

А.В. ВЕЛИКОРОДОВ

ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

УЧЕБНОЕ
ПОСОБИЕ



КНОРУС

А.В. ВЕЛИКОРОДОВ

ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Рекомендовано УМО РАЕ
по классическому университетскому и техническому образованию
в качестве **учебного пособия** для студентов
высших учебных заведений,
обучающихся по направлению подготовки 020100.62 – «Химия»

BOOK.ru

ЭЛЕКТРОННО-БИБЛИОТЕЧНАЯ СИСТЕМА

КНОРУС • МОСКВА • 2016

УДК 547
ББК 24.2
В27

Рецензенты:

Е.В. Шинкарь, проф. кафедры органической, биологической и физколлоидной химии Астраханского государственного технического университета, д-р хим. наук,
М.В. Мажитова, заведующая кафедрой химии Астраханской государственной медицинской академии, д-р биол. наук, доц.

Великородов А.В.

В27 Органический синтез : учебное пособие / А. В. Великородов. — М. : КНОРУС ; Астрахань : АГУ, ИД «Астраханский университет», 2016. — 348 с.

ISBN 978-5-4365-0267-0

DOI 10.15216/978-5-4365-0267-0

Учебное пособие предназначено для бакалавров, обучающихся по направлению 020100.62 – «Химия», дисциплина «Органическая химия». В работе обобщены и систематизированы литературные данные по основным реакциям в органическом синтезе, общим методам работы в лаборатории органической химии, методам получения органических соединений, а также их идентификации. С учетом тематики исследовательских работ, проводимых на химическом факультете АГУ, в пособие наряду с известными включены разработанные автором методики синтеза органических соединений.

Содержащийся в учебном пособии справочный материал может быть использован в курсах «Спектральные методы анализа органических соединений», «Фармацевтическая химия», в спецпрактикумах, а также при выполнении научно-исследовательских работ. Предназначено для химиков-органиков, специализирующихся в области тонкого органического синтеза, а также студентов и аспирантов.

**УДК 547
ББК 24.2**

Великородов Анатолий Валериевич

ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Сертификат соответствия № РОСС RU. АЕ51. Н 16604 от 07.07.2014.

Изд. № 9604. Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 22,0.

ООО «Издательство «КноРус».

117218, г. Москва, ул. Кедрова, д. 14, корп. 2.

Тел.: 8-495-741-46-28.

E-mail: office@knorus.ru <http://www.knorus.ru>

Издательский дом «Астраханский университет».

414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20.

Тел./факс 8-8512-54-01-89, тел. 8-8512-54-01-87.

E-mail: asupress@yandex.ru

Отпечатано в ООО «Контакт».

107150, г. Москва, проезд Подбельского 4-й, дом 3.

© Астраханский государственный университет, Издательский дом «Астраханский университет», 2016

© Великородов А.В., 2016

© ООО «Издательство «КноРус», 2016

ISBN 978-5-4365-0267-0

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. ЦЕЛИ И ПЛАНИРОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА	4
ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ РЕАКЦИИ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ	25
1.1. Реакции нуклеофильного замещения	25
1.2. Реакции ароматического электрофильного замещения.....	55
1.3. Реакции окисления.....	70
1.4. Реакции восстановления.....	83
1.5. Реакции ионного 1,2-элиминирования	97
1.6. Реакции конденсации.....	106
1.7. Реакции циклоприсоединения.....	122
1.8. Перегруппировки	138
ГЛАВА 2. ОБЩИЕ МЕТОДЫ РАБОТЫ В ЛАБОРАТОРИИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ	151
2.1. Правила техники безопасности для студентов, проходящих практикум по органической химии	151
2.2. Ведение лабораторного журнала	156
2.3. Методы выделения, очистки и идентификации продуктов реакций. Спектральные методы идентификации.....	157
ГЛАВА 3. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	241
3.1. Ацилирование	241
3.2. Галогенирование	249
3.3. Нитрование. Нитрозирование	254
3.4. Сульфирование.....	264
3.5. Диазотирование. Азосочетание.....	267
3.6. Конденсация.....	274
3.7. Окисление.....	282
3.8. Восстановление.....	288
3.9. Циклоприсоединение.....	295
Варианты теоретических синтезов	301
Тематика семинарских занятий	311
Библиографический список	312
Приложение	317

ВВЕДЕНИЕ.

ЦЕЛИ И ПЛАНИРОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Для того чтобы стать настоящим химиком, необходимо научиться понимать, чувствовать вещество. А для этого нужно самому получить и «подержать в руках» десятки и сотни разных соединений, потому что никакие теории, никакие приборы не отменяют сути химического синтеза.

Подготовка специалистов, владеющих фундаментальными знаниями по органической химии, предполагает приобретение ими разносторонних навыков и умений в проведении химического эксперимента.

В процессе практикума по органической химии студент должен овладеть специфическими приемами получения различных классов органических соединений, способами выделения их из реакционной смеси, методами очистки и идентификации с использованием как классических, так и современных физико-химических методов исследования.

Синтез сложных органических веществ занимает важное место в современной органической химии. Его целью может быть получение веществ с ценными физическими, химическими или биологическими свойствами или проверка правильности предсказаний теоретической органической химии (как, например, получение небензоидных ароматических соединений, молекул с флуктуирующей структурой и др.). Нередко органический синтез используют для доказательства строения соединений (так называемый «встречный синтез») в тех случаях, когда для этого недостаточно физических методов.

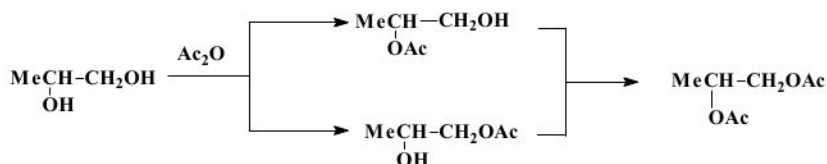
Многие свойства органических соединений могут быть предсказаны на основании одной только структурной формулы соединения, еще не существующего ни в природе, ни в лаборатории. Это стало возможным благодаря широкому внедрению в современную химию компьютерного моделирования и компьютерных экспериментов. Подобное предвидение позволяет сейчас решать задачи получения веществ с определенным комплексом свойств.

Значение синтеза, однако, не ограничивается возможностью получения новых соединений: он является мощным инструментом развития органической химии. Осуществление химических реакций, направленных на получение соединений заданной структуры, способствует наилучшему пониманию принципов образования и разрыва химической связи, роли пространственного строения и характера сте-

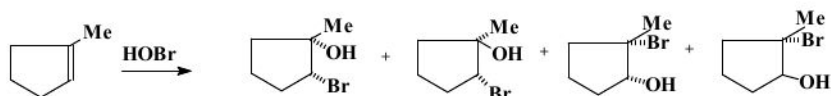
реозелектронных влияний в молекуле. По словам Р. Вудворда, «достижения в области органического синтеза, пожалуй, больше, чем успехи в какой-либо области органической химии, позволяют судить о состоянии и могуществе этой науки» [29].

Целью синтеза должно быть получение либо одного, либо преимущественно одного продукта в смеси продуктов реакции. Для этого необходимо, чтобы отдельные стадии реакции протекали селективно [6].

Предпочтительное протекание по одной из нескольких родственных, но химически различных функциональных групп субстрата, обычно называют хемоселективностью.



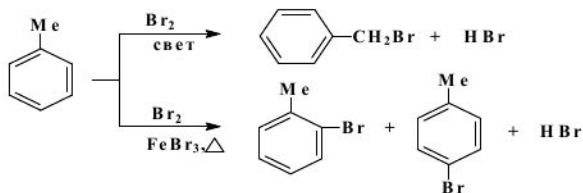
Если речь идет об избирательности по отношению к определенному положению в молекуле, принято говорить о региоселективности.

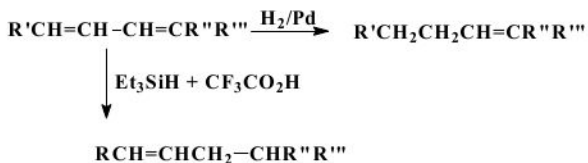


Если же имеется в виду предпочтительное образование одного из пространственных изомеров, то пользуются термином «стереоселективность». Наконец, если удастся добиться полной селективности, то такой результат характеризуют термином «специфичность» (соответственно хемо-, регио- или стерео-). Существует еще один аспект селективности, связанный с возможностью образования двух оптически активных энантиомеров (энантиоселективность).

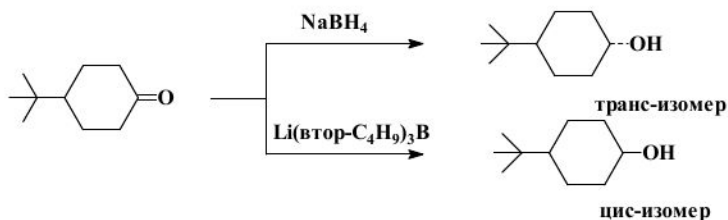
Селективность обеспечивается различными способами:

1) *выбором подходящей реакции:*

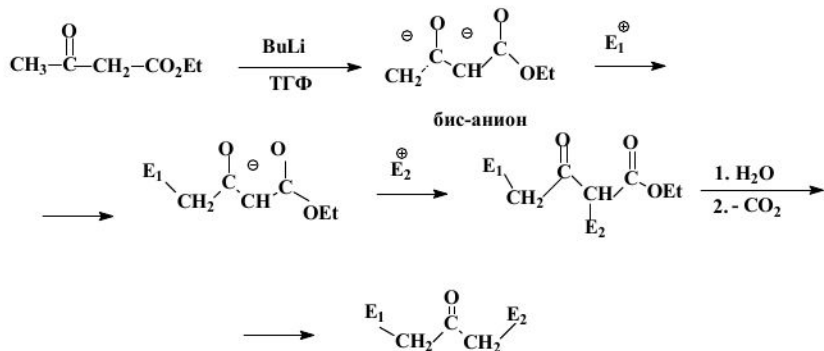




2) варьированием реагентов:



3) избирательной активацией альтернативных реакционных центров субстрата:



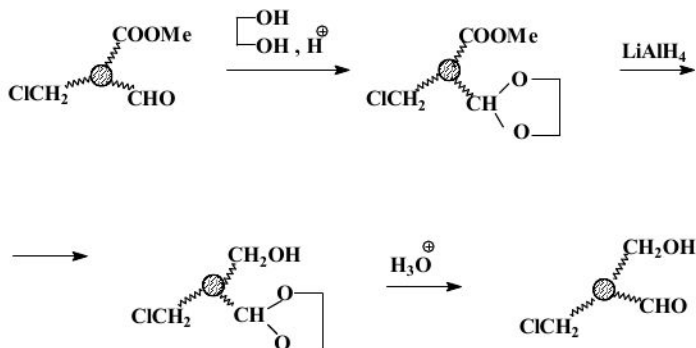
При действии на енолят ацетоуксусного эфира в апротонных средах (например, в тетрагидрофуране (ТГФ)) особо сильных оснований (например, бутиллитием (BuLi)) произойдет его вторичная ионизация с образованием *бис-аниона*. Этот реагент из-за соседства двух полных зарядов чрезвычайно богат энергией и поэтому высокореакционно-способен, а два его карбанионных центра резко отличаются по нуклеофильности, что позволяет легко проводить селективные реакции.

При введении одного эквивалента электрофила его атака практически региоспецифично направляется на более нуклеофильную быв-

шую метильную группу. Продукт реакции сохраняет второй карбанионный центр, и добавление в ту же реакционную смесь второго электрофила позволяет ввести в молекулу второй заместитель – на этот раз в CH_2 -звено ацетоуксусного эфира.

Селективность атаки электрофила на этот и другие бис-анионы определяется относительной нуклеофильностью анионных центров, которая в этих случаях обратна их относительной термодинамической стабильности, обусловленной эффективностью делокализации заряда;

4) *защитой функциональных групп* [3]:



Планирование синтеза. Прежде чем приступать к выполнению синтеза нового соединения, необходимо составить план, т.е. определить исходные вещества и последовательность реакций, приводящих к целевому соединению.

При планировании органического синтеза приходится принимать во внимание множество факторов:

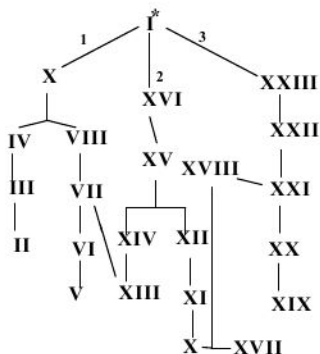
- доступность исходных веществ;
- выбор пути, дающего наибольший выход;
- выбор пути, связанного с наименьшим числом стадий;
- экономичность синтеза, стоимость реагентов, исходных веществ;
- трудоемкость синтеза, затраты времени;
- стереохимическую точность структуры;
- легкость выделения и очистки продуктов реакции;
- условия техники безопасности, токсичность продуктов;
- аналитический контроль;
- утилизацию отходов и т.д.

Хотя факторы, принимаемые во внимание при планировании органического синтеза, применяемые методы и приемы самые разнообразные, существуют и общие принципы.

Каждое соединение может быть получено из разных исходных веществ и различными путями. Эти пути могут отличаться между собой числом стадий, выходом продукта на каждой стадии, доступностью реагентов и другими характеристиками процесса. При планировании синтеза желательно учесть все возможные способы получения целевого соединения с тем, чтобы можно было выбрать тот, который является наилучшим в данных конкретных условиях [29]. В общем случае самым хорошим считается наиболее короткий путь синтеза, так как он обычно дает наибольший выход целевого продукта.

Планирование синтеза ведут обычно в двух направлениях – от исходного к целевому (синтетическое) или, наоборот, от целевого к исходному соединению (ретросинтетическое).

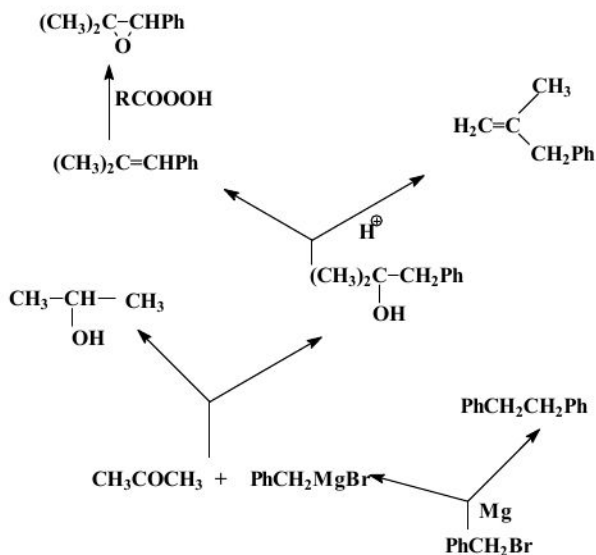
Ретросинтетическое планирование. При ретросинтетическом планировании синтеза, если не ясна его последовательность, начинают с конечного соединения, делая последовательно шаги в сторону простых исходных соединений. Каждый такой шаг является одностадийным превращением, дающим соединение, от которого этот шаг делается. При этом выявляются предшественник и реакция, с помощью которой это соединение получается. Последовательность таких одностадийных превращений, заканчивающаяся на достаточно простом и, как правило, промышленно доступном исходном соединении, и составляет ретросинтетическую схему получения желаемого. При этом обычно существует несколько возможных путей, совокупность их полезно представить в виде *дерева синтеза*.



