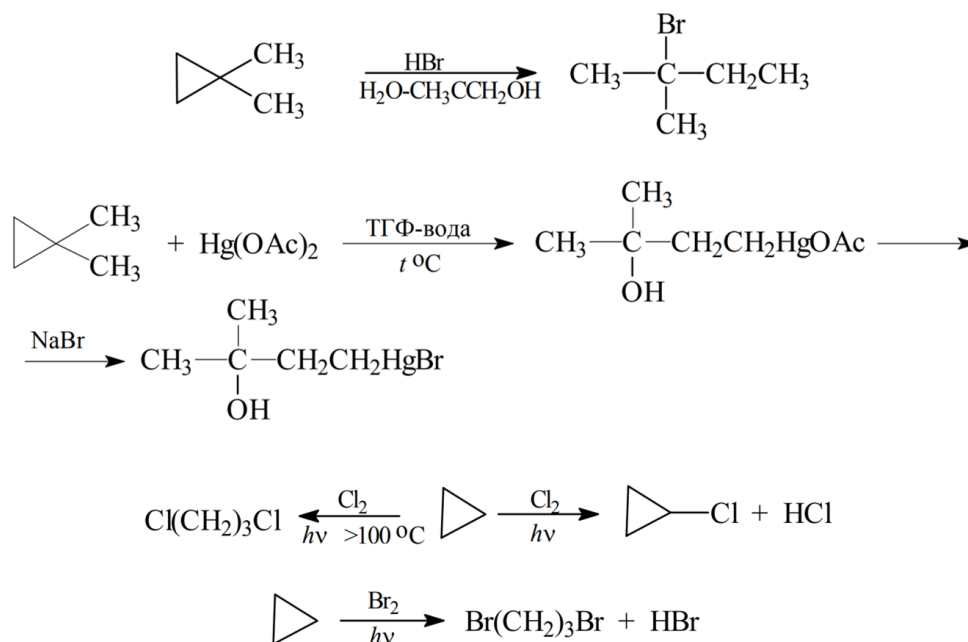


Рис. 11.1. Химические свойства малых циклоалканов

Циклопропан является наиболее сильной С-Н кислотой из всех циклоалканов, что можно предсказать исходя из усиления s-характера связи С-Н в циклопропане по сравнению со связью С-Н в остальных циклоалканах. Циклопропан подвергается литиированию при взаимодействии с *n*-бутиллитием или *трет*-бутиллитием в гексане. Арилциклопропаны отщепляют протон уже при действии раствора *трет*-бутилата калия в ДМСО. Замещённые циклопропилкарбанионы сохраняют свою конфигурацию,

что используется в разнообразных синтезах для введения новых функциональных групп при взаимодействии с различными электрофильными агентами.

Циклобутан значительно менее реакционноспособен, чем циклопропан. Он не реагирует с размыканием цикла ни с галогенами, ни с галогеноводородами, ни с ацетатом ртути. Его цикл разрушается при каталитическом гидрировании на платине только при 150 °С с образованием *n*-бутана. Циклопентан подвергается гидрогенолизу при 300 °С.

Синтез углеводородов ряда циклопентана и циклогексана

- **Реакция Ружички** – пиролиз Ca, Ba, Sr, Fe солей дикарбоновых кислот C₆-C₈.

Соли карбоновых кислот подвергаются декарбоксилированию при пиролизе. Раньше пиролиз кальциевых или бариевых солей карбоновых кислот был основным методом получения кетонов. В XIX веке “сухая перегонка” ацетата кальция была основным методом получения ацетона. В дальнейшем метод был усовершенствован таким образом, что в нём отсутствует стадия получения солей. Пары карбоновой кислоты пропускают над катализатором – окислами марганца, тория или циркония при 380-400 °С.

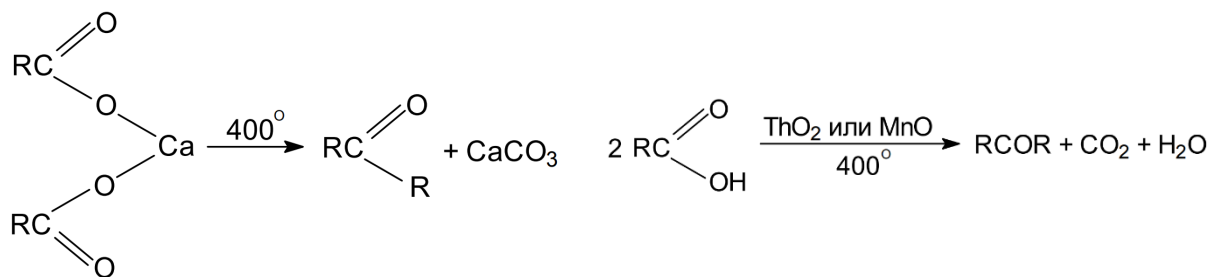


Рис. 11.2. Пиролиз карбоксилатов

- **Конденсация Дикмана** (внутримолекулярный вариант сложноэфирной конденсации). Протекает в присутствии EtONa, NaN в толуоле или ксилоле (в этаноле реакция не пойдёт)

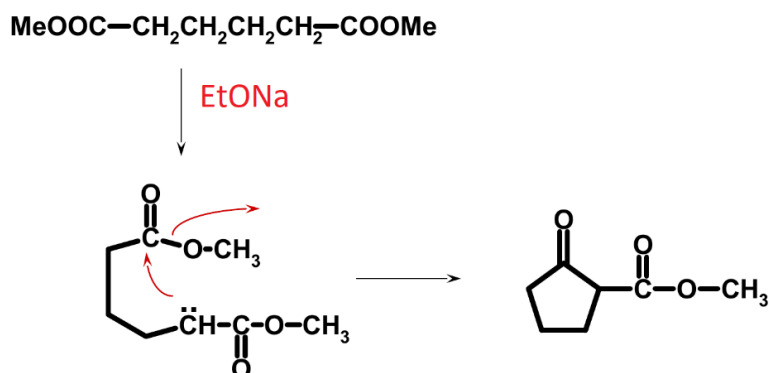


Рис. 11.3. Конденсация Дикмана

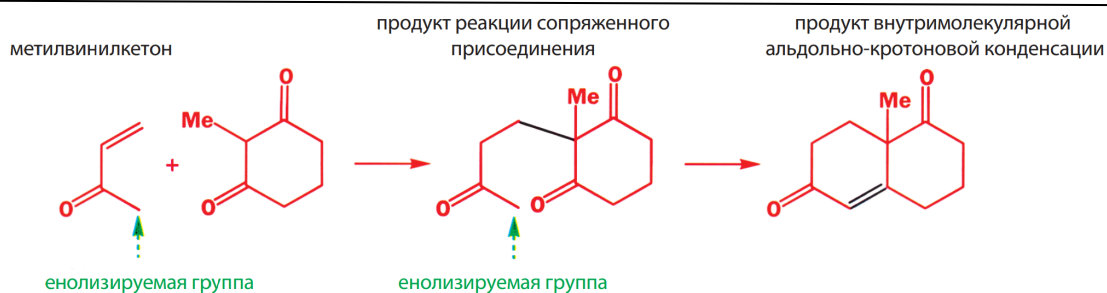


Рис. 11.6. Анеллирование по Робинсону

Главным условием протекания анеллирования по Робинсону является присоединение по Михаэлю енолята к енону, который имеет второй енолизуемый атом углерода с другой стороны кетогруппы.

- **Реакция Дильса-Альдера**

Используется при получении шестичленных циклов, если исходно по условию даны, например, малеиновый ангидрид и ацетон.

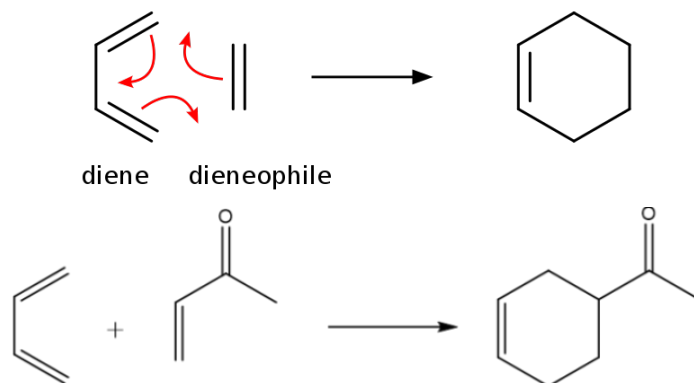


Рис. 11.7. Реакция Дильса-Альдера

Циклопентан, циклогексан и циклогептан не обладают какими-либо специфическими химическими свойствами, которые бы резко отличали их от обычных алканов, поэтому их рассматривать отдельно мы не будем.

Лекция 12. Гетероциклические соединения

Номенклатура

Гетероатомы в органической химии – это любые атомы, кроме углерода. Чаще всего в качестве гетероатомов нам будут встречаться азот, сера и кислород, а также фосфор, селен, кремний, бор, сурьма и т.д.

Гетероциклические соединения классифицируют по следующим признакам:

по размеру цикла (трех-, четырех-, пяти-, шести- и семичленные), по типу элемента, входящего в состав цикла (соединения с атомами азота, кислорода, серы и т.д.), по числу гетероатомов, входящих в цикл (наиболее распространены гетероциклы с одним и двумя гетероатомами, но известны соединения и с четырьмя гетероатомами в одном цикле), по природе и взаимному расположению нескольких гетероатомов, по степени насыщенности (насыщенные, ненасыщенные и ароматические), по числу циклов (моноклические, полициклические системы).

Нумерация атомов в моноклических соединениях всегда начинается от гетероатома. Если гетероцикл содержит различные гетероатомы, то соблюдают следующий порядок: $O \rightarrow S \rightarrow N$. Затем нумерацию продолжают так, чтобы другой гетероатом получил наименьший локант. При наличии в молекуле неравноценных атомов азота ($=N-$ и $-N-$) нумерация начинается от более насыщенного. Однако в химической литературе чаще используются тривиальные названия гетероциклов, чем систематические.

Химия насыщенных гетероциклов

Оксициклопропан (или оксиран, или эпоксид) в отличие от классических простых эфиров весьма нестабилен из-за валентных углов, отличных от нормального. Поэтому он будет достаточно легко вступать в реакции нуклеофильного замещения как в кислых, так и в основных средах (рис. 12.1).

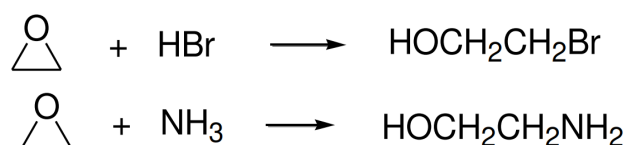


Рис. 12.1. Оксиран в реакциях нуклеофильного замещения

Циклы большего размера проявляют свойства простых эфиров; азотсодержащие гетероциклы реагируют как классические вторичные амины, для них характерны основность и нуклеофильность (рис. 12.2).

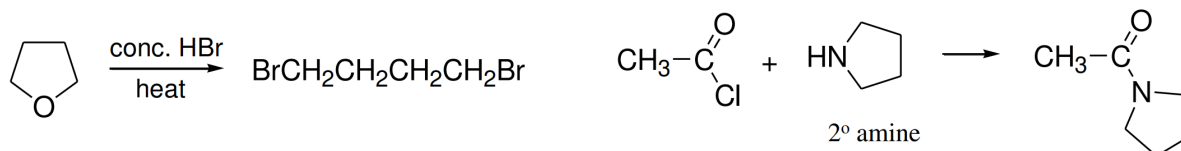


Рис. 12.2. Химия алифатических гетероциклов

Пятичленные ароматические гетероциклы. Методы синтеза

Пиррол – пятичленный ароматический гетероцикл с одним атомом азота. Атом азота предоставляет свою неподелённую электронную пару для построения ароматической системы из 6 π -электронов: 4 от двойных связей и 2 от азота. Аналогичную структуру имеют фуран (гетероатом S) и тиофен (гетероатом O), однако гетероатом в них имеет 2 неподелённые электронные пары, из которых по геометрическим соображениям вступить в сопряжение может только одна из них.

Самый простой способ получения пиррола – это конденсация 1,4-дикарбонильных соединений с NH_3 или первичными аминами (**реакция Паалы-Кнорра**). Для получения тиофена в принципе можно использовать H_2S или другой серосодержащий нуклеофил. На практике, однако, используют электрофильный реагент для превращения двух связей $\text{C}=\text{O}$ в связи $\text{C}=\text{S}$. Тиокетоны менее стабильны, чем кетоны, поэтому циклизация происходит быстро. Обычно применяют P_2S_5 или реагент Лауссона. Гетероциклы с двумя атомами азота получают аналогично. Реакция 1,4-дикетона с гидразином (NH_2NH_2) приводит к двойному енамину, который от пиридазина отделяет лишь стадия окисления.

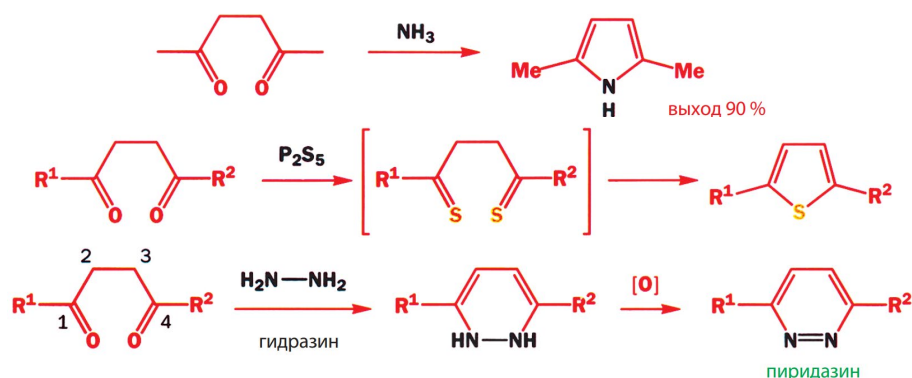


Рис. 12.3. Синтез гетероциклов

Синтезировать 1,4-дикарбонильные соединения можно двумя способами в зависимости от их симметричности (рис. 12.4).

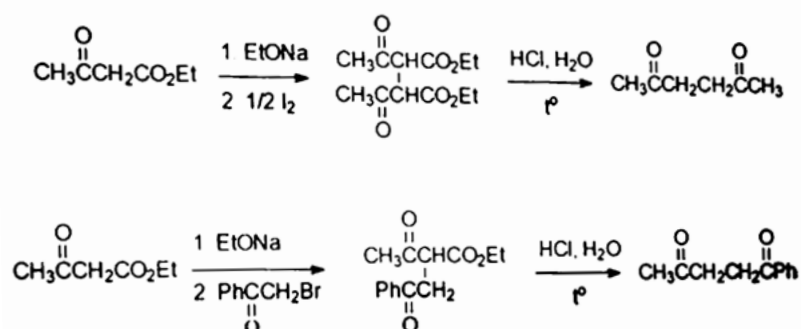


Рис. 12.4. Синтез 1,4-дикарбонильных соединений

Ретросинтетический анализ состоит в упрощении молекулы путём её разбиения на синтоны. На основании полученных реакций «от конца в начало» можно построить синтетическую схему. В результате требуемый пиррол образуется в одну стадию. Сначала оксим восстанавливается до амина, который затем реагирует с самой активной карбонильной группой (кетонной) в кетодиэфире. Наконец, легко получающийся енамин циклизуется по другой карбонильной группе. Данный способ получения пирролов называется **синтез по Кнорру** (рис. 12.5).

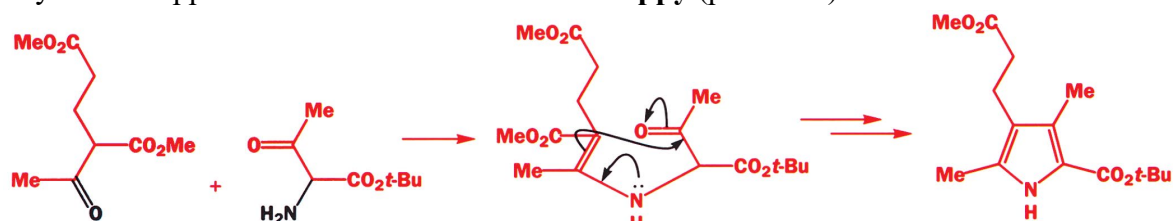


Рис. 12.5. Синтез по Кнорру

Синтез Ганча – не основной метод получения пиррола, но иногда он всё же используется. В присутствии аммиака в качестве основания α -хлоркарбонильные соединения конденсируются с 1,3-дикарбонильными соединениями с образованием пирролов (рис. 12.6).

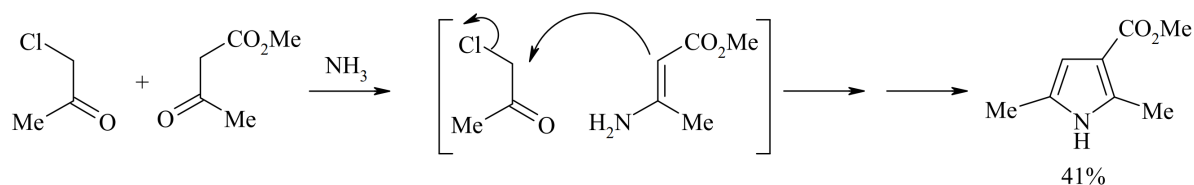


Рис. 12.6. Синтез пирролов по Ганчу

Реакция Юрьева – это взаимные каталитические превращения пятичленных гетероциклов (фурана, пиррола и тиофена) друг в друга с применением катализаторов на основе Al_2O_3 при высоких температурах (400–500 °С). Практическое значение имеют синтезы пиррола и тиофена из более доступного фурана. Эти синтезы протекают с выходами до 40%. Взаимные превращения других гетероаренов проходят с низкими выходами (2–3%).

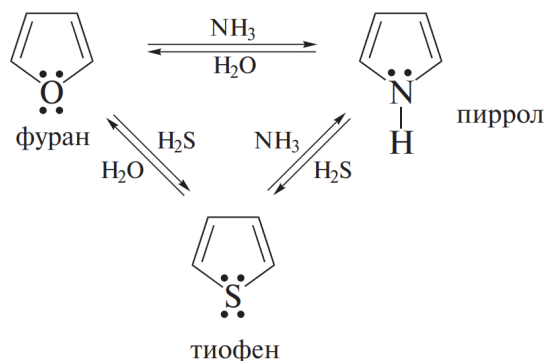


Рис. 12.7. Реакция Юрьева

Фуран и его производные в значительных количествах доступны при переработке растительного сырья. Кислотным гидролизом стеблей кукурузы, соломы и других растительных отходов, содержащих пентозаны, получают фурфурол. Фурфурол используется в промышленности как растворитель и как сырье для синтеза различных веществ, в том числе и лекарственных, например, фурацилина.

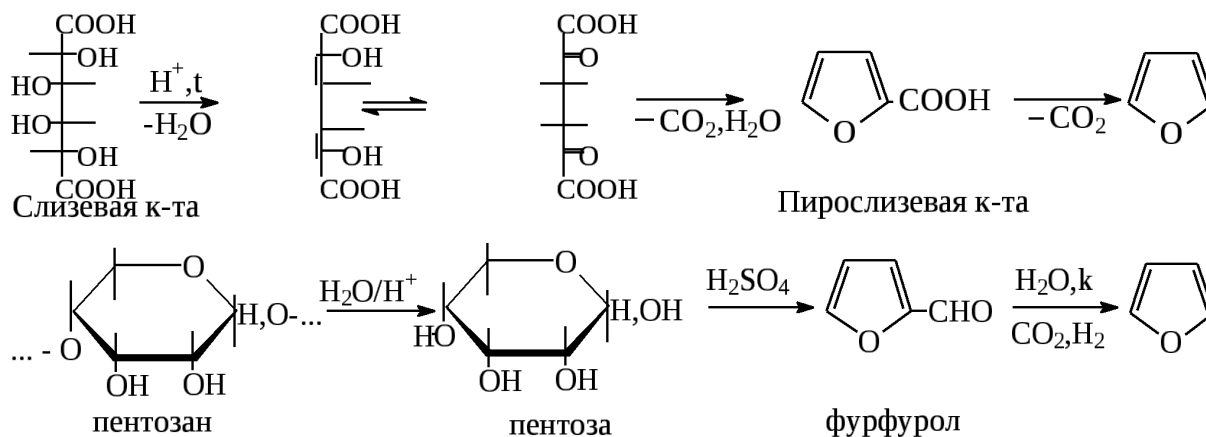


Рис. 12.8. Синтез фурана и его производных из углеводов

Химические свойства пиррола

Относительная активность пятичленных гетероаренов в реакциях S_EAr снижается в ряду:

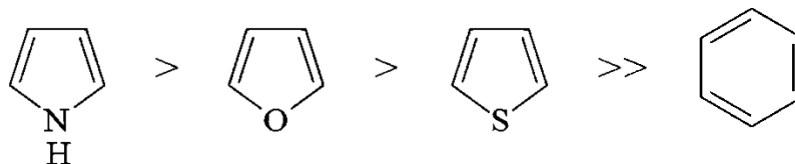


Рис. 12.9. Изменение реакционной способности в ряду пятичленных гетероциклов

Шесть π -электронов в молекулах данных гетероциклов делокализованы между пятью атомами цикла. То есть на всех атомах (в том числе и на гетероатоме) есть избыток электронов. Очевидным следствием этой делокализации будет понижение основности атома азота и повышение кислотности NH-группы в пирроле. Нуклеофильная природа пиррольного кольца приводит к легкости протекания реакций с электрофилами. Для бромирования нет необходимости использовать кислоты Льюиса, процесс протекает как замещение (это подтверждает ароматичность пиррола) по всем четырем свободным положениям:

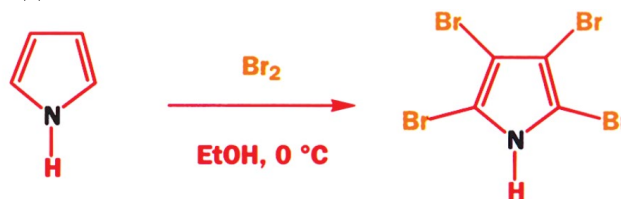


Рис. 12.10. Бромирование пиррола

Получить моногалогенпроизводное можно с использованием дихлорангидрида серной кислоты (рис. 12.11). Можно сделать вывод, что второе положение оказывается всё же более выгодным в реакциях нуклеофильного ароматического замещения.

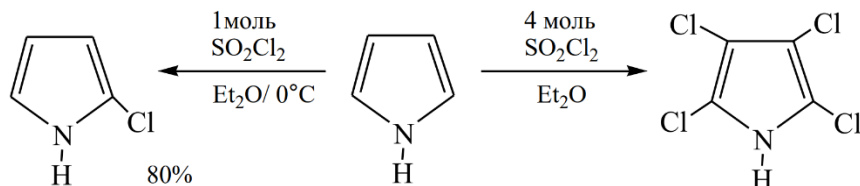


Рис. 12.11. Получение α-хлорпиррола

Нитрующие смеси, нашедшие применение в реакциях нитрования бензола и его производных, непригодны для нитрования пирролов, так как вызывают их полное разложение. Пирролы гладко нитруются ацетилнитратом в уксусном ангидриде при очень низкой температуре (-10 °С). В результате получается смесь 4:1 в пользу 2-нитропроизводного:

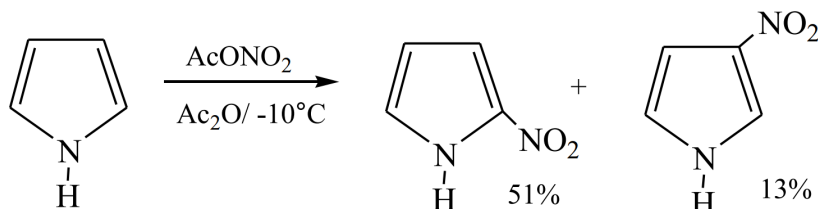


Рис. 12.12. Нитрование пиррола

Некоторые реакции пиррола можно контролировать с целью получения хороших выходов монозамещённых производных. К таким реакциям относится реакция Вильсмейера (рис. 12.13), в которой для получения углеродного электрофила используется не сильная протонная кислота или кислота Льюиса, а смесь N,N-диметилформаида и хлороксида фосфора. Эта реакция является дополнением к ацилированию по Фриделю-Крафтсу и подходит для очень активных ароматических соединений типа пирролов.

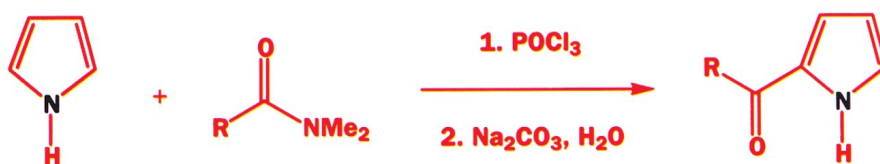


Рис. 12.13. Реакция Вильсмейера

В реакции Манниха N-метилпиррол реагирует исключительно по второму положению. А замещённый пиррол, в котором положения 2 и 5 заняты метильными группами, реагирует по положению 3. Обе эти реакции используются в производстве противовоспалительных препаратов толметина и клопикара (рис. 12.14).

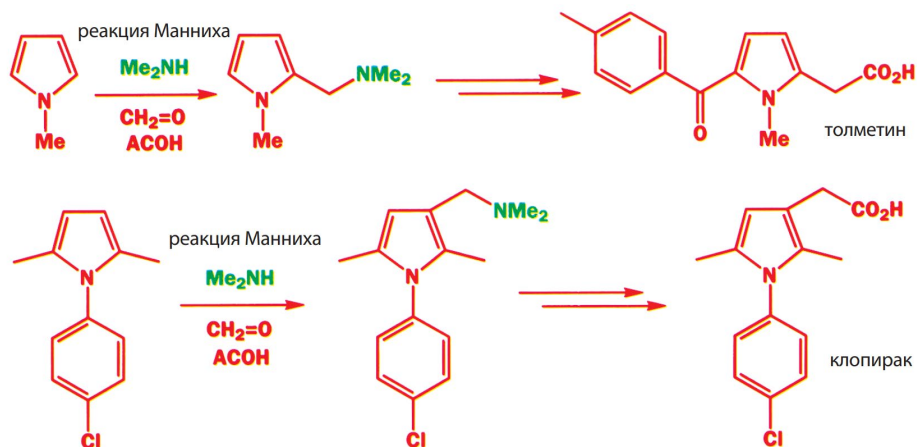


Рис. 12.14. Реакция Манниха

Пиррол ацидофобен. Так как протонирование происходит не по атому азота, а по атому углерода, протонированный пиррол далее присоединяется к другой молекуле пиррола (рис. 12.15). Таким образом, сильные кислоты вызывают полимеризацию пиррола.

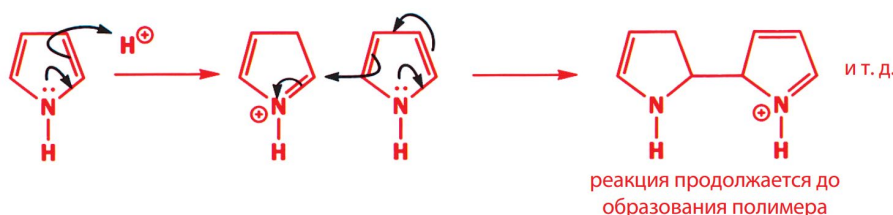


Рис. 12.15. Полимеризация пиррола

Сульфирование пиррола и фурана также следует проводить в отсутствие сильной кислоты по причине их ацидофобности. Подходящим реагентом является пиридинсульфотриоксид, обеспечивающий гладкое превращение пиррола в пиррол-2-сульфо кислоту (рис. 12.16). Если оба α -положения пиррола заняты, сульфирование идёт по β -положению.

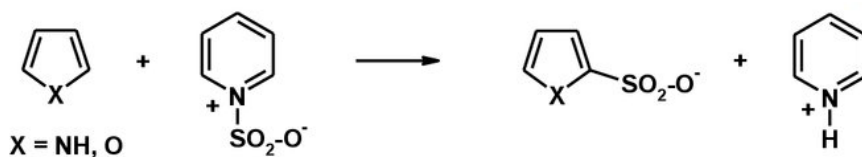


Рис. 12.16. Сульфирование пиррола

Химические свойства тиофена

Тиофен по свойствам очень напоминает бензол. В отличие от пиррола и фурана, тиофен неацидофобен, поэтому реакции электрофильного замещения можно проводить с обычными электрофильными реагентами, в том числе использовать минеральные кислоты и кислоты Льюиса:

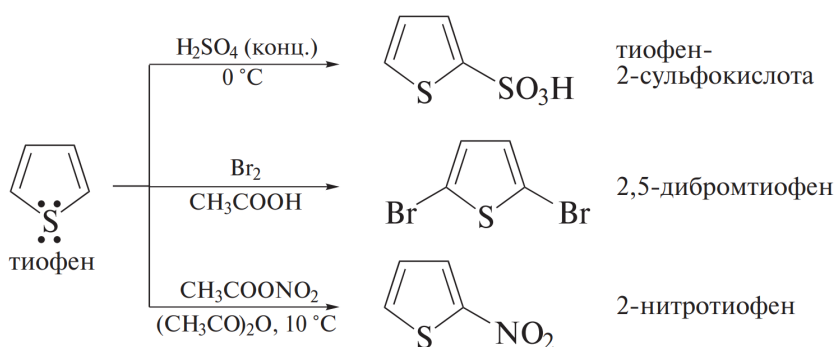


Рис. 12.17. Электрофильное замещение тиофена

Тиофен наименее активен среди рассматриваемых пятичленных гетероциклов. Причина в том, что неподелённая пара электронов, которая должна сопрягаться с 2p-орбиталями кольца, находится на 3p-орбитали. Поэтому в отличие от 2p-электронов кислорода и азота перекрывание орбиталей серы с орбиталями углерода осуществляется в меньшей степени. Как фуран, так и тиофен вступают в обычные реакции Фриделя-Крафтса, но при этом вместо хлорангидридов используются менее активные ангидриды, а также менее сильные, чем AlCl_3 , кислоты Льюиса:

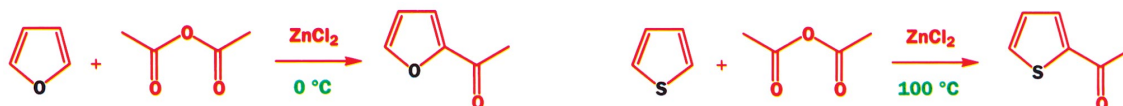
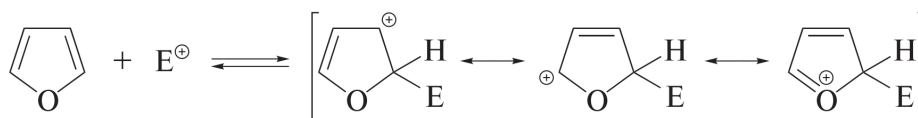


Рис. 12.18. Реакция Фриделя-Крафтса для фурана и тиофена

Региоселективность такая же, как и в случае пиррола – положение 2 более активно в обоих соединениях. В терминах теории резонанса атака электрофила в положение 2 объясняется большей стабильностью образующегося σ -комплекса. Для этого комплекса возможны три резонансные структуры. При атаке в положение 3 для σ -комплекса можно написать лишь две резонансные структуры:

Атака в положение 2:



Атака в положение 3:

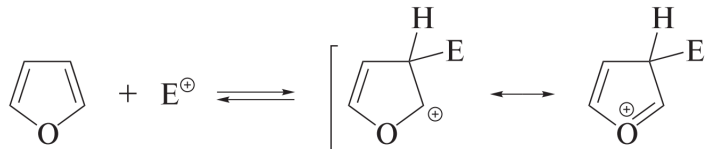


Рис. 12.19. Резонансные структуры при атаке в положения 2 и 3

Со всеми известными нитрующими агентами, в том числе с довольно мягко действующей смесью AsOH/HNO_3 , тиофен реагирует очень бурно, иногда даже со

взрывом, происходящим после некоторого индукционного периода. Эти особенности нитрования, вероятно, вызваны самокатализируемым нитрозированием.

Тиофен легко галогенируется при комнатной температуре. В уксусной кислоте при комнатной температуре он реагирует с хлором в 107, а с бромом в 109 раз быстрее бензола.

Гидроочистка нефти основана на реакции гидрирования соединений серы (в том числе в виде тиофенов) с разрывом связи углерод-серы и насыщением водородом свободных валентных связей.

Восстановительное удаление атома серы с помощью никеля Ренея (рис. 12.20) приводит не только к восстановлению связи C–S, но и к восстановлению двойных связей, в результате чего образуется насыщенная алкильная цепь. Если эту реакцию проводить после двух ацилирований тиофена по Фриделю-Крафтсу, то продуктом такой последовательности будет 1,6-дикетон, а не 1,4-дикетон как в случае фурана. Тиофен легко вступает в реакцию ацилирования по Фриделю-Крафтсу по положениям 2 и 5, если они не заняты каким-либо заместителем.

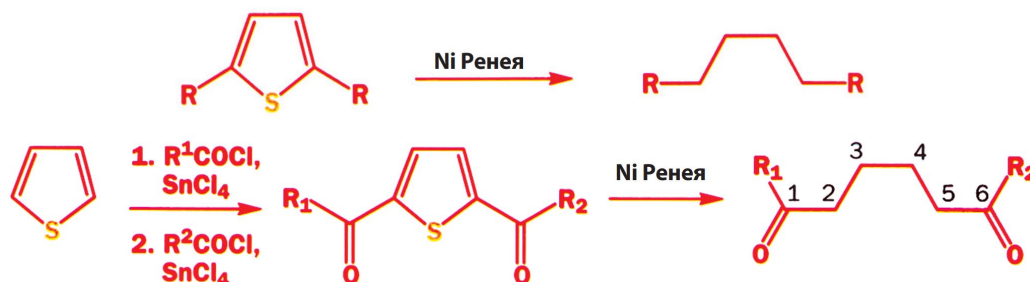


Рис. 12.20. Реакции с раскрытием тиофенового кольца

Химические свойства фурана

Ароматический характер фурана выражен не столь ярко, как у бензола, и если в реакции может образоваться устойчивая связь C–O, то присоединение может стать предпочтительнее замещения. Замечательным примером служит реакция фурана с бромом в метаноле (рис. 12.21). В растворителях, не содержащих гидроксильных групп, протекает ожидаемое полибромирование, но в MeOH бром вообще не присоединяется.

Бромирование начинается как обычно, но возникающий в результате 1,4-присоединения катион перехватывается молекулой метанола. Присоединившийся сначала атом брома выталкивается атомом кислорода фурана с образованием относительно стабильного сопряженного оксониевого иона, который присоединяет вторую молекулу метанола.

Продукт этой реакции по обе стороны кольца имеет ацетальные группы, поэтому при их гидролизе должен получиться «малеиновый альдегид»

(цис-бутендиаль) – молекула, которая слишком нестабильна, чтобы ее можно было выделить. Производное фурана можно использовать как источник этого соединения.