I* – целевая структура синтеза

Существуют два способа построения «дерева синтеза»: синтетический и ретросинтетический. В первом случае «дерево синтеза» строится от исходных веществ к конечному, т.е. в том же направлении, в каком осуществляется реальный процесс.

Синтетический способ планирования можно продемонстрировать на примере синтеза 2,2-диметил-3-фенилоксирана из бромистого бензила:



Этот способ оправдан тогда, когда исходные вещества заданы или в структуре целевого соединения «химик – синтетик» сразу выделяет простые субъединицы, связанные между собой тривиальным способом, например, функциональными группами.

Более перспективным является ретросинтетический способ планирования. В этом случае оно ведется от целевой молекулы к исходным веществам в направлении, противоположном тому, в каком осуществляется реальный синтез.

Рассмотрим терминологию и некоторые практические рекомендации по ретросинтетическому планированию синтеза.

Синтоны – идеализированные структурные фрагменты молекул (катионы, анионы, радикалы, карбены), которые возникают при мысленном расчленении по тем или иным связям. Их образование формально соответствует гетеролитическому типу разрыва связи. Та-

ким синтонам могут быть подобраны синтетические эквиваленты – стабильные молекулы, поведение последних в химическом смысле эквивалентно поведению соответствующих синтонов.

Хироны – это хиральные синтоны.

Синтетический эквивалент – реальное химическое соединение, позволяющее ввести в молекулу отвечающий синтону структурный фрагмент.

Трансформации (или трансформы) – мысленные операции расчленения связей или изменения функциональной группы (ФГ) при ретросинтетическом анализе. Любая такая мысленная трансформация является, по существу, обратной по отношению к реальной реакции. Условное обозначение трансформации: => (или Tf). Трансформы должны соответствовать известным реакциям.

Наиболее часто в анализе встречаются следующие типы трансформов:

1. Расчленение D: расчленение цепи **CHD** (chain disconnection); расчленение цикла **RGD** (ring disconnection); отщепление функциональной группы **FGD** (functional group disconnection); отщепление отвления **APD** (appendage disconnection).

2. Сочленение R (reconnection): сочленение, например, цикл **RR** (ring reconnection).

3. Введение функциональной группы FGA (functional group addition).

4. Замена одной функциональной группы на другую, FGI (functional group interconversion).

5. Перегруппировка Rt (rearrangement).

Ретросинтетический анализ – умозрительный, приводящий к данному соединению процесс перехода от целевого соединения (ЦС) к исходным путем трансформаций. При осуществлении синтезов органических соединений решаются, как правило, две основные задачи – формирование углеродного остова путем удлинения, укорочения, изменения углеродной цепи и формирование функциональной группы путем ее прямого введения вместо атома водорода или модификации другой (иногда ФГ вводится временно с той или иной целью, после достижения которой решается задача удаления этой группы).

Трансформация расчленения – возникновение в результате мысленного расчленения C–C связи двух структурных фрагментов, которым можно приписать электростатический заряд, центрированный на углеродном атоме.

Трансформация функциональной группы – введение, изменение и удаление функциональной группы.

Типичные синтоны и их синтетические эквиваленты представлены в приложении (табл. 1 и 2).

Возможный алгоритм ретросинтетического подхода к планированию синтеза органических соединений:

1) изучение структуры, симметрии, особенностей углеродного остова, природы и взаимного расположения ФГ;

2) трансформация ФГ для перехода к соединению, расчленение которого является обратным по отношению к более легко осуществляемой реакции, если в этом есть необходимость;

3) выбор связей, наиболее подходящих для расчленения, расчленение и фиксация отвечающих ему синтонов, подбор синтетических эквивалентов для последних, осуществление аналогичных мысленных операций вплоть до достижения исходного соединения;

4) анализ дерева синтеза с целью выбора оптимального пути реального синтеза.

При ретросинтетическом анализе полезно иметь в виду следующие рекомендации [23]:

- необходимо помнить о том, что требования к осуществлению препаративного и промышленного синтезов часто различаются, и по этой причине тип синтеза принимается во внимание при выборе оптимального варианта;

- для уменьшения количества вариантов целесообразно мысленное расчленение на синтоны осуществлять так, чтобы возникающим синтонам можно было поставить в соответствие реальные синтетические эквиваленты, превращения которых ведут к нужному соединению;

- с целью максимального упрощения структуры синтетических эквивалентов выбор связи для расчленения осуществляется по возможности ближе к середине углеродной цепи, у наиболее замещенного атома;

- расчленение должно приводить к синтонам, эквивалентами которых являются доступные исходные соединения;

- предпочтительно такое мысленное расчленение на синтоны, которому соответствуют реальные реакции синтетических эквивалентов, дающие как можно более высокий выход;

- при многостадийном синтезе реакции с низким выходом следует стараться осуществлять на более ранних этапах.

Рассмотрим операции трансформации на конкретных примерах, принимая во внимание следующие замечания.

1. Вначале следует провести расчленение связей, которые легко создаются. При этом лучше всего удалить лабильные группы, для того чтобы в синтезе ввести их в последнюю очередь.

2. В том случае, когда в целевой структуре присутствует трудноудаляемая (а следовательно, и трудновводимая) группа, может быть, ее и не следует удалять. В таком случае лучше попытаться найти доступное исходное соединение, которое уже содержит нужную группировку.

При анализе как можно раньше следует удалить группы, затрудняющие введение других (например, группу NO_2 в ароматических соединениях).

3. Трансформ должен удалять как можно больше функциональных групп и, если возможно, стереоцентров.

4. Расчленение молекулы следует проводить «малыми укусами» (small bites) на большие осколки. Иными словами, *надо добиваться максимального упрощения структуры, разрывая минимальное число связей*. Этот принцип является достаточно общим для ретросинтетического анализа. Предпочтение следует отдавать расчленению по стратегическим связям.

5. Если необходимый трансформ осложняется наличием некоей подструктуры, используйте вспомогательный трансформ, удаляющий эту подструктуру.

6. Существует лишь небольшое число реакций, в которых одновременно образуются две или более связей (например, реакция Дильса – Альдера ([4+2]-циклоприсоединение), реакции [2+1]-, [2+2]- и [3+2]-циклоприсоединения). Поэтому предпочтение следует отдавать таким трансформам, которые соответствуют *тандемным* реакциям, в ходе которых возникающая связь сближает определенные части молекулы, задействованные в последующих превращениях.

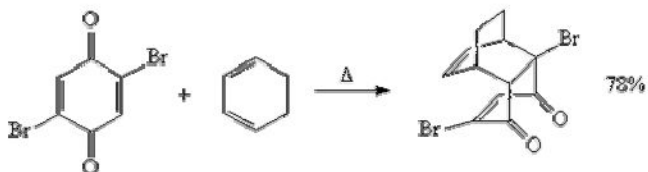
7. Следует отдавать предпочтение тем трансформам, которые соответствуют «мощным реакциям», например, реакции Дильса – Альдера, альдольной конденсации и др.

Приведем примеры мощных реакций.

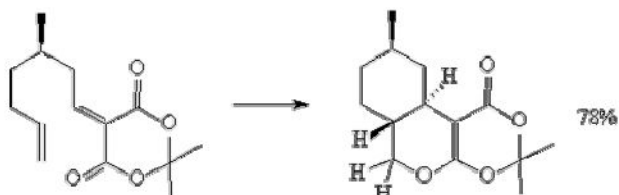
- Карбоциклическая реакция Дильса – Альдера:



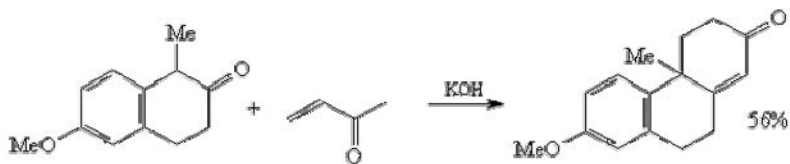
- Реакция Дильса – Альдера с хинонами:



- Гетеро-реакция Дильса – Альдера:



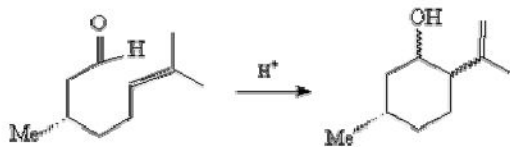
- Аннелирование по Робинсону:



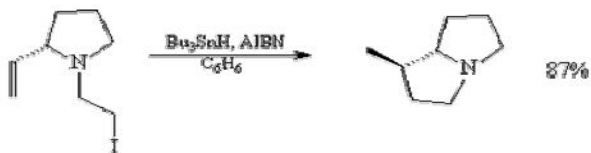
- Парциальное восстановление по Берчу:



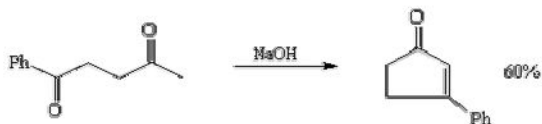
- Катионная α -циклизация:



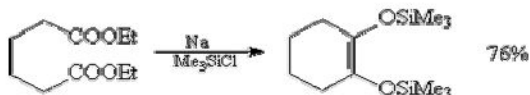
- Внутримолекулярная радикальная π-циклизация:



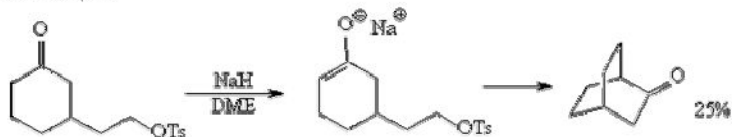
- Альдольная конденсация:



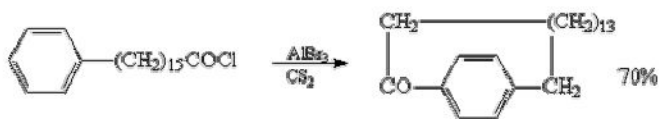
- Ацилоиновая конденсация, приводящая к карбоциклам:



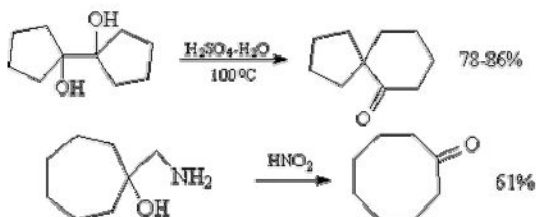
- Внутримолекулярное нуклеофильное замещение, приводящее к циклизации:



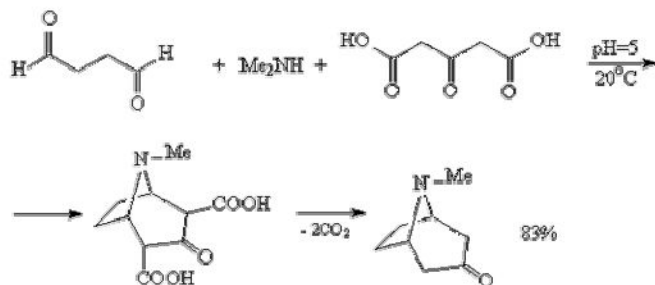
- Внутримолекулярное ацилирование по Фриделю-Крафтсу:



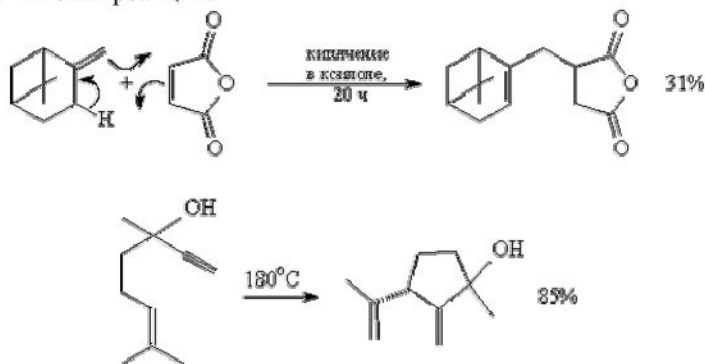
- Катионные перегруппировки:



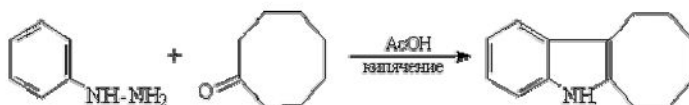
- Конденсация Манниха:



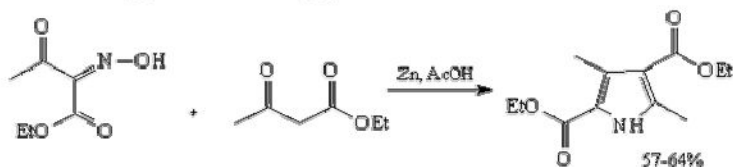
- Еновая реакция:



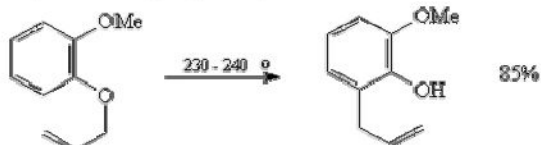
- Синтез индолов по Фишеру:



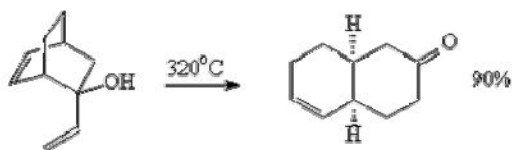
- Синтез пирролов по Кнорру:



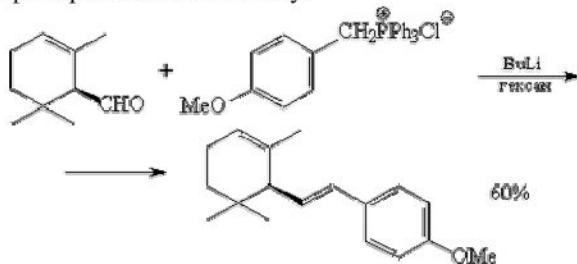
- Сигматропная перегруппировка Кляйзена:



- Сигматропная окси-перегруппировка Коупа:



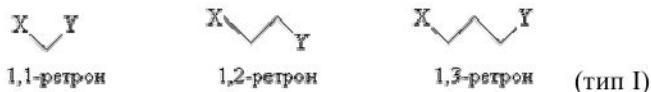
- Олефинирование по Виттигу:

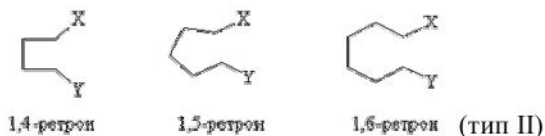


8. Предпочитаемы расщепления ответвлений, которые находятся рядом с такими функциональными группами, как С=О и ОН. В этом случае большую помощь может оказать анализ естественной полярности связей, что быстро приводит к нужным синтонам.