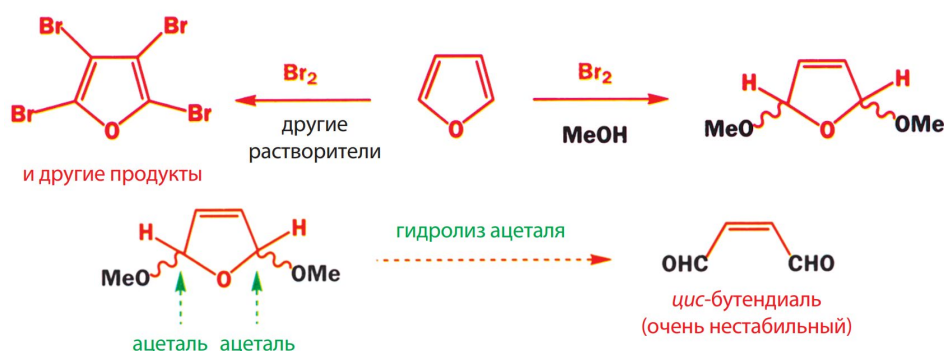


Рис. 12.21. Реакция фурана с бромом

Самым дешёвым исходным соединением, содержащим фурановый цикл, является фурфурол (фуран-2-карбальдегид) – побочный продукт производства хлопьев для завтрака. На рис. 12.22 приведена типичная реакция Виттига с участием стабилизированного илида. Обработка полученного фурана подкисленным метанолом приводит к образованию белого кристаллического вещества, которое имеет двойную 1,4-дикарбонильную систему.

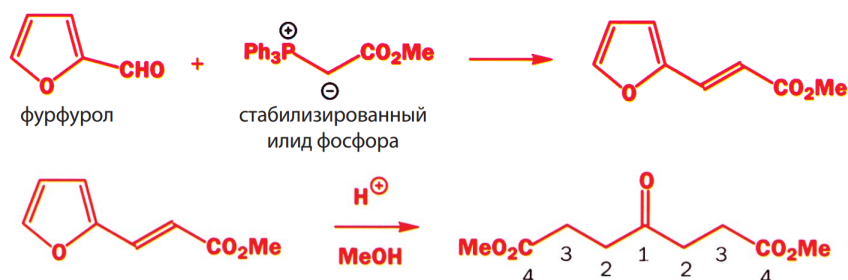


Рис. 12.22. Раскрытие фуранового цикла

Фуран – единственный гетероцикл, который в чистом виде достаточно легко вступает в реакцию Дильса-Альдера (рис. 12.23). Она протекает стереоселективно, и в большинстве случаев главным продуктом является эндо-изомер, хотя термодинамически более стабилен экзо-продукт (правило Альдера).

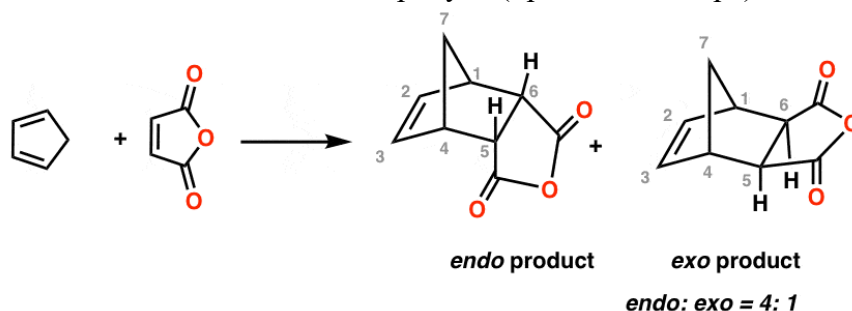


Рис. 12.23. Фуран в реакции Дильса-Альдера

Пиррол и тиофен можно заставить вступать в реакцию Дильса-Альдера, но для этого их нужно приготовить определённым образом. Чтобы уменьшить нуклеофильность пиррола, можно проацилировать атом азота защитной группой ВОС, ввести акцепторную защиту.

Тиофену ароматичность не позволяет участвовать в реакции Дильса-Альдера. Однако окисление до сульфона нарушает ароматичность, так как теперь неподелённые пары электронов атома серы участвуют в образовании связей с атомами кислорода. Этот сульфенон оказывается нестабильным и реагирует сам с собой, но в присутствии диенофилов вступает в реакцию Дильса-Альдера. Если диенофилом является алкин, то в результате потери SO_2 образуются производные бензола.

Фурановый фрагмент входит в состав простейших антибактериальных средств, таких как фурацилин и его аналоги. Синтез фурацилина (рис. 12.24) основан на нитровании фурфура (крайне дешёвое сырьё, получаемое из листьев кукурузы) в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты (нитрующую смесь не используют ввиду ацидофобности фуранового скелета). Образовавшийся при этом 5-нитрофурфуролдиацетат гидролизуют, и полученный 5-нитрофурфурол конденсируют с солянокислым семикарбазидом.

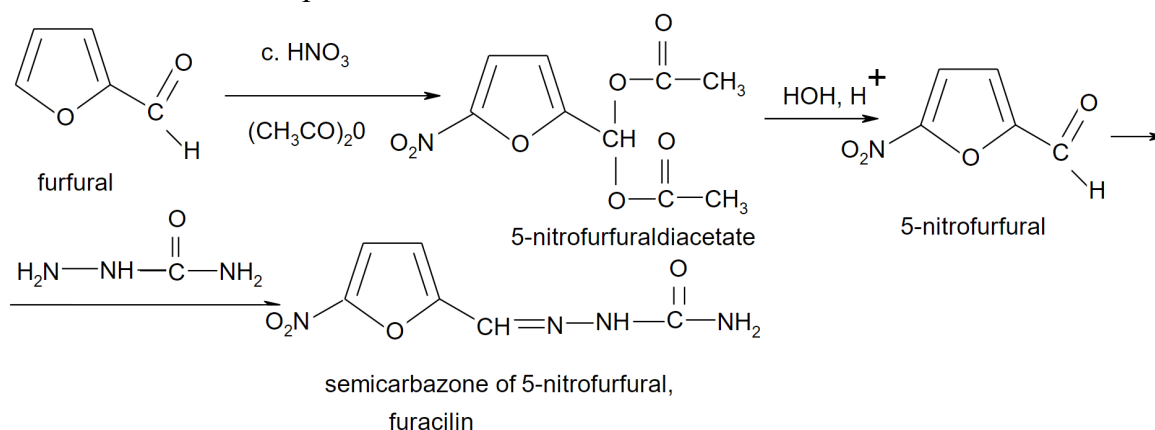


Рис. 12.24. Синтез фурацилина

Металлоорганическая химия и гетероциклы

Пиррол обладает более кислотным атомом группы NH, чем аналогичные насыщенные вторичные амины. Значение pK_a пиррола составляет 16,5, то есть он обладает кислотностью, близкой к кислотности спиртов. Поэтому основания, более сильные, чем алкоксиды, переводят пиррол в его анион. Таким способом получают N-ацилпирролы. Обычно в качестве основания используют NaNH_2 , но иногда бывает достаточно и более слабых оснований, которые способны генерировать анион в небольшой концентрации.

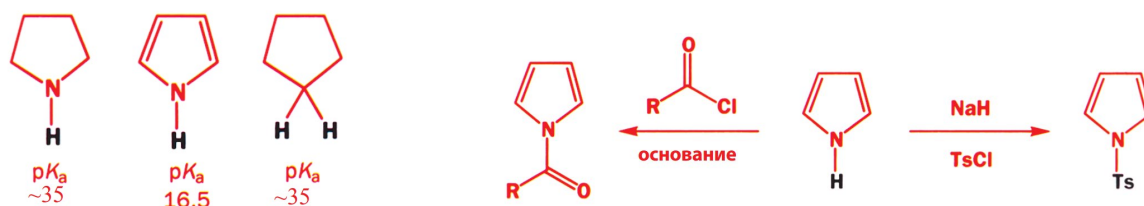


Рис. 12.25. Анион пиррола реагирует с электрофилами по атому азота.

Синтетическое применение NH-кислотности пиррола заключается в N-металлировании и использовании металлических производных для контролируемых реакций электрофильного замещения. Регионаправленность замещения зависит от степени ковалентности связи азот-металл и от способности растворителя сольватировать катионы металлов. Соли Na и K – ионные соединения, а Li и Mg – ковалентные, если в среде не присутствует диполярный апротонный растворитель (типа ГМФТА). Для ковалентных солей алкилирование идёт по атому углерода, а для ионных солей алкилирование и ацилирование идёт по атому азота при действии на пиррол, например, t-BuOK и использовании 18-краун-6 в качестве катализатора (рис. 12.26). Таким образом, мы можем вводить не только алкильные, но и силильные (кремниевые) фрагменты в качестве защитной группы.

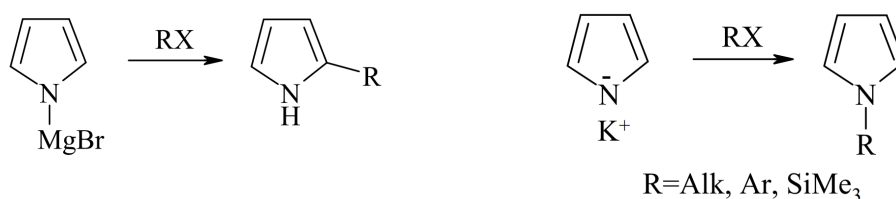


Рис. 12.26. Алкилирование ковалентных и ионных солей пиррола

Лекция 13. Индол. Пиридин

Синтез индола

Индолы – это пирролы, конденсированные с бензолом. Сам индол имеет бензольное и пиррольное кольца с общей двойной связью. Индол – очень важная гетероциклическая система, входящая в состав белков в виде аминокислоты триптофана. Индол также является основой большого числа лекарств (например, индометацина), группы индольных алкалоидов – биологически активных соединений, выделяемых из растений (стрихнин, LSD).

Все методы синтеза индолов (рис. 13.1) можно разделить на три основных типа:

1. Аннелирование пиррольного кольца к бензольному
2. Аннелирование бензольного кольца к пирролу
3. Одновременное образование бензольного и пиррольного колец (используется чаще всего)

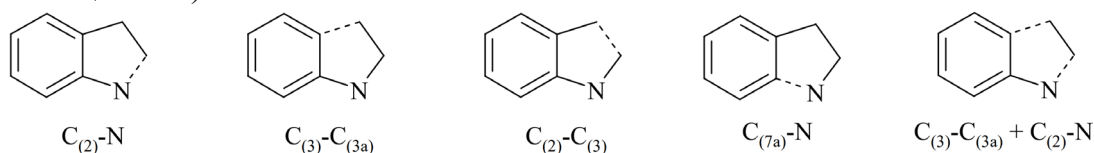


Рис. 13.1. Типы образующихся связей при синтезе индола

Образование связи $C_{(2)}-N$ при синтезе индолов предполагает использование анилиновых синтонов или их предшественников, содержащих в орто-положении заместитель с функциональной группой или кратной связью.

Циклизация *o*-хлорацетилариламинов (синтез Сугусава)

o-Хлорацетилариламины циклизуются в индолы после восстановления кетогруппы до степени окисления спирта. Получение исходных *o*-хлорацетилариламинов основано на том, что ариламины, не имеющие защитной группы на атоме азота, селективно ацилируются в *орто*-положение по реакции Фриделя-Крафтса при использовании нитрилов (в данном случае хлорацетонитрила) и трифторида бора.

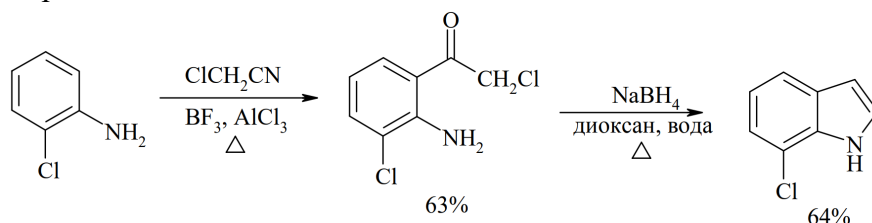


Рис. 13.2. Синтез Сугусава

Синтез Фишера – циклизация арилгидразонов под действием кислых агентов (образование связи $C_{(3)}-C_{(3a)}$)

Это один из самых распространённых и известных методов получения широкого круга производных индола. В процессе реакции происходит восстановление солей

диазония смесью сульфита и бисульфита. Ключевым моментом реакции является сигматропная перегруппировка – образование прочной связи C-C с разрывом слабой связи N-N путём движения электронов по шестичленному кольцу.

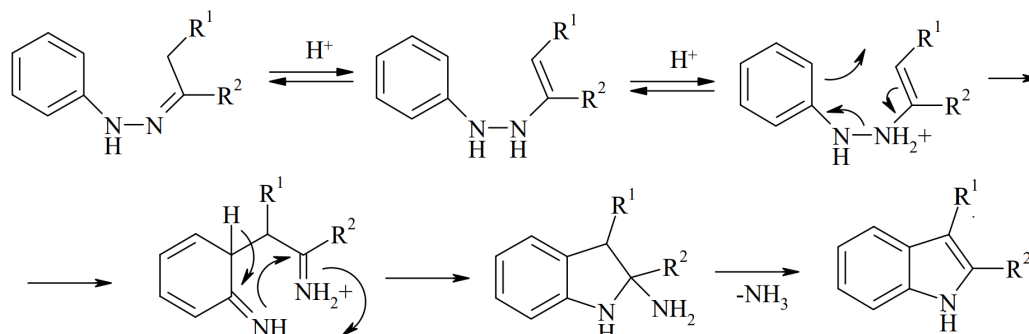


Рис. 13.3. Механизм реакции Фишера

В качестве карбонильной компоненты могут выступать альдегиды, кетоны, кетокислоты, кетоэфиры, diketоны. При наличии в исходном кетоне двух метиленовых групп обычно образуется смесь изомерных индолов (рис. 13.4, сверху). При использовании метилкетонов обычно образуются 2-метилиндолы, то есть циклизация идёт по более замещённой алкильной группе (рис. 1.4, снизу).

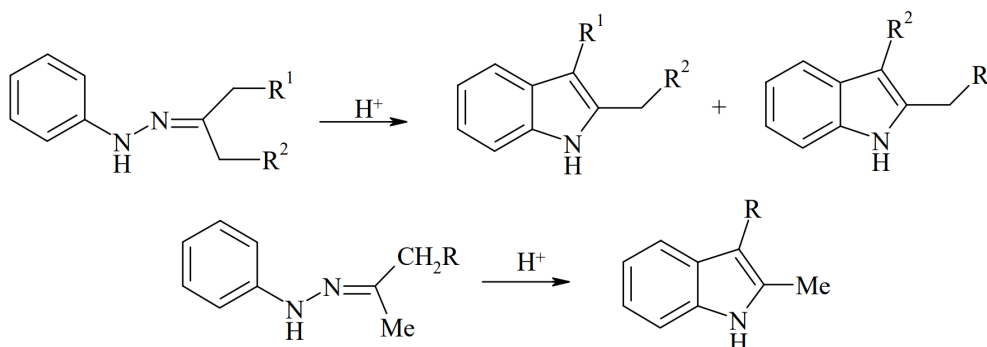


Рис. 13.4. Синтез индолов по методу Фишера

Проведём ретросинтетический анализ (рис. 13.5) и рассмотрим синтез индометацина – нестероидного противовоспалительного препарата. Удаление N-ацильной группы приводит к индолу с заместителями в обоих фрагментах молекулы. Фрагмент с бензольным кольцом симметричен и поэтому идеально подходит для синтеза по Фишеру. Но правая часть молекулы должна образовываться из несимметричной линейной кетокислоты. Так как синтез Фишера катализируется кислотой, мы должны ответить на вопрос – какая сторона кетона подвергается енолизации (следовательно, и образованию енамина) в кислой среде. Ответ: более замещённая. Реакция действительно так и происходит, но вместо свободной кислоты используют ее трет-бутиловый эфир. Ацилирование атома азота индола хлорангидридом в присутствии основания и удаление трет-бутильной эфирной группы приводит к свободному индометацину.

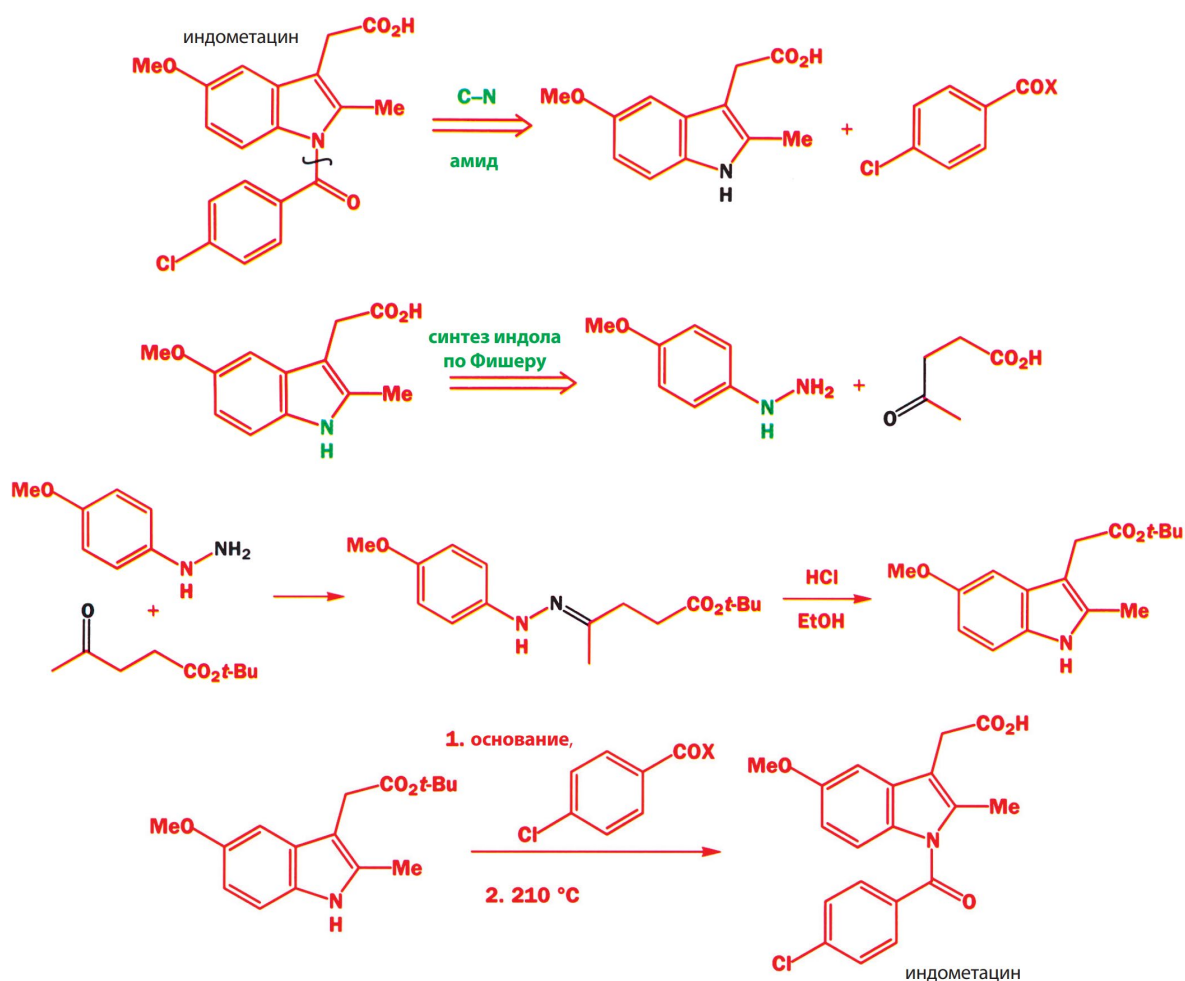


Рис. 13.5. Синтез индометацина (ретросинтетический анализ)

Восстановление солей арендиазония в арилгидразины

В реакции восстановления солей диазония до арилгидразинов, широко используемых для идентификации карбонильных соединений, не происходит отщепление азота из катиона диазония. Существует два общих метода.

Метод Фишера заключается в восстановлении катиона арендиазония смесью сульфита и гидросульфита натрия. На первой стадии образуется ковалентный диазосульфат, далее он восстанавливается до соли арилгидразин-N-N'-дисульфокислоты, которая после кислотного гидролиза даёт арилгидразин:

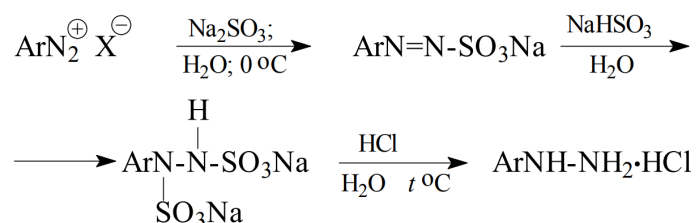


Рис. 13.6. Метод Фишера

Метод Мейера состоит в восстановлении солей диазония двухлористым оловом в соляной кислоте:

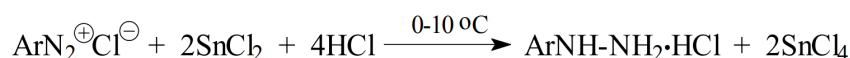


Рис. 13.7. Метод Мейера

Химические свойства индола

Индол – π -избыточная 10π -электронная ароматическая система, которая включает в себя неподелённую пару электронов атома азота. В связи с этим индол представляет собой слабую NH-кислоту ($pK_a=16.97$), способную образовывать металлические соли (рис. 13.8, сверху).

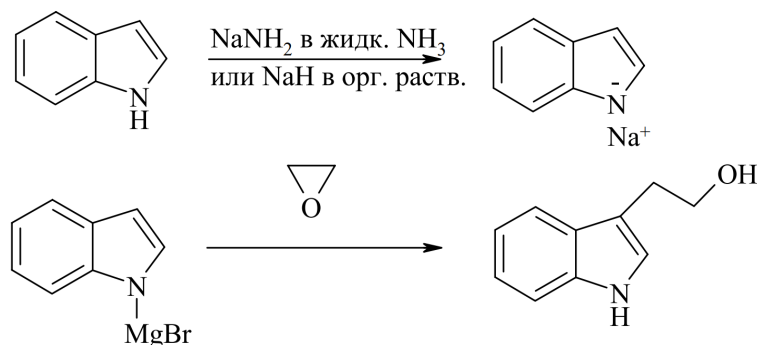


Рис. 13.8. Химические свойства индола

Соли Li, K и Mg образуются при взаимодействии индола с BuLi , $t\text{-BuOK}$ и RMgX соответственно. Образующийся индолил-анион амбидентен и способен реагировать с электрофилами по атому азота, или атому углерода в положении 3. Направление процесса, также как и в случае пиррола, в существенной степени определяется природой металла и условиями проведения реакции. Так, для ионных солей натрия и калия алкилирование идёт по атому азота, особенно в случае жестких электрофилов. К такому же результату приводит использование диполярных апротонных растворителей, эффективно сольватирующих катион металла. Соли лития и магния алкилируются по положению 3 (рис. 13.8, снизу).

Реакции электрофильного замещения

Индол по реакционной способности подобен пирролу, но отличается по региоселективности. В отличие от пиррола, индол реагирует с электрофилами исключительно положением 3 (рис. 13.9), что обусловлено более эффективной стабилизацией катиона, образующегося при атаке по этому положению. Простым примером может служить формилирование индола по Вильсмайеру. Если положение 3 занято, то реакции протекают по положению 2.

Если в исходном соединении пометить тритием (радиоактивный ^3H) положение, соседнее с кольцом, то в продукте 50% метки обнаруживается там, где и предполагалось, а 50% – там, где её не должно быть. Это свидетельствует о том, что

интермедиат реакции должен быть симметричным. Наиболее вероятно, что сначала следует атака по положению 3. Продукт образуется из промежуточного спиросоединения, который содержит пятичленный карбоцикл, расположенный по отношению к индолу так, что любая из групп CH_2 может мигрировать.

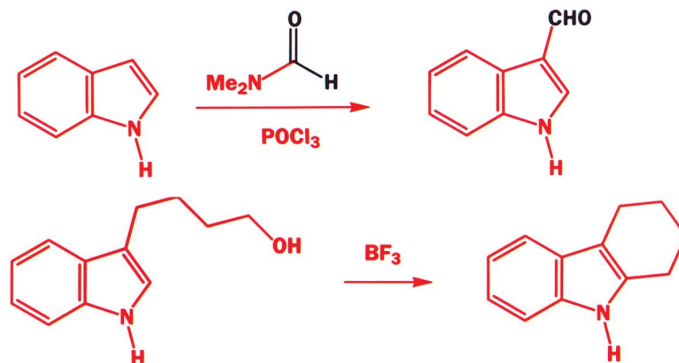


Рис. 13.9. Формилирование и алкилирование индолов

Ещё одним примером служит реакция Манниха (рис. 13.10). Обычные основания Манниха можно переводить в другие соединения при помощи алкилирования с последующим замещением. В данном случае нет необходимости в алкилировании, так как атом азота индола способен сам вытеснить Me_2N -группу, если в системе присутствует основной и нуклеофильный NaCN .

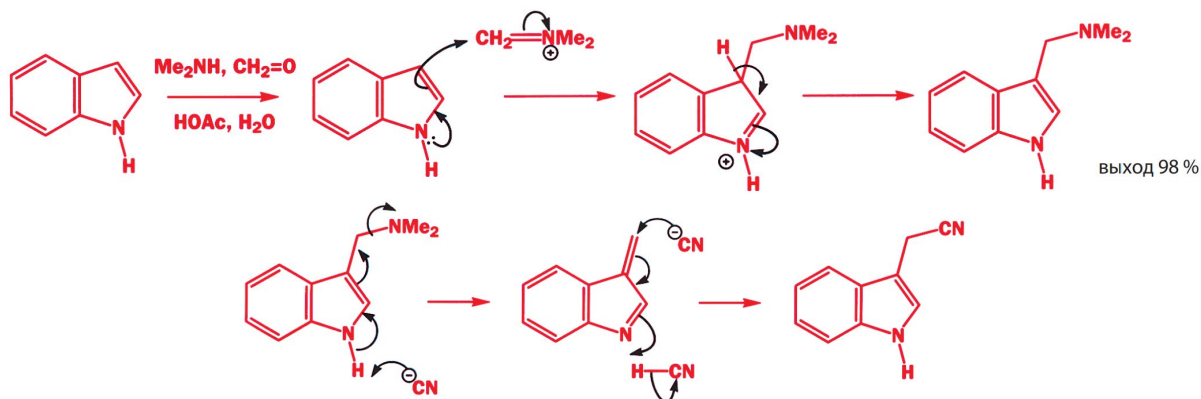


Рис. 13.10. Реакция Манниха

Восстановление индола

Индол можно избирательно восстанавливать как по 5-членному, так и по 6-членному циклу. Наибольший синтетический интерес представляет восстановление пиррольного кольца, которое можно осуществить гидридами металлов в кислой среде (с промежуточным образованием катиона), или каталитически. В современном варианте гидридного восстановления используется комплексный восстановитель $\text{Me}_3\text{N-BH}_3$. Образующийся индолин используют для селективного введения в положение 5 электрофильных заместителей (рис. 13.11).

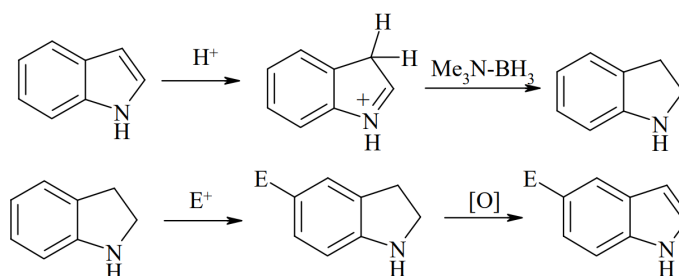


Рис. 13.11. Восстановление индола

Поскольку индолин является по существу алкиланилином, то реакции электрофильного замещения идут в *para*-положение по отношению к атому азота (возможно также образование небольших количеств орто-изомера). Последующая окислительная ароматизация позволяет достаточно селективно получать 5-замещённые индолы. В качестве окислителя в данном случае чаще всего используют хлоранил (дихлордихинонимин).

Пиридин, ароматичность

Пиридин является шестичленным гетероароматическим аналогом бензола. Его плоская молекула имеет сопряжённую систему из шести π -электронов. Все атомы цикла находятся в состоянии sp^2 -гибридизации и вносят по одному π -электрону в ароматический секстет. В пиридине, в отличие от пиррола, неподелённая пара электронов атома азота не вовлекается в образование ароматической системы. К тому же пиридин обладает основными и нуклеофильными свойствами, в то время как пиррол рассматривается как слабая NH-кислота. На этом основании выделяют пиридиновый атом азота, который подаёт в ароматическую систему один π -электрон, и пиррольный, который подаёт в систему неподелённую пару электронов.

Наиболее важное доказательство ароматичности пиридина следует из спектров ЯМР ^1H . Шесть протонов бензола дают сигнал при δ_{H} 7,27 м. д., примерно на 2 м. д. в более слабом поле, чем сигналы алкенов, что служит неопровержимым доказательством кольцевого тока. Пиридин не столь симметричен, как бензол, но три типа протонов попадают в ту же область спектра, что говорит о его ароматичности.

Методы синтеза пиридина

Промышленный синтез пиридинов заключается в смешивании ацетальдегида и аммиака под давлением, что приводит к простому пиридину. Выход составляет всего 50%, однако процедура синтеза крайне проста.

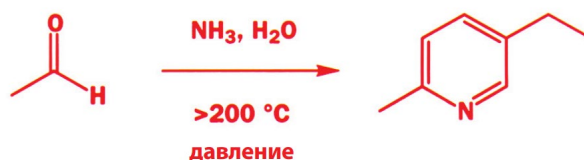


Рис. 13.12. Промышленный метод синтеза пиридина

Одним из основных лабораторных методов построения пиридинового ядра является конденсация 1,5-дикарбонильных соединений с аммиаком. Эта конденсация приводит к образованию 1,4-дигидропиридинов, которые при окислении ароматизируются в пиридины:

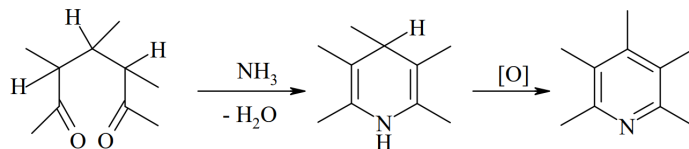


Рис. 13.13. Лабораторный метод синтеза пиридина

1,5-Дикетоны могут быть легко получены присоединением кетонов по Михаэлю к α,β -непредельным кетонам или озонлизом циклопентеновых предшественников. Например, ацетон легко образует основание Манниха, которое при расщеплении по Гофману даёт метилвинилкетон, образующий при взаимодействии с другими кетонами 1,5-дикарбонильные соединения:

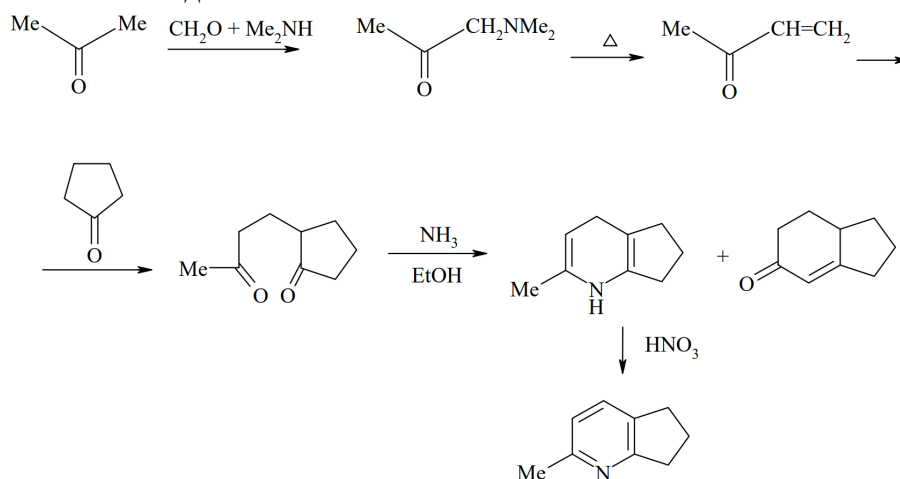


Рис. 13.14. Синтез 1,5-дикарбонильных соединений

Как видно из рис. 13.14, реакция с 1,5-дикетонами осложняется образованием карбоциклического продукта внутримолекулярной кротоновой конденсации. Если вместо аммиака в реакции использовать гидроксилламин, то этот побочный процесс удаётся подавить (рис. 13.15). Кроме того, в этом случае ароматизация дигидроструктуры происходит за счёт отщепления воды и отпадает необходимость в дополнительном окислении.

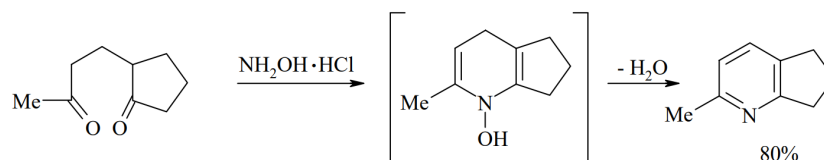


Рис. 13.15. Реакция без образования побочных продуктов

Этим методом синтезируют антибактериальный метаболит плесени – фузариновую кислоту (2-карбокси-5-бутилпиридин):

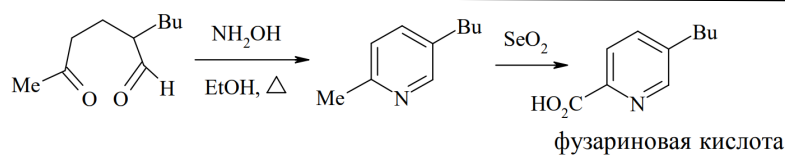


Рис. 13.16. Синтез фузариновой кислоты

Конденсация Крэнке – это ещё один способ сборки пиридинового фрагмента.