9. Необходимо рассмотреть *все пары* функциональных групп в молекуле, чтобы найти трансформы для наиболее продуктивных расщеплений.

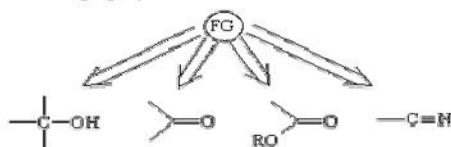
Последнее положение (9) вызвано тем, что наиболее продуктивные расщепления получаются на базе *ретронов*, включающих две функциональные группы. Примем следующие обозначения ретронов (X и Y – функциональные группы):



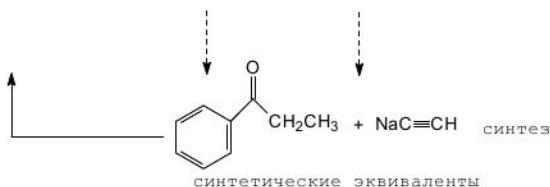
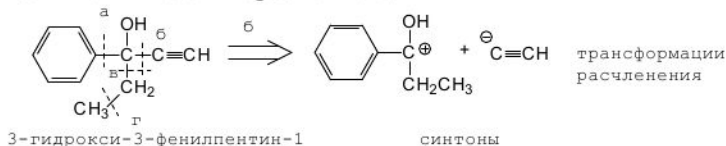


Для ретронов типа (I) расчленение сводится, как правило, к отщеплению группы X (обычно в виде анионного синтона). При этом отщепляющейся группой X может быть и углеводородный (алкильный, арильный) фрагмент. Ретроны типа (II) предполагают расчленение какой-либо из C–C связей, входящей в их состав, либо, наоборот, сочленение (1,6-ретрон). Ретроны, в которых группы X и Y разделены более чем шестью атомами углерода, так или иначе можно свести к ретронам I или II типа.

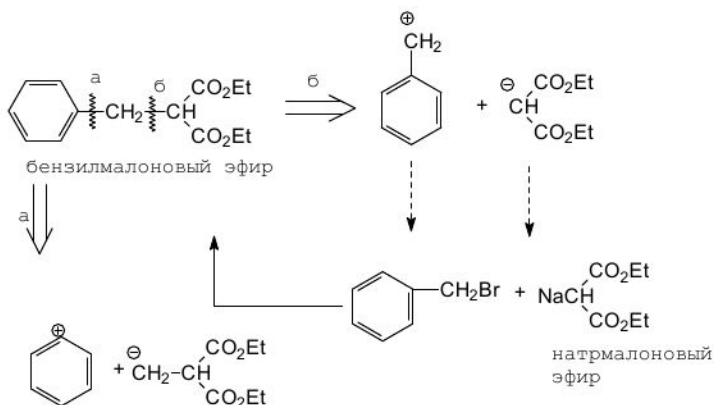
В плане синтеза наиболее продуктивны для создания новых C–C связей соединения с кислородными, а также нитрильной функциями. Поэтому весьма полезной тактикой анализа является превращение функциональных групп (FG) по возможности в нитрильную, карбонильную или сложноэфирную:



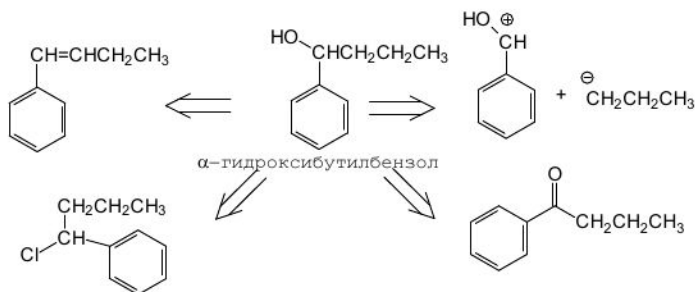
Расчленение 3-гидрокси-3-фенил-1-пентина наиболее целесообразно осуществлять по связям C–C, примыкающим к третичному атому углерода. Из четырех возможных расчленений *a*, *b*, *v*, *г* предпочтителен путь *b* (см. схему ниже), дающий наиболее стабильный, а потому наиболее реально существующий в составе соли и доступный синтетический эквивалент карбокатиона.



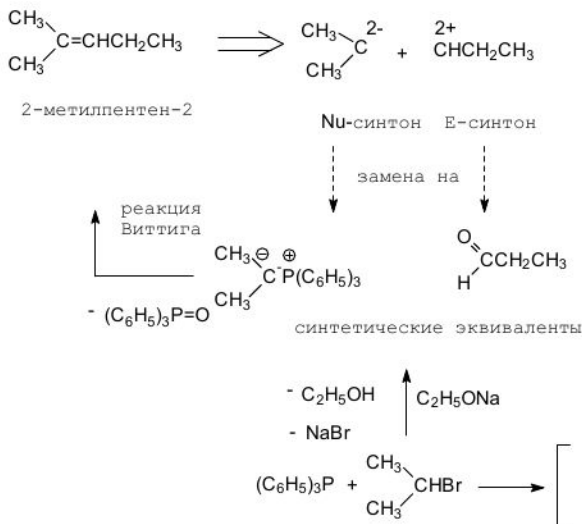
Расчленение бензилмалонового эфира наиболее целесообразно по пути *б*, так как алкилирование натрмалонового эфира бензилбромидом идет легко и с высоким выходом, без побочных реакций:



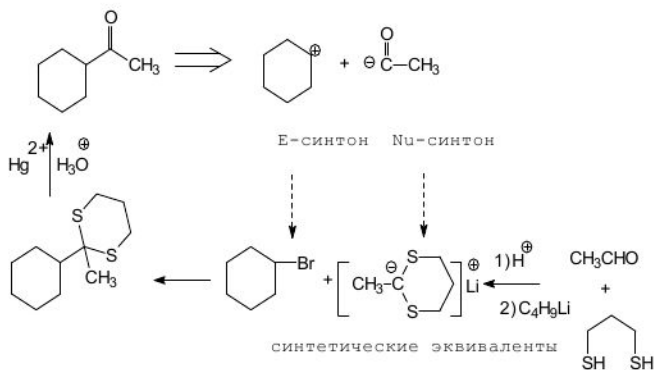
Целевая ФГ может быть получена как расчленением связи С–С, так и изменением функциональной группы (как в случае α -гидроксибутилбензола):



Расчленение по связи С=C приводит к реакции Виттига, которая широко используется в синтезе алкенов. В ходе этой реакции трифенилфосфин взаимодействует с алкилбромидом, образуя трифенилфосфоний бромид, который действием основания (литийалкилы, амид натрия, алкоголяты натрия, лития, Na_2CO_3) превращают в алкилфосфин, являющийся синтетическим эквивалентом соответствующего синтона при мысленном расчленении связи С=C.

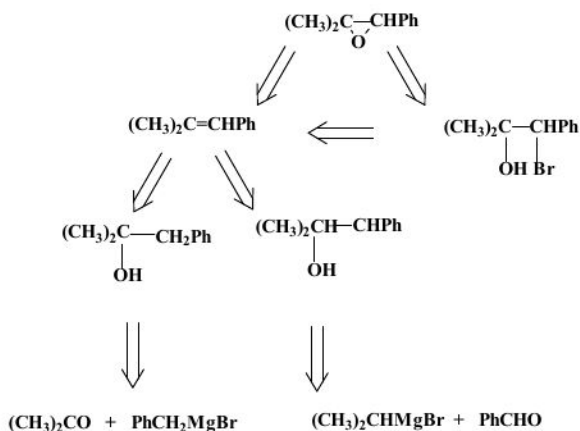


Применение алкилидендитиоацеталей позволяет осуществить синтез альдегидов и кетонов с использованием синтона с отрицательным зарядом карбонильного углерода (обычно у него положительный заряд):



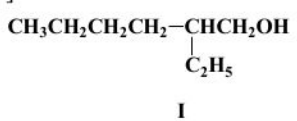
Примером ретросинтетического построения плана синтеза является схема получения 2,2-диметил-3-фенилоксирана [5].

При таком планировании синтеза исследователь не связан исходными веществами и имеет практически не ограниченные возможности создания новых, нетривиальных путей синтеза.

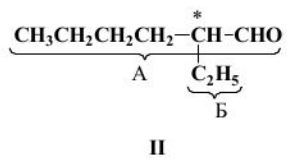


Таким образом, ретро-решение заключается в том, что молекула синтезируемого вещества (чаще всего углеродный скелет) мысленно расщеляется на фрагменты. Каждому фрагменту должно соответствовать определенное соединение либо комбинация реакций, позволяющих осуществить его синтез. Задача заключается в том, чтобы найти нужную последовательность в объединении фрагментов в конечную молекулу. Решений может быть несколько. В таком случае проводится анализ и выбирается то, которое обеспечивает максимальный выход конечного продукта.

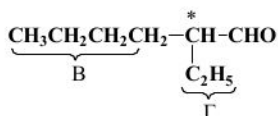
Допустим, что целевой структурой синтеза является 2-этил-1-гексанол (I), который должен быть синтезирован кротоновой конденсацией альдегидов, причем последние должны быть получены оксосинтезом из пропена [5].



Можно допустить, что гидроксильная группа в целевой структуре синтеза (I) получена в результате восстановления альдегидной группы. В таком случае речь идет о синтезе следующего соединения II:



В общем случае в реакцию кротоновой конденсации вступают две молекулы альдегида (разные или одинаковые), причем карбонильная группа одной молекулы (карбонильная компонента) конденсируется с α -метиленовой группой другой молекулы (метиленовая компонента). Логично предположить, что карбонильная группа в соединении II входила в состав метиленовой компоненты, имеющей α -углеродный атом, отмеченный в структуре звездочкой. В таком случае можно наметить два пути синтеза (II). Первый путь – из фрагментов (А) и (Б), второй – из фрагментов (В) и (Г).

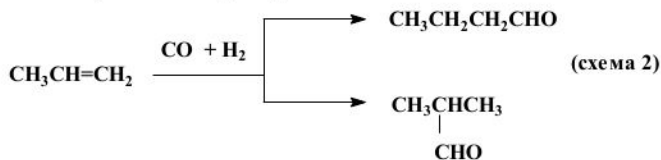


Такое расчленение молекулы на фрагменты отвечает требованию, согласно которому C^*H -группа должна быть связана с карбонильной группой.

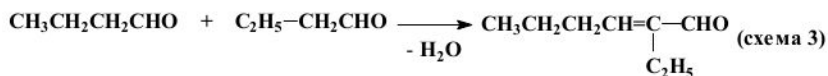
Рассмотрим первый путь. Можно предположить, что восьмиуглеродный скелет соединения (II) может быть получен в результате конденсации двух молекул альдегида. Тогда такими альдегидами должны быть гексаналь и этаналь:



Исходным продуктом синтеза является пропен, из которого оксосинтезом должны быть получены исходные альдегиды. Из пропена можно синтезировать альдегиды:



Таким образом, ни гексаналь, ни этаналь, необходимые для синтеза по схеме 1, из пропена получены быть не могут и этот путь синтеза не удовлетворяет условиям задачи. Обратимся вновь к альдегиду (II). Учитывая, что из пропена оксосинтезом получается альдегид с четырьмя атомами углерода, второй путь синтеза соединения (II) из фрагментов «В» и «Г» является наиболее предпочтительным. Осуществляя синтез по этому пути, мы должны взять в качестве исходного вещества бутаналь.

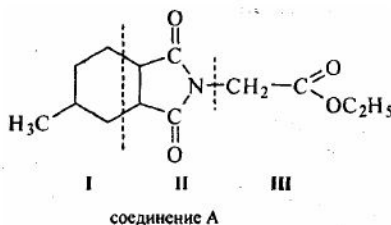


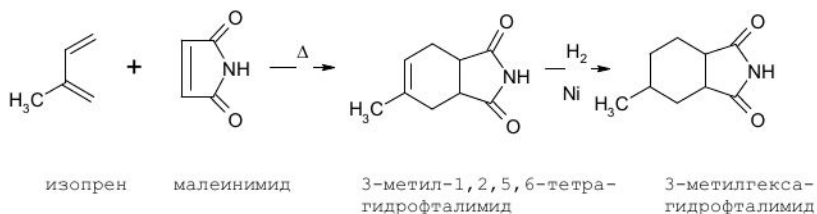
Гидрирование по двойной связи и по карбонильной группе приведет к целевой структуре (I).

Анализ синтеза с учетом тех или иных характеристик позволяет выбрать оптимальный. Пример синтеза изопропилизобутирата иллюстрирует такой подход.

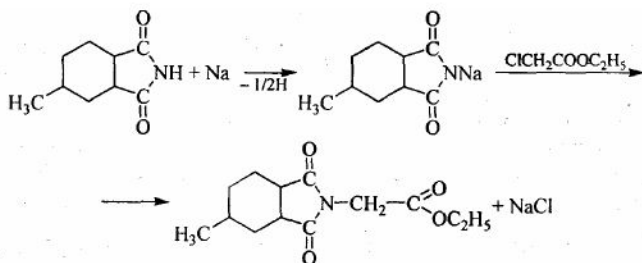
Сложный эфир (изопропилизобутират) можно получить с помощью реакций этерификации, переэтерификации, алкоголиза галогенангидридов или ангидридов карбоновых кислот и т.д. На *синтетическом дереве* представлены только три варианта. Ключевым продуктом во всех случаях является изомаляновая кислота, которая, в свою очередь, может быть получена гидролизом нитрила, синтезом через реактив Гриньяра (алкилмагнийгалогенид), окислением альдегида. Соответственно, исходными продуктами являются пропилен, изопропиловый и изобутиловый спирты. Другие варианты синтеза для упрощения синтетического дерева не рассматриваются, хотя они, естественно, существуют.

Ассоциативный анализ близок к ретросинтетическому и основан на установлении связи между строением и реакциями. В этом случае молекула фрагментируется на более простые соединения, из которых через промежуточные стадии получают целевой продукт. Следующий пример иллюстрирует такой подход. Согласно ретросинтетическому анализу общая схема синтеза соединения А изначально не совсем ясна, и оно может быть получено по сложной схеме из алкилбензолов. Однако, поскольку реакция Дильса – Альдера ассоциируется со свойствами изопрена, это позволяет быстро достичь результата, логично разделив соединение А на три ключевых фрагмента – I, II, III. Фрагмент I и II соединяются реакцией Дильса-Альдера, II и III – реакцией нуклеофильного замещения:





Для реализации реакции S_N2 типа имид превращают в натриевую соль, которая далее легко взаимодействует с этилхлорацетатом, давая соединение А:



Синтетическое планирование синтеза осуществляют в том случае, когда исходное и целевое соединения определены теми или иными обстоятельствами, а также ясна последовательность реакций, которая приводит в итоге к ЦС.