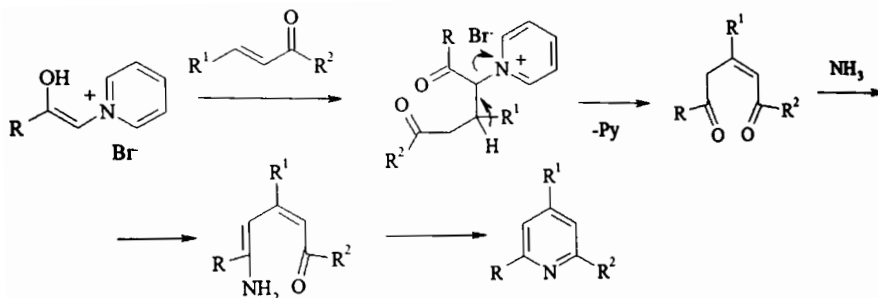


Рис. 13.17. Конденсация Крэнке

Пирилеиевые соли легко превращаются под действием аммиака в пиридиновые основания. Так, перхлорат 2,4,6-трифенилпирилия, образующийся при конденсации бензилиденацетофенона с ацетофеноном, с высоким выходом образует 2,4,6-трифенилпиридин под действием аммиака. Процесс идёт по ANRORC-механизму:

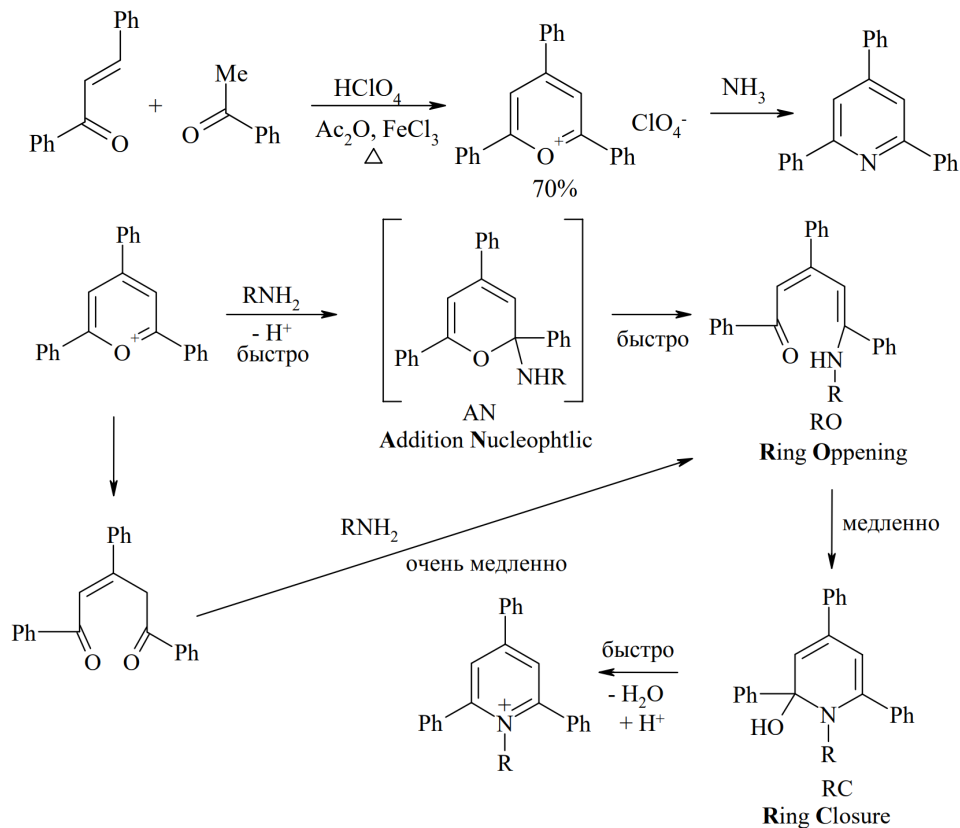


Рис. 13.18. Рециклизация пирилеиевых солей по механизму ANRORC

Синтез пиридина по Ганчу – классический, самый часто встречающийся метод. Это трёхкомпонентная конденсация альдегида, 1,3-дикарбонильного соединения и аммиака с получением симметричных 1,4-дигидропиридинов, которые при окислении дают пиридины:

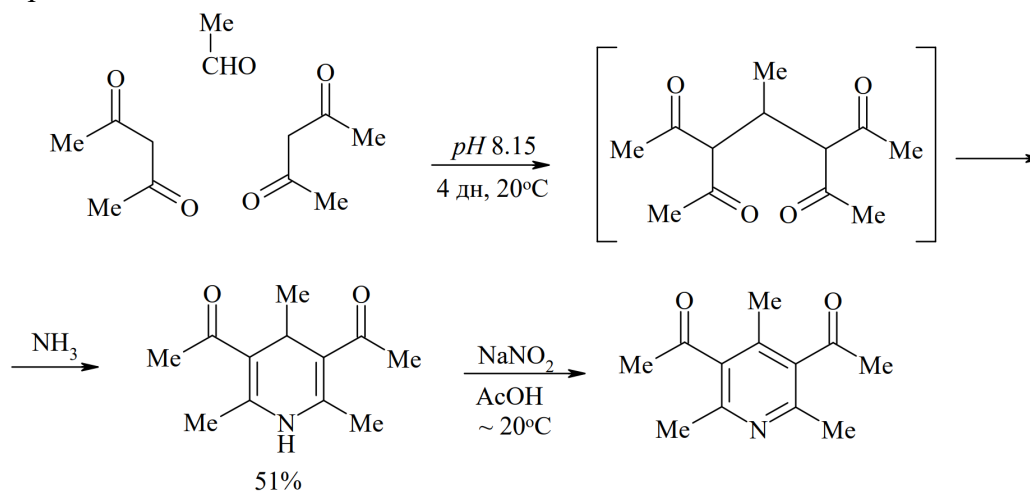


Рис. 13.19. Синтез пиридина по Ганчу

Для получения несимметричных соединений используют либо различную активность карбонильных и метиленовых компонент, либо сначала получают енаминокарбонильные соединения.

Синтез пиридинов по Ганчу стал широко известным, когда выяснилось, что дигидропиридиновые интермедиаты, полученные из ароматических альдегидов, являются блокаторами кальциевых каналов. На их основе были синтезированы полезные препараты для лечения болезней сердца (стенокардии и гипертонии). Далее стало очевидным, что несимметричные препараты работают лучше, и среди них есть некоторые более тривиальные, как фелодипин, а некоторые более сложные, как амлодипин от компании Pfizer.

Лекция 14. Химические свойства пиридина. Хинолин

Основность и нуклеофильность пиридина

Пиридин представляет собой ароматическую π -электронную систему, которая образуется за счёт π -электронов трёх двойных связей кольца. Неподелённая пара электронов атома азота лежит в плоскости, перпендикулярной плоскости π -системы кольца и не принимает участия в создании ароматического секстета. Отсюда вытекают два очень важных для химии пиридина следствия: во-первых, атом азота обладает основными и нуклеофильными свойствами, во-вторых, за счет большей, чем у углерода, электроотрицательности атома азота ядро пиридина приобретает π -дефицитность, так как электронная плотность в кольце распределена неравномерно и частично локализована на атоме азота. Нуклеофильность кольцевого атома азота проявляется в его способности к алкилированию и ацилированию (рис. 14.1). При алкилировании образуются устойчивые пиридиниевые соли.

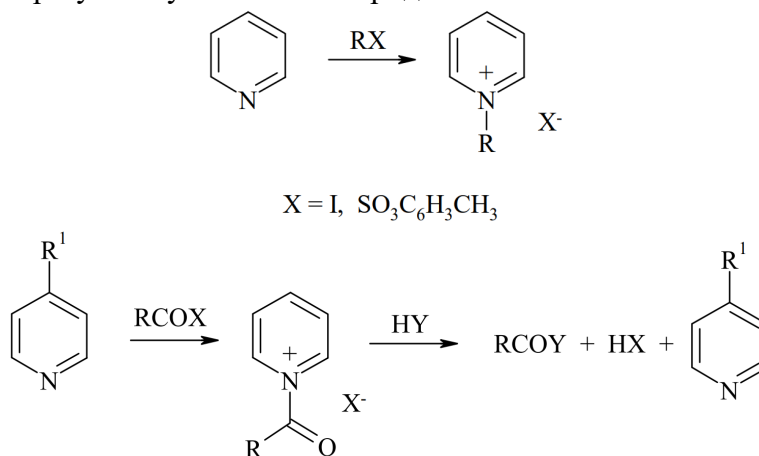


Рис. 14.1. Алкилирование (сверху) и ацилирование (снизу) пиридина

При образовании ацилиевых солей необходимо использовать избыток пиридина для связывания HX . Образующиеся ацилиевые соли являются очень сильными ацилирующими агентами, превосходящими по активности ангидриды и хлорангидриды кислот. N -Ацилпиридиниевые соли с $R_1=NMe_2$ нашли широкое применение для ацилирования пространственно затруднённых спиртов.

Для пиридина характерно образование комплексов с кислотами Льюиса, которые в большинстве своем служат мягкими электрофильными агентами:

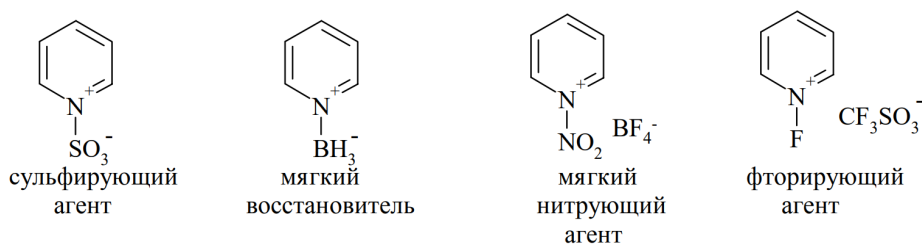


Рис. 14.2. Взаимодействие с кислотами Льюиса

Электрофильное замещение

Реакции электрофильного замещения для пиридина идут с большим трудом, что обусловлено π -дефицитностью ядра и способностью атома азота образовывать соли с протонными кислотами и комплексы с кислотами Льюиса. Атака электрофила идёт по положению 3. По способности к электрофильному замещению пиридин напоминает нитробензол.

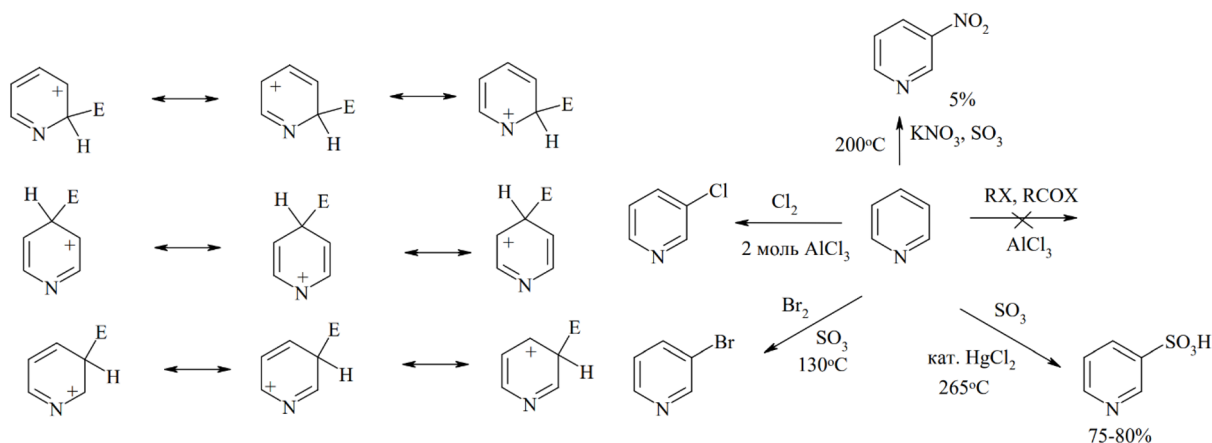


Рис. 14.3. Электрофильное замещение пиридина

Несмотря на то, что в резонансной стабилизации промежуточного катиона при электрофильной атаке участвует одинаковое число мезомерных структур как при замещении по положению 3, так и по положениям 2 и 4, в последнем случае катионы с положительным зарядом на иминном атоме азота крайне невыгодны. В силу указанных выше причин реакции электрофильного замещения для пиридина идут в жестких условиях и часто с низкими выходами.

Введение донорных заместителей облегчает течение процесса электрофильного замещения. Так, 2,4,6-триметилпиридин (*симм*-коллидин) нитруется нитратом калия в олеуме уже при 100 °С с выходами 60-70%. Алкокси- и гидроксигруппы не только существенно облегчают электрофильное замещение, но и ориентируют его в *орто*- и *пара*-положения по отношению к этим заместителям.

Нитрование пиридина-2 приводит к образованию смеси 3- и 5-нитропиридинов с высокими выходами, а в жестких условиях удаётся получить 3,5-динитропиридон-2. Комплексообразования электрофильных агентов по атому азота пиридина можно избежать, если ввести в положения 2 и 6 объёмные заместители, которые в силу стерических факторов будут препятствовать координации по атому азота. Так, сульфирование 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина идёт чрезвычайно легко уже при -10 °С:

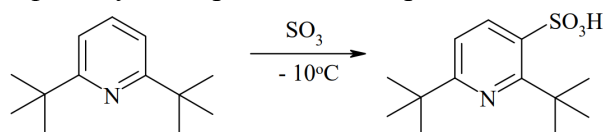


Рис. 14.4. Сульфирование 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина

Образование N-оксидов облегчает электрофильное замещение и меняет его ориентацию (рис. 14.5). Если учесть возможность последующей дезоксигенации под действием POCl_3 или NO , то такой синтетический подход очень удобен для получения пиридинов, содержащих заместители в α - и γ -положениях:

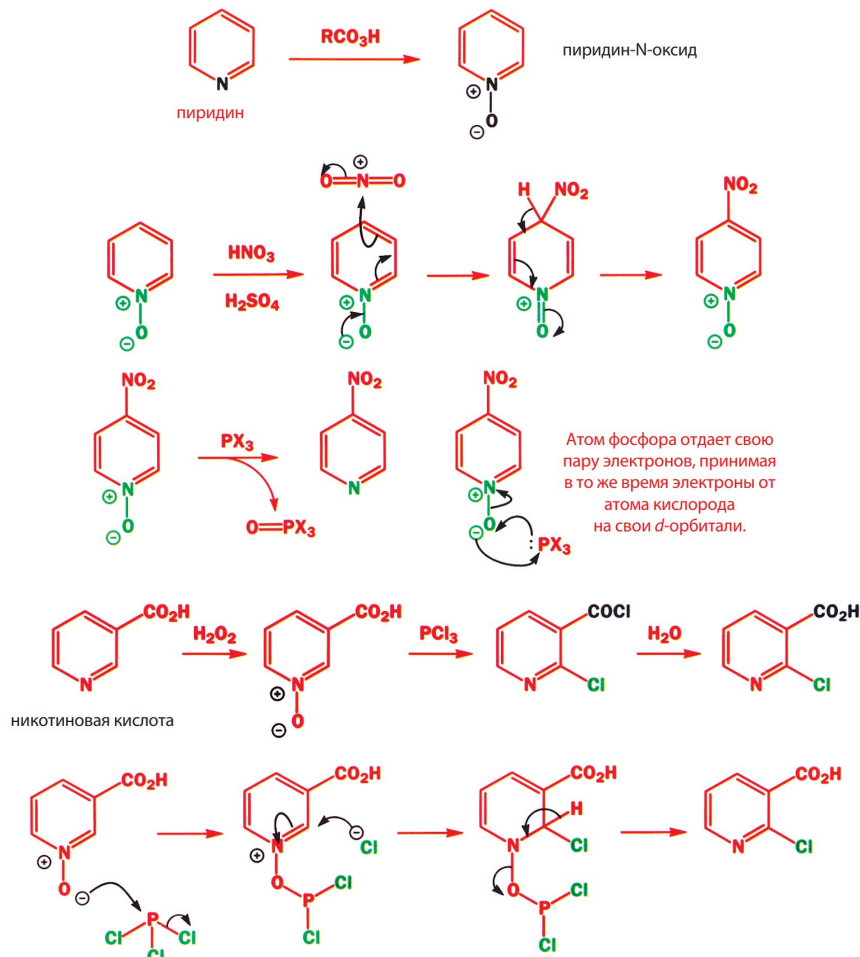


Рис. 14.5. Получение N-оксидов и их применение в синтезе

Нуклеофильное замещение. Реакция Чичибабина

Пиридиновый атом азота делает пиридины более активными в реакциях нуклеофильного замещения, особенно в положениях 2 и 4 кольца. Вследствие этого, например, легко протекает замещение нуклеофилами галогенов в этих положениях (рис. 14.6). Промежуточный анион стабилизирован электроотрицательным атомом азота и делокализацией заряда по кольцу. Эти реакции напоминают реакции нуклеофильного ароматического замещения, но еще больше они похожи на карбонильные реакции. Промежуточный анион, представляющий собой тетраэдрический интермедиат, теряет лучшую уходящую группу и восстанавливает ароматическую систему. Такие нуклеофилы, как амины или тиоляты, прекрасно вступают в эти реакции.

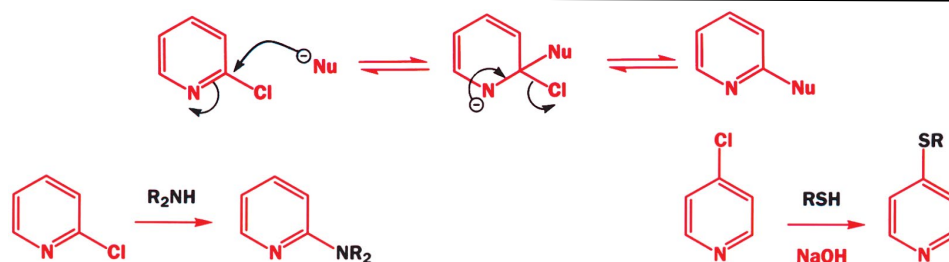


Рис. 14.6. Реакции нуклеофильного замещения

В этих реакциях уходящая группа не должна обязательно быть такой же хорошей, как хлорид. Продолжая аналогию с карбонильными реакциями, можно сравнить 2- и 4-хлорпиридины с ацилхлоридами. Но можно провести замещение и в менее активном простом метилпиридиловом эфире, который ведёт себя подобно сложному эфиру в синтезе амидов. Поэтому 2-метоксипиридин, показанный на рис. 14.7, можно использовать в синтезе анальгетика флупиртина.

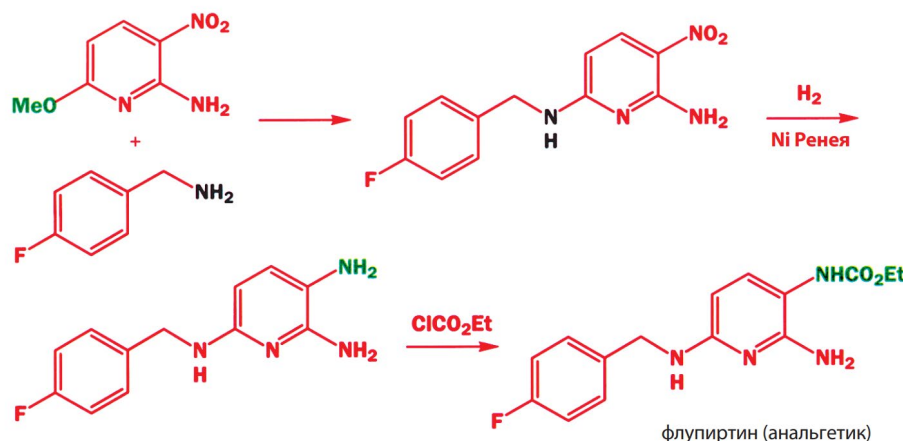


Рис. 14.7. Реакции нуклеофильного замещения

Исходные соединения для рассмотренных выше реакций (хлор- и метоксипиридины) были получены при помощи реакций нуклеофильного замещения в пиридонах.

Фенол – единственный представитель стабильного енола. Его нереально перевести в карбонильную форму, поскольку в таком случае нарушается ароматичность. Однако в случае перехода к пиридону ароматичность остаётся.

Пиридоны легко получают (рис. 14.8) и легко алкилируются по атому кислорода, что определяется их структурой. Более важной реакцией является прямое превращение в хлорпиридины действием POCl_3 . Реакция начинается с атаки атомом кислорода атома фосфора с образованием хорошей уходящей группы, которая на второй стадии замещается на хлор по реакции нуклеофильного ароматического замещения. Общий результат реакции напоминает получение ацилхлоридов из карбоновых кислот. Аналогичная реакция происходит и с 4-пиридонами, в которых электронная плотность также делокализована и которые также существуют в

«амидной» форме. Однако 3-гидроксипиридин существует только в «фенольной» форме.

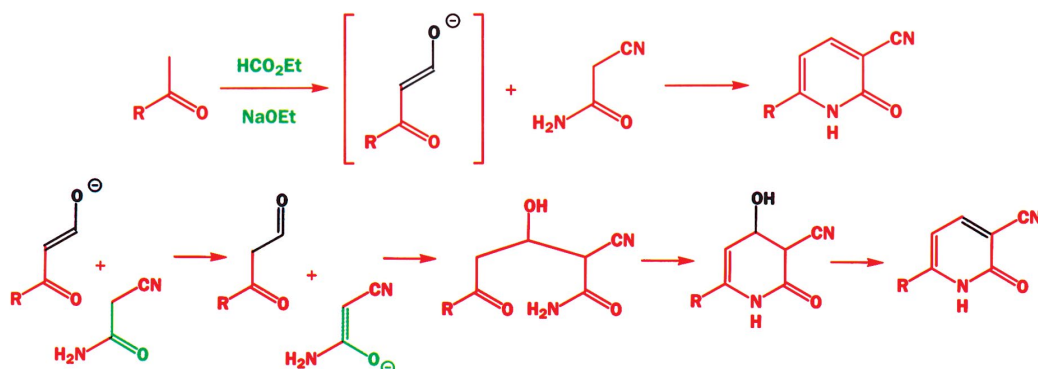


Рис. 14.8. Синтез пиридонов

Нуклеофильное замещение гидрид-иона на аминогруппу под действием амида натрия с образованием 2-аминопиридина известно как **реакция Чичибабина**:

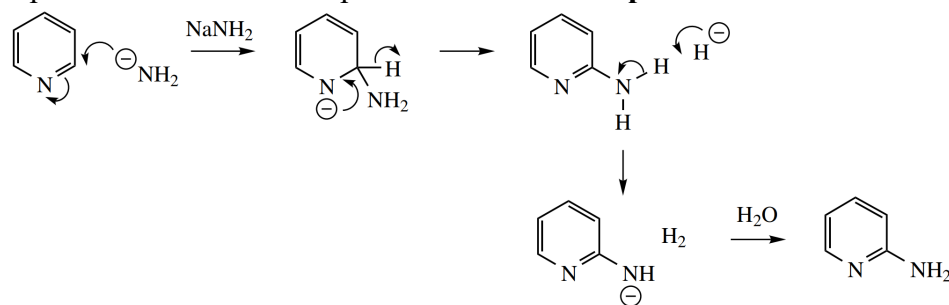


Рис. 14.9. Реакция Чичибабина

Пиколины (метилпиридины) обладают высокой СН-кислотностью, сравнимой с кислотностью карбонильных соединений, что позволяет использовать их в реакциях, аналогичных альдольно-кетоновой конденсации:

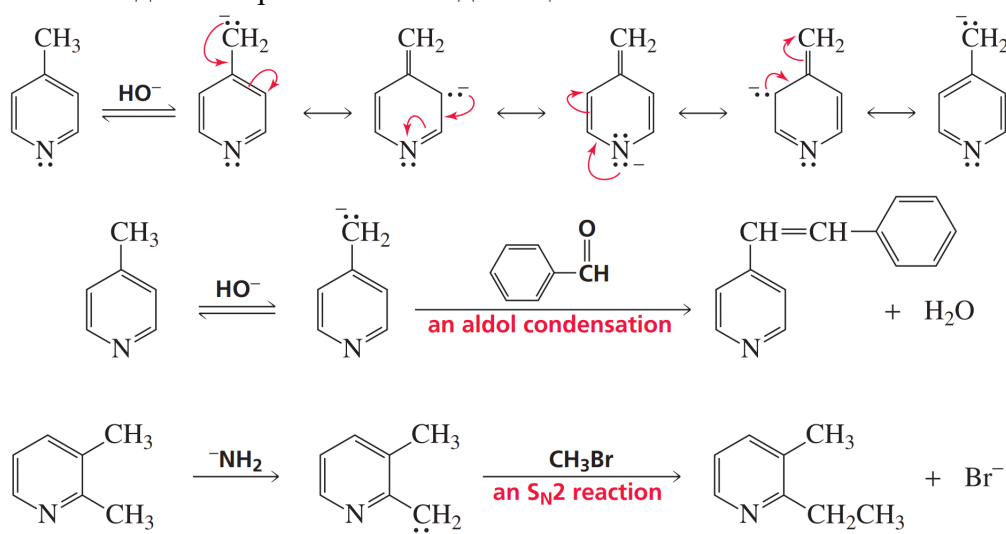


Рис. 14.10. Химические свойства пиколинов

Хинолин, изохинолин. Методы синтеза

Бензольное кольцо может конденсироваться с пиридином двумя способами. Если атом азота в таком бицикле находится по соседству с бензольным кольцом, то мы имеем дело с хинолином. Во втором случае гетероцикл носит название изохинолин. Хинолин входит как часть в структуру молекулы хинина – средства против малярии из коры хинного дерева (цинхоны), известного со времён инков.

Методы синтеза хинолинов:

Синтез Фридлендера – взаимодействие *o*-ациланилидов с карбонильными соединениями, содержащими метиленовую группу. Направление циклизации зависит от условий реакции (рис. 14.11). В кислой среде карбонильное соединение реагирует в виде нейтрального $C_{(3)}$ -енола, в щелочной – в виде $C_{(1)}$ -енолят аниона. Аналогичные закономерности наблюдаются и при альдольной конденсации метилэтилкетона в средах различной кислотности и основности.

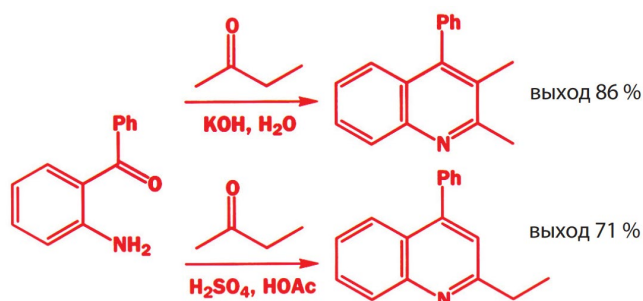


Рис. 14.11. Синтез Фридлендера

Синтез Скраупа – конденсация ариламинов с α,β -непредельными карбонильными соединениями (рис. 14.12). Этот метод заключается в нагревании анилина с глицерином и серной кислотой, которая действует как дегидратирующий агент и кислотный катализатор. Дегидратация глицерина приводит к образованию α,β -непредельного альдегида – акролеина. В дальнейшем происходит присоединение анилина по Михаэлю к активированной двойной связи акролеина. Последующее электрофильное замыкание цикла требует кислотного катализа. Для окисления образующейся гидрированной структуры используют нитробензол того же строения, что и исходный анилин. Реакция сильно экзотермична, поэтому обычно добавляют замедлитель процесса – сульфат железа(II).

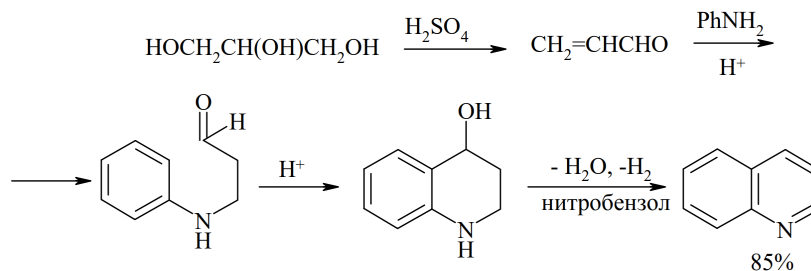


Рис. 14.12. Синтез Скраупа

Единственным ограничением метода служит наличие в ароматическом субстрате ацидофобных групп. В качестве дегидрирующих агентов можно использовать не только нитробензолы, но и другие окислители (рис. 14.13).

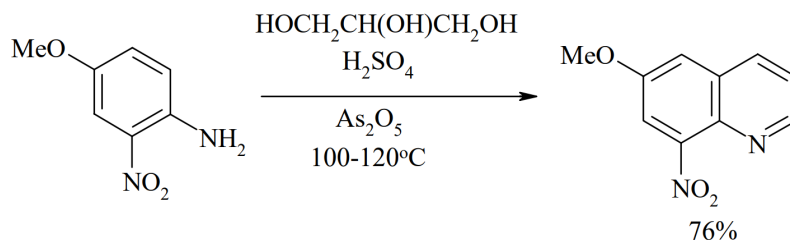


Рис. 14.13. Синтез Скраупа

Модификация Дебнера-Миллера – вместо акролеина используются α,β -непредельные альдегиды и кетоны, что вызывает большее число вариаций реакционных путей. В качестве катализатора используют HCl и ZnCl_2 . В этом варианте синтеза также необходима стадия окисления: дегидрирование происходит за счет переноса водорода к основанию Шиффа, присутствующему в реакционной среде. Реакция идёт региоспецифично. Так, например, при использовании кротонового альдегида образуется исключительно 2-, а не 4-метилизохинолин. Аналогично из *n*-толуидина и метилвинилкетона с высоким выходом удаётся получить лишь 4,6-диметилхинолин, в то время как не обнаруживается присутствия изомерного 2,6-диметилхинолина:

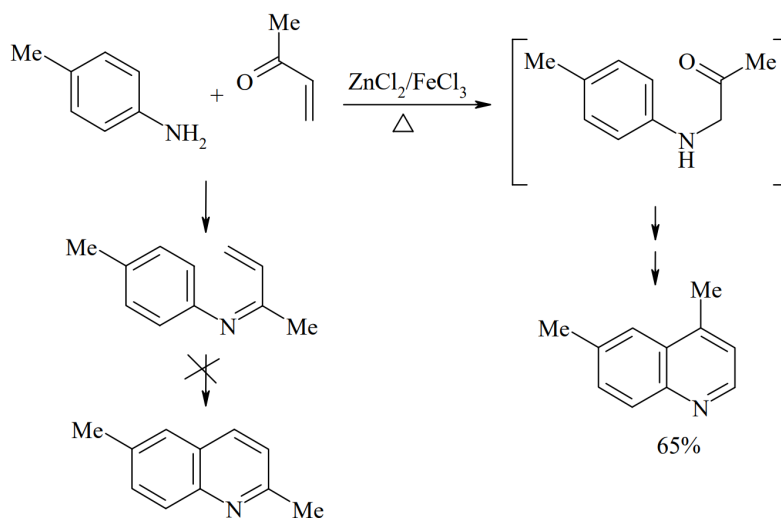


Рис. 14.14. Модификация Дебнера-Миллера

Синтез Дебнера – получение замещённых цинхониновых кислот путём конденсации ариламина, жирных или ароматических альдегидов и пировиноградной кислоты было предложено Дебнером в 1887 г. и получило название синтеза Дебнера.

Типичным примером этой реакции является получение 2-фенилцинхониновой кислоты (цинхофена) из анилина, бензальдегида и пировиноградной кислоты по следующей схеме:

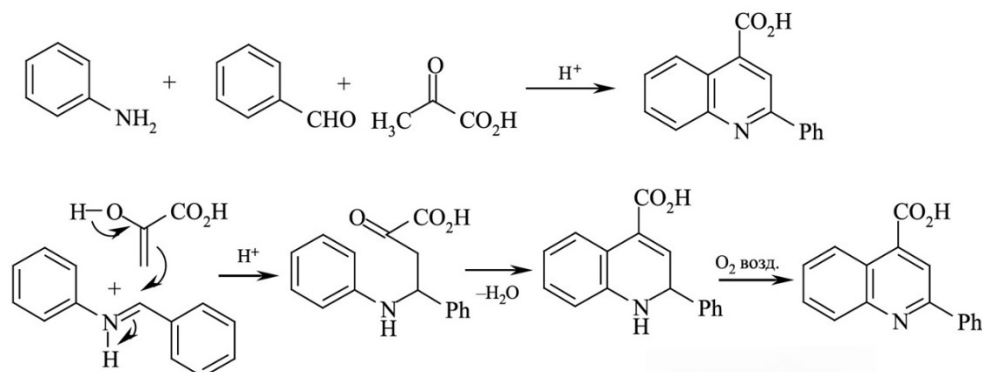


Рис. 14.15. Синтез Дебнера

Методы синтеза изохинолинов:

Реакция Бишлера-Напиральского – это циклизация ацилированных фенилэтиламина. Ацилирование фенилэтиламина с последующей циклизацией под действием кислот Льюиса (P_2O_5 , PCl_3 , PCl_5) приводит к 3,4-дигидроизохинолинам, легко дегидрирующимся в ароматические структуры. Циклизация в этом случае – обычный электрофильный процесс, поэтому она плохо идёт при наличии в бензольном кольце электроноакцепторных заместителей. Из *мета*-замещённых фенилэтиламина образуются только *б*-изомеры, то есть циклизация идёт исключительно в пара-положение по отношению к заместителю. При наличии электроноакцепторных заместителей в ядре даже в очень жестких условиях образуются лишь следы продукта циклизации.

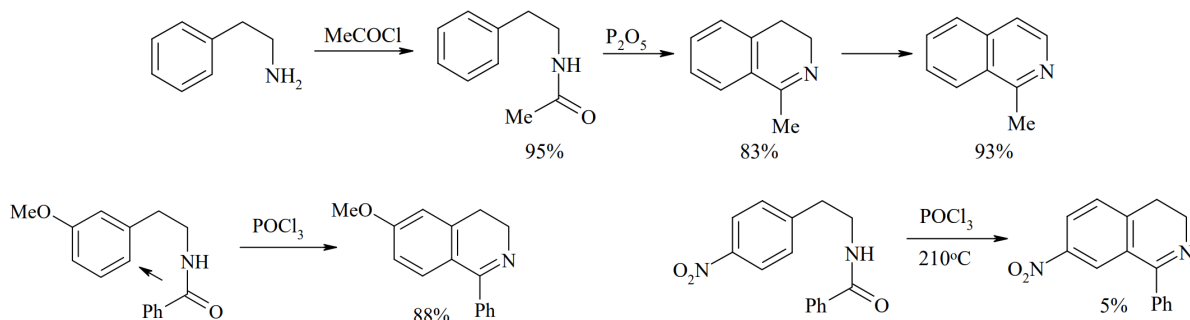


Рис. 14.16. Реакция Бишлера-Напиральского

Синтез Померанца-Фрича – получение изохинолинов из бензальдегидов и аминокеталей (рис. 14.17). Синтез проводят в две стадии:

1. получение альдиминов за счет конденсации аминогруппы по карбонильной функции бензальдегида (в мягких условиях альдимины получают с высокими выходами)
2. циклизация альдиминов под действием сильных кислот

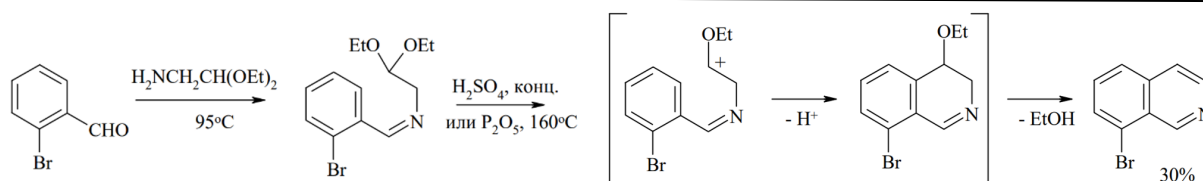


Рис. 14.17. Синтез Померанца-Фрича

Получение 1-замещённых изохинолинов из α -алкилбензиламинов и полуацетала глиоксаля. Изохинолины, замещённые по положению 1, трудно синтезировать по методу Померанца-Фрича, так как первая стадия – образование кетимина из аминокетала и кетона – идёт не так гладко, как конденсация с бензальдегидом. Поэтому используют другой метод проведения реакции: замещённый бензиламин конденсируют с полуацеталем глиоксаля, образующийся имин циклизуют обычным способом. В данном случае циклизация идёт по *para*-положению по отношению к активирующему заместителю, видимо, в силу его большей стерической доступности.

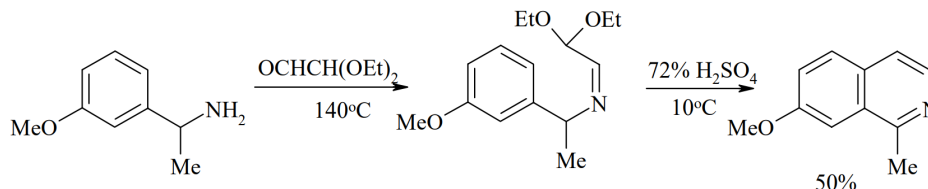


Рис. 14.18. Получение 1-замещённых изохинолинов

Реакции электрофильного и нуклеофильного замещения

Химические свойства хинолина представляют собой смесь свойств бензола и пиридина. Электрофильное замещение протекает в бензольное кольцо, а нуклеофильное – в пиридиновое. Так, нитрование хинолина даёт два продукта – 5-нитрохинолин и 8-нитрохинолин – примерно в одинаковых количествах (рис. 14.19). Реакция происходит в протонированном хинолине, что не очень удобно, но зато она протекает наиболее легко. Хлорирование даёт десять (как минимум!) продуктов, пять из которых представляют собой хлорированные хинолины разной структуры.

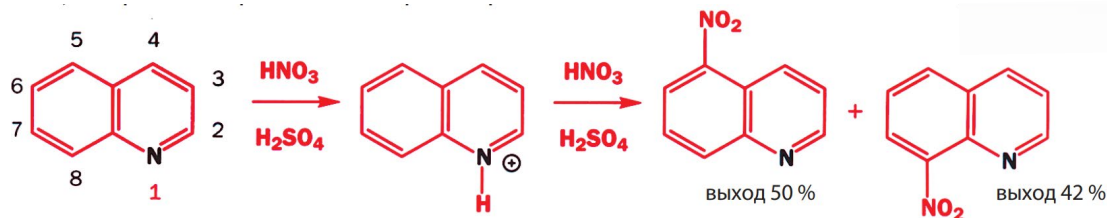


Рис. 14.19. Нитрование хинолина

Нитрование изохинолина протекает более однозначно (рис. 14.20), и с выходом 72% образуется один изомер – 5-нитроизохинолин (при 0 °С).

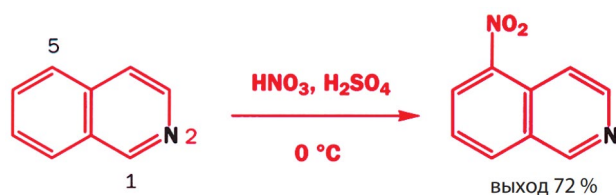


Рис. 14.20. Нитрование изохинолина

Таким образом, электрофильное замещение в хинолинах и изохинолинах идёт только по бензольному кольцу в положения 5 и 8, все реакции идут в катионах хинолиния и изохинолиния (рис. 14.21).

Электрофил	Реагенты и условия	Основные продукты
Хинолин		
D ⁺	D ₂ SO ₄ (70%), 150°C	8-
NO ₂ ⁺	HNO ₃ , H ₂ SO ₄ , 0°C	5- и 8- (1:1)
Br ⁺	Br ₂ , AlCl ₃ , 80°C	5-*
SO ₃	H ₂ SO ₄ , SO ₃ , 90°C	8-**
Изохинолин		
D ⁺	D ₂ SO ₄ (90%), 180°C	5-
NO ₂ ⁺	HNO ₃ , H ₂ SO ₄ , 0°C	5- и 8- (9:1)
Br ⁺	Br ₂ , AlCl ₃ , 75°C	5-*** (78%)

* образуется некоторое количество 8-бромхинолина; при избытке брома получают 86% 5,8-дибромхинолина

** при 220°C образуется 5-хинолинсульфонокислота, при 300°C 5- и 8-сульфопроизводные перегруппировываются в термодинамически более стабильный 6-изомер

*** при использовании 2 моль брома образуется 5,8-дибромизохинолин.

Рис. 14.21. Реакции электрофильного замещения хинолина и изохинолина

Для получения продуктов замещения в пиридиновом кольце применяют N-оксиды. Эти реакции не имеют особого значения, поскольку большинство заместителей вводятся в хинолин в процессе синтеза самого бицикла из простых предшественников. Однако существует пара довольно необычных и интересных реакций хинолина. Например, особенно интересное нуклеофильное замещение происходит при обработке N-оксида хинолина алкилирующими агентами в присутствии нуклеофилов. Примеры, представленные на рис. 14.22, показывают, что замещение происходит по положению 2, что можно сравнить с реакциями N-оксида пиридина. Механизм также аналогичен.

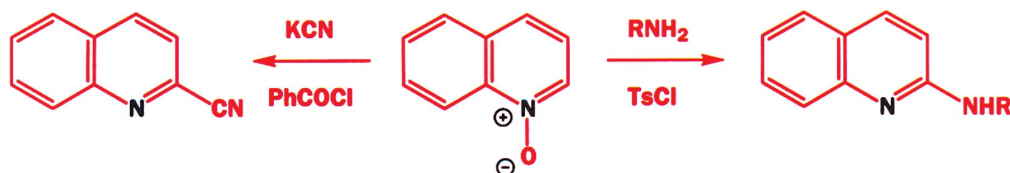


Рис. 14.22. Нуклеофильное замещение N-оксида хинолина

Нуклеофильное замещение для хинолина и изохинолина идёт по механизму присоединения-элиминирования. Замещение гидрид-иона идёт аналогично реакции Чичибабина в пиридиновом ряду:

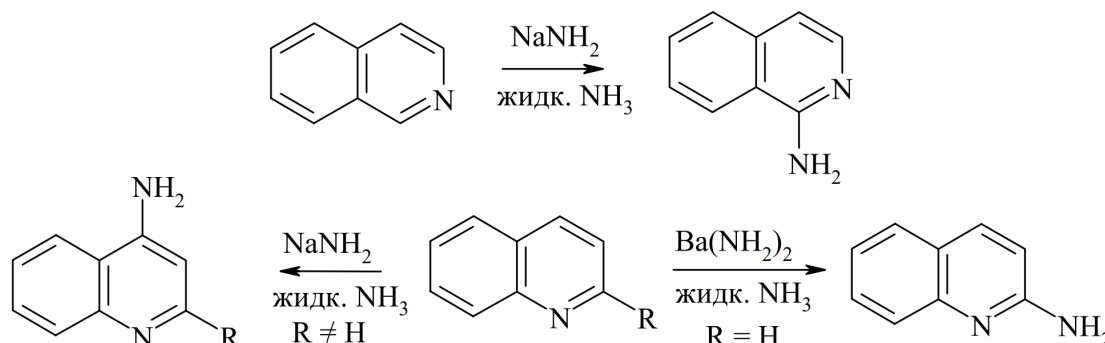


Рис. 14.23. Реакция Чичибабина для хинолина и изохинолина

Реакции окисления и восстановления

Окисление хинолинов и изохинолинов перманганатом калия в щелочной среде приводит, как правило, к разрушению бензольного кольца и образованию пиридинкарбоновых кислот (рис. 14.24). Однако, в зависимости от строения соединения, может быть окислено и пиридиновое кольцо. Образующаяся при окислении хинолина дикарбоновая кислота декарбоксилируется с образованием никотиновой кислоты. При окислении изохинолина в тех же условиях соответствующая дикарбоновая кислота образуется в смеси с ее ангидридом.

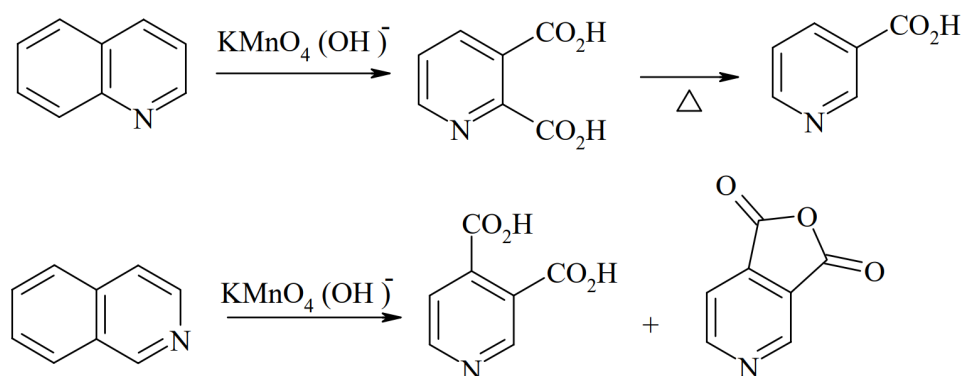


Рис. 14.24. Окисление хинолинов и изохинолинов перманганатом калия

Окисление хинолинов пероксидом водорода или надкислотами приводит к образованию N-оксидов, в которых, также как и в ряду пиридина, облегчается электрофильное замещение и меняется его ориентация. Так, N-оксид хинолина легко нитруется в положение 4. Как известно, N-оксидная группировка способствует и нуклеофильному замещению, что даёт возможность легко замещать, например, введенную электрофильно нитрогруппу на различные нуклеофилы:

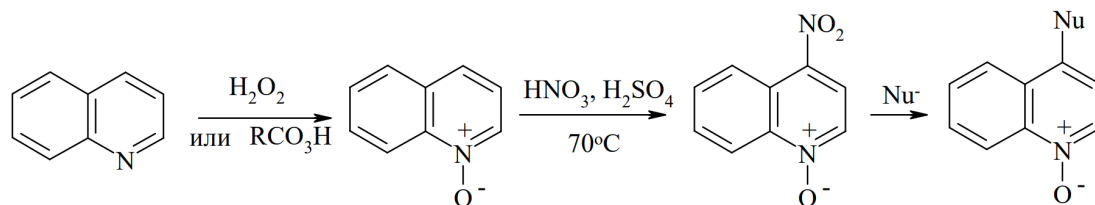


Рис. 14.25. Окисление хинолинов пероксидом водорода или надкислотами

Восстановление хинолина протекает в первую очередь в пиридиновом ядре (рис. 14.26). При действии большинством восстановителей с высоким выходом образуется 1,2-дигидрохинолин, в присутствии никеля Ренея хинолин восстанавливается водородом до 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, каталитическое гидрирование в жестких условиях затрагивает также бензольное кольцо:

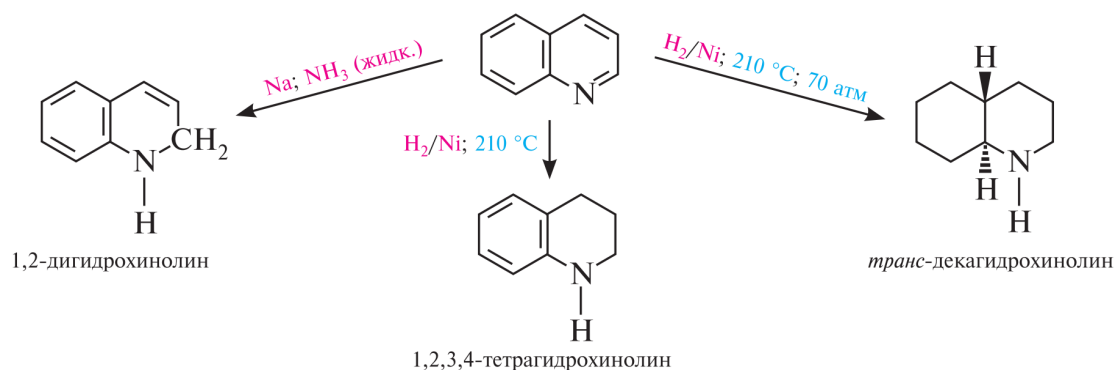


Рис. 14.26. Восстановление пиридина

Лекция 15. Гетероциклы с двумя гетероатомами

Номенклатура и методы синтеза пятичленных гетероциклов

Азолы – это гетероциклические соединения с двумя гетероатомами, одним из которых является атом азота. По взаимному расположению гетероатомов в цикле различают 1,2- и 1,3-азолы. Нумерация атомов в составе гетероцикла ведется от гетероатома, образующего одинарные связи, по направлению ко второму гетероатому.

Пиразолы и изоксазолы получают при взаимодействии 1,3-дикарбонильных соединений или их скрытых форм с гидразином или гидроксиламином в мягких условиях. Вместо 1,3-дикарбонильных соединений можно использовать ацетиленовые кетоны (та же степень окисления), или эфиры енолов. Современные представления о механизме взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с гидразином или гидроксиламином развиты на основе кинетических и спектральных исследований:

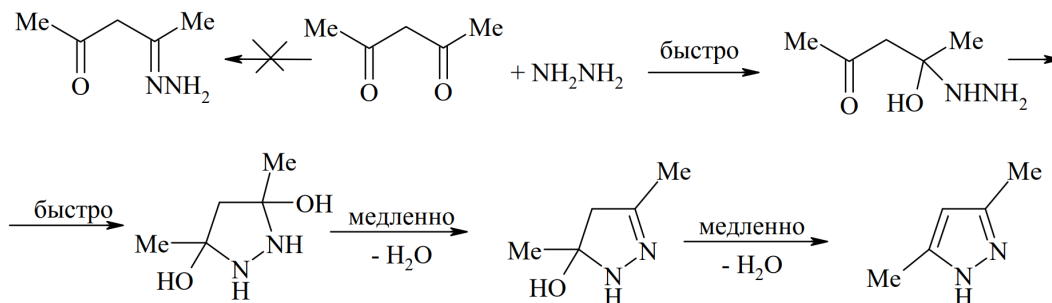


Рис. 15.1. Механизм синтеза пиразолов и изоксазолов

Быстрыми стадиями процесса является последовательное образование моногидразиналя и циклического гидразиналя. Медленные стадии поэтапного отщепления воды от 3,5-дигидропиразолидина определяют скорость процесса.

Имидазол и его производные чаще всего получают взаимодействием 1,2-дикарбонильных соединений, аммиака и альдегидов. Имидазол синтезируют из глиоксаля, аммиака и формальдегида:

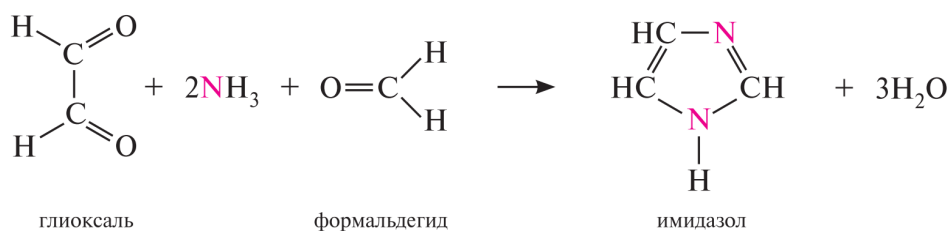


Рис. 15.2. Синтез имидазолов

Синтез оксазолов осуществляется из α-гидроксикарбонильных соединений и формамида. Синтез тиазолов осуществляется из α-галогенкарбонильных соединений и тиоамидов или тиомочевин. Реакции α-бромкетонов с тиоамидами приводят к 5-алкилтиазолам.

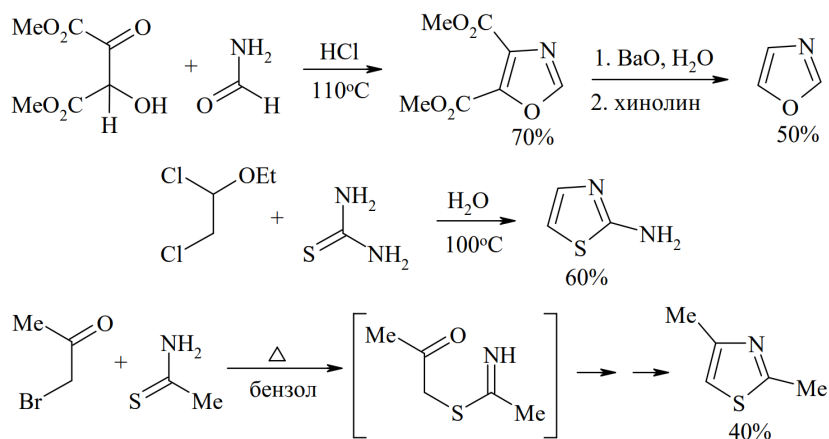


Рис. 15.3. Синтез 1,3-азолов и тиазолов

Химические свойства пятичленных гетероциклов

В гетероциклах с двумя гетероатомами только один атом азота может отдавать два электрона для образования ароматического секстетета. Второй, который заменяет группу СН пиррола, не имеет атомов водорода, как и атом азота в пиридине. Неподелённая пара электронов пиррольного атома азота делокализована по кольцу, а неподелённая пара электронов пиридинового атома азота локализована на sp^2 -орбитали. Мы можем ожидать от таких соединений свойств, промежуточных между свойствами пиррола и пиридина

Имидазол – более сильное основание, чем пиррол или пиридин. При этом имидазол также более кислотный, чем пиррол. Это является результатом 1,3-взаимодействия двух атомов азота. Как катион, так и анион имидазола имеют заряд, распределённый поровну между обоими атомами азота – оба иона симметричны и исключительно стабильны.

По-другому на основность имидазола можно посмотреть с точки зрения участия обоих атомов азота при атаке молекулы протоном. Протон принимает атом азота пиридинового типа, а атом пиррольного типа помогает в этом своей делокализованной электронной парой:

По реакционной способности имидазол имеет много общего с пиразолом. Подобно пиразолу, он является амфотерным соединением, проявляя за счёт атома азота пиррольного типа слабые кислотные свойства, а атома азота пиридинового типа – основные.

Электрофильное замещение

Реакции пиразола с сильными электрофильными реагентами (нитрование, сульфирование, галогенирование) происходят с образованием продуктов замещения по атому углерода в положении 4 (наиболее удаленное от атомов азота положение). Поскольку пиразол не обладает ацидофобными свойствами, нитрование и сульфирование его проводят концентрированными азотной и серной кислотами

соответственно. обе реакции протекают через стадию образования неактивного катиона пиразолия. Галогенирование пиразола протекает сравнительно легко. 4-Нитропиразол получают непрямым путем – сначала происходит нитрование по атому азота N₍₁₎, затем образующийся при протонировании N-нитропиразола концентрированной серной кислотой катион перегруппировывается в 4-нитропиразол.

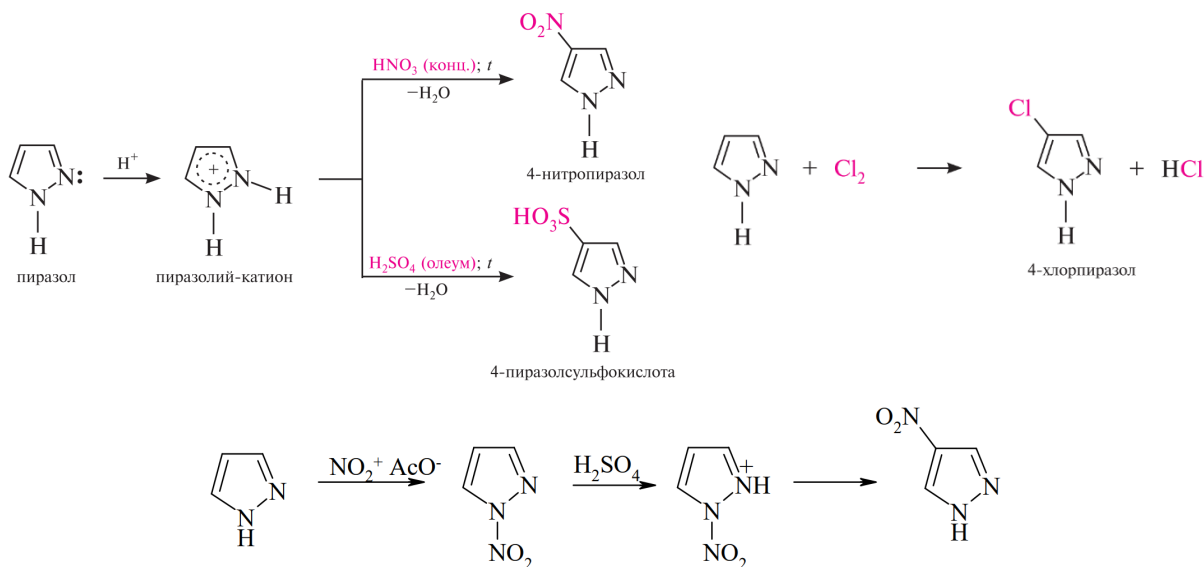


Рис. 15.4. Реакции электрофильного замещения в молекуле пиразола

Подобно пиразолу, имидазол вступает в реакции с электрофильными реагентами (рис. 15.5). Нитрование и сульфирование идёт преимущественно по положениям 4 и 5 имидазольного цикла. Эти реакции протекают с большим трудом вследствие образования в кислой среде малоактивного катиона имидазолия. Имидазол легко образует 2,4,5-тригалогенозамещенные продукты при взаимодействии с бромом в воде, хлороформе или эфире и йодом в водном растворе щелочи.

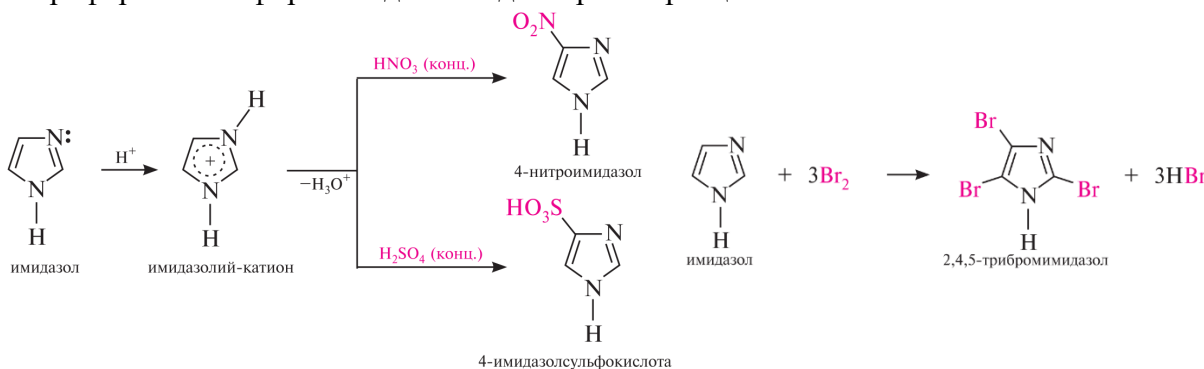


Рис. 15.5. Реакции электрофильного замещения в молекуле имидазола

Имидазол с заместителем в положении 2 (между атомами азота) нитруется обычной нитрующей смесью с образованием смеси таутомеров. Первоначальная атака нитрующей частицы может происходить по любому свободному положению кольца,

стабилизирующие электроны в интермедиате приходят от атома азота пиррольного типа.

Таутомеризация после нитрования даёт смесь продуктов. Таутомеризацию можно остановить алкилированием одного из атомов азота. Если делать это в основном растворе, то интермедиатом будет анион, а алкильная группа присоединится к атому азота, ближайшему к нитрогруппе. В данном случае нет различия, какой исходный таутомер подвергается депротонированию, поскольку образуется лишь один анион, в котором заряд делокализован по обоим атомам азота и по нитрогруппе. Одна из причин образования этого продукта алкилирования связана с тем, что в нём присутствует линейная сопряженная система, включающая атом азота пиррольного типа и нитрогруппу.

Металлирование в пиразоле пойдёт во второе положение, ближе к пиридиновому атому азота. Подбирая соответствующий электрофил, можно провести алкилирование, формилирование, ацилирование. Пиразол металлируется в четвёртое положение, а далее можно так же ввести те группы, которые не удаётся ввести классическими методами. Реакции ацилирования и алкилирования идут по атому азота.

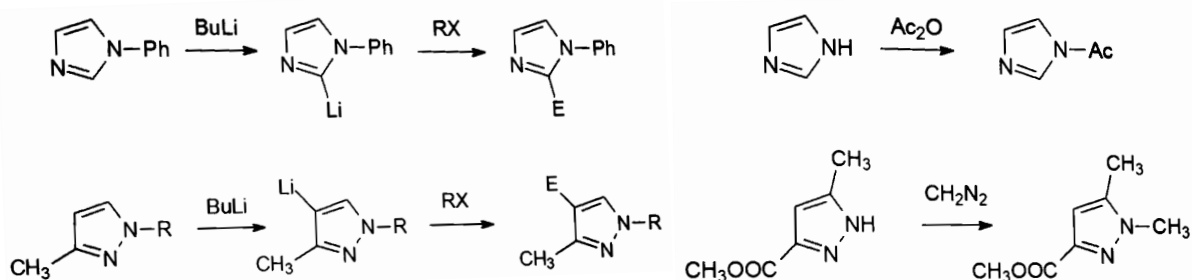
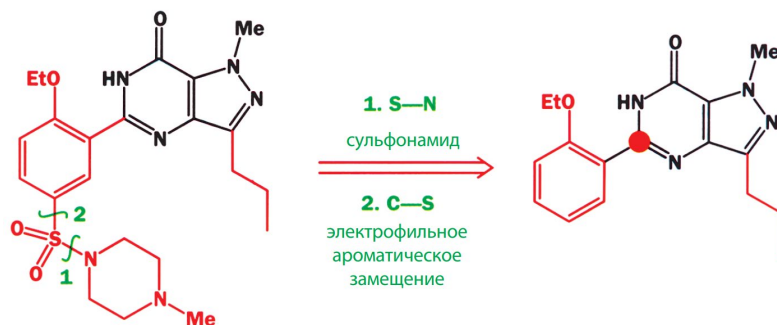


Рис. 15.6. Реакции металлирования, ацилирования и алкилирования

Синтез виагры, ретросинтетический анализ

В 1998 г. в процессе поиска препарата для лечения сердечных заболеваний компания Pfizer неожиданно открыла соединение, позволяющее страдающим импотенцией мужчинам вновь начать активную половую жизнь. Назвали его виагрой. Молекула содержит сульфонамид и бензольное кольцо вместе с бициклической ароматической системой, состоящей из конденсированных пиразола и пиримидина. На рис. 15.7 представлен ретросинтетический анализ данного соединения.



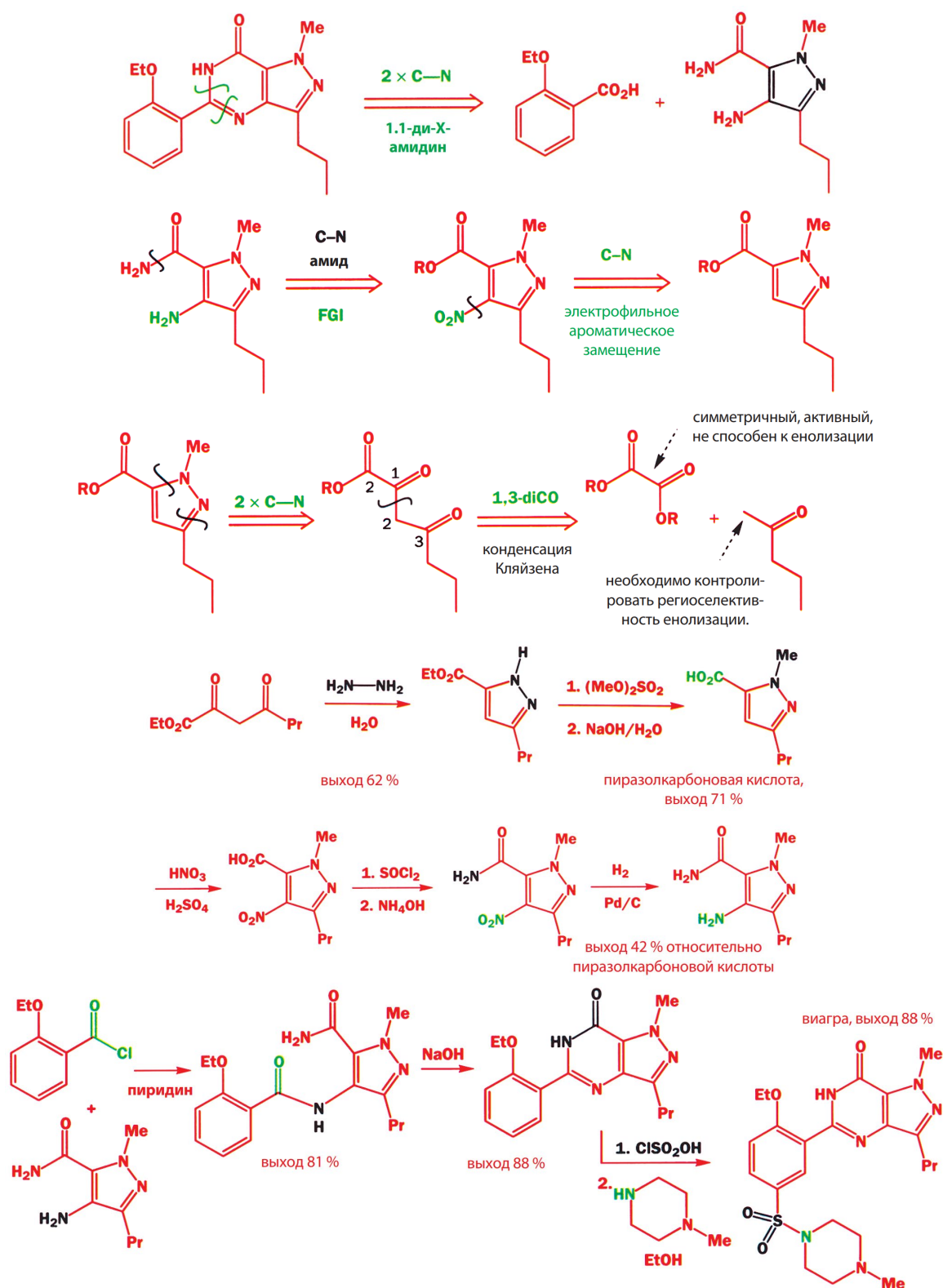


Рис. 15.7. Синтез виагры. Ретросинтетический анализ

Пиримидины

Методы синтеза пиримидинов:

1. Пиримидин и его производные чаще всего получают конденсацией мочевины или тиомочевины с 1,3-дикарбонильными соединениями. Так, при взаимодействии малонового эфира с мочевиной в присутствии натрия этоксида образуется производное пиримидина — барбитуровая кислота, которая существует в оксо- и гидроксиформе. Для получения пиримидина барбитуровую кислоту действием фосфора трихлороксида или пентаоксида превращают в 2,4,6-трихлорпиримидин (в реакцию вступает гидроксиформа), который затем восстанавливают.

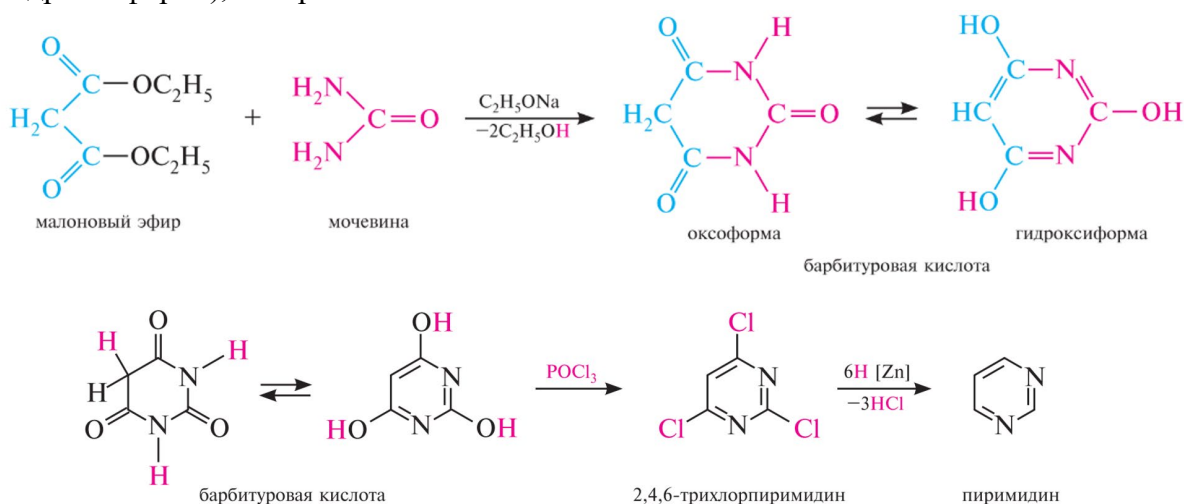


Рис. 15.8 Синтез пуринов

2. Реакция Биджинелли – это циклоконденсация мочевины, ацетоуксусного эфира и альдегида в присутствии кислоты.

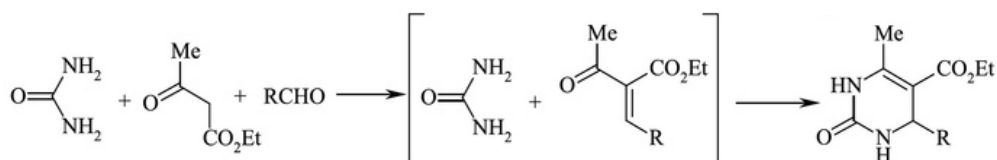


Рис. 15.9. Реакция Биджинелли

3. Метод синтеза из изоцианатов:

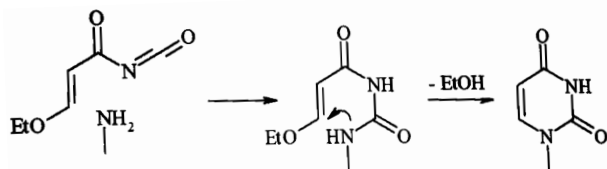


Рис. 15.10. Сборка пиримидинового ядра из изоцианатов

Данный способ лежит в основе получения нуклеозидов.

Химические свойства:

Атомы азота в молекуле пиримидина обладают основными свойствами. Алкилирование приводит к образованию четвертичных солей. Для урацила и тимина характерно ацилирование атомов азота в присутствии оснований, что обусловлено значительной NH-кислотностью этих производных пиримидина.

Электрофильное замещение в самом пиримидине затруднено ещё в большей степени, чем в пиридине. При введении донорных заместителей процесс электрофильного замещения становится возможным. При одном донорном заместителе успешно идет нитрование и галогенирование в основном по положению 5. Для реакций со слабыми электрофилами (реакция Манниха, азосочетание, нитрозирование) необходимо наличие в молекуле двух донорных заместителей.

Так, 4,6-диаминопиримидин легко нитруется по положению 5, а восстановление нитрозосоединения даёт 4,5,6-триаминопиримидин – исходное соединение для синтеза производных пурина.

Удобной моделью для осуществления реакций электрофильного замещения является урацил (рис. 15.11). Замещение идёт по положению 5. Бромирование урацила в водном растворе идёт по механизму присоединения-отщепления.

Электрофил	Условия реакции	Выход, %
NO_2^+	HNO_3 ($d=1.5$), 75°C	90
Br^+	Br_2 , H_2O , 100°C	90
Cl^+	N-хлорсукцинимид, AcOH , 50°C	52
F^+	F_2 , AcOH , 10°C	92
$\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2$	$(\text{CH}_2\text{O})_n$, Me_2N , 78°C	76
$^+\text{CH}_2\text{Cl}$	$(\text{CH}_2\text{O})_n$, HCl , 80°C	57

Рис. 15.11 Электрофильное замещение в молекуле урацила

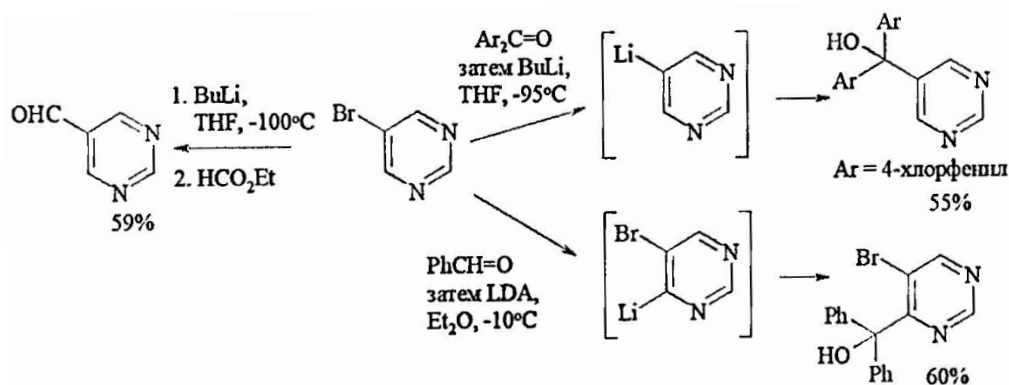


Рис. 15.12 Металлирование пиримидина

Хорошо уходящие группы в положениях 2, 4 и 6 легко замещаются нуклеофилами. Замещение в положении 4, как правило, происходит легче, чем в положении 2, что создаёт предпосылки для проведения селективных реакций. Например, в 2,4-дихлорпиримидине селективно замещается на метоксигруппу атом

хлора в положении 4. Помимо атома галогена замещаться способны и другие уходящие группы. Даже метоксигруппа может быть вытеснена более сильными нуклеофилами, например, аминогруппой.