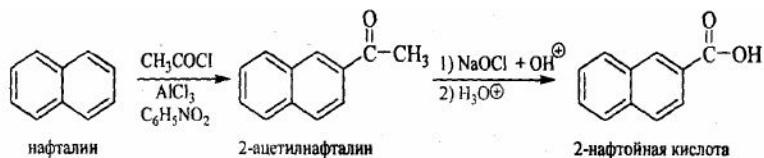
В химической практике довольно часто возникает стандартная ситуация, когда нет необходимого исходного вещества, но известен способ получения близкого по строению аналога.

Синтезы с использованием малонового и ацетоуксусного эфиров иллюстрируют такой подход к планированию синтеза.

Удлинение углеродной цепи обычно планируется путем «мысленной фрагментации» конечного продукта, причем принимается во внимание как необходимость создания функциональных групп, так и удобные методы образования новой С–С связи. Особо ценными являются такие реакции, в результате которых решаются обе основные задачи синтеза: формирование углеродного остова и осуществление функционализации. Реакции, на которых основаны наиболее часто используемые методы удлинения углеродной цепи, приведены в приложении (табл. 3).

Часто бывает необходимо осуществить трансформацию обратного типа – *уменьшение длины углеродной цепи* или размера цикла, по-

скольку в некоторых случаях целесообразно сначала синтезировать соединение с более длинной, чем необходимо, углеродной цепью, а затем укоротить ее. Например, 2-нафтойную кислоту удобно получать ацетилированием нафталина с последующим окислением 2-ацетилнафталина:



Типичным примером является и синтез фенола кумольным методом. Некоторые методы уменьшения длины углеродной цепи представлены в таблице 4 приложения.

Если числа углеродных атомов в исходном и конечном соединениях совпадают, то возможны две ситуации – углеродные остовы могут быть идентичны либо неидентичны. В первом случае задача органического синтеза сводится к формированию соответствующих функциональных групп, с соблюдением требуемых условий реакции и т.д. Во втором случае для трансформации остова без изменения числа атомов углерода, если это возможно, применяют реакции изомеризации, перегруппировки.

Защитные группы. Зачастую для осуществления реакции необходимо предварительно модифицировать функциональную группу таким образом, чтобы модифицированная ФГ, в отличие от исходной, не претерпевала превращений в условиях реакции, но после ее осуществления могла быть достаточно легко превращена в исходную. Такая временная модификация называется *защитой*. Если она осуществляется путем введения в молекулу дополнительного структурного фрагмента, то его называют *защитной группой* [56, 23]. Необходимыми качествами защитных групп являются легкость их введения и удаления (когда в них отпадает необходимость), устойчивость в применяемой реакции.

Некоторые из часто используемых защитных групп приведены в таблице 5 приложения.

ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ РЕАКЦИИ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

1.1. Реакции нуклеофильного замещения

При нуклеофильном замещении атакующий реагент (нуклеофил) отдает субстрату свою электронную пару, с помощью которой образуется новая связь, а уходящая группа (нуклеофуг) отщепляется со своей электронной парой:

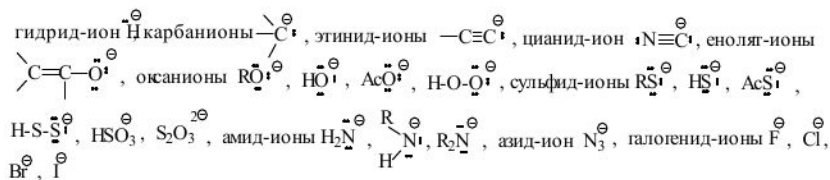


Анионоидный отрыв D_N чаще всего вызывается именно атакой нуклеофила, однако он может быть первой стадией реакции.

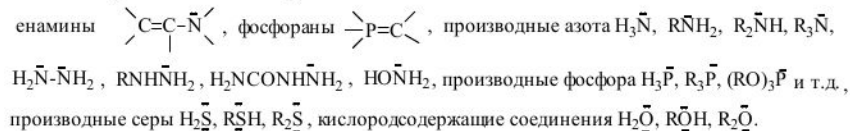
К нуклеофильному замещению способны структуры, содержащие атомы углерода в состоянии sp^2 -гибридизации и атомы углерода в состоянии sp^3 -гибридизации. Равным образом возможен обмен заместителей при двойных связях, в ароматическом ядре и даже при тройной связи.

Основные нуклеофильные агенты

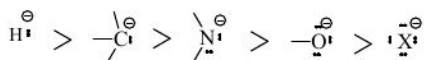
Анионы:



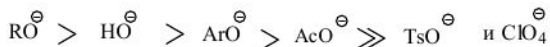
Нейтральные молекулы:



Различают основность, если атака направлена на протон, и нуклеофильность, если атака направлена на атом углерода. Эти два свойства часто изменяются синхронно, однако иногда наблюдается обратное. Основность и нуклеофильность возрастают, если уменьшается электроотрицательность иона. Особенно активным как основание и как нуклеофил является гидрид-ион. Наблюдается следующая последовательность:



Для кислородсодержащих производных основность и нуклеофильность уменьшаются, если молекула подвергается влиянию отрицательного индуктивного эффекта, и возрастают под влиянием положительного индуктивного эффекта в следующей последовательности:



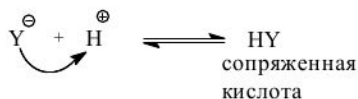
Для карбанионов основность и нуклеофильность уменьшаются, если возрастает их устойчивость:



Основность и нуклеофильность ионов значительно выше, чем у соответствующих нейтральных молекул:



Как указывалось выше, основность – средство группы к протону:



Сила кислоты определяется соотношением: $K_a = [\text{H}^+] [\text{Y}^-] / [\text{HY}]$. Нуклеофил будет более основным, чем более слабой будет сопряженная с ним кислота. Так, гидроксид-ион – более слабое основание по сравнению с этоксидным ионом ($K_a \text{ H}_2\text{O} = 10^{-16}$, $K_a \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH} = 10^{-18}$).

Нуклеофильность – способность группы Y^- реагировать с положительно заряженным атомом углерода (т.е. средство к карбкатиону).



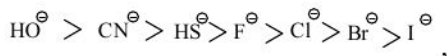
Чем выше нуклеофильность Y^- , тем больше скорость реакции. Нуклеофильность Y^- прямо пропорциональна ее основности, если сравниваются нуклеофилы с одним нуклеофильным центром:



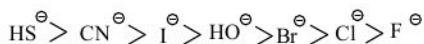
Нуклеофильность прямо пропорциональна поляризуемости аниона. По мере увеличения размеров атомов, т.е. уменьшения электроотрицательности, связь его наружных электронов с ядром ослабевает и его поляризация облегчается. Так, от фторид-иона к иодид-иону растет поляризуемость и нуклеофильность.

В S_N1 реакциях скорость реакции не зависит от природы Y^- . В апротонных растворителях (диметилформамид, диметилсульфоксид) ряд нуклеофильности совпадает с рядом основности.

В протонных растворителях для реакций S_N2 основность уменьшается в ряду:



а нуклеофильность уменьшается в ряду:

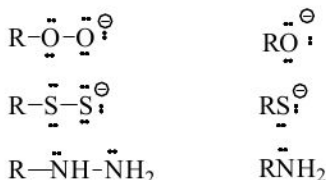


Причиной этого может быть следующее.

1. Необходимость десольватации нуклеофила до приближения к субстрату. Энергия десольватации уменьшается с увеличением размера частицы, поэтому нуклеофильность иодид-иона больше, чем у остальных галогенов, а нуклеофильность гидросульфидного аниона больше, чем у гидроксидного аниона.

2. Разница в относительной величине вкладов энергии связей и электроотрицательности нуклеофилов в основность и нуклеофильность. Так, если в несимметричном переходном состоянии $[Y \dots R \dots X]^-$ потенциал ионизации I_Y^- нуклеофила меньше, чем электронное сродство радикала X^\bullet (A_X), то большая часть формального заряда сосредоточится на X^- . В том же случае, когда нуклеофил (Y^-) характеризуется низкой электроотрицательностью, именно это обстоятельство, а не энергия связи $C-Y$ будет иметь решающее значение для его нуклеофильности, поскольку типичные уходящие группы X всегда заряжены отрицательно. Этот фактор вносит определенный вклад в повышение нуклеофильности серы (HS^-) по сравнению с кислородом (HO^-) и в обратный порядок основности и нуклеофильности галогенов в протонных растворителях.

Обратный порядок изменения нуклеофильности и основности наблюдается также в тех случаях, когда в молекуле имеются взаимодействия с орбиталями сводной пары электронов соседнего атома, например:

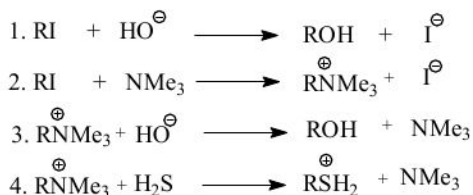


←

увеличивается нуклеофильность и мягкость реагента (альфа-эффект), а основность снижается под действием - I- эффекта

Группы, склонные к анионоидному отрыву, представляют собой отрицательно заряженные элементы. Нейтральные молекулы, такие, как третичные амины, или реже, карбанионы, также могут подвергаться анионоидному отрыву.

Как отмечалось выше, нуклеофил может быть нейтральной молекулой или отрицательно заряженной частицей. Субстрат же может быть либо нейтральным, либо положительно заряженным. Следовательно, возможны следующие типы взаимодействия:

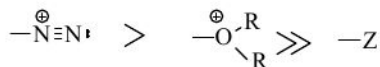


Подчеркнем, что нуклеофил во всех случаях должен иметь пару электронов, т.е. являться основанием Льюиса. Если нуклеофил – растворитель, тогда реакция называется сольволизом.

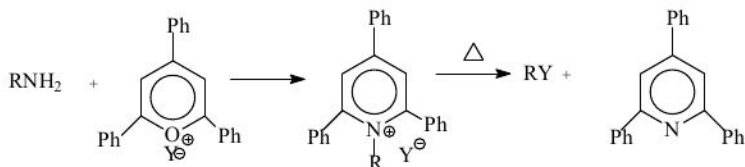
Факторы, влияющие на легкость реакции S_N

Легкость протекания реакции зависит от ряда причин. «Агрессивность» нуклеофильного агента была рассмотрена выше.

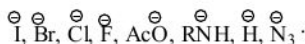
Тенденция уходящей группы к анионоидному отрыву. Тенденция к такому отрыву (т.е. нуклеофугность) увеличивается с уменьшением способности уходящей группы путем нуклеофильной атаки вновь связываться в следующей последовательности:



NH_2 , NHR и NR_2 – очень плохие уходящие группы, но нуклеофугность NH_2 можно усилить превращением первичного амина RNH_2 в дитозилат RNTs_2 . Другой путь был разработан Катрицким с сотрудниками и состоит в превращении амина в пиридиниевое соединение обработкой амина пирилеевой солью (часто 2,4,6-трифенилпирилеевой) [7]:

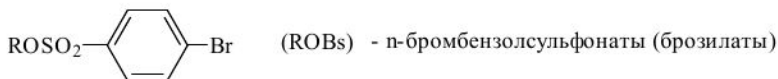
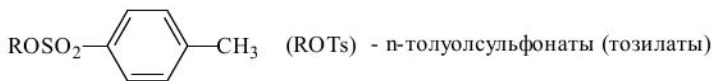


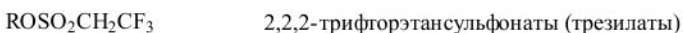
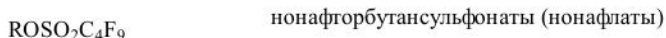
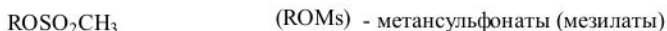
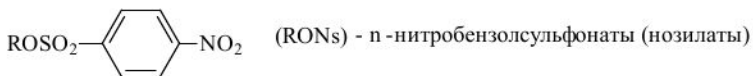
При нагревании этой соли противоион выступает в качестве нуклеофила. К числу успешно использованных в этой реакции нуклеофилов относятся:



Сложноэфирные группы (тозилаты, брозилаты, нозилаты и мезилаты) в качестве уходящих групп лучше, чем галогениды, поэтому они находят широкое применение в органическом синтезе [38].

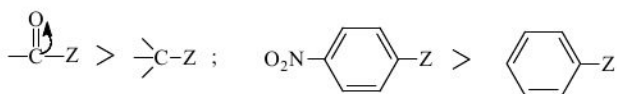
Некоторые соединения, кроме того, оказались сильными алкилирующими агентами (оксониевые ионы ROR_2^+ , алкилперхлораты ROClO_3 , фторированные соединения – трифлаты, наофлаты, трезилаты):



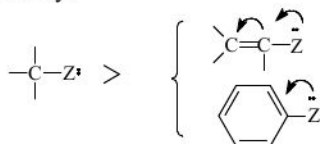


Структура участвующего атома углерода

Первичная атака происходит значительно легче, если атом углерода находится под влиянием электроотрицательных эффектов, например:



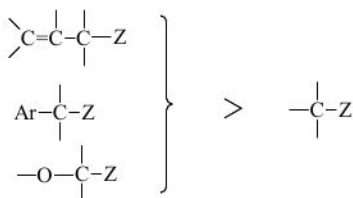
Стабилизация вследствие резонанса разрывающейся при замещении связи затрудняет атаку:



Стабилизация переходного состояния перекрыванием соседних орбиталей сильно облегчает реакцию:



Таким образом, наблюдаются следующие различия в реакционной способности:



Принцип жестких-мягких кислот-оснований (ЖМКО) в реакциях нуклеофильного замещения [20]

Для характеристики кислотно-основного взаимодействия каждой кислоты (А) и каждому основанию (В), помимо параметра, определяющего их силу (S), необходимо приписать второй параметр σ , названный Пирсоном параметром «мягкости». С их помощью константа равновесия кислотно-основной реакции $A + B \rightleftharpoons AB$ может быть выражена уравнением:

$$\lg K = S_A S_B + \sigma_A \sigma_B.$$

Те кислоты и основания, у которых параметр мягкости велик, получили название «мягких», а те, у которых он мал, – «жестких». Понятия «жесткий» и «мягкий» отражают электронные свойства атомов, являющихся реакционными центрами в кислотах и основаниях. Такие атомы жестких кислот и оснований имеют высокую электроотрицательность, малый размер, низкую поляризуемость и прочно удерживают электроны. Атомы мягких кислот и оснований имеют низкую электроотрицательность, большой размер, высокую поляризуемость, слабее удерживают электроны.

В 1963 г. Пирсоном сформулировано простое правило относительно стабильности и реакционной способности химических соединений.

Согласно принципу ЖМКО, жесткие кислоты предпочтительно связываются с жесткими основаниями, а мягкие кислоты – с мягкими. Этот принцип был выдвинут на феноменологической основе как очень общий, но не точный закон.

Позднее в качестве количественной меры предложен параметр, названный абсолютной жесткостью η , которая равна полуразности потенциала ионизации (I) и сродства к электрону (A):

$$\eta = I - A / 2.$$

Поскольку в терминах теории молекулярных орбиталей потенциал ионизации и сродство к электрону представляют собой энергии граничных орбиталей ($I = -\epsilon_{ВЗМО}$ и $A = -\epsilon_{НСМО}$), то $\eta = \epsilon_{НСМО} - \epsilon_{ВЗМО} / 2$.

Если сравнивать феноменологическую (качественную) классификацию с отнесением, диктуемым абсолютной жесткостью η , то при общем соответствии можно заметить ряд противоречий. Так, «мягкая» кислота Hg^{2+} и «промежуточные» кислоты Fe^{2+} , Cu^{2+} имеют намного большую η , чем «жесткие» кислоты $AlCl_3$ и SO_3 . Принцип ЖМКО не является строгой количественной теорией, но именно бла-

годаря своему феноменологическому характеру и широте охвата он позволяет ориентироваться в самых разнообразных химических взаимодействиях.

В свете принципа ЖМКО понятно несовпадение характеристик кислотности-основности и электрофильности-нуклеофильности, так как первая отражает сродство к жесткой кислоте (H^+) и жесткому основанию (HO^-), а вторая – к значительно более мягким кислотам и основаниям, имеющим в качестве реакционного центра атом углерода.

Жесткие основания (доноры) имеют низколежащую высшую занятую молекулярную орбиталь (ВЗМО), а жесткие кислоты (акцепторы) – высоколежащую низшую свободную молекулярную орбиталь (НСМО). В результате между уровнями энергий граничных орбиталей жесткого основания и жесткой кислоты существует большой разрыв, и это взаимодействие является зарядно-контролируемым.



Мягкие основания имеют высоколежащую ВЗМО, а мягкие кислоты – низколежащую НСМО, вследствие чего уровни энергий оказываются почти вырожденными. Взаимодействие типа мягкий – мягкий является орбитально-контролируемым.



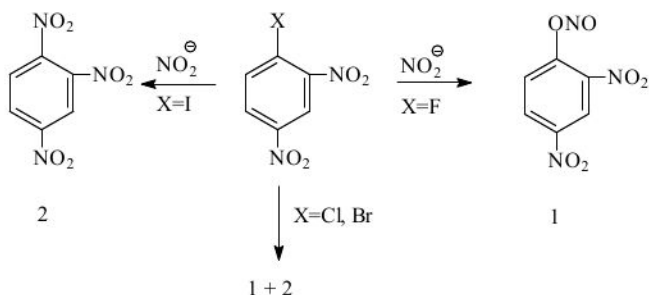
«Жесткостью» или «мягкостью» реагента определяется, склонен ли он реагировать преимущественно по зарядно-контролируемому или орбитально-контролируемому пути. Энергетически выгодны только взаимодействия между донором и акцептором, стремящимися реагировать по одному и тому же пути.

Принцип ЖМКО может быть весьма полезен для предсказания и объяснения реакций нуклеофильного замещения.

На жесткость или мягкость реакционного центра существенное влияние оказывает характер связанного с ним уходящего атома или

группы. Так, при реакции 2,4-динитро-Х-бензолов с **амбидентными нуклеофилами** (т.е. нуклеофилами с несколькими нуклеофильными центрами) атом углерода связывается с более жестким реакционным центром реагента, если отщепляемый атом или группа (нуклеофуг) – жесткое основание, и с более мягким центром, если нуклеофуг – мягкое основание.

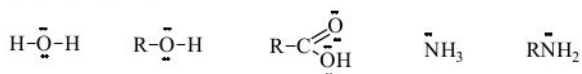
В реакции с нитрит-ионом при X=F образуется эфир **1**, при X=I образуется 1,2,4-тринитробензол **2**, а при X=Cl, Br – смесь обоих продуктов.



Роль растворителей и катализаторов

Большинство органических реакций проводится в растворе. Органические растворители классифицируются на основании их структуры и диэлектрической проницаемости на апротонные (полярные и неполярные) и протонные растворители.

Протонные растворители обладают нуклеофильными и электрофильными свойствами.

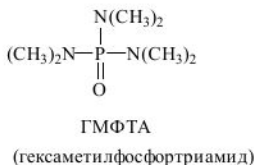
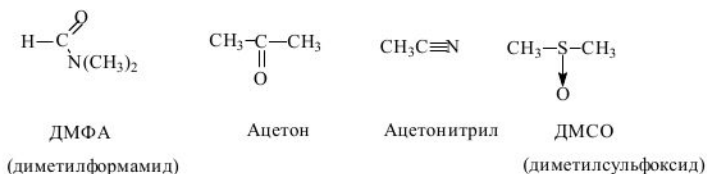


Они способны сольватировать катионы и анионы:



Апротонные растворители – растворители с нуклеофильными свойствами. неполярные апротонные растворители: гексан, бензол, хлороформ, диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран (ТГФ) и др.

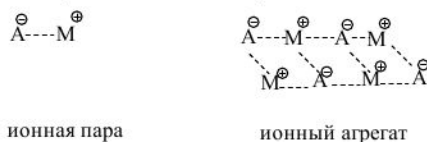
Полярные апротонные растворители:



Протонные растворители лучше сольватируют ионы меньшего размера и характеризуются развитой структурой, в основе которой лежат водородные связи. Апротонные растворители сольватируют большие ионы и имеют более рыхлую структуру.

Диэлектрическая проницаемость растворителя оказывает важное влияние на его способность содействовать разделению зарядов. Растворители, относящиеся к классу неполярных апротонных (гексан, хлороформ, ТГФ), неэффективны для стабилизации процесса разделения заряда. Подобные молекулы не содержат полярных групп и не имеют атомов водорода, способных к образованию водородных связей. Поэтому реакции, которые требуют разделения заряда в переходном состоянии, обычно протекают гораздо медленнее в растворителях этого класса, чем в протонных или высоко полярных апротонных растворителях. Обратное справедливо для реакций, в которых разделение заряда в переходном состоянии сведено на нет. В этих реакциях увеличение полярности растворителя стабилизирует реагенты по сравнению с переходным состоянием и замедляет скорость реакции.

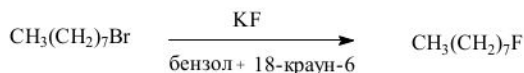
Важна полярность рассматриваемого апротонного растворителя, так как, если растворитель характеризуется низкой диэлектрической проницаемостью, то растворенное ионное соединение скорее существует в виде ионных пар или ионных агрегатов:



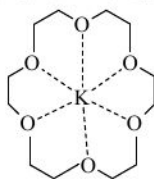
Реакционная способность в этом случае значительно понижена за счет мощных сил притяжения, проявляемых катионами. Если анион должен функционировать в качестве нуклеофила, то против этой силы притяжения должна быть проделана работа, в результате которой реакционная способность понижается.

Реализация возможности сильного увеличения нуклеофильности анионов в полярных апротонных растворителях привела к существенным усовершенствованиям некоторых типов синтетических методов, связанных с нуклеофильным замещением.

Особенно поразительные примеры специфической сольватации можно привести из области исследования «краун-эфиров» – макроциклических полиэфиров, которые обладают способностью специфически сольватировать такие катионы, как K^+ , Na^+ .

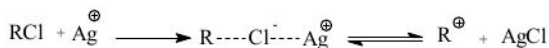


Фторид калия нерастворим в бензоле. Применение 18-краун-6 позволяет осуществить эту реакцию в неводной среде.



18-краун-6

Нуклеофильное замещение катализируется основаниями, которые дают активные нуклеофильные частицы. Соединения, обладающие электрофильными свойствами (кислоты Льюиса), способны стабилизировать анионы. Эти соединения являются катализаторами в S_N1 реакциях.

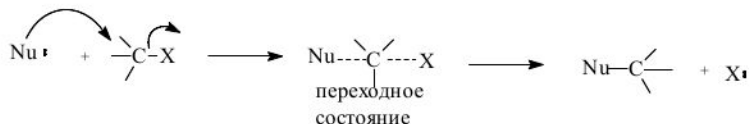


Нуклеофильное замещение при sp^3 -гибридном атоме углерода

В зависимости от природы субстрата, нуклеофила, уходящей группы и от условий реакции могут реализовываться несколько разных механизмов. Для таких реакций наиболее распространены механизмы S_N1 и S_N2 .

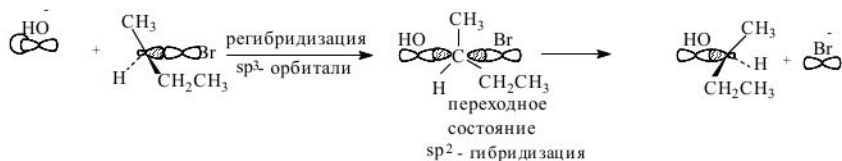
S_N2 – замещение нуклеофильное бимолекулярное. В этом механизме атака осуществляется с тыла. Нуклеофил приближается к суб-

страту со стороны противоположной уходящей группы. Это одностадийный процесс, интермедиат не образуется. Связь C–Nu образуется одновременно с разрывом связи C–X:



Энергия, необходимая для разрыва связи C–X, поставляется за счет синхронного процесса образования связи C–Nu. Максимум на кривой свободной энергии активации соответствует переходному состоянию.

Как только нуклеофил включается в соединение, группа X должна уйти, так как атом углерода не может иметь более восьми электронов на внешнем слое. В переходном состоянии исходная sp^3 -гибридизация центрального атома углерода изменяется на sp^2 -гибридизацию, с примерно перпендикулярной p -орбиталью. Одна доля этой p -орбитали перекрывается с нуклеофилом, а вторая – с уходящей группой.



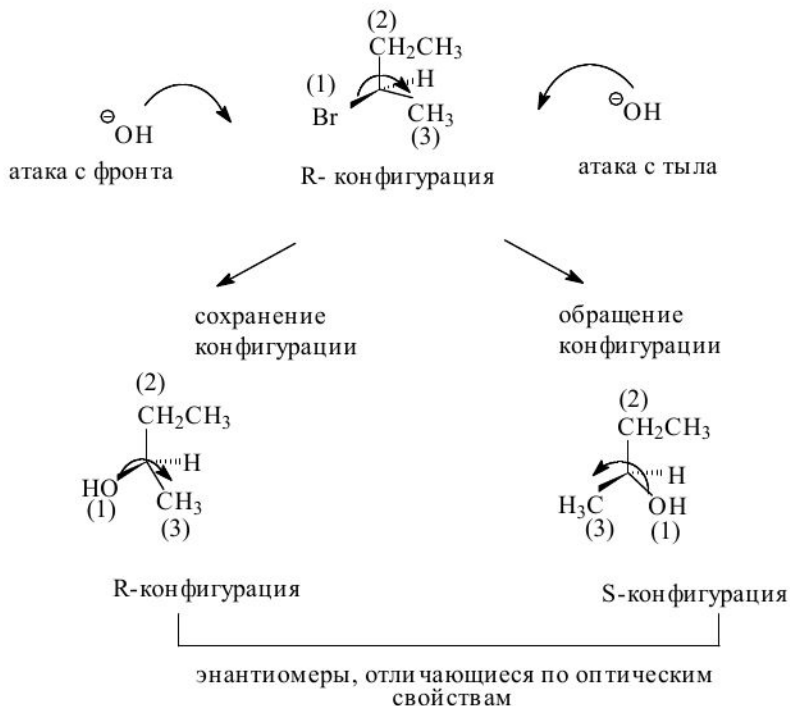
Механизм S_N2 , в котором атака происходила бы с фронта, ни разу не наблюдали. В таком случае орбитали как нуклеофила, так и уходящей группы должны перекрываться с одной и той же долей p -орбитали. При атаке с тыла происходит максимальное перекрывание орбиталей в ходе реакции. В переходном состоянии три не реагирующие группы и центральный атом углерода примерно копланарны. Они строго копланарны, если входящая и уходящая группы одинаковы.

Доказательства реализации механизма S_N2 .

1. Кинетические. Скорость реакции описывается кинетическим уравнением второго порядка, т.е. скорость реакции зависит как от концентрации субстрата, так и от концентрации нуклеофила. Это синхронный одностадийный процесс.

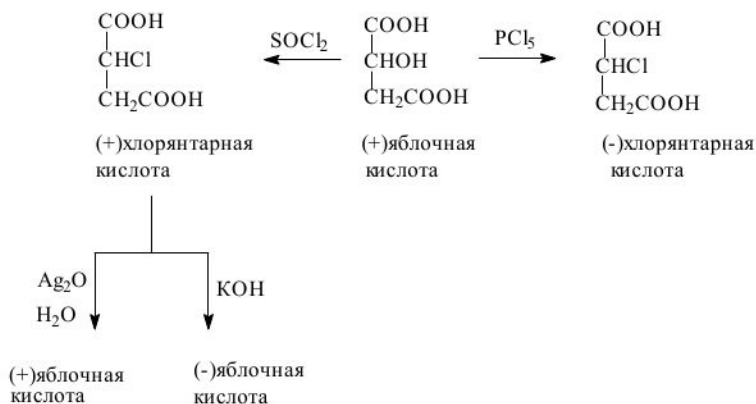
$$v = k[\text{RBr}][\text{HO}^-]$$

2. Стереохимические. Если в реакции, протекающей по S_N2 -механизму, принимает участие оптически активное соединение, например, 2-бромбутан, то стереохимическим результатом реакции должно быть обращение конфигурации, т.е. инверсия.



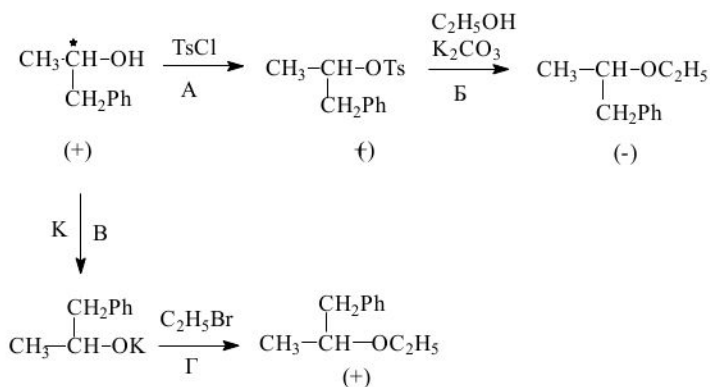
Реакция S_N2 – процесс стереоспецифический. Стереохимическим результатом такой реакции является обращение конфигурации (инверсия).

Такое обращение конфигурации называется вальденовским обращением, и было открыто задолго до того, как Ингольд и Хьюз сформулировали механизм S_N2 . Вальден провел ряд экспериментов, в которых должно происходить обращение конфигурации:



Какие-то реакции при этом должны происходить с сохранением, а какие-то – с обращением конфигурации. Знак вращения плоскости поляризации не поможет ответить на этот вопрос, так как направление вращения не обязательно связано с конфигурацией.