Пурины

Пурины представляют собой конденсированную систему пиримидина с имидазолом.

Методы синтеза пуринов:

Ретросинтетический анализ предполагает два основных варианта построения пуринового бицикла:

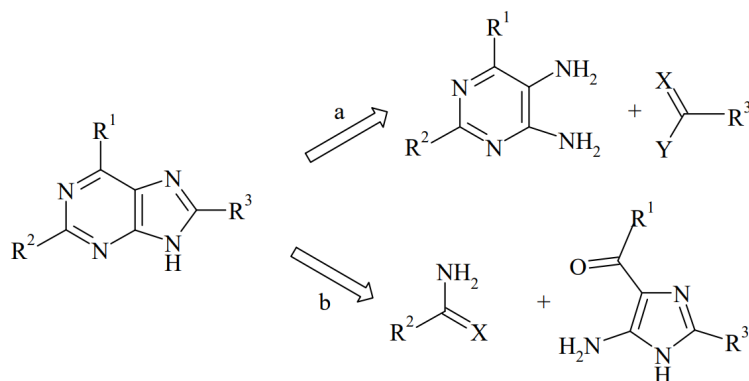


Рис. 15.13. Синтез пуринов

а) синтеза на основе пиримидина (синтез Траубе)

В качестве фрагмента R³CXY чаще всего используют муравьиную кислоту, уксусный ангидрид, мочевины, сероуглерод и др. Практически все синтезы идут с промежуточным ацилированием одной из аминогрупп диаминопиримидина.

б) аннелирование пиримидинового цикла к имидазольному:

1. Нагревание 5-аминоимидазол-4-карбоксамидов с муравьиной кислотой
2. Циклизация 4-амино-5-цианоимидазола с тиоимидами идёт с отщеплением бензилсульфида и образованием на первой стадии амидина, который циклизуется затем в 2-метил-6-аминопурин
3. Использование в качестве циклизующего агента карбодиимида открывает возможности синтеза производных гуанозина. Образование цикла происходит при восстановительном элиминировании бензильной группы и элиминировании аммиака, этоксикарбонильная группа легко удаляется щелочным гидролизом.
4. Синтез аденина можно осуществить пентамеризацией HCN в замороженном водно-аммиачном растворе (промышленный метод)

Химические свойства пуринов:

Нуклеофильные свойства атомов азота проявляются в способности к алкилированию и ацилированию. Алкилирование пурина диметилсульфатом в водном

растворе идёт по атому азота N₍₁₎, а алкилирование и ацилирование аденина в зависимости от условий может идти как по атому азота N₍₃₎, так и N₍₉₎:

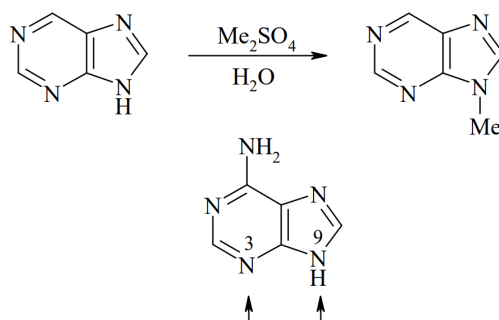


Рис. 15.14. Алкилирование и ацилирование

Реакции электрофильного замещения находят лишь ограниченное применение в связи с малой активностью гетероцикла к электрофильной атаке. Практически единственным примером служит бромирование пурина по положению 8:

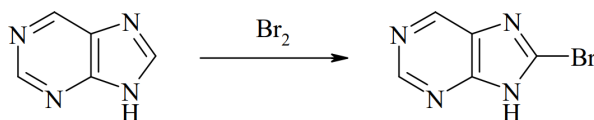


Рис. 15.15. Бромирование пурина

В гораздо большей степени для пуринов характерны реакции нуклеофильного замещения. Атомы галогена в различных положениях бицикла обладают разной способностью к нуклеофильному замещению, что, также как и в пиримидинах, создаёт возможность для проведения селективных процессов. Так, атом хлора легче замещается в положении 6, чем 2.

Возможные варианты трансформации аденина представлены на рис. 15.16.

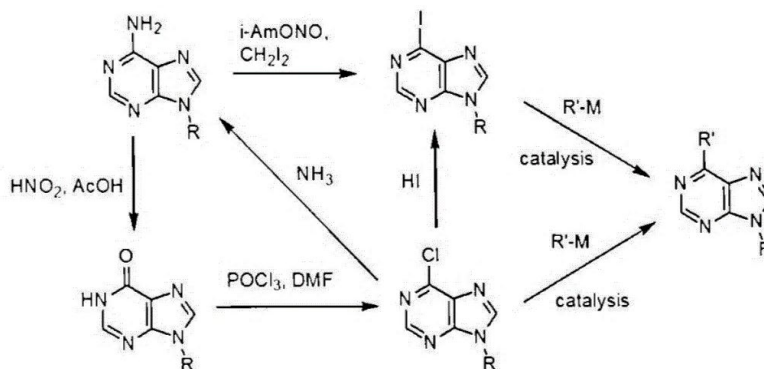
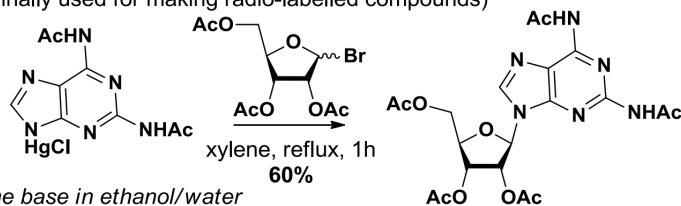


Рис. 15.16 Трансформация аденина

Синтез нуклеотидов и нуклеозидов

Химическая структура, состоящая из углевода и гетероциклического основания, называется нуклеозидом. В отличие от нуклеотидов, нуклеозиды в своём составе не содержат фосфорного фрагмента. Основные методы синтеза нуклеозидов представлены на рис. 15.17.

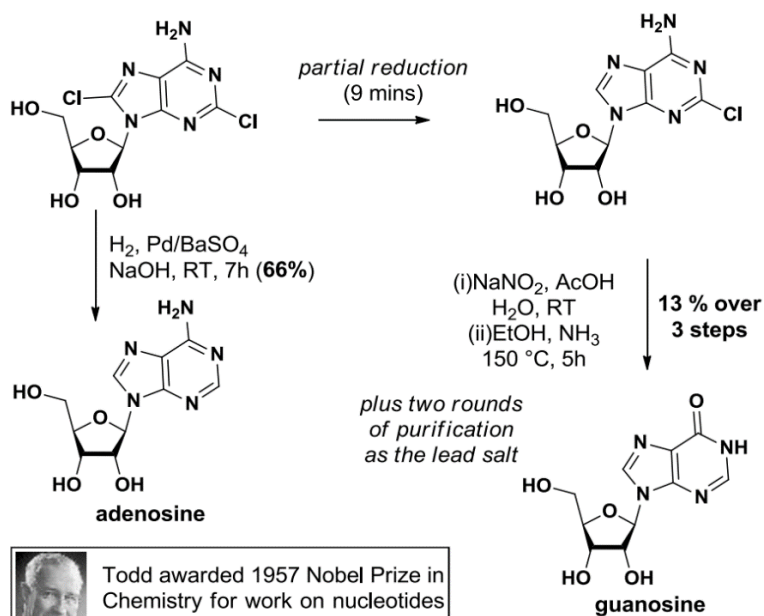
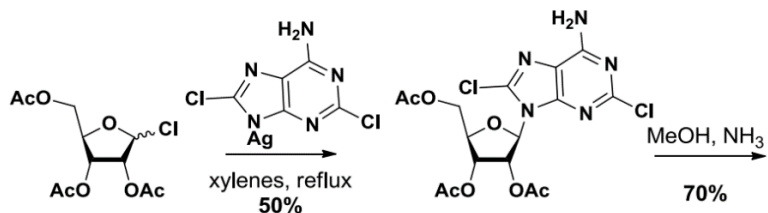
Chloromercuri procedure: using Hg(II) salts increased the yields
(originally used for making radio-labelled compounds)



purine base in ethanol/water
reflux with HgCl₂

Davoll. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1650-1655.

Fischer-Helferich procedure: first syntheses of adenosine and guanosine



Todd awarded 1957 Nobel Prize in
Chemistry for work on nucleotides
and nucleotide coenzymes.

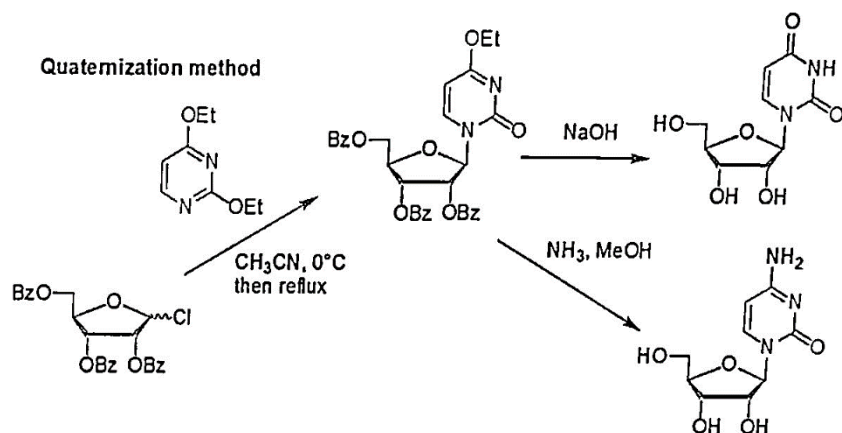


Рис. 15.17 Синтез нуклеозидов

Лекция 16. Металлокомплексный катализ

Введение. Реактивы Гриньяра

Органические соединения переходных металлов являются реагентами, интермедиатами или катализаторами целого ряда практически интересных синтетических методов. Многие процессы, катализируемые этими соединениями, используются как в промышленности, так и в лабораторной практике. Преимущества органического синтеза с использованием металлоорганических катализаторов (металлокомплексного катализа) помимо высокой селективности состоит также в возможности осуществления сложных синтезов в одну стадию.

Вспомним, что в классической химии не допускались реакции нуклеофильного замещения брома при sp^3 -гибридном атоме углерода, так как применяемые субстраты не подходят для используемого механизма вне зависимости от силы нуклеофила.

Органический синтез предусматривает, как правило, усложнение углеродного скелета молекулы. Поэтому ведущую роль в синтезе играют методы создания новых углерод-углеродных связей. Существуют четыре основных типа таких методов: на базе металлоорганических соединений, на базе различных конденсаций (бензидиновая, ацилоиновая), на базе перегруппировок, а также реакции циклоприсоединения.

Чаще всего связь между двумя атомами углерода в состоянии sp^3 -гибридизации. Для построения связи между двумя атомами углерода в состоянии sp^2 -гибридизации методов не так много: бензидиновая перегруппировка, реакция Гомберга-Бахмана.

Реактивы Гриньяра – это магниорганические соединения $RMgX$, которые получают при взаимодействии алкил- или арилгалогенидов RX с металлическим магнием в эфире или тетрагидрофуране. Исходные вещества не должны содержать функциональных групп, способных реагировать с реактивом Гриньяра после его образования.

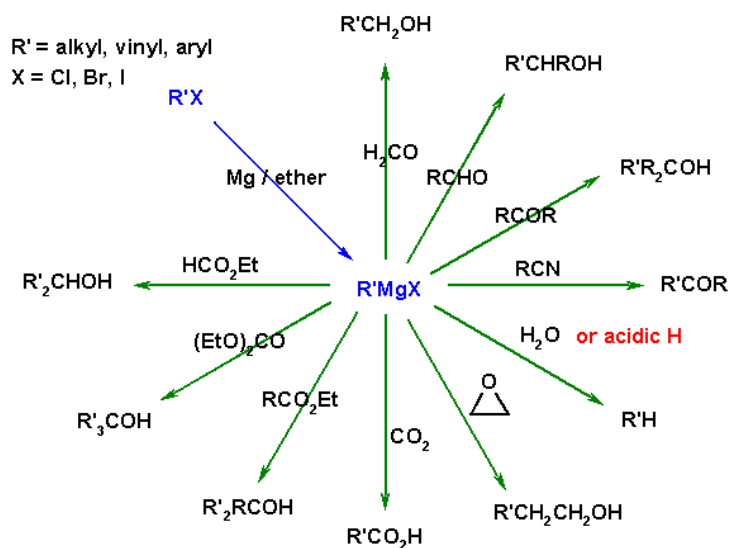


Рис. 16.1. Синтетический потенциал реактивов Гриньяра

Механизм такой реакции включает внедрение атома магния по связи углерод-галоген. При этом происходит изменение степени окисления магния от Mg(0) на Mg(II). Поэтому такую реакцию называют окислительным внедрением или окислительным присоединением. Это общий тип реакций, в который вступают не только Mg и Li, но и многие другие металлы (Cu, Zn).

Эта реакция протекает не в растворе, а на поверхности металла, поэтому легкость получения реактива Гриньяра зависит от свойств поверхности, например от того, насколько измельчен металл. Обычно магний покрыт тонкой пленкой оксида, поэтому образование реактива Гриньяра требует «инициирования», которое обеспечивает металлу возможность вступить в контакт с алкилгалогенидом. Инициирование можно осуществить либо добавлением небольшого количества йода, 1,2-диодэтана или 1,2-дибромэтана, либо с помощью облучения ультразвуком, чтобы разрушить оксидную пленку. Эфирные растворители играют принципиально важную роль при получении реактивов Гриньяра по двум причинам. Во-первых, эфиры, в отличие от спиртов или дихлорметана, не реагируют с реактивами Гриньяра. Во-вторых, что более важно, реактивы Гриньяра растворимы только в эфирах. Эфир взаимодействует с ионами металла, например, магния или лития, с образованием комплекса. Ион металла является кислотой Льюиса, поскольку он имеет свободные орбитали, которые могут принимать неподеленную пару электронов молекулы эфира.

В синтетической практике магниорганические соединения в индивидуальном состоянии не выделяются, а используются в виде растворов в эфире или ТГФ. В растворе реактивы Гриньяра представляют собой равновесную смесь RMgX , R_2Mg и MgX_2 – так называемое равновесие Шленка:

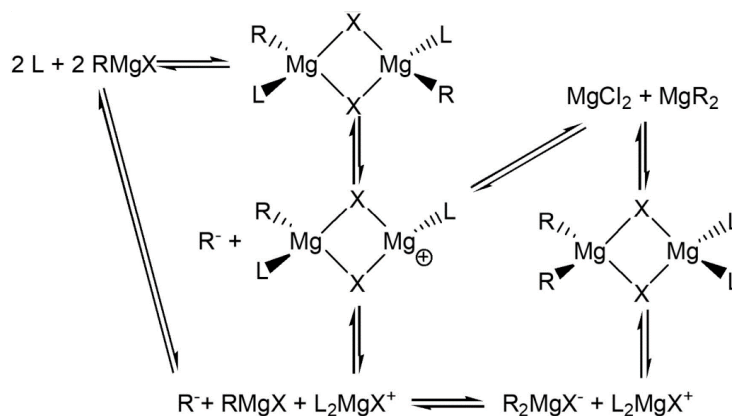


Рис. 16.2. Равновесие Шленка

Французский химик Виктор Гриньяр в 1912 году был удостоен Нобелевской премии по химии за методологию построения связи C-C.

18-ти электронное правило, стабильные координационные соединения

Если комплекс удовлетворяет 18-электронному правилу для стабильных комплексов переходных металлов, это означает, что центральный атом металла

комплекса имеет конфигурацию следующего за ним инертного газа с 18-ю электронами на внешней оболочке. Число 18 получается из собственных электронов металла и тех, которые передаются ему координированными лигандами. Необходимость 18-ти электронов следует из того, что нужно заполнить одну s-орбиталь, пять d-орбиталей и три p-орбитали, на каждой из которых размещается по два электрона.

Число валентных электронов, которые уже имеются у атомов каждого из переходных металлов до присоединения лигандов, совпадает с номером группы в новой «длиннопериодной» форме периодической системы. Для образования стабильного комплекса палладию достаточно четырех молекул трифенилфосфина, дающих по два электрона: $10+2+2+2+2=18$.

Каждый переходный металл может присоединять несколько лигандов, а каждый лиганд может занимать более чем одно место в его координационной сфере. Это влияет на реакционную способность лиганда и металла, так как любое дополнительное место связывания означает передачу большего числа электронов.

Такие анионы, как галогениды, цианид, алкоксид, гидрид и алкил, дают по два электрона, как и нейтральные лиганды с неподелённой парой типа фосфинов, аминов, простых эфиров, сульфидов, монооксида углерода, нитрилов и изонитрилов. Ненасыщенные лиганды могут поставлять 8 электронов и могут быть нейтральными или отрицательно заряженными. Если общая сумма составляет 18, то комплекс, вероятно, будет стабильным, то есть не реакционноспособным (рис. 16.3).

Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) является важным катализатором. Каждый нейтральный фосфин поставляет два электрона, суммарно – восемь, а у палладия есть собственный полный набор из 10 валентных электронов, так как он находится в степени окисления ноль. В результате у комплекса получается 18 электронов, и он является стабильным. Стоит отметить, что $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ – стабильный комплекс, и он не будет проявлять каталитических свойств, до тех пор, пока по крайней мере один из лигандов не уйдет.

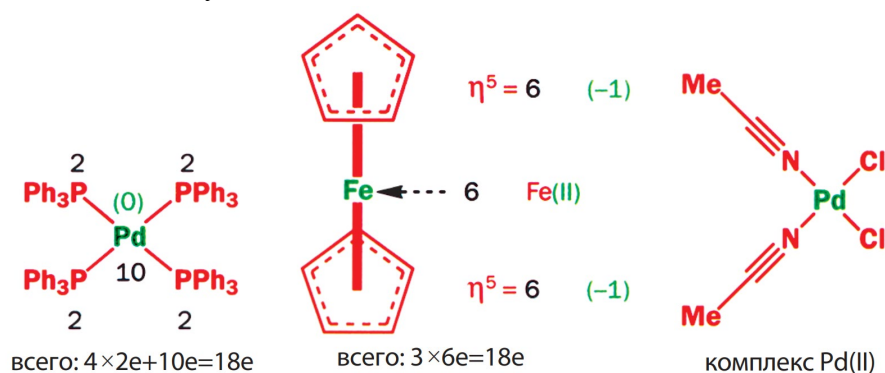


Рис. 16.3. Стабильные координационные соединения

Все различные классы лигандов можно рассматривать с тех же позиций. Циклопентадиенильные лиганды поставляют 6 электронов каждый и имеют

формальный отрицательный заряд. Это означает, что железо в ферроцене находится в степени окисления +2 и имеет 6 собственных валентных электронов. Суммарно у комплекса будет опять 18 электронов, и ферроцен является необычайно стабильным комплексом.

Потенциальные лиганды, у которых нет неподеленной пары электронов или заполненной орбитали π -типа, все же могут взаимодействовать с комплексами переходных металлов, но только путём разрыва σ -связи. Эта реакция является первой стадией в самых разнообразных процессах. Она называется окислительным присоединением, так как при этом формальная степень окисления переходного металла увеличивается на два, например $M(0)$ окисляется до $M(II)$. Это результат присоединения двух дополнительных лигандов, несущих формальный отрицательный заряд. Мы уже встречались с этим процессом при образовании реактивов Гриньяра.

В окислительное присоединение вступают некоторые полезные нейтральные молекулы, включая молекулярный водород и силаны. В нем могут участвовать связи углерод–водород, а также поляризованные связи, содержащие как минимум один электроотрицательный атом. В результате образуются новые вещества со связями металл–лиганд, которые можно использовать для дальнейших полезных химических превращений.

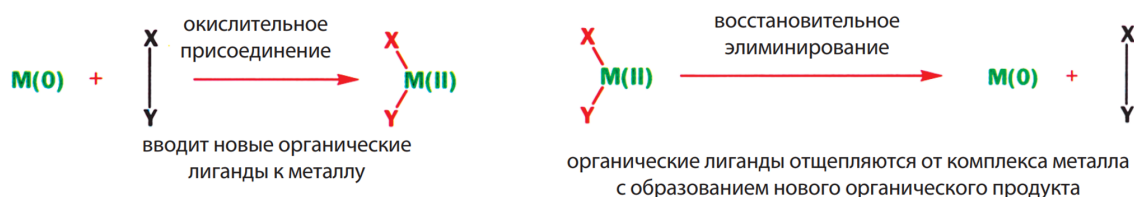


Рис. 16.4. Этапы металлокомплексного катализа

Для получения органических соединений, а не соединений, содержащих металлы, необходимо уметь удалять лиганды из координационной сферы металла в конце реакции. Нейтральные органические лиганды, такие как алкены, фосфины и монооксид углерода, могут просто уходить при диссоциации в присутствии других подходящих лигандов. Но удалить те лиганды, которые связаны с металлом σ -связями, можно только при более активном воздействии. К счастью, большинство реакций, которые протекают с участием атомов переходного металла, обратимы, и поэтому существует процесс, обратный окислительному присоединению, который называют «восстановительным элиминированием». Он открывает простой путь для отщепления нейтрального органического продукта из комплекса. Обычная реакция представляет собой превращение $M(II)$ в $M(0)$ с отрывом двух лигандов X и Y с выделением молекулы $X-Y$. Эти два лиганда в комплексе разделены, но они связаны друг с другом в продукте. Образуется новая σ -связь $X-Y$.

Итак, подбирая лиганды, можно осуществить такое образование связей, которое в классической химии невозможно либо протекает в очень жёстких условиях.

Оксо-синтез, гидроформилирование алкенов

Оксо-синтез – это гидроформилирование алкенов для получения очень ценных альдегидов путём двух внедрений с миграцией. Хотя при этом образуется смесь альдегидов, такой процесс оправдан, поскольку исходные соединения очень дешёвы.

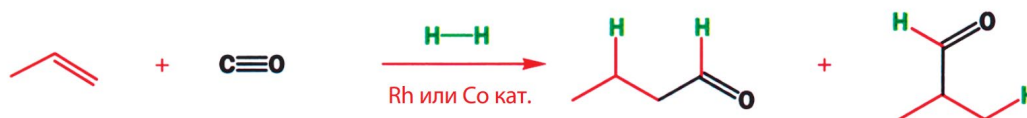


Рис. 16.5. Оксо-синтез

На рис. 16.6 изображен каталитический цикл. Процесс включает следующие стадии: координация алкена, гидрометаллирование с образованием алкилметалла, координация монооксида углерода с последующим внедрением и, наконец, восстановительное расщепление водородом с образованием металл-гидридного интермедиата, который затем участвует в другом цикле.

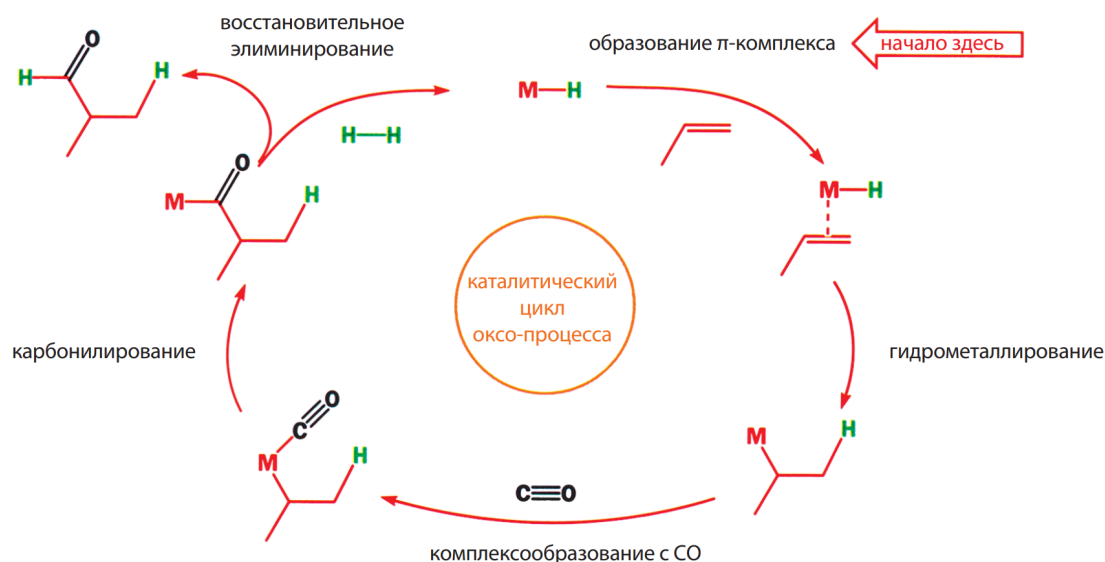
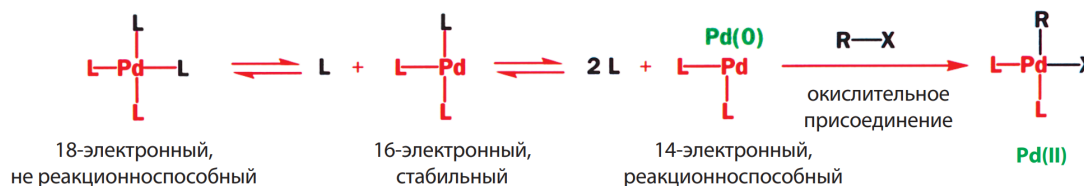


Рис. 16.6. Каталитический цикл

Катализ координационными соединениями

Палладий(0) наиболее часто используется в гомогенном катализе как в промышленности, так и в лабораторной практике. Однако три элементарные стадии составляют основу органической химии переходных металлов независимо от того, какой металл участвует в процессе и какова точная структура лигандов:



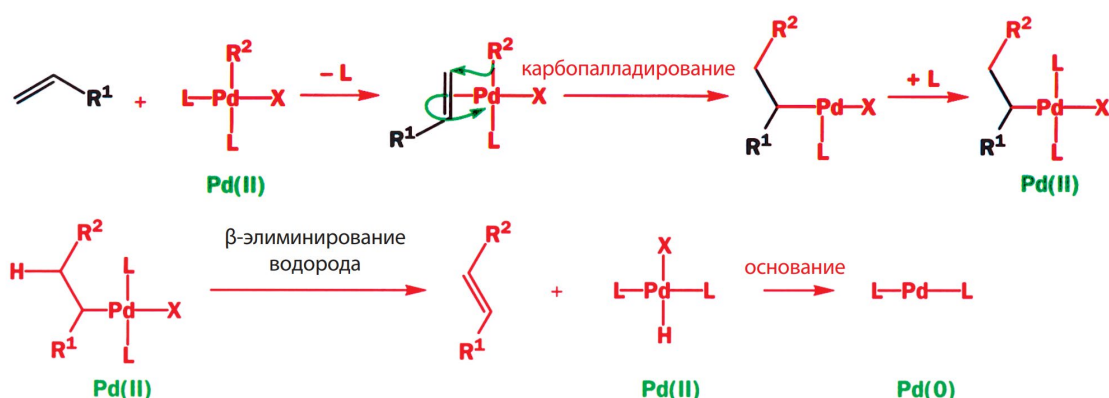


Рис. 16.7. Катализ координационными соединениями Pd(0)

Реакция Хека

Все отдельные стадии, рассмотренные выше, в совокупности образуют механизм каталитической реакции Хека, в которой взаимодействие алкена с галогенидом или трифлатом приводит к новому алкenu. Группа R¹ в R¹X может быть арильной, винильной или любой алкильной группой без β-атомов водорода у sp³-атома углерода. Группа X может быть галогенидом (Br или I) или трифлатом (OSO₂CF₃). Алкен может быть моно- или дизамещённым и при этом электроноизбыточным, электронодефицитным либо электрононейтральным.

Механизм включает в себя окислительное присоединение галогенида, внедрение алкена и выделение продукта в процессе β-элиминирования. Затем основание регенерирует катализатор Pd(0). Процесс представляет собой каталитический цикл:

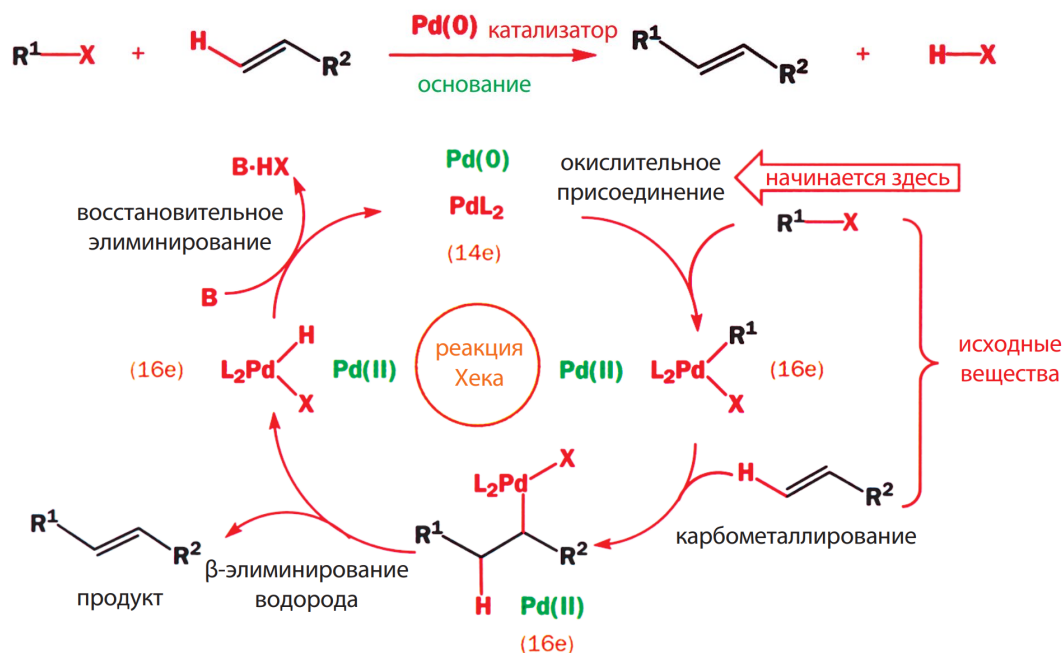


Рис. 16.8. Реакция Хека, каталитический цикл

Реакция Стилле

В реакции Стилле в качестве металлоорганического соединения используется станнан. Механизм представляет собой окислительное присоединение винильного или ароматического трифлата или галогенида с образованием палладиевого интермедиата. Затем он претерпевает переметаллирование с органостаннаном и даёт палладийорганический интермедиат, в котором оба остатка связаны с металлом σ -связями. Этот комплекс участвует в стадии восстановительного элиминирования, в результате которой выделяется продукт и регенерируется катализатор палладий(0).

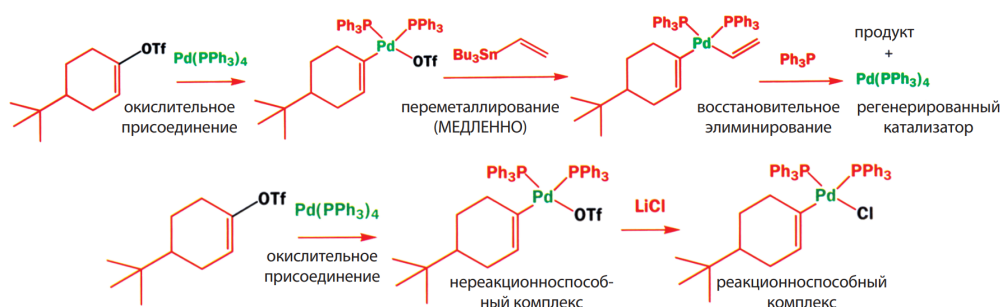


Рис. 16.9. Реакция Стилле

Если вместо трифлата использовать винил- или арилгалогенид, то реакция также будет протекать. Тем не менее, трифлаты используются более широко, так как они легко получают из фенолов либо енолизируемых альдегидов или кетонов. В этих реакциях присутствие источника галогенида (обычно LiCl) почти всегда необходимо. Это, возможно, обусловлено тем, что противоион трифлат не связывается с металлом как лиганд. Чтобы переметаллирование могло происходить, необходимо добавить какой-нибудь другой лиганд для получения необходимой плоско-квадратной геометрии.

Реакция Судзуки

Реакция Сузуки – это кросс-сочетание бороновой кислоты с галогенидом или трифлатом. В исходном варианте она состояла в гидроборировании алкина катехолбораном с последующим катализируемым палладием(0) сочетанием образующегося винилбороната с ароматическим иодидом или бромидом. Гидроборирование обычно региоселективно по отношению к менее пространственно затрудненному положению, и присоединение бора и водорода протекает цис-стереоспецифично.

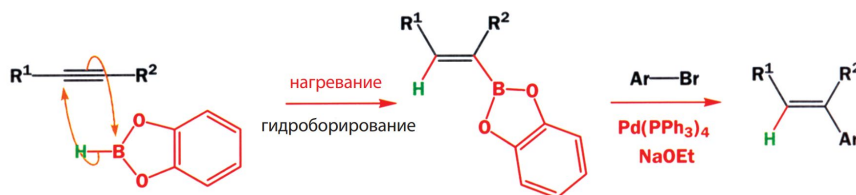


Рис. 16.10. Реакция Судзуки

Механизм очень похож на механизм реакции Стилле. Окислительное присоединение винильного или ароматического галогенида к комплексу палладия(0) генерирует Pd(II)-интермедиат. Затем он претерпевает переметаллирование с алкенилборонатом, и далее путём восстановительного элиминирования выделяется продукт, при этом регенерируется катализатор палладий(0). Важным отличием является стадия переметаллирования: в реакции Сузуки необходимо использовать дополнительное основание, обычно этилат либо гидроксид натрия или калия. Основание ускоряет переметаллирование, прямо приводя к борату, возможно, через более нуклеофильный ат-комплекс.

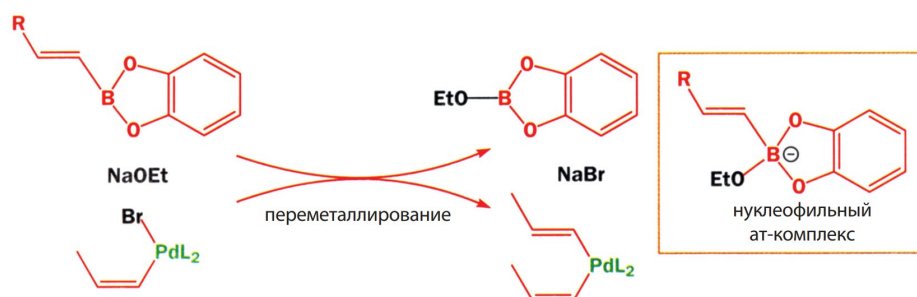


Рис. 16.11. Механизм реакции Сузуки

Как и в реакции Стилле, геометрия обоих ненасыщенных компонентов сохраняется в процессе сочетания, так что это замечательный метод для стереоспецифичного синтеза диенов:

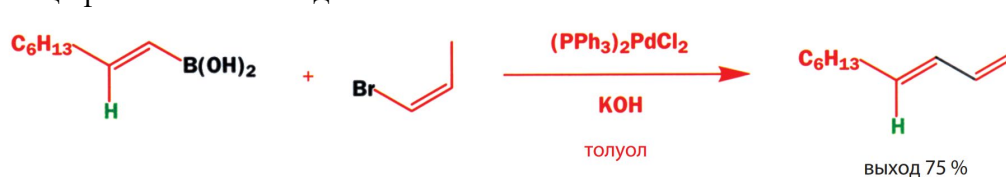


Рис. 16.12. Стереоспецифический синтез сопряжённых диенов

Реакция Соногаширы

Реакция Соногаширы – это кросс-сочетание терминальных алкинов с арил- или винилгалогенидами при катализе палладием. Этот каталитический процесс требует наличия комплекса палладия(0) и проводится в присутствии основания и обычно иодида меди как сокатализатора. Один из компонентов в кросс-сочетании – арил- или винилгалогенид – такой же, как в реакциях Стилле и Сузуки, но в другом атом водорода выступает в качестве «металла» (вместо олова или бора), который и будет заменяться на палладий.

Механизм реакции аналогичен. Окислительное присоединение органического галогенида даёт интермедиат палладия(II), который участвует в переметаллировании алкинилмедью, образующейся из терминального алкина, основания и иодида меди. Восстановительное элиминирование с сочетанием двух органических лигандов приводит к продукту и регенерирует катализатор палладий(0).

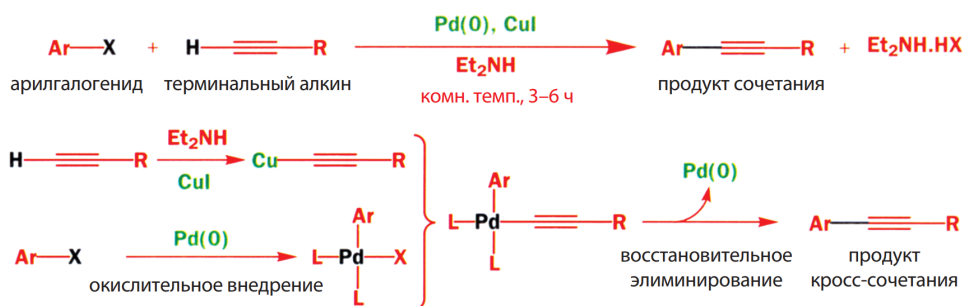


Рис. 16.13. Механизм реакции Соногаширы

Реакция Негиси

Реакция Нёгиси (Нёгиши) – это кросс-сочетание цинкорганических соединений. Реакция идет в очень мягких условиях, и, как правило, очень быстро, что делает её почти незаменимой для сложных синтезов с участием молекул с чувствительными заместителями, как например, в модификации нуклеозидов.



Рис. 16.14. Реакция Негиси

Одним из примеров использования реакции Негиси является синтез потенциально противоопухолевого препарата дискодермолида. Это вещество было выделено из морской губки *Discodermia dissoluta*.

Сочетание по Хияма

Сочетание Хияма – это одно из кросс-сочетаний, катализируемых палладием, в котором арил-, алкенил- или арилгалогениды реагируют с кремнийорганическими соединениями с образованием новой С-С связи. В отличие от других сочетаний, для проведения реакции необходима активация органосиланов фторидами.

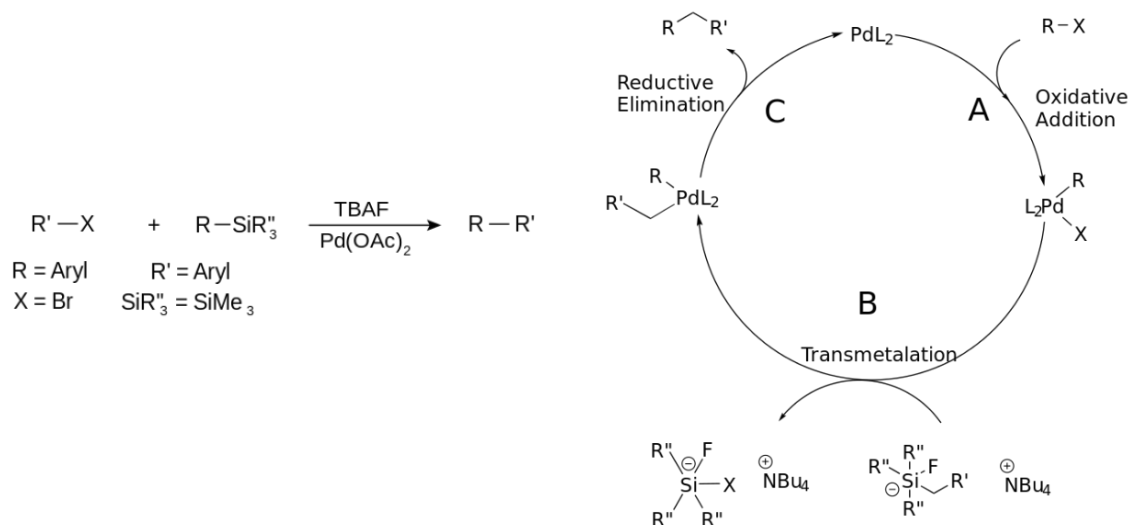


Рис. 16.15. Сочетание по Хияма

Реакция Бухвальда-Хартвига. Метатезис олефинов

Образование новой C–N связи при реакции арилгалогенидов с аминами, катализируемой комплексами палладия, называется реакцией Бухвальда-Хартвига. При этом происходит аминирование галогенбензола (замещение галогена на аминосодержащий фрагмент), что ранее мы считали запрещённым в реакциях нуклеофильного замещения. Реакция позволяет получать широкий спектр замещённых анилинов из соответствующих арилгалогенидов.

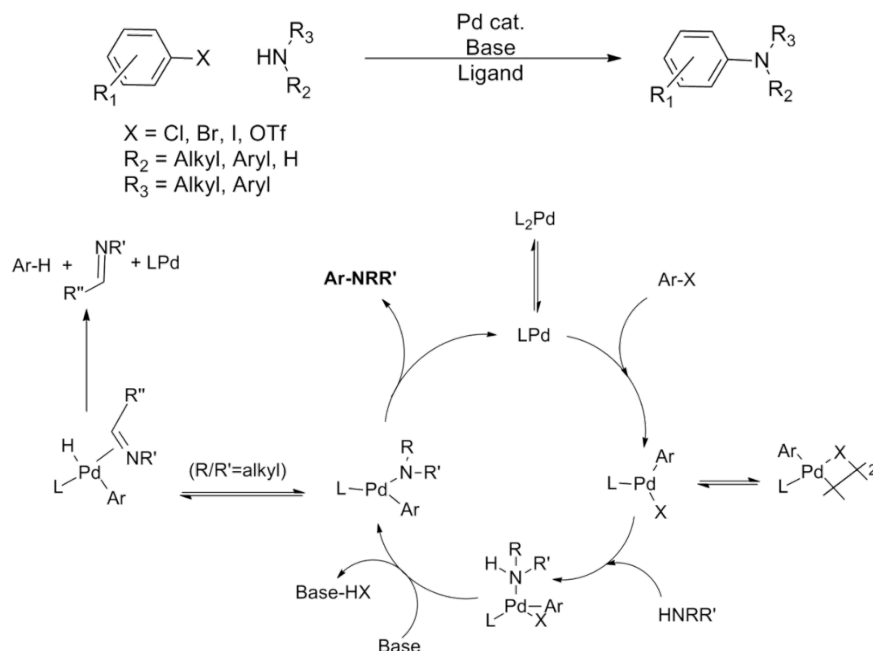


Рис. 16.16. Механизм реакции Бухвальда-Хартвига

Ещё один метод формирования связи C–C – это метатезис олефинов. В ходе этой реакции происходит перераспределение заместителей при двойных связях алкенов, участвующих в реакции. В качестве катализаторов используют карбеновые комплексы рутения (катализаторы Граббса первого и второго поколения).

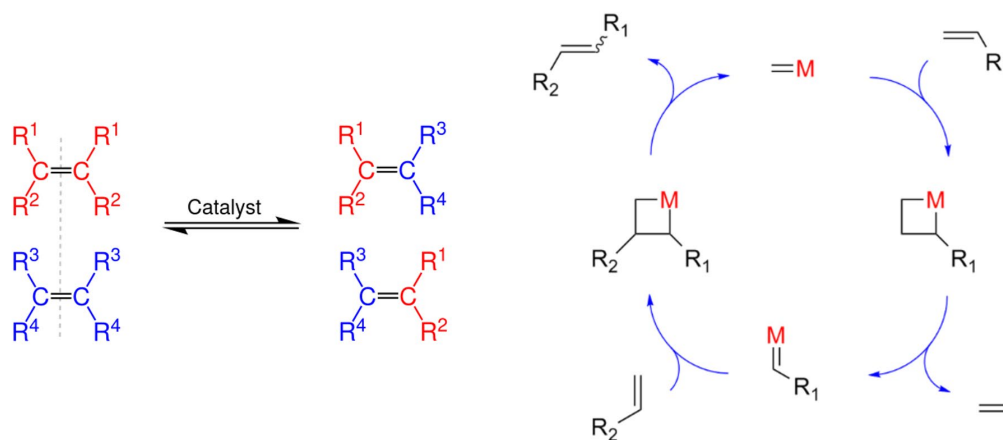


Рис. 16.17. Метатезис олефинов, механизм реакции

Лекция 17. Аминокислоты

Строение и классификация аминокислот

Аминокислотами называют производные карбоновых кислот, в углеводородном радикале которых один или несколько атомов водорода замещены на аминогруппу. В зависимости от природы углеводородного радикала, с которым связана карбоксильная группа, аминокислоты подразделяют на алифатические и ароматические.

Алифатические аминокислоты подразделяют по взаимному расположению аминогруппы и карбоксильной группы. Различают α -аминокислоты, у которых амино- и карбоксильная группы соединены с одним и тем же атомом углерода, а также β -, γ -, δ - и так далее аминокислоты, функциональные группы которых разделены несколькими атомами углерода

Наиболее распространёнными в природе являются α -аминокислоты, входящие в состав белков. Они имеют общую формулу и различаются только по остаткам R боковой цепи. Все эти соединения содержат по крайней мере один хиральный центр (рис. 17.1), за исключением глицина, у которого R = H. Вследствие этого следует различать оптически активные энантиомеры и оптически неактивные (рацемические) формы α -аминокислот. Встречающиеся в природе α -аминокислоты имеют L-конфигурацию. Лишь некоторые продукты метаболизма низших организмов содержат D-аминокислоты.

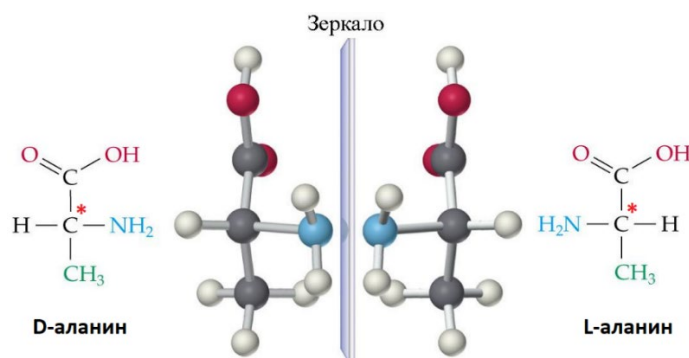


Рис. 17.1. Строение оптических изомеров α -аминокислот

В настоящее время известно несколько сотен природных аминокислот, 20 из которых являются основными составными частями животных и растительных белков, причем их встраивание в молекулу белка регулируется информацией генетического кода. Такие аминокислоты, участвующие в образовании белков, называют протеиногенными.

Классификация α -аминокислот:

1. По возможности синтеза:

- заменимые – синтезируются в организме
- незаменимые – не синтезируются в организме (валин, лейцин, изолейцин, лизин, треонин, метионин, фенилаланин, триптофан)

2. По строению боковой цепи R (рис. 17.2):

- неполярные алифатические
- ароматические
- полярные незаряженные
- положительно заряженные
- отрицательно заряженные

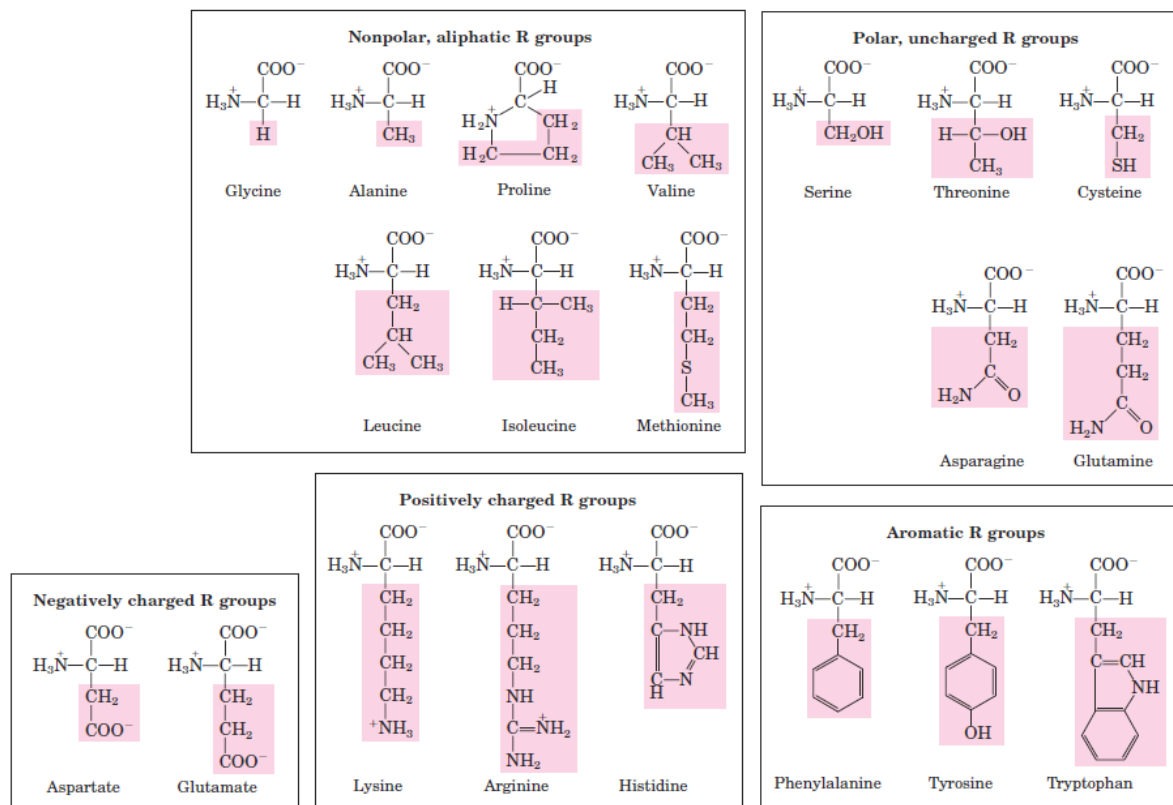


Рис. 17.2. Классификация протеиногенных аминокислот

Кислотно-основные свойства аминокислот

В кристаллическом состоянии и водных растворах аминокислоты находятся в виде биполярных ионов (цвиттер-ионов, внутренних солей). Возможность их образования связана с амфотерностью аминокислот, обусловленной наличием в их молекуле кислотной и основной групп. В водном растворе α -аминокислоты существуют в виде равновесной смеси, состоящей из цвиттер-ионов, катионной и анионной форм:

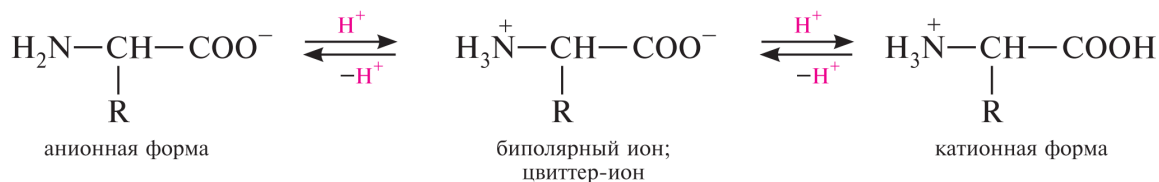


Рис. 17.3. Равновесие трёх форм аминокислот в водном растворе

Положение такого равновесия существенно зависит от рН среды: в сильнокислой среде преобладает катионная форма, в сильно-щелочной – анионная. Для каждой аминокислоты существует характерное значение рН, называемое изоэлектрической точкой (рI), при котором аминокислота находится в виде цвиттер-ионов и в целом электронейтральна. Изоэлектрическая точка зависит от соотношения количеств кислых и основных групп в молекуле аминокислоты.

При равных концентрациях акцептора протонов и донора протонов измеренное значение рН численно равно значению рK соответствующей группы. Значение рН, соответствующее изоэлектрической точке, у моноаминокарбоновой кислоты, есть среднее арифметическое значений рK₁ и рK₂ и в сущности определяет условия (кислотность раствора), при которых почти все молекулы аминокислоты существуют в виде цвиттер-ионов. У аминокислот, имеющих диссоциирующие группы в боковой цепи (Glu, Asp, Cys, Tyr, Lys, Arg, His), на кривых титрования появляется третий перегиб (рK₃).

В отличие от нейтральных и кислых аминокислот значение рН_i основных аминокислот вычисляют как среднее арифметическое значений рK₂ и рK₃. Значения рK характеризуют кислотность аминокислот. Благодаря -I эффекту аммонийной группы глицин (рK₁ = 2,34) обладает более высокой кислотностью, чем уксусная кислота (рK = 4,76). Этот эффект уменьшается с увеличением расстояния между амино- и карбоксильной группами. У аминокислот α-карбоксильная группа проявляет более сильные кислотные свойства, и преимущественно она принимает участие в образовании цвиттер-ионной структуры. Основной характер аминокислот ослабляется из-за СОО-группы, так что глицин с рK₂ = 9,72 менее основен, чем этиламин с рK = 10,73. Еще более низкая основность у эфиров аминокислот (например, для этилового эфира глицина рK = 7,7).

Итак, при растворении аминокислоты в воде кислотная функциональная группа протонирует группу, имеющую свойства основания, и в результате образуется нейтральная частица, имеющая пространственно разделенные положительный и отрицательный заряды – цвиттер-ион.

Синтез аминокислот

1. Реакция Гофмана

Практически все аминокислоты, кроме пролина, представляют собой первичные алифатические амины. Простейший (но не самый удобный) способ их синтеза – это аминирование по Гофману (алкилирование аммиака):



Рис. 17.4. Реакция Гофмана

Эта реакция не очень удобна в связи с возможным полиалкилированием (поскольку первичные и вторичные амины более нуклеофильны по сравнению с исходным аммиаком) и рацемизацией. Однако, в промышленности таким способом получают, например, глицин, аланин.

2. Амидомалоновый метод

Аминокислоты могут быть синтезированы в лаборатории с использованием некоторых реакций, рассмотренных ранее. Так, синтез амидомалонатов аминокислот является прямым продолжением синтеза малоновых эфиров. Например, аспарагиновая кислота может быть получена следующим образом:

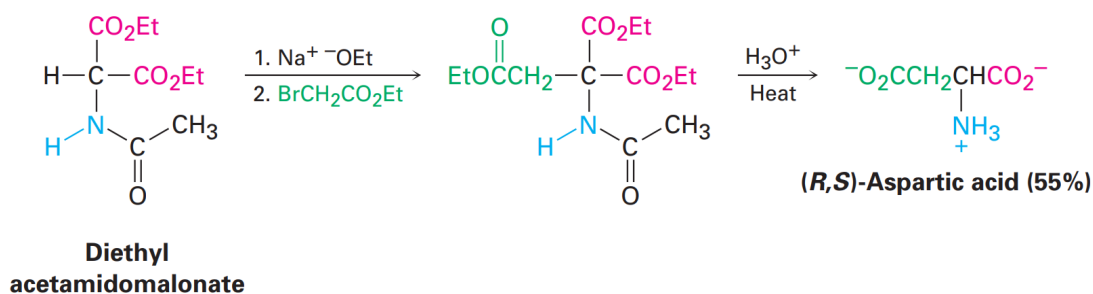


Рис. 17.5. Амидомалоновый метод синтеза аминокислот

3. Броммалонфталимидный метод

Данный способ является симбиозом малонового метода и синтеза Габриэля.

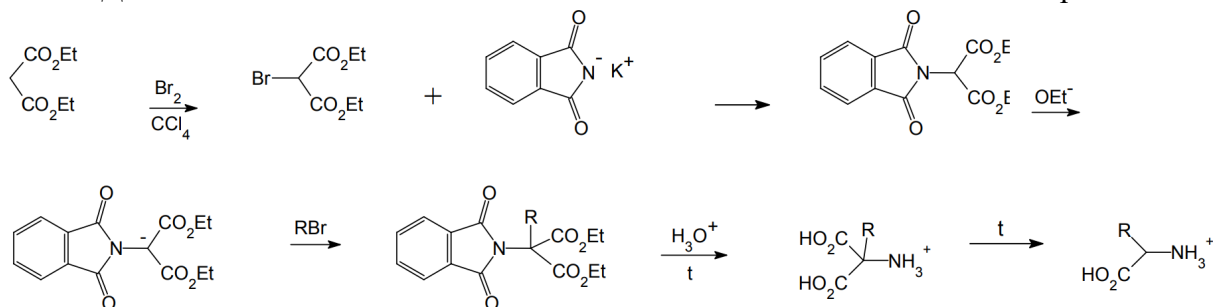


Рис. 17.6. Броммалонфталимидный метод

Броммалоновые эфиры получают бромированием малоновых эфиров бромом в неполярном органическом растворителе. При взаимодействии броммалонового эфира с фталимидом калия образуется фталимидное производное. При этом один из “кислых” атомов водорода малонового эфира остаётся незамещённым, и, следовательно, полученное фталимидное производное является СН-кислотой, которая образует анион при действии сильного основания, например этилата натрия. Алкилирование этого аниона приводит к замещённому малоновому эфиру, кислотный гидролиз которого затрагивает как фталимидную, так и обе сложноэфирные группы, и завершается образованием аминокислоты. Являясь производным малоновой кислоты, это соединение легко декарбоксилируется при нагревании с образованием аминокислоты в виде хлоргидрата.

4. Восстановительное аминирование

Другим способом синтеза аминокислот является восстановительное аминирование α -кетокислоты аммиаком в присутствии восстанавливающего агента. Аланин, например, получают обработкой пировиноградной кислоты аммиаком в присутствии NaBH_4 . Реакция протекает с образованием промежуточного имина, который затем восстанавливается.

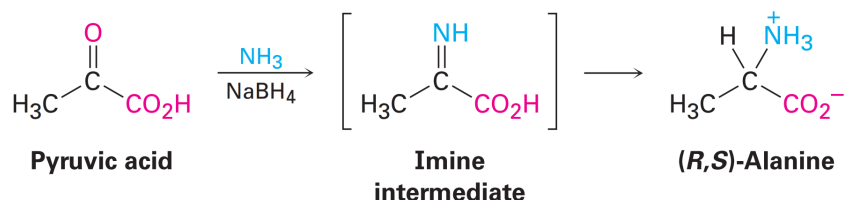


Рис. 17.7. Восстановительное аминирование α -кетокислоты

5. Синтез Штреккера

При взаимодействии альдегидов с аммиаком вначале образуется альдимин, который в присутствии циановодородной кислоты превращается в α -аминонитрил. Образовавшийся нитрил легко гидролизуется до кислоты:

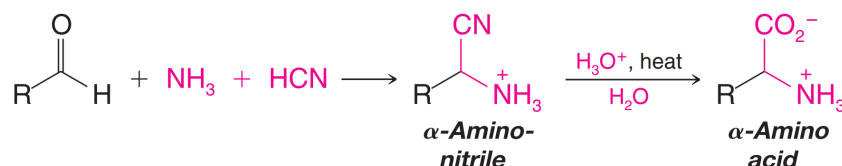


Рис. 17.8. Синтез Штреккера

6. Синтез Бухера-Бергса

Бухерер внёс изменения в синтез Штреккера. Кетон реагирует со смесью цианида натрия (или натрия) и карбоната аммония (или мочевины) и даёт легко изолируемый гидантоин, который затем расщепляется щелочным гидролизом:

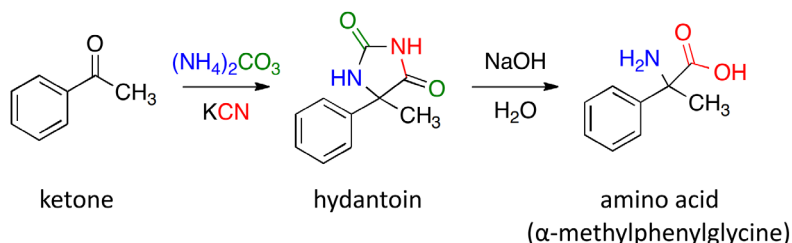


Рис. 17.9. Синтез Бухера-Бергса

7. Стереоселективный синтез

Синтез аминокислот из ахирального предшественника любым из выше описанных способов приводит к получению рацемата. Однако при использовании аминокислот для синтеза природных белков в лабораторных условиях необходимо получить чистый S-энантиомер.

На практике для получения чистых аминокислот используются два метода. Одним из способов является разделение рацемата на его чистые энантиомеры. Однако

более эффективным подходом является использование стереоселективного синтеза для непосредственного получения только желаемого S-энантиомера. Идея энантиоселективного синтеза заключается в поиске катализатора, который будет временно удерживать молекулу субстрата в несимметричной среде. Находясь в такой несимметричной среде, субстрат может быть более открыт для реакции с одной стороны, чем с другой, что приводит к избытку одного энантиомера над другим.

Уильям Ноулз обнаружил, что аминокислоты могут быть получены стереоселективно путем гидрирования Z-амидокислоты с помощью хирального катализатора гидрирования. (S)-фенилаланин, например, получают с чистотой 98,7% при использовании хирального родиевого катализатора.

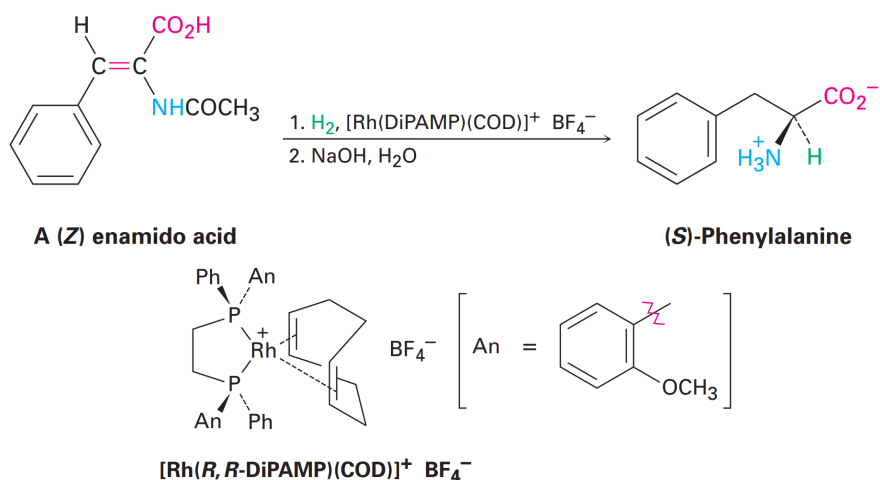


Рис. 17.10. Стереоселективный синтез с помощью металлокомплексного катализа

Наиболее эффективными катализаторами энантиоселективного синтеза аминокислот являются координационные комплексы родия(I) с циклоокта-1,5-диеном (COD) и хиральным дифосфином, таким как лиганд DiPAMP. Своей хиральностью комплекс обязан присутствию тризамещённых атомов фосфора.

8. Разделение энантиомеров аминокислот

В процессе синтеза образуется рацемическая смесь α-аминокислот, разделение которой на оптические антиподы проводят с помощью химических и ферментативных методов.

Химический метод основан на превращении энантиомеров рацемической формы в диастереомеры с последующим их разделением и выделением индивидуальных энантиомеров. Диастереомеры получают взаимодействием рацемической формы с каким-либо оптически активным реагентом. Практически наиболее часто диастереомеры получают реакцией солеобразования, то есть на смесь энантиомерных кислот действуют оптически активным основанием, а на смесь энантиомерных оснований — оптически активной кислотой.

Наиболее широко используемый химический метод расщепления рацематов α-аминокислот основан на образовании диастереомерных солей N-ацильных

производных α -аминокислот с оптически активными основаниями, например с α -фенилэтиламином. Один из диастереомеров образует осадок, а другой, более растворимый, – остаётся в растворе. Таким образом, вследствие различной растворимости диастереомеры разделяют путём перекристаллизации. Разделённые диастереомерные соли затем подвергают щелочному гидролизу с получением α -аминокислот.

Ферментативный метод основан на использовании ферментов для разделения энантиомеров. Например, ацилаза, выделенная из почек свиньи, катализирует гидролиз амидных связей L-аминокислот, но не D-аминокислот (рис. 17.11).

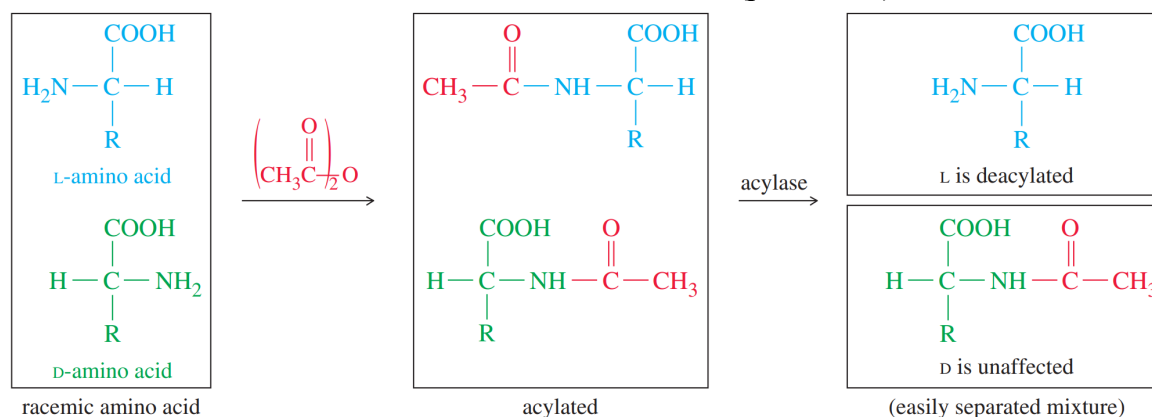


Рис. 17.11. Ферментативный метод разделения рацемата

Рассмотрим на примере рацемата лейцина. Сначала рацемическую аминокислоту ацетируют уксусным ангидридом. Затем к этой ацетилированной смеси энантиомеров добавляют небольшое количество фермента, что приводит к гидролизу N-ацетил-L-лейцина до L-лейцина. N-ацетил-D-лейцин остаётся при этом без изменений. Полученная смесь легко разделяется, так как L-лейцин растворим в кислотах и основаниях, а N-ацетил-D-лейцин – только в основаниях. К тому же ацилированные аминокислоты не очень хорошо растворимы в воде, в то время как сами аминокислоты в воде растворяются существенно лучше. Наконец, в результате гидролиза N-ацетил-D-лейцина разбавленной кислотой освобождается D-лейцин (в виде соли).

Химические свойства аминокислот

Аминокислоты содержат две функциональные группы: аминогруппу (NH_2 или NH) и карбоксильную группу (COOH). Следовательно, в химическом отношении аминокислоты проявляют свойства первичных аминов и карбоновых кислот. По карбоксильной группе они образуют функциональные производные карбоновых кислот – соли, сложные эфиры, амиды, галогенангидриды. С участием аминогруппы аминокислоты образуют соли с минеральными кислотами, вступают в реакции алкилирования, ацилирования, реагируют с азотистой кислотой, а также вступают в другие реакции, свойственные первичным аминам. Таким образом, аминокислоты

обладают амфотерным характером, поскольку образуют соли как с минеральными кислотами, так и с основаниями.

Реакции по карбоксильной группе

Эфиры аминокислот очень быстро уже при комнатной температуре вступают в реакцию аммонолиза с образованием циклических амидов – дикетопиперазинов. Поэтому на практике эфиры аминокислот получают строго в виде гидрохлоридов:

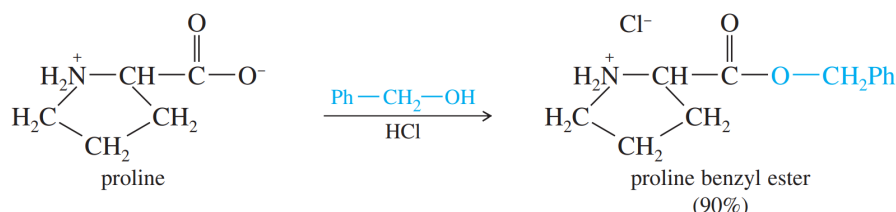


Рис. 17.12. Этерификация аминокислот

Сложные эфиры аминокислот (в особенности бензиловый) часто используются в качестве защитных групп, чтобы предотвратить нежелательную реакцию по карбоксильной группе. Бензиловые эфиры устойчивы ко многим воздействиям, но легко разрушаются гидрогенолизом. При этом не происходит разрушение амидной связи, как в случае щелочного или кислотного гидролиза.

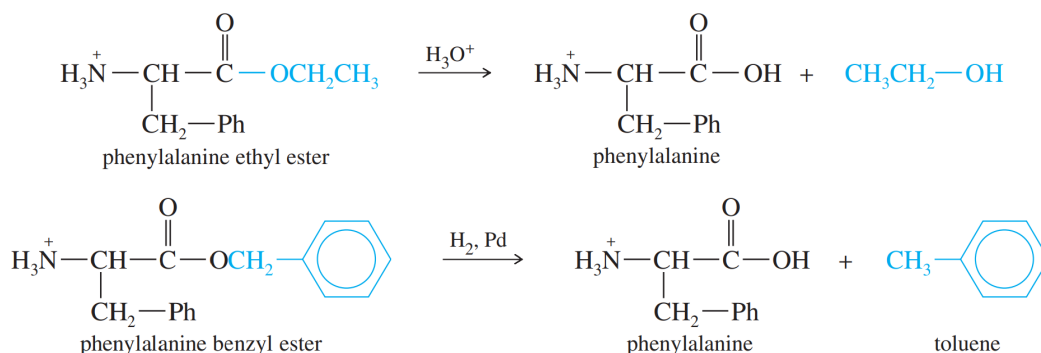


Рис. 17.13. Снятие сложноэфирной группы

Каталитическое гидрирование расщепляет бензиловый эфир, превращая бензильную группу в толуол и оставляя незащищенную аминокислоту. Тoluол летуч и удаляется небольшим нагревом.

Реакции по аминогруппе

При взаимодействии α -аминокислот с ангидридами или хлорангидридами карбоновых кислот образуются N-ацильные производные, которые относительно легко разрушаются до исходных α -аминокислот. Именно поэтому реакция ацилирования используется для блокирования (защиты) аминогруппы при синтезе пептидов. Для аминокислот в целях защиты аминогруппы часто получают их карбоксибензильные (Cbz) производные реакцией с хлорангидридом кислоты. В отличие от уксусного эфира, который удаляют многочасовым вывариванием в щелочи или в кислоте, Cbz группа легко подвергается каталитическому гидрогенолизу в очень мягких условиях.

Лекция 18. Пептиды. Пептидный синтез

Пептиды: строение и медико-биологическое значение

Медико-биологическое значение пептидов и белков:

- Регуляторная функция (ферменты – высокоспецифичные катализаторы)
- Защитная функция (иммуноглобулины)
- Структурная функция (коллаген)
- Транспортная функция (гемоглобин)

Лекарственные средства на основе пептидов:

- Противоопухолевые препараты
- Нейропротекторы
- Иммуностимуляторы
- Антимикробные средства

Рассмотрим строение некоторых пептидов

Дипептиды:

Карнозин – β -аланил-L-гистидин. Открыт в мясном экстракте. Содержится в скелетной мускулатуре большинства позвоночных. Влияние карнозина на биохимические процессы, протекающие в скелетных мышцах, разнообразно, однако окончательно биологическая роль карнозина не установлена. Добавление карнозина к раствору, омывающему мышцу изолированного нервно-мышечного препарата, вызывает восстановление сокращений утомлённой мышцы.