Филлипс, Кеньон и сотрудники разработали серию экспериментов для того, чтобы ответить на вопрос, в каком случае действительно происходит обращение конфигурации [38].



В этом цикле реакций (+)-1-фенил-2-пропанол превращали в соответствующий этиловый эфир двумя путями: 1) путь АБ приводил к (-) эфиру, 2) путь ВГ – к (+) эфиру. Это говорит о том, что, по крайней мере, одна стадия из четырех должна идти с обращением конфигура-

ции. Маловероятно, чтобы инверсия происходила на стадиях А, В, Г, так как здесь не разрывается связь С–О и ни в одной из них источником кислорода в соединении не может служить реагент. Поэтому, вероятно, стадия Б идет с обращением конфигурации. Подобные циклы превращений исследовались неоднократно. Эти эксперименты позволили установить конфигурации многих соединений. Обращение конфигурации было обнаружено и для реакций S_N2 в газовой фазе.

Скорость S_N2 реакции зависит от ряда факторов:

1. от пространственных затруднений в субстрате: наблюдается следующий ряд активности: первичный > вторичный > третичный алкилгалогенид;

2. от природы нуклеофильного реагента: при прочих равных условиях скорость реакции тем больше, чем более сильным нуклеофилом является реагент;

3. от природы уходящей группы: реакция протекает тем быстрее, чем легче отщепляется уходящая группа, т.е. чем стабильнее она в качестве свободной частицы. Сильные основания, как правило, – плохие уходящие группы.

Реакция S_N1 – замещение нуклеофильное мономолекулярное. Состоит из двух стадий:



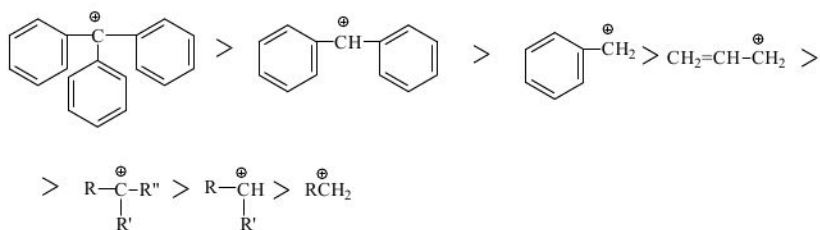
На первой стадии происходит медленная ионизация субстрата. Эта стадия определяет скорость реакции. Вторая – это быстрое взаимодействие промежуточного карбокатиона и нуклеофила. Растворитель оказывает содействие процессу ионизации, так как энергия, необходимая для разрыва связи, компенсируется сольватацией R^+ и X^- .

Таблица 1.1

Зависимость скорости сольволиза от структуры галогеналкана

Субстрат	Скорость сольволиза RBr	
	60 % этанол, 55 °С	Вода, 50 °С
MeBr	2,08	1,05
EtBr	1,00	1,00
i-PrBr	2	12
t-BuBr	$2,4 \cdot 10^4$	$1,2 \cdot 10^6$

Скорость S_N1 реакции зависит от стабильности карбокатиона. Чем стабильнее карбокатион, тем быстрее пойдет реакция.



Природа нуклеофила практически не влияет, так как нуклеофил участвует не на скорость лимитирующей стадии.

В реакциях S_N1 часто наряду с целевым продуктом замещения образуются побочные соединения. Это объясняется высокой реакционной способностью карбокатионов, которые могут взаимодействовать не только с реагентом, но и с другими нуклеофильными частицами, например, с растворителем. Кроме того, карбокатионы легко претерпевают внутримолекулярные перегруппировки. В результате образуются смеси соединений.

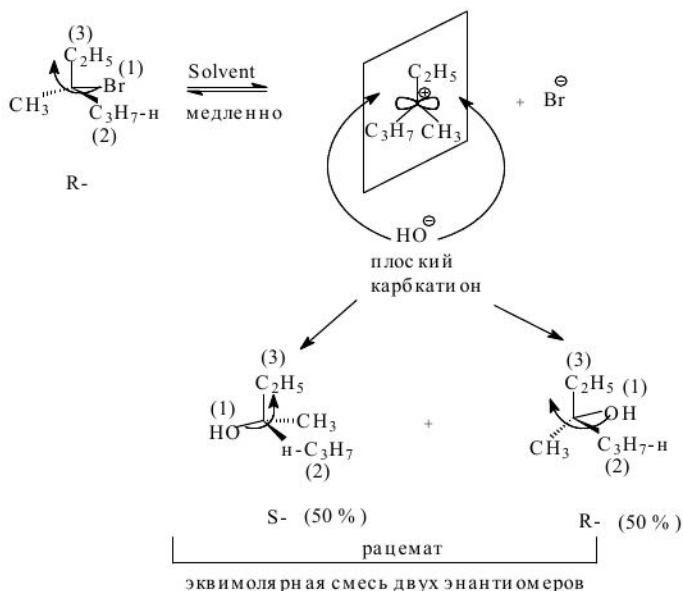
Доказательства реализации механизма S_N1 .

1. Кинетические. Скорость реакции описывается кинетическим уравнением первого порядка, т.е. она зависит от концентрации субстрата и не зависит от концентрации нуклеофила.

$$v = k [RBr]$$

2. Стереохимические

Стереохимические доказательства механизма S_N1 характеризуются меньшей четкостью, чем стереохимические доказательства S_N2 . Если в механизме S_N1 наблюдается образование свободного карбокатиона, то последний должен быть планарен, и нуклеофил должен с одинаковой легкостью атаковать его с обеих сторон плоскости, что приведет к полной рацемизации. И это действительно наблюдается во многих случаях. Однако существует много таких реакций, где это не выполняется. Наблюдают обращение конфигурации, а в ряде случаев – частичное сохранение конфигурации. Это позволило сделать вывод, что во многих S_N1 реакциях некоторые из продуктов образуются не из свободного карбокатиона, а скорее из ионных пар, и реакции S_N1 представляют следующим образом:

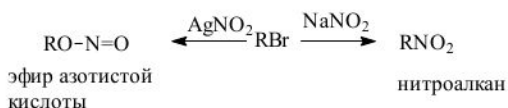


Важно отметить, что, основываясь только на строении исходного субстрата, нельзя во всех случаях категорически судить о том, по какому механизму будет реагировать данное соединение. Если соединение может реагировать по разным механизмам, то реальное превращение пойдет по наиболее легкому и быстрому пути. Соотношение же скоростей конкурирующих реакций определяется не только структурными и электронными параметрами реагирующих частиц, но и природой растворителя, температурой и другими факторами.

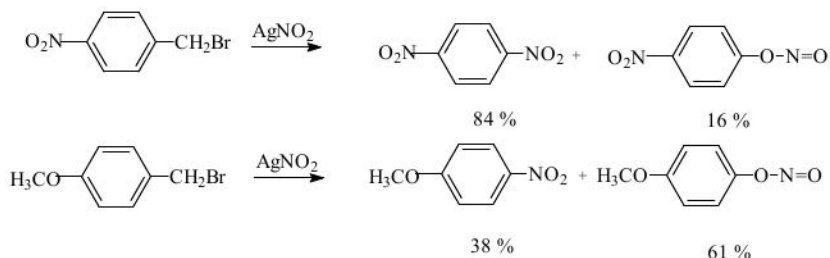


Правило Корнблюма. В случае амбидентных нуклеофилов S_N2 реакции идут по наиболее нуклеофильному центру, а S_N1 реакции – по центру, имеющему наибольшую электроотрицательность.

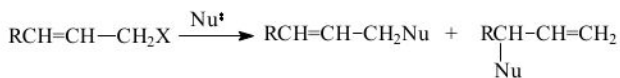
Амбидентные нуклеофилы – нуклеофилы, обладающие двумя реакционными центрами (NO_2^- , CN^- , CSN^- , NHCO_2R и др.).



Соотношение нитрита и нитросоединения в реакции может меняться в зависимости от природы растворителя (в растворителях с плохой сольватирующей способностью можно ожидать образование нитрита) и строения субстрата (наличие электроноакцепторных заместителей должно способствовать образованию нитросоединения):



Замещение у аллильного атома углерода. Аллильные субстраты особенно легко вступают в реакции нуклеофильного замещения, которые, как правило, сопровождаются перегруппировкой. В условиях S_N1 при взаимодействии аллильных субстратов с нуклеофилом обычно получают два продукта: продукт нормального замещения и продукт перегруппировки:



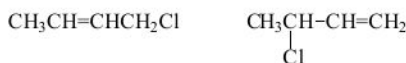
Их образование обусловлено тем, что аллильный карбокатион стабилизирован резонансом:



Поэтому атомы C_1 и C_3 несут на себе частичный положительный заряд, и оба атома могут подвергаться атаке Nu. (Эти граничные структуры в действительности не существуют, а реальное строение аллильного карбкатиона мезомерное).

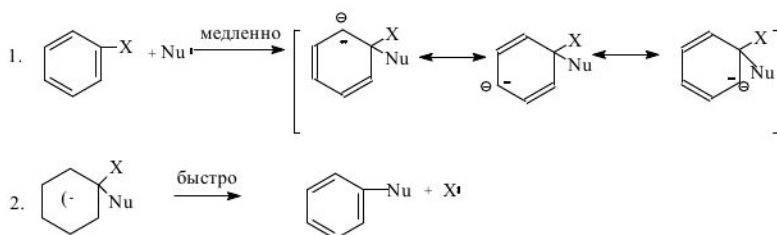
Аллильную перегруппировку невозможно обнаружить в случае симметричных аллильных катионов ($R=H$), если не использовать изотопную метку.

Имеются четкие доказательства, что S_N1 механизм у аллильных субстратов происходит через образование ионных пар. Так, если интермедиат, атакуемый нуклеофилом, представляет собой свободный карбкатион, то аллилгалогениды, приведенные ниже при реакции с HO^- , должны давать одинаковую смесь спиртов, так как они дают один и тот же карбкатион.



На практике получали смесь спиртов, обогащенную изомером, строение которого соответствует строению субстрата. По мере увеличения полярности растворителя различие в распределении продуктов снижается, иногда исчезает совсем. Увеличение полярности растворителя способствует образованию свободных карбкатионов.

Нуклеофильное замещение в ароматическом ядре [20, 38]. Механизм S_NAr является наиболее важным механизмом нуклеофильного замещения в ароматическом ряду и состоит из двух стадий:



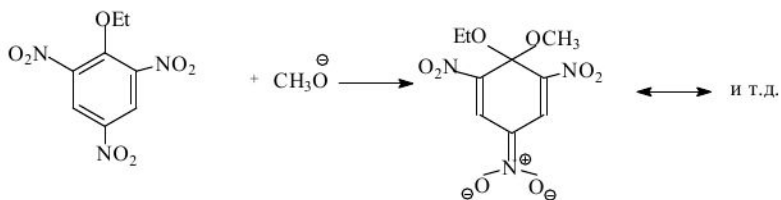
Как правило, лимитирующей является первая стадия. Этот механизм сходен с тетраэдрическим, а с другой стороны – с механизмом электрофильного замещения в ароматическом ряду, включающим образование аренииевого иона. Во всех случаях атакующая частица связывается с субстратом, образуя интермедиат, от которого затем отщепляется уходящая группа.

Механизм S_NAr не похож на S_N1 и S_N2 . В механизмах S_N1 и S_N2 связь $C-Hlg$ рвется на лимитирующей стадии. В механизме S_NAr связь $C-Hlg$ рвется после лимитирующей стадии, поэтому изменение природы уходящей группы (Cl , Br , I) не оказывает заметного влияния на скорость реакции. Повышение электроотрицательности Hlg вызывает изменение электронной плотности у реакционного центра, что приводит к ускорению атаки нуклеофилом. В большинстве реакций S_NAr фтор оказывается наилучшей уходящей группой среди галогенов.

Этот механизм реализуется только в случае аренгалогенидов, содержащих электрооакцепторные заместители в *орто*- и *пара*-положениях к уходящей группе. Этот эффект тем сильнее, чем больше таких заместителей в *орто*- и *пара*-положениях. Электрооакцепторные заместители в *мета*-положениях к уходящей группе практически не оказывают влияния на реакцию замещения.

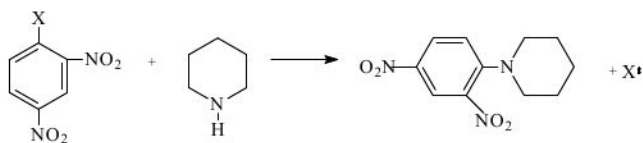
Механизм S_NAr может быть доказан множеством способов. Приведем некоторые из них.

Еще в 1902 году был выделен интермедиат в реакции этилпикрата с метоксид-ионом:



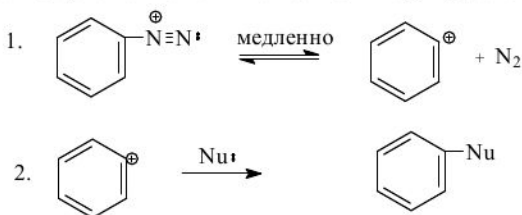
Эти интермедиаты представляют собой устойчивые соли, называемые солями Мейзенгеймера. В настоящее время выделено большое число таких солей. Строение некоторых подтверждено данными спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и рентгеноструктурного анализа.

Изучение влияния природы уходящей группы. Если механизм аналогичен S_N1 или S_N2 , то связь $Ag-X$ должна разрываться на лимитирующей стадии. В механизме S_NAr эта связь рвется после лимитирующей стадии, поэтому изменение природы уходящей группы не должно оказать заметное влияние на скорость реакции. Так, при изучении реакции, приведенной ниже, установлено, что ее скорость отличается не более, чем в пять раз. Этого нельзя было ожидать, если связь $Ag-X$ разрывалась на лимитирующей стадии.



X=Cl, I, Br, SO₂Ph, SOPh

Механизм S_N1. Этот механизм никогда не наблюдался с достаточной степенью определенности для арилгалогенидов и арилсульфонатов, даже в случае активных молекул. Он характерен для солей диазония и состоит из двух стадий. Считается, что этот механизм включает образование арилкатионов в качестве интермедиатов.



Доказательства реализации механизма.

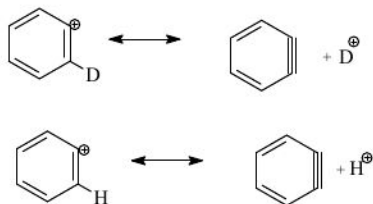
1. Скорость реакции диазониевых солей описывается кинетическим уравнением первого порядка и не зависит от концентрации нуклеофила.

2. Влияние заместителей кольца на скорость согласуется с мономолекулярным расщеплением, которое и определяет скорость реакции.