Ансерин – β -аланил-N-метил-L-гистидин, сходный по строению с карнозином. В мышцах человека отсутствует, но имеется в скелетных мышцах тех видов, мышцы которых способны к быстрым сокращениям (мышцы конечностей кролика, грудная мышца птиц). Карнозин и ансерин стимулируют АТФ-азную активность миозина *in vitro*, увеличивают амплитуду мышечного сокращения, предварительно сниженную утомлением. Показано, что имидазолсодержащие дипептиды не влияют непосредственно на сократительный аппарат, но увеличивают эффективность работы ионных насосов мышечной клетки. Оба дипептида образуют хелатные комплексы с медью и способствуют поглощению этого металла.

Трипептиды:

Глутатион – γ -глутамилцистеинилглицин. Содержится во всех животных и растительных клетках, бактериях. Глутатион участвует в ряде окислительно-восстановительных процессов. Он выполняет функцию антиоксиданта. Это обусловлено наличием в его составе цистеина и определяет возможность существования глутатиона в восстановленной и окисленной формах. Глутатион выполняет функцию протектора белков – принимая на себя действие окислителя, он защищает белки со свободными тиольными группами SH от окисления с образованием дисульфидных связей -S-S-.

Пептидные гормоны:

Окситоцин – гормон, вырабатываемый нейросекреторными клетками передних ядер гипоталамуса и затем переносимый по нервным волокнам в заднюю долю гипофиза, где он накапливается и откуда выделяется в кровь. Окситоцин вызывает сокращение гладких мышц матки и в меньшей степени – мышц мочевого пузыря и кишечника, стимулирует отделение молока молочными железами. По химической природе окситоцин – октапептид, в молекуле которого 4 остатка аминокислот связаны в кольцо цистином, соединённым также с трипептидом: Pro-Leu-Gly.

Вазопрессин – имеет близкую первичную структуру с окситоцином и отличается остатками только двух аминокислот: вместо изолейцина и лейцина в окситоцине, в вазопрессине содержатся остатки фенилаланина и аргинина. Оба пептида содержат одну дисульфидную связь, а на конце вместо свободной группы COOH – амидную CONH₂. Вазопрессин – это антидиуретический гормон, он регулирует минеральный обмен и баланс жидкости.

Первичная структура пептидов и белков – это аминокислотная последовательность, то есть порядок чередования α-аминокислотных остатков. Первичную структуру определяют путем последовательного отщепления аминокислот с какого-либо конца цепи и их идентификации.

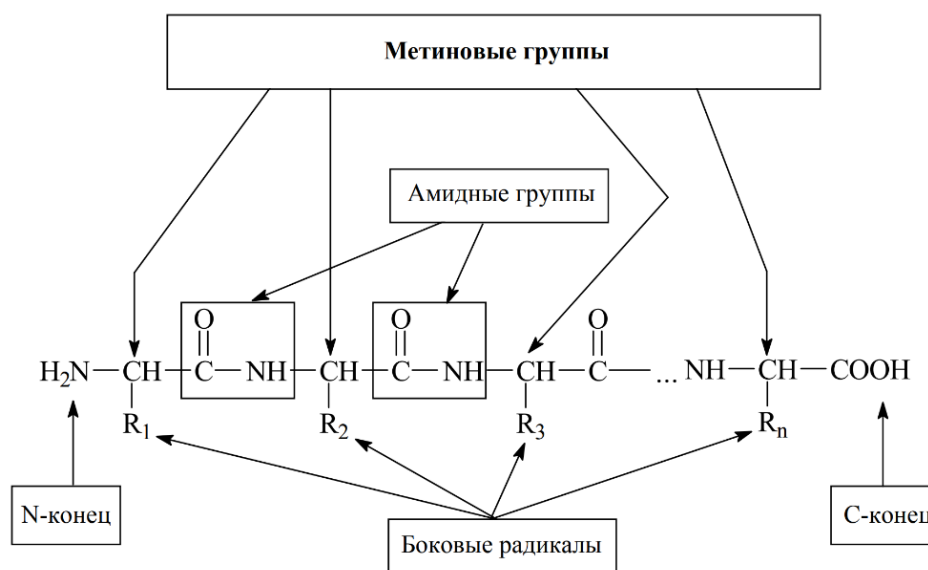


Рис. 18.1. Первичная структура пептидов и белков

Названия пептидов строят путем последовательного перечисления аминокислотных остатков, начиная с N-конца, с добавлением суффикса -ил, кроме последней C-концевой аминокислоты, для которой сохраняется ее полное название. Другими словами, названия аминокислот, вступивших в образование пептидной связи за счет «своей» группы COOH, оканчиваются в названии пептида на -ил: аланил, валил и т. п. (для остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот используют названия «аспартил» и «глутамил» соответственно).

Синтез пептидов

С точки зрения общей органической химии пептиды – это амиды. При их получении из карбоновых кислот и аминов мы сталкиваемся с двумя основными проблемами:

- жёсткие условия реакции, а именно высокая температура образования амидной связи, что неприемлемо синтезе белков. Ранее мы обходили эту трудность образованием хлорангирида, однако в данном случае это невозможно, так как хлорангидрид фенилаланина будет вступать в реакцию сам с собой. Причина такой высокой температуры – неактивность карбоксильной группы. Проблема возникает на стадии отщепления, то есть необходимо как-то модифицировать, активировать плохую уходящую ОН-группу.

- используя набор из двух аминокислот, мы получаем 4 дипептида, поскольку есть 2 карбоксильные группы (2 электрофильных участника) и 2 аминогруппы (2 нуклеофильных участника). Выделение и очистка таких соединений с очень похожими физико-химическими свойствами гораздо сложнее, чем их прицельный синтез.

Стадии синтеза пептидов:

1. Избирательная защита карбоксильной и аминогруппы
2. Сочетание
3. Удаление защиты

Защита NH₂-группы

Защита NH₂-группы заключается в превращении её в амид, который существенно менее нуклеофилен. Однако при удалении защитной группы гидролиз обычного амида и пептидной связи будет протекать в абсолютно одинаковых условиях. Поэтому в таком случае используют бензилоксикарбонильную защитную группу (Z или **Cbz**) – C₆H₅CH₂OCO. Она вводится в виде хлорангирида (рис. 18.2). При этом бензильный фрагмент достаточно легко подвергается гидрогенолизу.

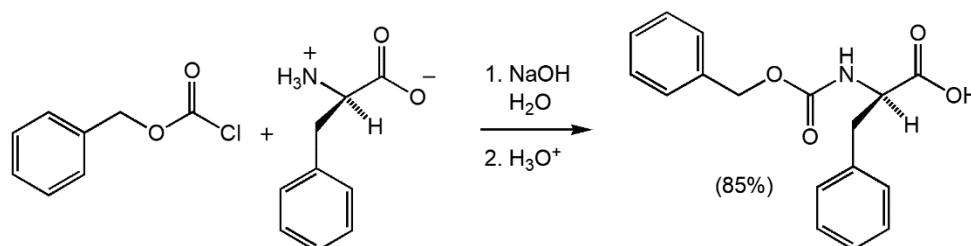


Рис. 18.2. Введение защитной группы Cbz

Cbz группу удаляют каталитическим гидрогенолизом (самые мягкие условия, нейтральная среда) либо с помощью HBr в уксусной кислоте (рис. 18.3).

Принцип ортогональной стабильности требует, чтобы каждая из используемых защитных групп удалялась в таких условиях, в которых остальные защитные группы остаются без изменений. При таком подходе данную защитную группу можно удалить

на любой стадии синтеза. То есть необходимо иметь несколько различных вариантов защитных групп, которые могут быть удалены в разных условиях. Так, наряду с Cbz используется *трет*-бутилоксикарбонильная защитная группа (Boc). В первоначальном варианте эту защитную группу использовали в виде *трет*-бутилхлорформиата, однако этот метод неудобен, поскольку реагент нестабилен и очень легко разлагается. Чаще всего Boc-защита вводится в виде ди-*трет*-бутилдикарбоната (ангидрида Boc₂O).

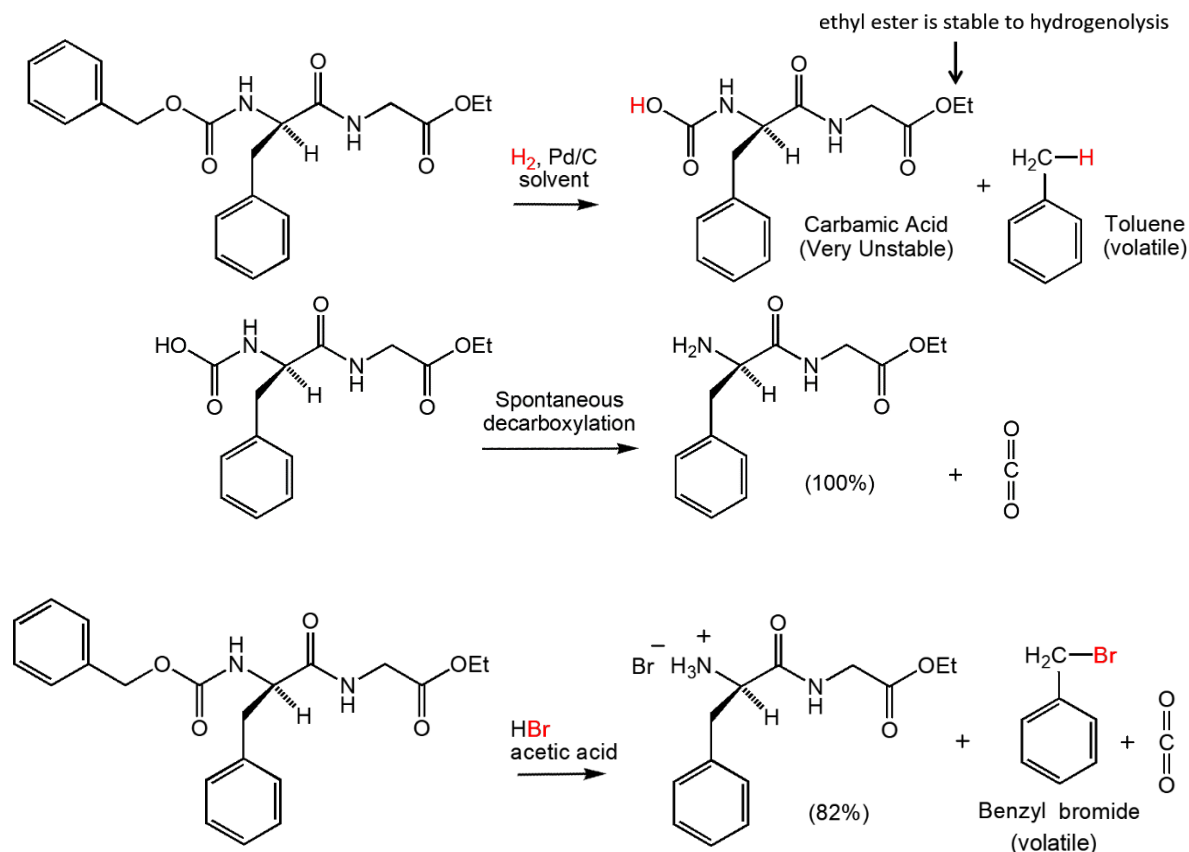


Рис. 18.3. Удаление защитной группы Cbz

Boc группу удаляют трифторуксусной кислотой в хлористом метиле или бромоводородом в уксусной кислоте (не гидролиз!):

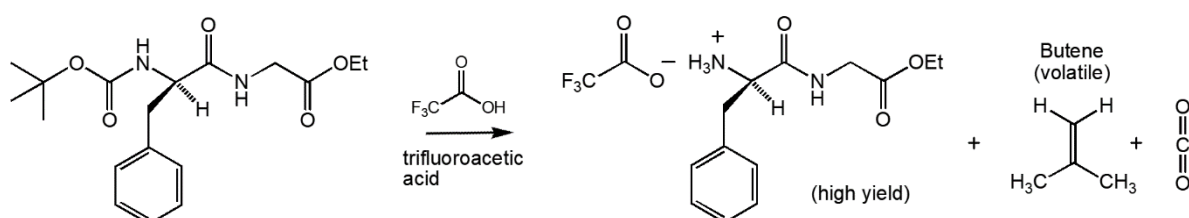


Рис. 18.4. Удаление защитной группы Boc

Иногда в органической химии требуется провести реакцию с участием только какой-то одной функциональной группы. Если при этом остальные функциональные

группы молекулы также могут взаимодействовать с используемым реагентом (реагентами), то мы получим вовсе не те соединения, которые хотели бы. Если соединение содержит такую уязвимую группу, то перед проведением реакции ее следует «защитить», то есть превратить в другую, менее реакционноспособную, причём так, чтобы исходную группу, когда нам это потребуется, можно было бы легко регенерировать.

Одной из таких является флуоренилметилоксикарбонильная защитная группа. **Fmoc** в некотором смысле является противоположной по отношению к *t*-Boc. Её нельзя удалить посредством какой-либо реакции замещения, как мы делали это для Cbz или *t*-Boc. Такое замещение не будет протекать ни по S_N1-, ни по S_N2-механизму.

Защитная группа Fmoc содержит достаточно кислотный протон в положении 9 флуоренового цикла. В мягких основных условиях, например, при обработке 50%-ным пиперидином в CH₂Cl₂ происходит удаление такого протона. Это приводит к разрыву и других связей в молекуле, в результате чего отщепляется фульвен и освобождается исходная аминогруппа.

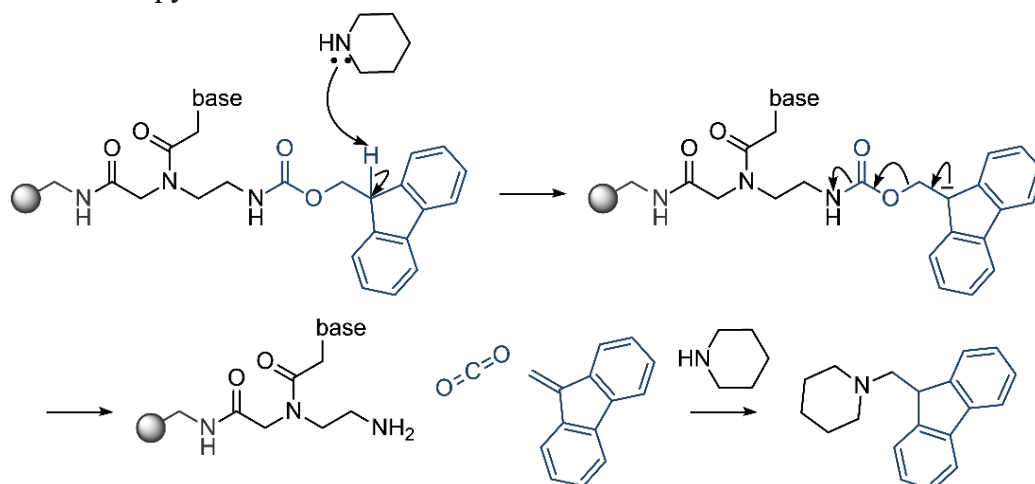


Рис. 18.5. Fmoc защита

Вышеупомянутые защитные группы уретанового типа (на основе эфиров карбамидной кислоты) являются самыми распространёнными. Второстепенную роль по сравнению с ними играют аминозащитные группы амидного типа, которые являются производными карбоновых кислот или замещённых неорганических кислот, а также защитные группы алкильного типа:

- 2-Нитрофенилсульфенильная группа вводится сравнительно просто при действии на натриевые соли аминокислот или на эфиры аминокислот 2-нитрофенилсульфенилхлорида в присутствии эквивалентного количества NaOH или триэтиламина.
- 4-Толуолсульфонильная (тозилная) группа часто применяется для блокирования N^o-аминофункций (например, гуанидиновой группы аргинина)

благодаря высокой стабильности тозилъного остатка в условиях отщепления защитных групп уретанового типа.

- Трифторацетильная группа вводится без рацемизации при реакциях с ангидридом трифторуксусной кислоты в безводной трифторуксусной кислоте, с тиоэтиловым эфиром трифторуксусной кислоты или же с фениловым эфиром трифторуксусной кислоты
- Фталильная группа редко употребляется для пептидных синтезов из-за её чувствительности к щелочам. Отщепление фталильной группы производится ацетатом гидразина в метаноле. Устойчивость фталильной группы в условиях деблокирования многих других защитных групп должна была бы способствовать её широкому применению. Однако фталильная защита лишь иногда используется в определённых синтезах. Её применение ограничено трудностями отделения получаемого во время гидразинолитического расщепления фталилгидразида от производного пептида, а также уже упоминавшейся неустойчивостью защитной группы в щелочных условиях.
- Трифенилметильная (тритильная) группа относится к защитным группам алкильного типа. Она может отщепляться в мягких условиях при ацидолизе хлороводородом в различных органических растворителях, трифторуксусной кислотой при 0 ± 10 °С, кратковременным нагреванием с ледяной уксусной кислотой, многочасовой обработкой 70-80%-ной уксусной кислотой или при каталитическом гидрировании.

Защита карбоксильной группы

Для защиты карбоксильной функции широко используются различные сложноэфирные группировки, чаще всего бензиловые и трет-бутиловые эфиры. Бензиловый эфир разрушается гидрогенолизом, а трет-бутиловый – ацидолизом (трифторуксусной кислотой). Классические сложные эфиры (например, этиловый) использовать нельзя, поскольку сложно предсказать, как пойдёт гидролиз.

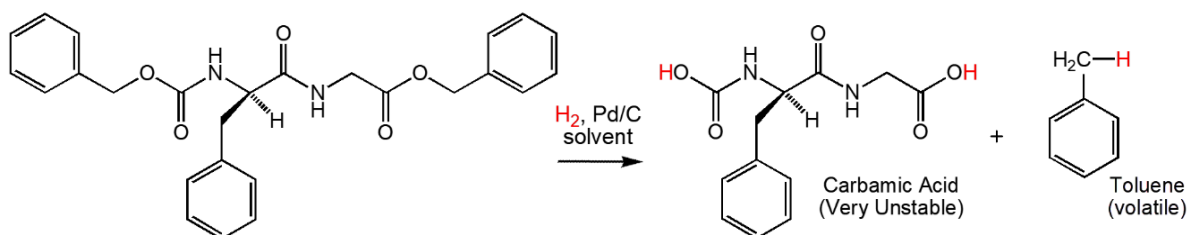


Рис. 18.6. Защита карбоксильной группы (бензиловый эфир)

Если при этом была введена и защита Cbz, то сразу происходит удаление защитных групп как с C-, так и с N-конца. Это может быть выгодно при получении дипептидов, то есть когда пептидный синтез заканчивается. В остальных случаях стоит использовать ортогональные защитные группы, например Boc или Fmoc, чтобы при удалении сложноэфирного фрагмента аминогруппа осталась защищена.

Образование пептидной связи

Из органической химии известно, что карбоновые кислоты не вступают в реакцию с аммиаком или аминами на холоду. Образование пептидной связи, как уже указывалось, должно протекать в мягких реакционных условиях, поэтому необходимо активировать карбоксильную группу. Активация карбоксильной группы, вступающей в образование пептидной связи, сводится к увеличению электрофильности карбонильного углерода, что обеспечивает высокую скорость и полноту синтеза пептида. В настоящее время используется два основных метода:

1. Взаимодействие с производными мочевины: N,N'-дициклогексилкарбодиимидом (DCC), EDC, DIC, HOBT. Они повышают реакционную способность карбоксильной группы до уровня ангидрида в реакциях нуклеофильного присоединения-отщепления путём превращения OH-группы в хорошую уходящую нейтральную группу. Реакция протекает при комнатной температуре и с высоким выходом.

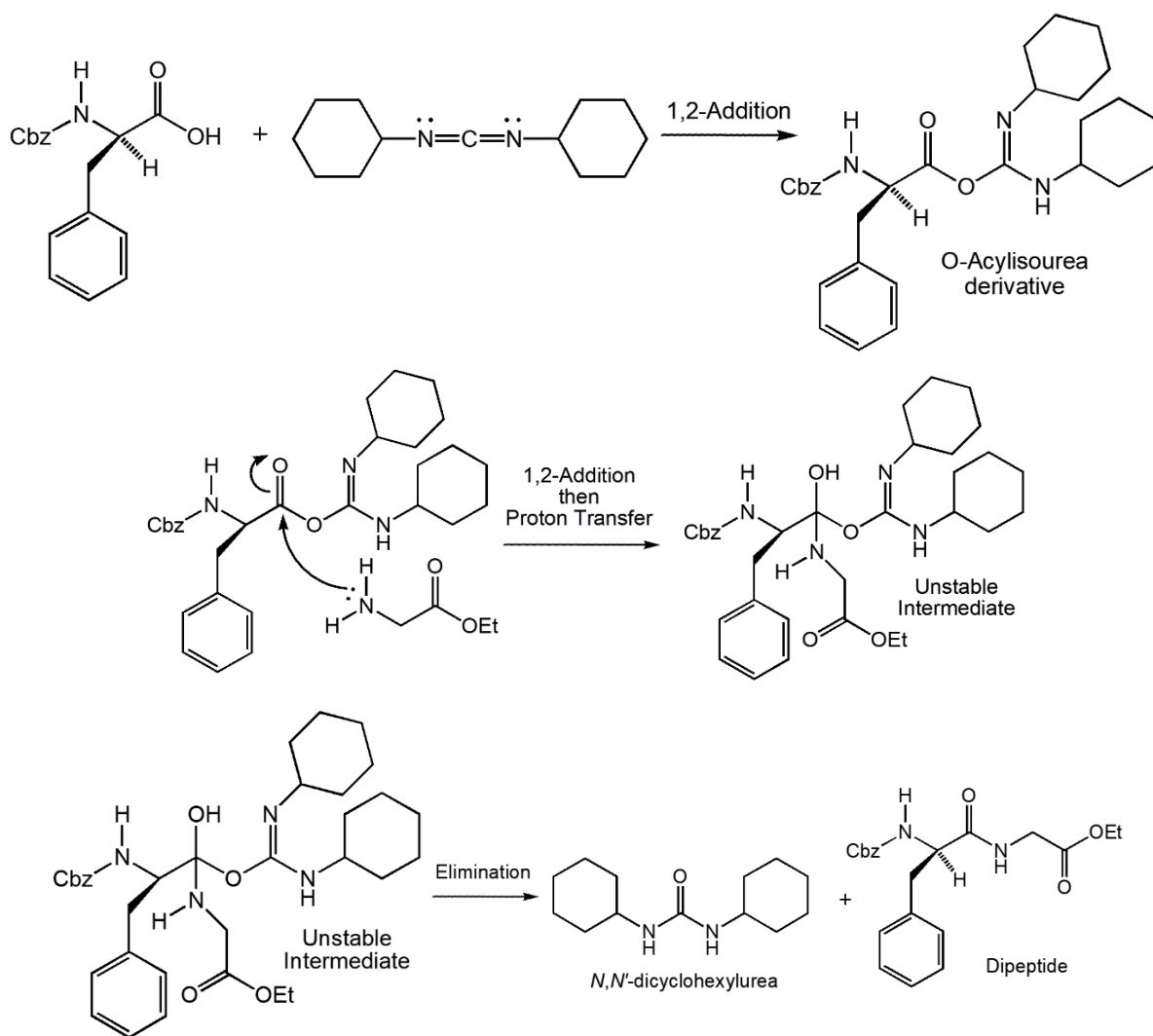


Рис. 18.7. Механизм образования пептидной связи с использованием DCC

2. Метод активированных эфиров – суть метода аналогична, но получается сложный эфир, активированный *p*-нитрофенольным фрагментом (очень хорошая уходящая группа).

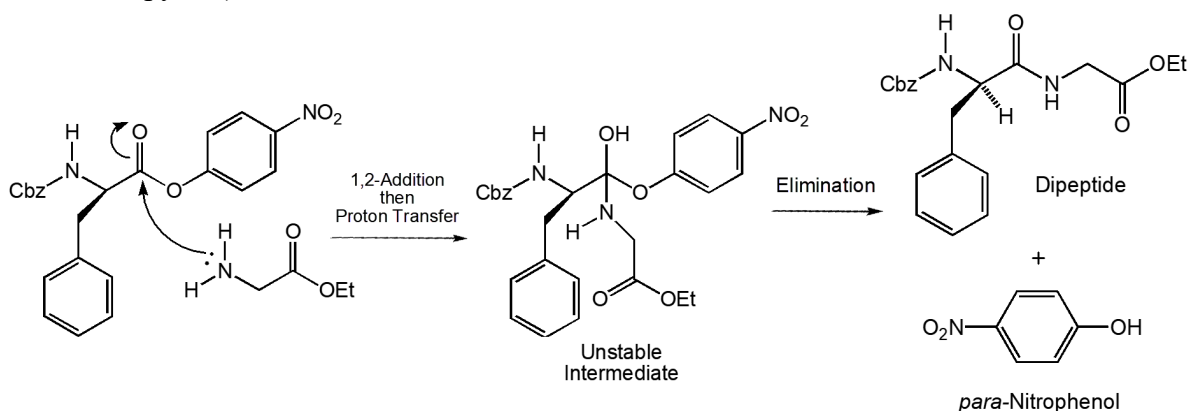


Рис. 18.8. Механизм образования пептидной связи методом активированных эфиров

Твердофазный метод синтеза

В 1962 г. Меррифилд разработал метод пептидного синтеза на полимерных носителях с ковалентным присоединением:

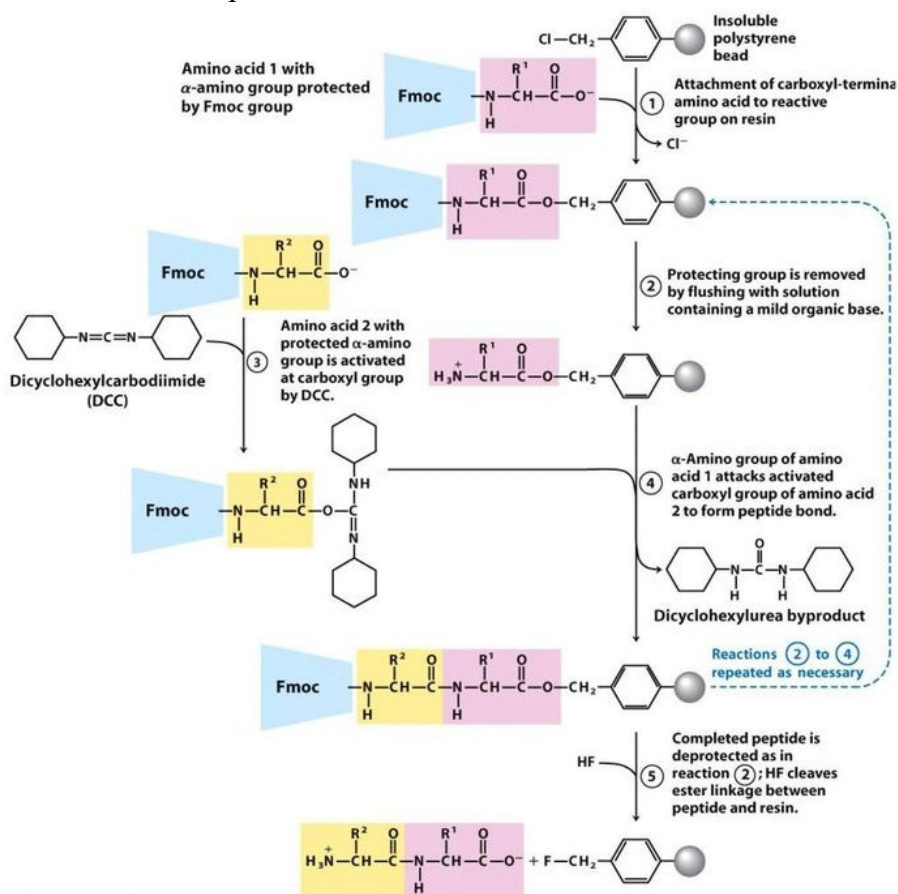


Рис. 18.9. Твердофазный синтез

В качестве полимерного носителя используется смола Меррифилда – гранулы хлорметилированного полистирола, которые не растворяются в воде. После набухания в органических растворителях, применяемых для пептидного синтеза, они становятся проницаемы для реагентов. Аминокислота закрепляется через свою карбоксильную группу на нерастворимом легко фильтруемом полимере, и затем пептидная цепь постепенно наращивается с С-конца. Для этой цели N-замещённые аминокислоты вводят в реакцию с реакционноспособными группами полимерной смолы. С аминокислоты, ковалентно соединенной с полимерной частицей, удаляется N-защитная группа, и полученный аминоацильный полимер реагирует со следующей N-защищенной аминокислотой. Пептидная цепь ступенчато наращивается на полимерной матрице. На последней стадии синтеза Меррифилда расщепляется ковалентная связь между С-концевой аминокислотой построенной полипептидной цепи и якорной группировкой полимерного носителя. Нерастворимый носитель может быть отделен от находящегося в растворе полипептида простым фильтрованием.

Решающее преимущество метода Меррифилда состоит в том, что он позволяет избежать долгих и трудоёмких операций по очистке промежуточных продуктов. Ценный продукт реакции всё время остается прикрепленным к полимерному носителю, в то время как избытки реагентов и побочные продукты удаляются фильтрованием. К тому же данная система синтеза в настоящий момент автоматизирована и практически не требует участия человека

Однако однородные продукты реакции получаются только в том случае, если как конденсация, так и деблокирование протекают практически количественно. Так как эти требования не всегда выполнимы, то на носителе накапливаются примеси. Поэтому после снятия пептида с носителя требуется тщательная очистка конечного продукта. Ещё один недостаток твердофазного синтеза состоит в том, что для обеспечения высокого выхода необходимо большой избыток реагентов (10-20 кратный).

Установление аминокислотных последовательностей

Общий подход к определению аминокислотной последовательности включает следующие стадии (рис. 18.10): осуществление полного или частичного гидролиза белка ферментами или химическими реагентами, выделение полученных пептидов и определение аминокислотных последовательностей этих небольших фрагментов.

Метод Эдмана – метод ступенчатой деструкции. К аминогруппе N-концевой α -аминокислоты присоединяют фенил-изотиоцианат (ФИТЦ), каждый цикл дегградации включает в себя следующие стадии:

1. ФИТЦ присоединяется к непротонированной α -аминогруппе пептида. Образуется ФТК-пептид
2. В присутствии сильной безводной кислоты N-концевая аминокислота отщепляется, образуется тиазолинон
3. Тиазолинон быстро гидролизуеться в ФТК-аминокислоту

4. Происходит циклизация ФПС-аминокислоты в фенилтиогидантоин (ФТГ). Отщепленные ФТГ идентифицируются тонкослойной хроматографией на силикагеле и полиамиде, жидкостной и газожидкостной хроматографией высокого разрешения на колонках с обращенной фазой

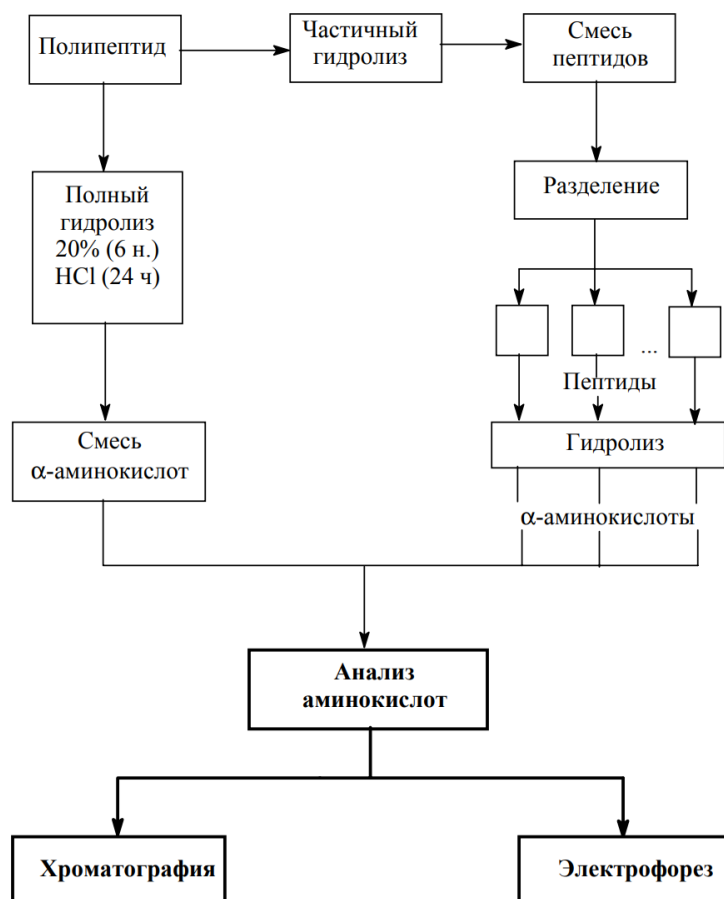


Рис. 18.10. Гидролиз и установление аминокислотного состава

Метод Сангера – в отличие от метода Эдмана определяет только N-концевую аминокислоту. При реакции α-аминогруппы пептида или белка с 2,4-динитрофторбензолом получается динитрофенильное производное (ДНФ) жёлтого цвета. Это производное гидролизуется в кислой среде, пептидные связи разрываются, и образуется ДНФ-производное N-концевой аминокислоты, которое затем экстрагируется эфиром и идентифицируется методом тонкослойной хроматографии.

Среди модификаций широкое применение нашел метод, сочетающий последовательную деградацию пептида по Эдману с анализом N-концевых аминокислотных остатков в виде их дансильных производных. По этому методу перед каждым циклом деградации отбирается определенная аликвотная часть пептида для анализа N-концевой аминокислоты. Достоинства метода – более высокая чувствительность при определении ДНС-аминокислот.

Метод Акабори – определение С-концевой аминокислоты. Пептид или белок нагреваются при 100-120 °С с безводным гидразином. Пептидные связи разрываются с образованием гидразидов аминокислот, а С-концевая кислота освобождается, её можно выделить из смеси и идентифицировать. Метод имеет ограничения, т. к. ряд аминокислот разрушается, а ряд гидразидов очень лабилен и превращается в аминокислоты.

Дансильный метод – реакция дансилхлорида с непротонированной α -аминогруппой пептида или белка с образованием дансилпептида (ДНС-пептида). После гидролиза в кислой среде освобождается N-концевая аминокислота, содержащая дансильный остаток. Идентификация ДНС-аминокислот УФ-спектроскопией, хроматографией.

Лекция 19. Ретросинтетический анализ

Основы ретросинтетического анализа

При выборе конкретного пути реализации синтеза важнейшее значение имеет число стадий и выходы на стадиях синтеза. Как правило, органические реакции протекают с выходом меньше 100%. Чем меньше число стадий в запланированном синтезе и чем выше выход на каждой стадии, тем ценнее найденное решение.

Классификация синтетических методологий:

1. **Линейный синтез** – последовательное изменение структуры соединения. Выход небольшой, решить эту проблему можно переходом от линейных схем синтеза к сходящимся (конвергентным).
2. **Конвергентный синтез** представляет собой две или более цепочки линейных синтезов с меньшим числом стадий. Завершающей стадией синтеза является взаимодействие продуктов таких цепочек, приводящее к целевой молекуле. Данный метод позволяет объединять предварительно полученные большие фрагменты молекулы, а не соединять между собой очень маленькие фрагменты, как в линейной схеме. Суммарный выход конвергентного синтеза обычно оказывается выше.
3. **Дивергентный синтез** – предназначен для получения библиотеки соединений, начиная только с одной исходной молекулы или набора реагентов. Например, варьируя радикалы, можно получить несколько новых структурно и функционально схожих соединений. Данный метод в основном используется в контексте комбинаторной химии для синтеза лекарств и органических биомолекул, а также для проведения многокомпонентных реакций.
4. **Полный синтез** – построение достаточно сложных молекул из простых и доступных реагентов.
5. **Частичный синтез** – построение из простых реагентов не итоговой молекулы, а её предшественника, который в организме преобразуется в требуемое соединение.
6. **Формальный синтез** – построение основных структурных мотивов целевого соединения
7. **Биомиметический синтез** – предполагается, что в природе не будут использоваться изначально сложные или невозможные процессы. Считается, что можно эффективно имитировать природные условия и провести ту же реакцию в колбе.