3. При проведении реакции с субстратами, дейтерированными по *орто*-положению, наблюдается изотопный эффект порядка 1,22:

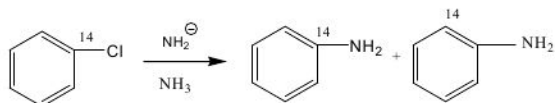
$$E_0(\text{C-H}) > E_0(\text{C-D}), E_{\text{разр.}}(\text{C-D}) > E_{\text{разр.}}(\text{C-H}); E_0(\text{C-H}) / E_0(\text{C-D}) = 1,22.$$

Такие высокие изотопные эффекты объясняются тем, что зарождающийся фенилкатион стабилизирован гиперконъюгацией, которая понижается при замене водорода дейтерием:

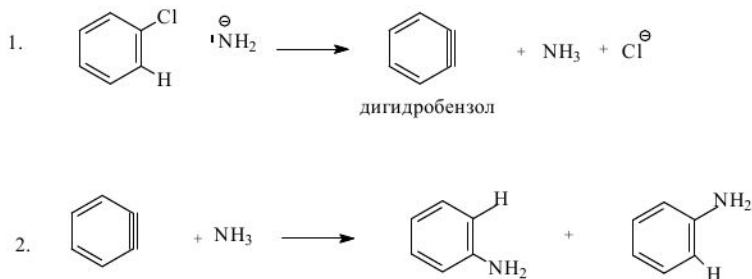


4. Первая стадия является обратимой, что подтверждается тем, что при проведении реакции с $\text{Ar-N}^{15}\equiv\text{N}$ возвращенное исходное вещество содержало не только $\text{Ar-N}^{15}\equiv\text{N}$, но и $\text{Ar-N}\equiv\text{N}^{15}$. Это могло бы произойти, если бы азот отрывался от кольца, а затем вновь присоединялся.

Ариновый механизм. Этот механизм характерен для арилгалогенидов, не содержащих активирующих групп. Для их протекания требуется более сильное основание, чем обычно. Причем входящая группа не всегда занимает положение, освобождаемое уходящей группой. Это было показано на реакции 1- C^{14} -хлорбензола с амидом калия.



Продукт реакции состоит из почти равных количеств анилина, меченного по положению 1 и по положению 2. Это можно объяснить механизмом, включающим элиминирование с последующим присоединением:

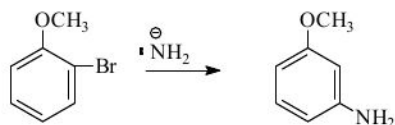


На первой стадии образуется симметричный интермедиат (дигидробензол), который может быть атакован молекулой аммиака по любому из двух положений. В реакции наблюдается изотопный эффект, что свидетельствует о том, что разрыв связи C-H происходит в медленной стадии.

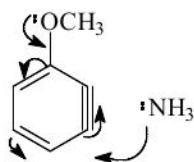
Доказательства реализации механизма

1. Реакция не идет с арилгалогенидами, имеющими два *орто*-заместителя.

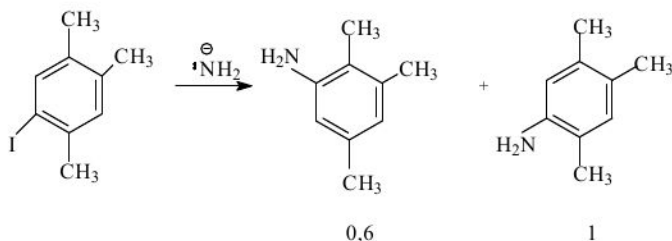
Известно, что в отдельных случаях ароматическое нуклеофильное замещение осуществляется по другому положению. Например, превращение *о*-броманизола в *м*-аминоанизол, образующийся в качестве единственного продукта:



Причина того, что в реакции не образуется смесь изомеров 1 : 1 заключается в том, что образуется несимметричный интермедиат, в котором метоксигруппа направляет входящую группу не в *орто*-, а в *мета*-положение.

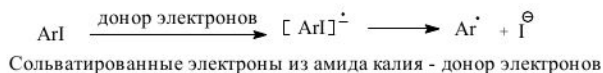


Радикальный механизм S_{RN}1. При обработке 5-иодо-1,2,4-триметилбензола амидом калия в жидком аммиаке образуются соответствующие аминсоединения в соотношении 0,6 : 1.



Если бы здесь реализовывался ариновый механизм, то 6-иодо-1,2,4-триметилбензол должен был бы дать аминсоединения в том же соотношении (так как в обоих случаях должен получаться один и тот же ариновый интермедиат). Однако в последнем случае соотношение продуктов было 5,9 : 1.

Для объяснения этих результатов был предложен свободнорадикальный механизм:



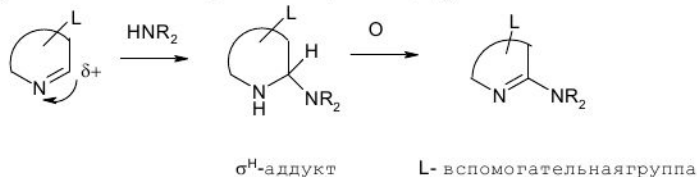
Доказательством в пользу этого механизма служит тот факт, что добавление веществ, захватывающих радикалы, приводит к изменению соотношения аминопроизводных до 1,5 : 1.

Нуклеофильное ароматическое замещение водорода – прямой метод аминирования аренов и гетаренов. Одной из быстро прогрессирующих методологий органического синтеза являются реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H). Огромный потенциал S_N реакций определяется фундаментальным свойством C–H связей в π -дефицитных аренах и гетаренах, а именно их способностью подвергаться реакциям замещения водорода под действием нуклеофильных реагентов [47]. Нуклеофильная атака на незамещенный углеродный атом аренов или гетаренов позволяет избежать предварительного введения в ядро таких уходящих групп, как -Hal, -OR, -SO₂R, -NO₂ и т.п., что открывает новые возможности для прямого введения заместителей и дает определенные технологические преимущества по сравнению с классическими реакциями $S_N^{ipso}Ag$.

Реакции S_N^H , протекающие по схеме «присоединение – отщепление», включают две основные стадии – образование σ^H -аддуктов и их ароматизацию.

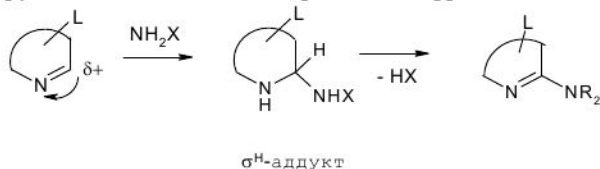
В связи с тем что отщепление гидрид-иона (H⁻) термодинамически невыгодно (в отличие от *ipso*-замещения легкоуходящих в виде анионов групп), в реакциях S_N^H реализуются иные пути ароматизации:

1) окислительная ароматизация σ^H -аддуктов:



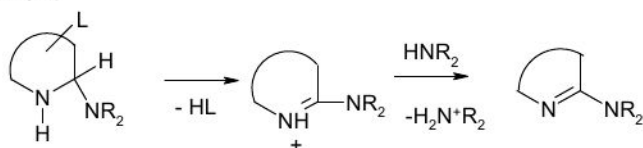
2) *авто*-ароматизация σ^H -аддуктов. Она реализуется несколькими путями, но во всех случаях без внешнего окислителя.

Авто-ароматизация σ^H -аддуктов, несущих вспомогательную (*vicarious*) нуклеофугную группу X. Атом водорода удаляется из субстрата, а группа X – из внесенного реагентом фрагмента:

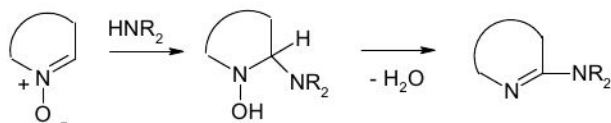


Такие реакции названы Макошей викариозным нуклеофильным замещением (VNS^H).

Отщепление водорода возможно вместе с вспомогательной группой L, изначально находившейся в субстрате. В этом варианте и водород, и вспомогательная группа L элиминируются из субстратного фрагмента σ^H -аддукта, и мы имеем дело с *кине*- или *теле*-замещением.



Еще один вариант *авто*-ароматизации заключается в том, что вспомогательная уходящая группа формируется после присоединения нуклеофила. Так, отщепление водорода вместе с N-гидроксилом является наиболее распространенным способом ароматизации σ^H -аддуктов в реакциях ароматических N-оксидов:



Окислительное аминирование предполагает ароматизацию промежуточных σ^H -аддуктов за счет введения в реакционную массу внешнего окислителя и заключается в последовательном отрыве двух электронов и протона, что суммарно эквивалентно отщеплению гидрид-иона. Эффективность окисления зависит от окислительно-восстановительных потенциалов промежуточного σ^H -аддукта и окислителя.

Исследования с помощью спектроскопии ЯМР не обнаружили образования σ^H -аддуктов между пиридином и амидным анионом. Несмотря на широкое использование реакции Чичибабина (в классическом его варианте) для аминирования пиридинов, в литературе до недавнего времени не было сообщений об успешном применении системы NH_3 (ж) / $KMnO_4$. Лишь в 1991 г. было показано, что 3-нитропиридин, будучи растворенным в жидком аммиаке, образует после обработки перманганатом калия смесь 2- (33 %), 4- (24 %) и 6-амино (19 %) 3-нитропиридинов, а также 2,6-диамино-3-нитропиридина (2 %). Подобным образом реагируют замещенные 3-нитропиридины, причем соединения, содержащие нуклеофугные группы Cl , OCH_3 в α - или γ -положениях к атому азота цикла и нитро-

группе, аминируются высоко региоселективно по положению 2. Нуклеофильные группы в этих условиях не замещаются.

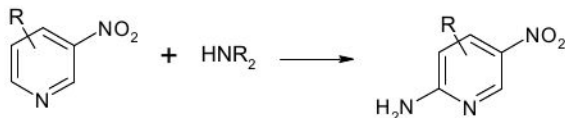
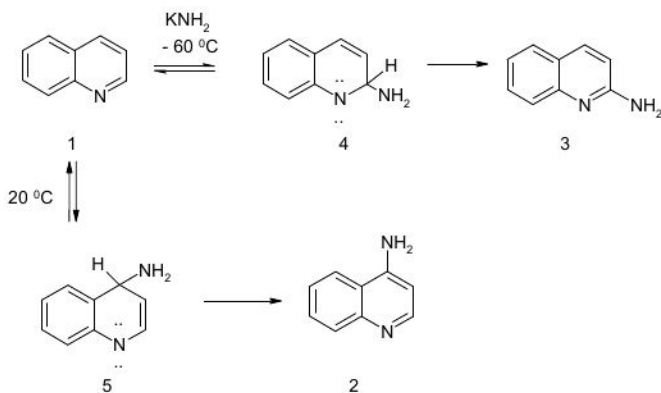


Таблица 1.2

**Условия проведения и выходы продуктов реакции
нуклеофильного замещения**

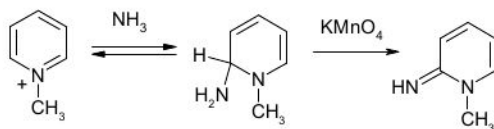
R	NR ₂	Условия реакции	Выход, %
H	NH ₂	NH ₃ (ж), KMnO ₄ , - 33 °С	33
H	NH ₂	NH ₃ , DMSO/H ₂ O, KMnO ₄ , 22 °С	66
6-Cl	NH ₂	NH ₃ (ж), KMnO ₄ , - 33 °С	57
4-COMe	N(C ₂ H ₅) ₂	NH ₃ , DMSO/H ₂ O, KMnO ₄ , 22 °С	72
4-CN	N(C ₂ H ₅) ₂	NH ₃ , DMSO/H ₂ O, KMnO ₄ , 22 °С	41

Аминирование хинолина (1) при комнатной температуре приводит к образованию 4-аминохинолина (2) (64 %), при 65 °С образуется 2-аминохинолин (3) с выходом 52 %. Направление реакции определяется взаимным превращением промежуточных σ^H -аддуктов (4,5). По данным спектроскопии ЯМР в системе хинолин – KNH₂ / NH₃ (ж) при 40 °С образуется преимущественно анионный σ^H -аддукт (4), тогда как в растворе, нагретом до 10 °С и затем охлажденном до -40 °С, фиксируется только продукт присоединения по положению 4, а именно анионный σ^H -комплекс (5).

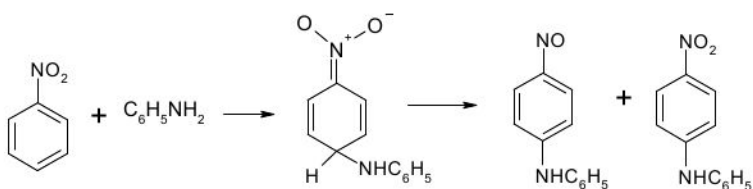


Присоединение по С-2 атому, по-видимому, является кинетической реакцией, а присоединение по атому С-4, ведущее к аддукту (5), контролируется термодинамически. Низкотемпературные реакции окислительного аминирования были успешно применены к нитрохинолинам, изохинолинам, нафтиридинам.

1-метилпиридиниевые соли, содержащие акцепторные заместители (NO_2 , SO_2CH_3 , COCH_3) в положении 3, образуют с жидким аммиаком σ^{H} -аддукты.



Весьма интересным следует считать сообщение об использовании методологии $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ в реакции ариламинования нитробензола анилином в присутствии гидроксида триметиламмония. Эту реакцию можно охарактеризовать как протекающую в анаэробных условиях в отсутствие вспомогательной уходящей группы и внешнего окислителя и ведущую к производным 4-нитродифениламина и 4-нитрозодифениламина.



Возможный механизм образования этих $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ продуктов включает присоединение анид-иона, образующегося из анилина под действием сильного основания – гидроксида триметиламмония, к нитробензолу, что ведет к анионному аддукту. Последний претерпевает либо внутримолекулярное окисление нитрогруппой, давая нитрозо- и нитропроизводные, или участвует в межмолекулярном окислительном процессе с исходным нитробензолом с образованием 4-нитродифениламина и нитрозобензола.

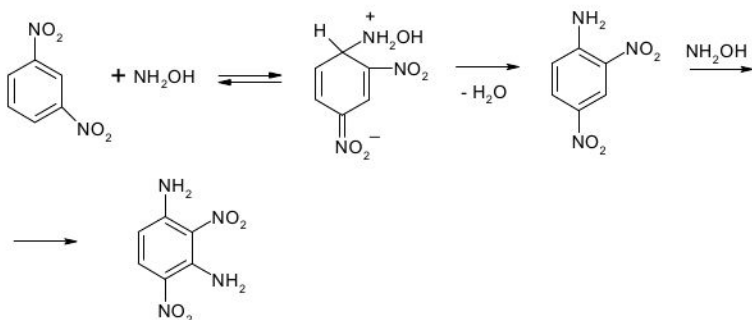
Эффекты, вызванные изменением соотношения между анилином и нитробензолом на выходы нитрозо- и нитропроизводных дифениламина, полностью согласуются с приведенным механизмом.