Ретросинтетический анализ (ретросинтез) – это процесс мысленного разбиения молекулы на исходные соединения. Планирование синтеза целевой молекулы (конечного продукта) начинается с вполне определенного продукта, а далее производится в обратном направлении к исходным соединениям.

Мы будем рассматривать реакции в обратном направлении, и для такой обратной реакции существует специальный символ: \Rightarrow . Это **ретросинтетическая стрелка** – стрелка с открытым концом, используемая для обозначения обратной синтетической реакции (не обязательно реальная реакция). **Целевая молекула** – это молекула вещества, которое необходимо синтезировать.

Трансформы – это мысленно проводимые реакции, обратные реакциям синтеза. Наиболее часто в анализе встречаются следующие типы трансформов:

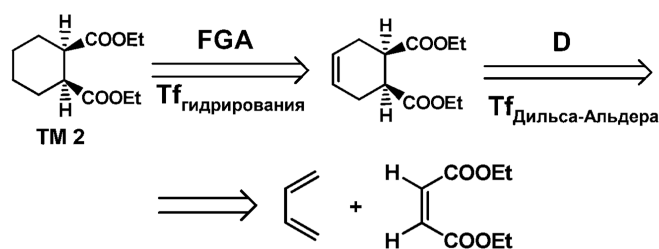
1. Расчленение (рассечение) – D
2. Сочленение (например, в цикл) – R
3. Введение функциональной группы (например, реакция Фриделя-Крафтса) – FGA
4. Перемещение функциональной группы – FGT
5. Замена одной функциональной группы на другую – FGI
6. Перегруппировка – Rt

Таким образом, в процессе ретросинтетического анализа целевая молекула превращается в свой синтетический предшественник с помощью трансформов. Этот предшественник, в свою очередь, становится предметом анализа и так далее – до получения доступного исходного соединения. Эта процедура может повторяться многократно, пока не будет достигнут желаемый результат (доступное соединение).

План работы:

- Анализ
 1. Определить целевое соединение
 2. Выделить функциональные группы в целевом соединении
 3. Разбить структуру на составляющие используя известные реакции
 4. Повторять анализ до тех пор пока не найдутся подходящие исходные реагенты
- Синтез
 1. Привести схему реакции с указанием реагентов
 2. Провести синтез

Анализ



Синтез

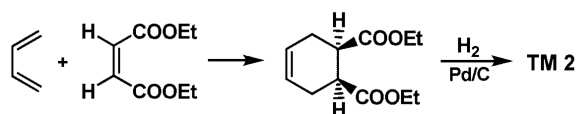


Рис. 19.1. Ретросинтетический анализ на примере реакции Дильса-Альдера

Синтоны и реагенты

Синтон – фрагмент молекулы с определенной полярностью (+ или –), соответствующей полярности реагентов, которые мы собираемся использовать в предстоящем синтезе. Это идеализированный структурный фрагмент, получающийся при разборке. Разборка (разбиение) – мысленный разрыв связи; реальная реакция протекает в обратном направлении.

Проведя ретросинтетический анализ, мы можем вернуться к его началу и тогда решать, какие реагенты соответствуют этим синтонам (рис. 19.2). **Реагент** – это реальное химическое соединение, используемое как эквивалент синтона. Затем можно написать предполагаемый синтез полностью от начала до конца. Не следует пытаться предсказать точные условия реакции: эти сведения можно почерпнуть в химической литературе либо провести несколько экспериментов.

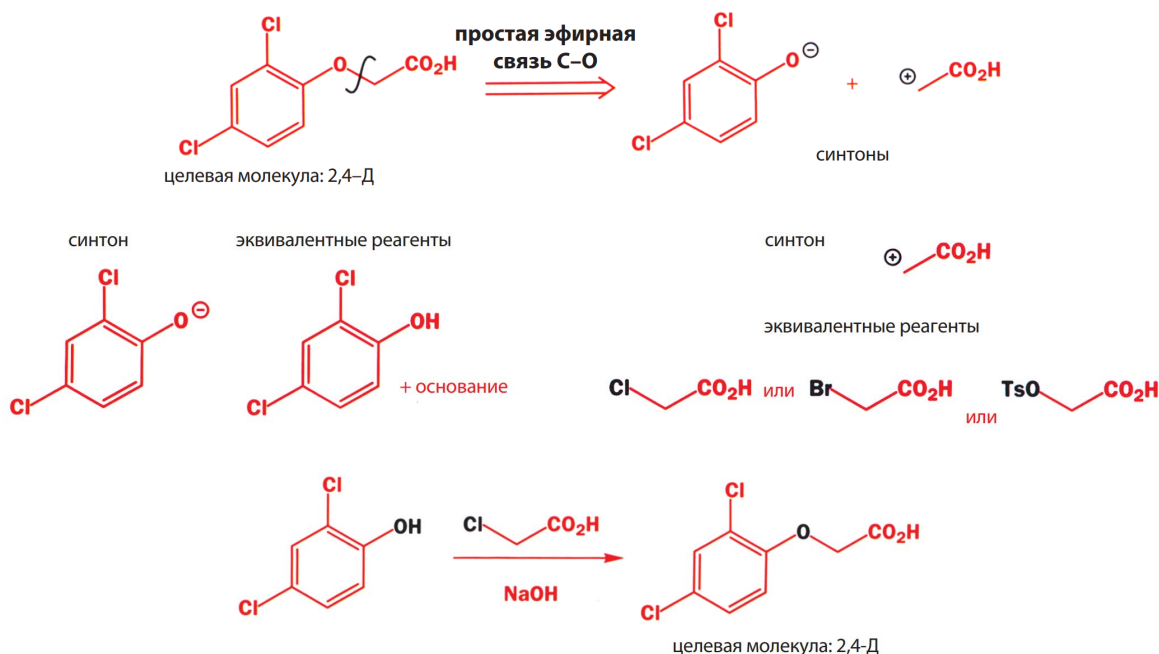


Рис. 19.2. Ретросинтетический анализ: синтоны и реагенты

Выбор разбиения

Общая цель ретросинтетического анализа состоит в том, чтобы прийти к доступным исходным соединениям и провести синтез максимально эффективно. Для этого существует несколько основных правил:

Правило 1: разбиение должно соответствовать известным, надежным реакциям.

Правило 2: для соединений, состоящих из двух частей, соединенных гетероатомом, лучшим является разбиение по соседней с гетероатомом связи. Этот принцип работает для сложных эфиров, амидов, простых эфиров, аминов, ацеталей, сульфидов и других соединений, часто получающихся в результате реакций замещения.

Рассмотрим на примере хлорбензида (рис. 19.3). Используя второе правило, мы можем предложить разбиение по соседней с атомом серы связи, а учитывая первое правило, разбиение следует провести со стороны алкильного, а не арильного фрагмента

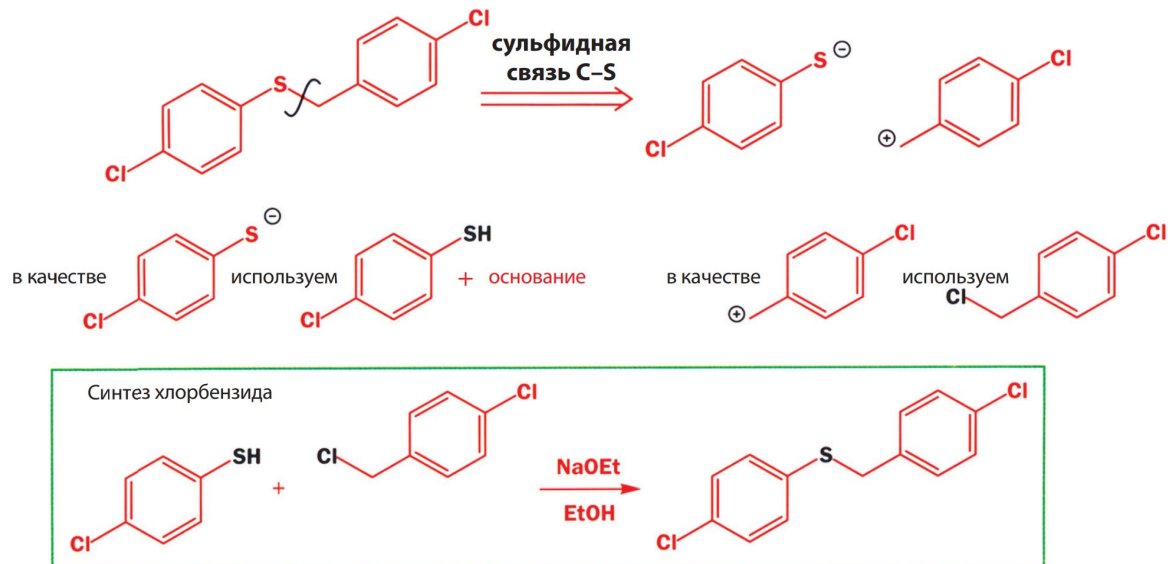


Рис. 19.3. Ретросинтетический анализ хлорбензида

Правило 3: сравните альтернативные разбиения и выберите то, при котором не возникает проблемы хемоселективности. Часто это означает первоначальное разбиение по наиболее реакционноспособной группе.

Так, можно сделать вывод, что в примере, представленном на рис. 19.4, лучше всего сначала проводить разборку по бромэтильной группе (f), а не по бензильной группе, поскольку бромэтильная группа более реакционноспособна и с большей вероятностью создаст трудности в хемоселективности.

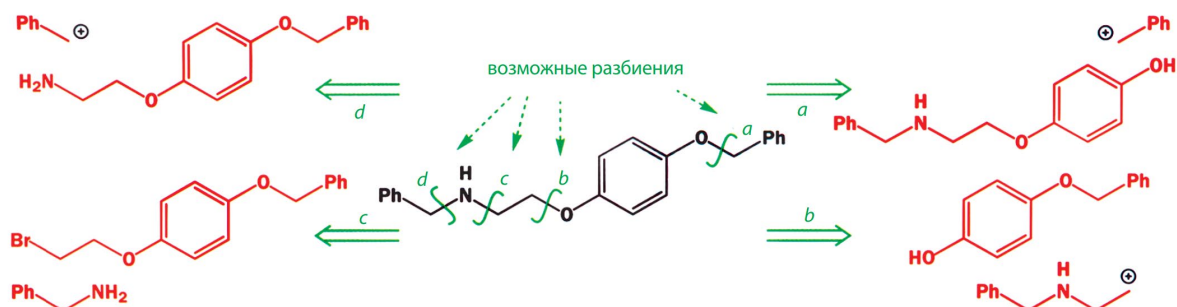
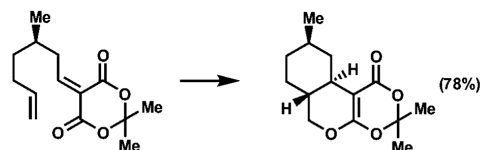
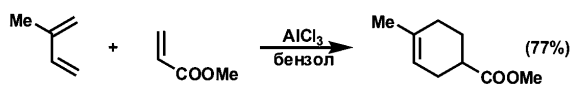


Рис. 19.4. Ретросинтетический анализ интермедиата в синтезе ICI-D7114

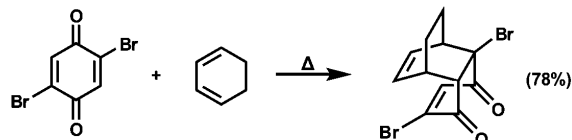
Мощные реакции. Стратегические связи

На рис. 19.5 представлены мощные реакции – набор основных реакций, которые позволяют проводить большинство существенных преобразований в молекуле.

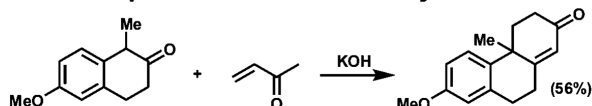
Карбоциклическая реакция Дильса-Альдера Гетеро-реакция Дильса-Альдера



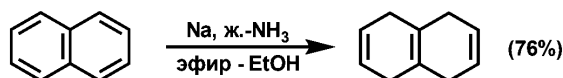
Реакция Дильса-Альдера с хинонами



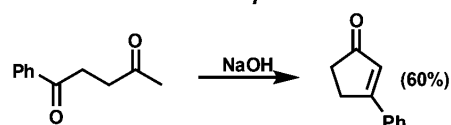
Аннелирование по Робинсону



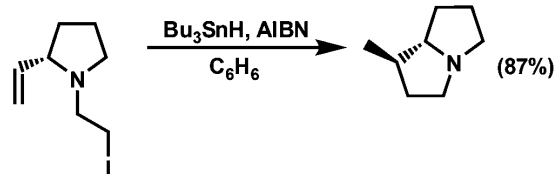
Парциальное восстановление по Берчу



Альдольная конденсация



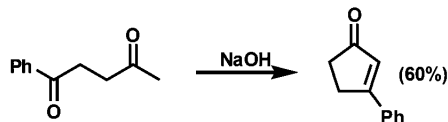
Внутримолекулярная радикальная π-циклизация



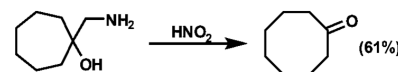
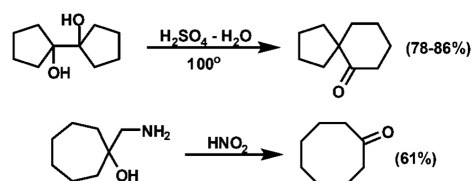
Ацилоиновая конденсация, приводящая к карбоциклам



Альдольная конденсация



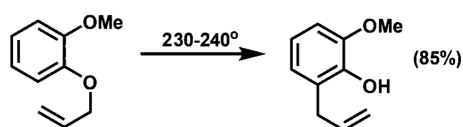
Катионные перегруппировки



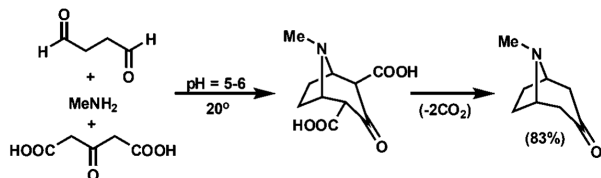
Ацилоиновая конденсация, приводящая к карбоциклам



Сигматропная перегруппировка Кляйзена



Конденсация Манниха



Олефинирование по Виттигу

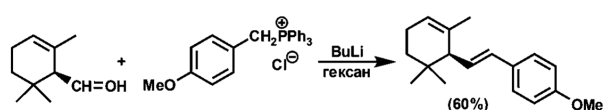


Рис. 19.5. Мощные реакции

Стратегические связи – это связи, расчленение которых в ходе ретросинтетического анализа приводит к значительному упрощению целевой молекулы (рис. 19.6).

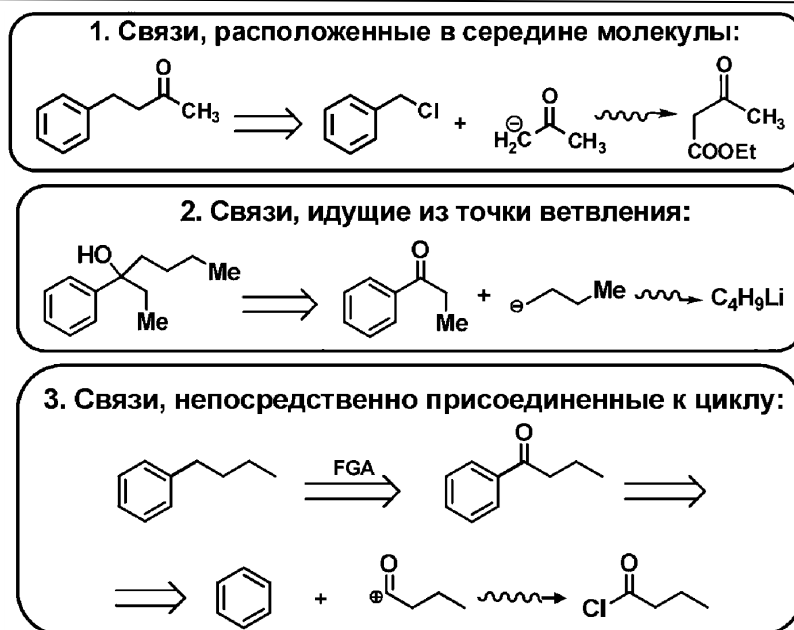


Рис. 19.6. Стратегические связи

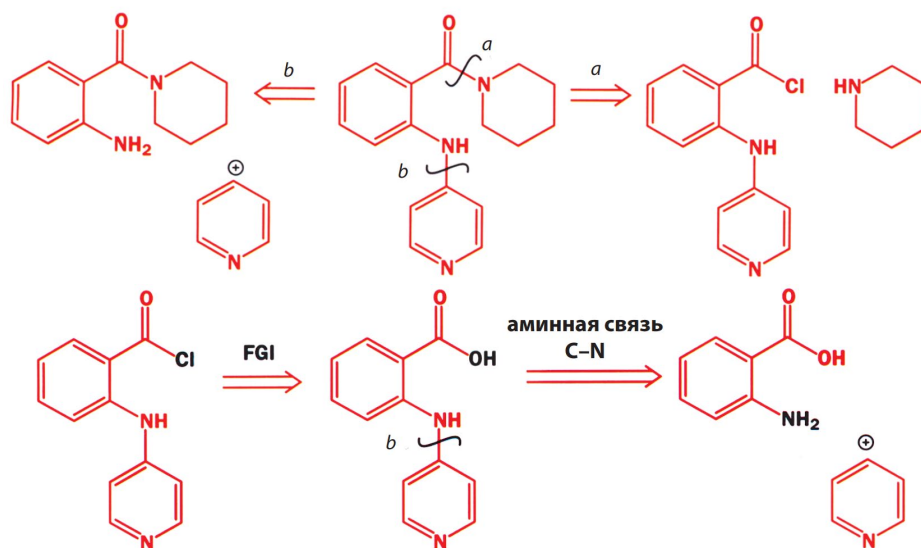
Взаимопревращения функциональных групп

Взаимопревращение функциональных групп – это ретросинтетическая трансформация, в ходе которой никакой структурный фрагмент не разрывается, то есть это не является разборкой. Взаимопревращения функциональных групп часто помогают осуществить разбиение молекулы, так как некоторые реакционноспособные функциональные группы (ацилхлоридная, алкилгалогенидная) нежелательны в соединениях, которые подвергаются разборке, поскольку они создают проблемы хемоселективности. Взаимопревращения функциональных групп используют также в том случае, если целевая молекула содержит функциональные группы, с трудом поддающиеся разборке.

Рассмотрим пример на рис. 19.7. Антигипертензивный препарат офорнин содержит амидную и аминную функциональные группы. Если мы сначала разорвём связь при вторичной аминогруппе (b), то столкнёмся с проблемой хемоселективности образования амидной связи в присутствии NH_2 -группы. В то же время разрыв (a), вероятно, создаст даже бóльшую проблему, поскольку в этом случае мы должны получать амин в присутствии ацилхлоридной группы. Однако ацилхлорид, в свою очередь, мы будем получать из карбоновой кислоты, которую можно затем легко разобрать до 2-аминобензойной (антраниловой) кислоты и 4-хлорпиридина. Ретросинтетическая трансформация ацилхлорида в карбоновую кислоту в данном случае является взаимодействием функциональных групп.

Практически любые функциональные группы можно превратить одна в другую, выбрав подходящие реагенты. Чаще всего реакции превращения функциональных групп представляют собой реакции окисления, восстановления или замещения.

Офорнин: ретросинтетический анализ



Офорнин: синтез

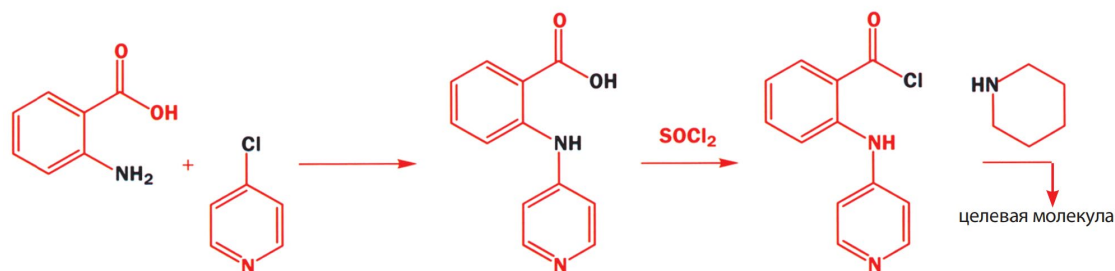


Рис. 19.7. Ретросинтетический анализ офорина

Двухгрупповое разбиение

Соединение, представленное на рис. 19.8, было необходимо для исследования механизмов перегруппировок. Мы можем осуществить его разборку по любой из связей С–О простого эфира, но путь (b) не соответствует «хорошей» реакции: трудно контролировать селективность алкилирования первичной гидроксильной группы в присутствии вторичной гидроксильной группы.

Нуклеофильная атака по менее пространственно затрудненному терминальному атому углерода эпоксида приводит к соединению необходимого типа. Это реальный путь получения целевой молекулы.

Использование эпоксида даёт возможность провести за одну стадию все разбиения, о которых мы говорили до сих пор, поскольку мы использовали одну функциональную группу для разборки другой. Другими словами, мы заметили гидроксильную группу при атоме углерода, соседнем с простой эфирной связью, по которой мы собирались провести разборку, и осуществили разбиение с одновременным участием обеих групп. Это называется двухгрупповым разбиением (разборкой). Следует всегда рассматривать возможность использования двухгрупповых разборок,

поскольку они дают возможность использовать простые исходные соединения. Подобная разборка эпоксида называется 1,2-разбиением, поскольку две функциональные группы, возникающие в результате двухгруппового разбиения, находятся в 1,2-положении.

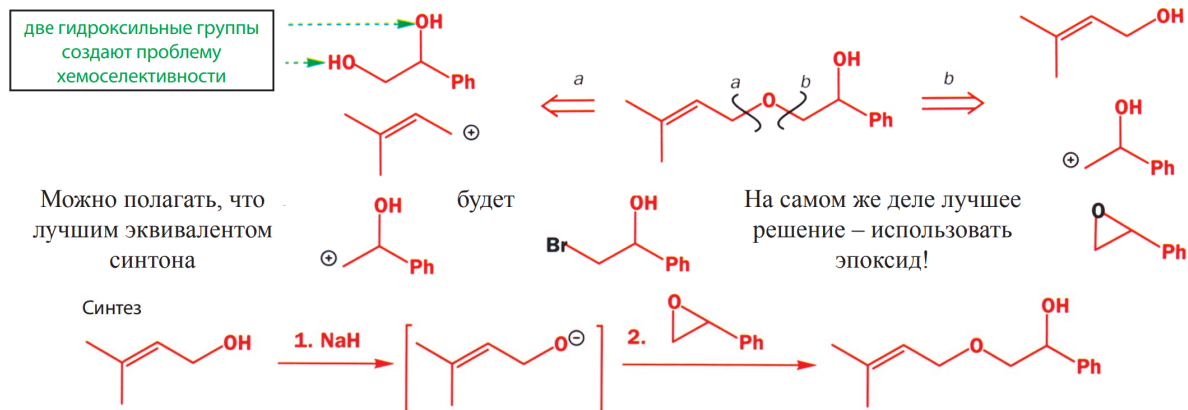


Рис. 19.8. Двухгрупповая разборка в ретросинтетическом анализе

Молекулы лекарственных препаратов часто содержат функциональные группы в 1,2-положении. Например, важный класс таких соединений составляют 1,2-аминоспирты. Фенираמידол является мышечным релаксантом. Простое двухгрупповое разбиение позволяет разобрать его на 2-аминопиридин и оксид стирола:

Фенираמידол: ретросинтетический анализ

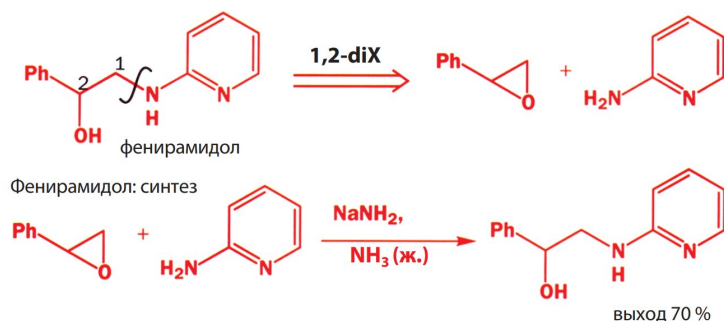


Рис. 19.9. Двухгрупповая разборка в ретросинтетическом анализе фенираמידола

Обозначение 1,2-diX над ретросинтетической стрелкой показывает, что это двухгрупповое (diX) разбиение. Мы также пронумеровали атомы углерода в исходном соединении, чтобы показать их взаимное 1,2-расположение. В таком простом примере это может показаться тривиальным. Но в целом это полезная часть процесса написания схемы ретросинтетического анализа, поскольку помогает обозначить благоприятные возможности для проведения двухгрупповых разборок.

Ретросинтез пропранолола

Лекарственное средство пропранолол – это бета-блокатор, понижающий кровяное давление. В его структуре имеются две пары функциональных групп в

1,2-положении друг к другу. Наилучшим является первоначальное разбиение по более реакционноспособной аминогруппе. Второе разбиение нельзя провести с использованием эпоксида, но разборка по простой эфирной связи приведет к 1-нафтолу и эпихлоргидрину, обычному исходному веществу для получения соединений этого типа:

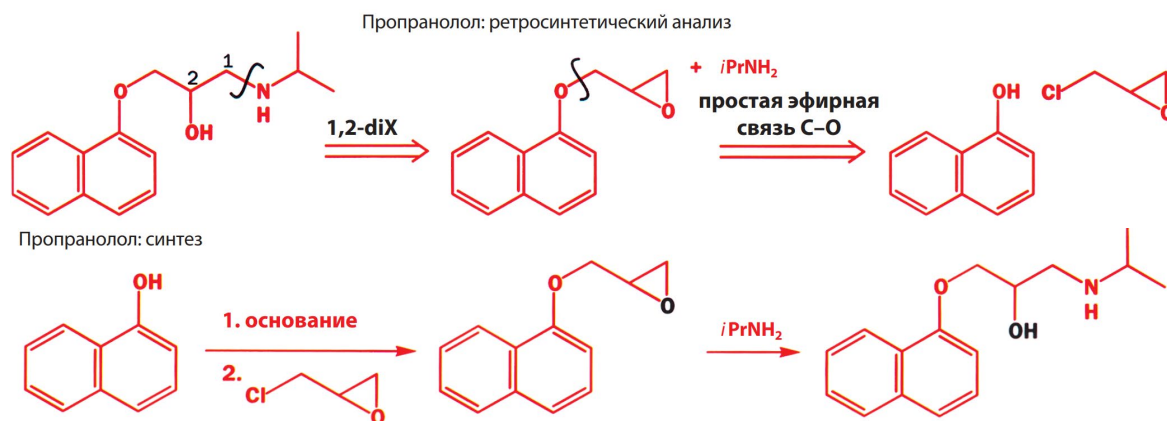
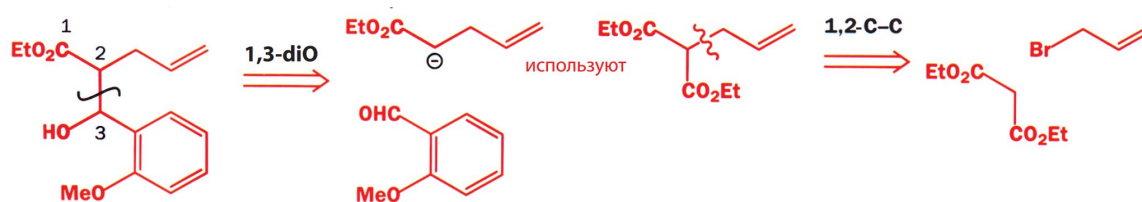


Рис. 19.10. Ретросинтетический анализ пропранолола

Ретросинтез синфлумида

Следующее соединение было необходимо, когда химики разрабатывали синтез антагониста тромбосана для ингибирования образования тромбов (рис. 19.11). Наличие в этом соединении сложноэфирной и гидроксильной групп, находящихся в 1,3-положении, свидетельствует о возможности разборки 1,3-diO-типа. Хорошим эквивалентом «енолята сложного эфира» (d2 синтона) является β -дикарбонильное соединение, поскольку оно легко может быть «разобрано» на диэтилмалонат и алкилирующий агент.

Интермедиат синтеза антагониста тромбосана: ретросинтетический анализ



Интермедиат синтеза антагониста тромбосана: синтез

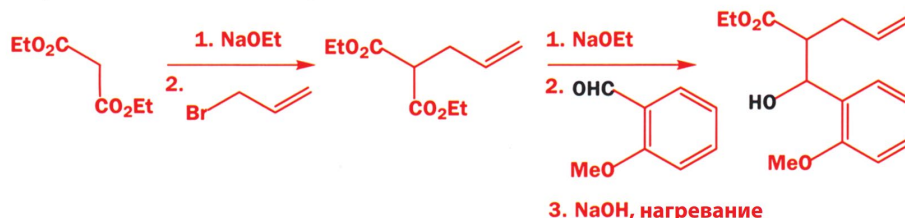


Рис. 19.11. Ретросинтез интермедиата синтеза антагониста тромбосана

Этот ненасыщенный амид, известный под названием синфлумид, является мускульным релаксантом (рис. 19.12). Расчленение по амидной группе даёт ацилхлорид, который можно получить из карбоновой кислоты превращением функциональной группы. Далее можно провести разбиение α,β -ненасыщенного карбонильного соединения (замаскированную разборку 1,3-diO), приводящее к *m*-фторбензальдегиду.

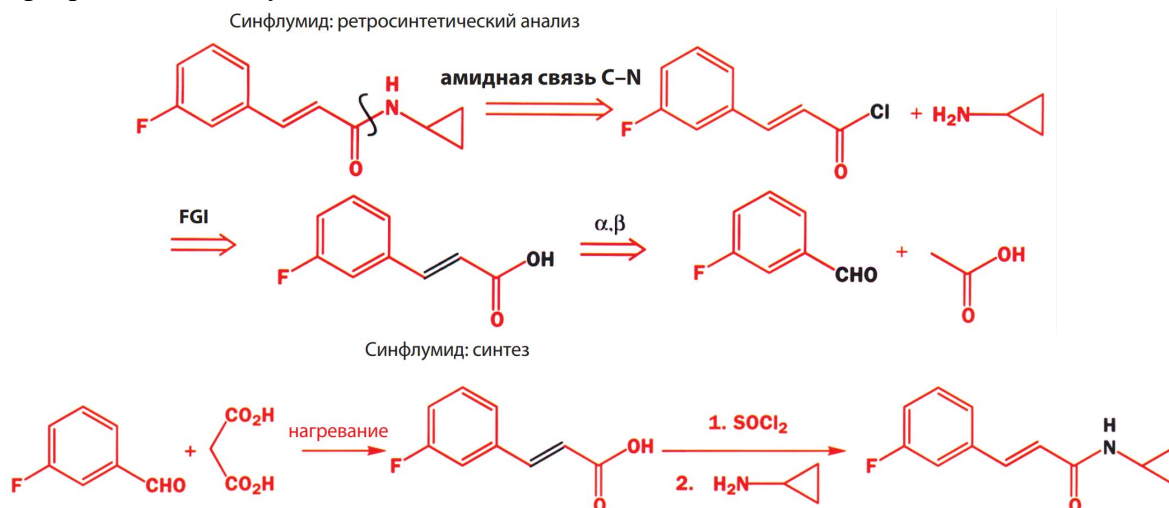


Рис. 19.12. Ретросинтетический анализ синфлумида

Здесь, как и в предыдущем примере, прямую реакцию лучше проводить с использованием производного малоновой кислоты. Но в данном случае был использован не малоновый эфир, а сама малоновая кислота.

Ретросинтез докспикомина

Анальгетик докспикомин представляет собой более сложную ретросинтетическую проблему. На первый взгляд не наблюдается очевидных разборок, в первую очередь потому, что в составе докспикомина нет карбонильной группы. Однако расщепление ацетальной группы приводит к 1,3-диолу, который может образовываться при восстановлении намного более перспективного диэфира.

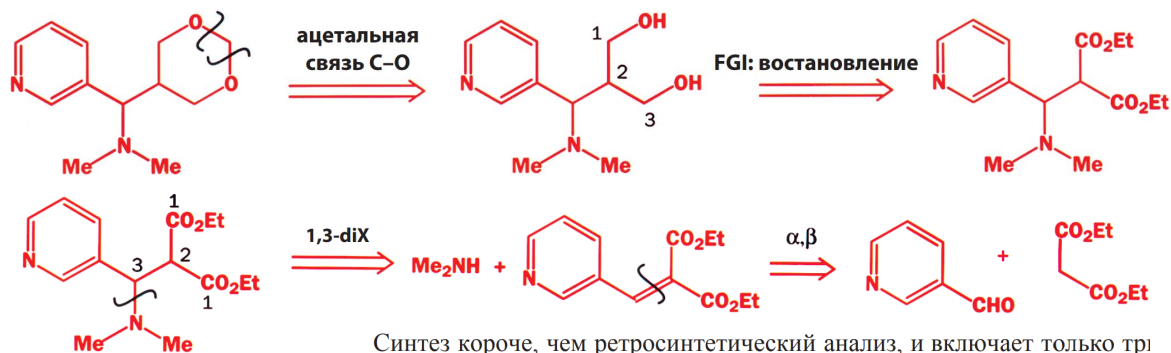


Рис. 19.13. Ретросинтетический анализ докспикомина

Диэфир имеет две группы C=O в 1,3-положении относительно друг друга и может быть легко «разобран». Однако не следует упускать из вида возможность альтернативного разбиения 3-аминокарбонильного соединения (Me₂N-группа находится во взаимном 1,3-расположении с любой из сложноэфирных групп). Это разборка 1,3-diX-типа, приводящая к ненасыщенному эфиру. Такой α,β-ненасыщенный сложный эфир разбирается очень привлекательным образом на гетероциклический альдегид и диэтилмалонат.

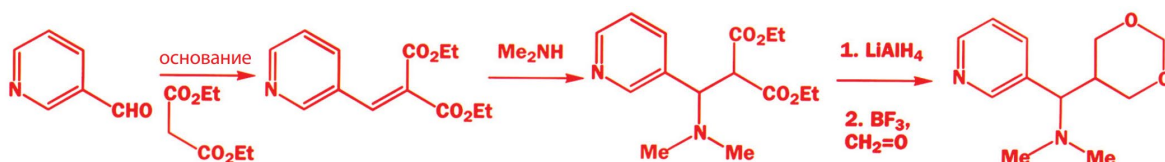


Рис. 19.14. Синтез доксигомина

Синтез (рис. 19.14) короче, чем ретросинтетический анализ (рис. 19.13), и включает только три стадии. Удачный ретросинтетический анализ, использующий двухгрупповое разбиение, может привести к более короткому пути синтеза.



ХИМИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