Таблица 1.3

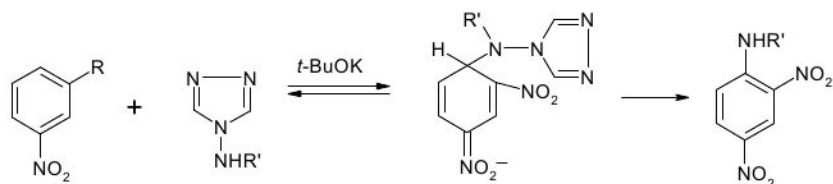
**Зависимость выходов нитро- и нитропроизводных
от мольного соотношения анилин/нитробензол**

Мольное соотношение анилин / нитробензол	Выход, %	
	нитропроизводного	нитропроизводного
1,3	80	15
11,9	35	55
5,5	9	86

Викариозное аминирование. Методология «викариозного» нуклеофильного замещения является удобным инструментом для прямого аминирования нитроаренов с использованием таких «викариозных» нуклеофилов, как $\text{NH}_2\text{-OH}$, 4-амино- или 4-алкиламино-1,2,4-триазолы, галогениды 1,1,1-триметилгидразиния, сульфенамиды. В ряду нитроаренов аминирование м-динитробензола гидросиламином это давно известный пример реакции, ведущей к образованию 2,4-динитро-1,3-дифенилендиамина:



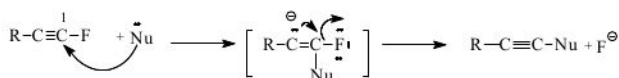
Предполагается, что реакция инициируется прибавлением гидросиламина с последующим удалением HO^- и H^+ . Таким образом, OH -группа выступает как уходящая группа и способствует отщеплению протона. Эксперименты с d_4 -*meta*-динитробензолом показали, что в конечном продукте дейтерий есть не только в кольце, но и в аминогруппе, что предполагает миграцию sp^3 -водорода в интермедиах в аминогруппу во время реакции. Аналогичные реакции аминирования в ряду нитробензолов и нитронафталинов проводились с 4-амино- и 4-алкиламино-1,2,4-триазолами. В этом случае ароматизации содействовало отщепление викариозной уходящей группы.



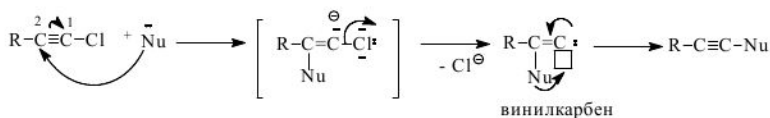
Реакция протекает исключительно по положению 4. Аминирование 1- и 2-нитронафталинов с использованием 4-амино-1,2,4-триазола происходит преимущественно в *ortho*-положении относительно нитрогруппы.

Замещение при атоме углерода *sp*. Реакции замещения при ацетиленовом атоме углерода могут происходить, хотя встречаются редко. Прямое замещение невозможно, и реакция может протекать по двум механизмам.

В случае 1-фтор-1-алкинов гетероатом присоединяется к атому углерода в положении 1 с образованием карбаниона в положении 2, затем возвращающего электронную пару.



В случае 1-хлор-1-алкинов гетероатом присоединяется к атому углерода в положении 2 с образованием карбаниона в положении 1, который превращается в винилкарбен с элиминированием хлорид-иона. Винилкарбен стабилизируется превращением в ацетилен с переходом гетероатома в положение 1:



С бромпроизводными алкинов реакция протекает сложнее, так как нуклеофильная атака направляется на атом галогена, имеющий положительный характер вследствие *sp*-гибридизации атома углерода.

1.2. Реакции ароматического электрофильного замещения

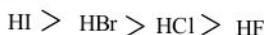
Электрофильное замещение происходит в результате электрофильной атаки на частицы с электроноизбыточной оболочкой и катионоидного отрыва, при котором уходящая группа оставляет свою пару электронов связи [20, 52].

Факторы, влияющие на легкость протекания реакции

1. «Агрессивность» электрофильного агента. Действие протона, освобождаемого протонной кислотой, оказывается тем интенсивнее, чем слабее его связь с соответствующим сопряженным основанием. Наиболее часто применяются следующие протонные кислоты:



водородсодержащие кислоты:



и многочисленные карбоновые кислоты: муравьиная, уксусная, бензойная, щавелевая. Интересный ряд реагентов с постепенно изменяющейся активностью составляют галогенпроизводные уксусной кислоты:

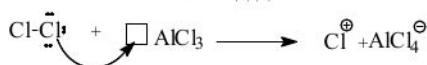


Если необходим реагент, обладающий очень слабой кислотностью, то карбоновым кислотам предпочитают фенолы.

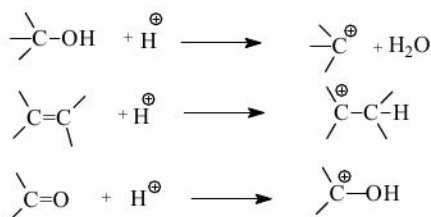
Кислоты Льюиса представляют собой соединения с дефицитом электронов в электронной оболочке входящих в них атомов, поэтому их применяют для атаки свободной пары электронов *n*. Их можно разделить на несколько групп: галогениды металлов ($\text{SbF}_5 > \text{AlCl}_3 > \text{SnCl}_4 > \text{FeCl}_3 > \text{ZnCl}_2$), галогенпроизводные бора ($\text{BF}_3, \text{BCl}_3$), ионы металлов, имеющих вакантные орбитали ($\text{Ag}^+, \text{HgOAc}$). Кроме того, электрофильным характером обладают гидриды и алкильные производные бора и алюминия ($\text{BH}_3, \text{BR}_3, \text{AlH}_3, \text{AlR}_3$).

Другой тип электрофильных реагентов представляет собой ряд минеральных гидроксилсодержащих кислот, потерявших OH-группу при действии протонных кислот ($\text{NO}_2^+, \text{HO}_3\text{S}^+$).

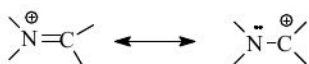
Неорганические электрофильные реагенты получают также в результате отрыва атома галогена под действием кислот Льюиса.



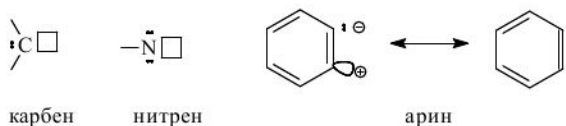
Важными электрофильными реагентами являются карбокатионы. Они возникают либо при уходе нуклеофильной группы (OH, Cl, N₂ и т.д.), либо при связывании протона ненасыщенной молекулой.



Кроме того, некоторые молекулы могут обладать электрофильным центром в одной из мезомерных форм; таков случай ионов иммония, в которых атом углерода имеет заметный электрофильный характер.

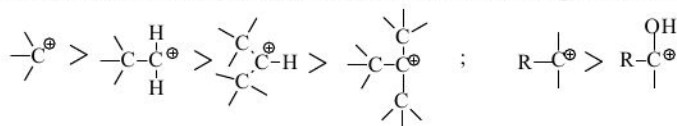


Наконец, карбены, нитрены и арины вследствие имеющегося у них дефицита электронов также являются электрофильными реагентами:



Основными электрофильными реагентами являются: протон, ион гидроксония HO⁺, ионы минеральных кислот (F⁺, I⁺, NO₂⁺, NO⁺, HO₃S⁺, ArSO₂⁺), катионы металлов (Hg²⁺, Ag⁺), галогениды металлов, галогениды бора, бораны и аналогичные соединения алюминия, карбокатионы, ионы иммония, ионы диазония, ионы имения =N:⁺, карбены, нитрены, арины.

Эти агенты тем более агрессивны, чем ниже их электронная плотность и чем менее компенсирован дефицит электронов. Так, для карбокатионов наблюдается следующая последовательность агрессивности:



Неорганические ионы X^+ , NO^+ , NO_2^+ , HO_3S^+ , HO^+ , RO^+ , а также $ArSO_2^+$ более электрофильны, чем протон, который они легко замещают. Ион $^+Hg-O-COCH_3$ электрофилен в малой степени. Агрессивность иона зависит от степени дефицита электронов, который играет важную роль даже в случае катионов, генерированных из солей диазония; скорость сочетания этих производных с фенолами возрастает в 1000 раз, если в *para*-положение арила введена нитрогруппа.

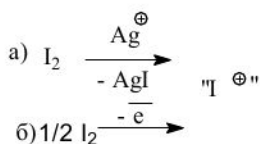
Ион F^+ содержат ацил- и перфторалкил- (CF_3OF) производные фторноватистой кислоты (HOF). Так, $AcOF$ получают пропуская смесь азота и фтора (10 : 1) в суспензию ацетата натрия в $CCl_3F - AcOH$ при $78^\circ C$.

Молекулярный иод I_2 является слабым электрофилом, его используют для иодирования только активированных субстратов. Так, анилин при действии I_2 в водном растворе гидрокарбоната натрия превращается в 4-иод-анилин с 80%-ным выходом.

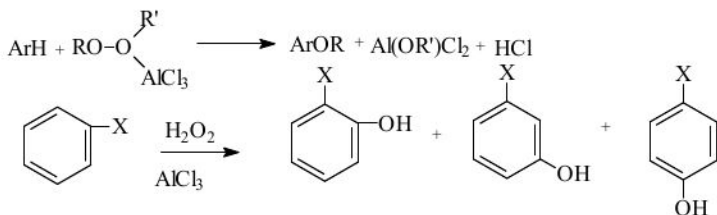
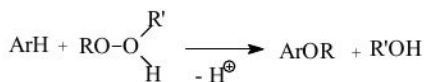
Источником I^+ может служить хлорид иода (ICl), который получают непосредственно реакцией иода и хлора.

Комплексообразование иода с кислотами Льюиса не активирует его, как в случае брома и хлора.

Большинство методов электрофильного иодирования базируется на генерировании электродефицитной реакционноспособной формы иода, условно обозначаемой I^{\oplus} , хотя существование иод-катиона как кинетически независимой частицы не установлено [47]. Генерирование осуществляют отрывом от молекулы иода иодид-аниона катионом серебра (а) или окислением иода (б).



Для введения группы $^{\oplus}OR$ ($R=H, Alk, Ar$) используют пероксид водорода, гидропероксиды, пероксиды, пероксикислоты в присутствии сильной минеральной кислоты или кислоты Льюиса. Последние связываются с одним из атомов кислорода пероксидной связи реагента, образуя протонированную форму или комплекс, и затем атакуют ароматический субстрат.

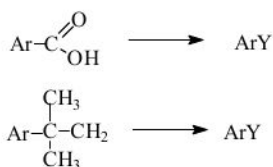


X=OMe (а), Me (б), F (в), NH₂ (г), NMe₂ (д).

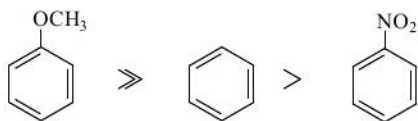
2. Электрофильность уходящей группы. В реакциях электрофильного замещения чаще всего замещается протон. Различные гетероатомы замещаются тем легче, чем более заметно выражен у них электроположительный характер (производные бора, ртути, кремния, германия).

Все производные электроотрицательных элементов замещаются трудно, за исключением сульфогрупп.

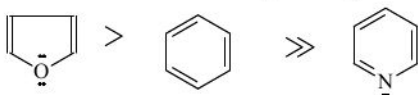
Наконец, могут замещаться также углеродсодержащие остатки. В частности, карбоксильная группа и стабилизированный *трет*-бутильный карбокатион легко претерпевает катионоидный отрыв.



3. Чувствительность молекулы к атакам. Чувствительность молекулы к электрофильным атакам зависит от электронной плотности в атакуемом положении: чем она выше, тем чувствительнее молекула к электрофильным атакам. Электронодонорные эффекты способствуют атаке, тогда как электроноакцепторные не благоприятствуют. Наблюдается следующая последовательность чувствительности к атакам электрофила:



Аналогичная последовательность существует и для гетероциклов:



Это влияние иллюстрируют относительные скорости нитрования ароматического ряда, замещенного различными группами.

Таблица 1.4

**Зависимость относительной скорости нитрования
замещенных бензола**

Заместитель	Относительная скорость нитрования
CH ₃	24,5
C(CH ₃) ₃	12,5
H	1
Cl	0,033
NO ₂	6·10 ⁻⁸

Электронодонорные эффекты могут способствовать большей легкости протекания одних реакций по сравнению с другими. Так, присутствие метильной группы в толуоле весьма благоприятно для реакции бромирования, но она оказывает меньшее влияние на изопропилирование.

Таблица 1.5

**Зависимость относительных скоростей реакций
от природы электрофила**

k _{толуол} / k _{бензол}	Br ⁺	NO ₂ ⁺	(CH ₃) ₂ CH
		605	23

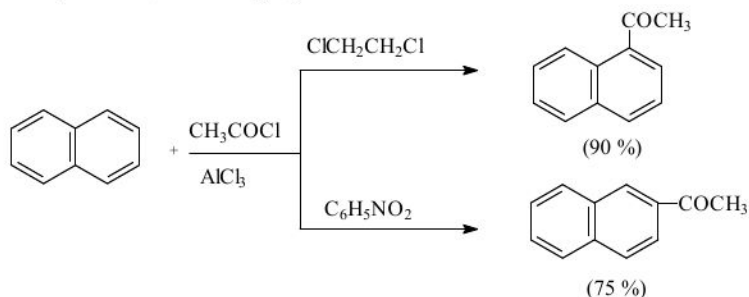
4. Влияние растворителя и катализатора. Реакция электрофильного замещения протекает тем быстрее, чем более нуклеофильным является растворитель. Наблюдается следующая последовательность относительных скоростей галогенирования толуола в зависимости от природы растворителя: трифторуксусная кислота > уксусная кислота; нитрометан > уксусная кислота > смесь уксусной кислоты и воды; ацетонитрил > уксусная кислота; вода > смесь воды и диоксиана.

При реакциях электрофильного замещения чаще всего оказывается выгодным применять растворители, не являющиеся донорами электронных пар (например, сероуглерод, бензол, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан), кроме тех случаев, когда желательно смягчить экспериментальные условия. В некоторых случаях растворитель может оказывать влияние на ориентацию реакции.

Основные растворители затрудняют электрофильные атаки, связываясь с электронодефицитными частицами и таким образом снижая их реакционную способность.

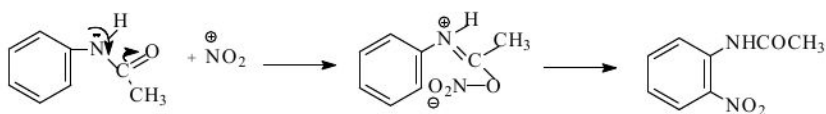
Реакции такого типа, как ацилирование ароматических ядер хлорангидридами кислот по Фриделю-Крафтсу, чаще всего проводятся в растворителях, не имеющих нуклеофильных свободных электронных пар, не обладающих заметным основным характером и не чувствительных к атакам иона ацилия. Такими растворителями, кроме указанных выше, являются нитробензол и хлороформ.

Если реакции обратимы, то растворитель может оказывать влияние на ориентацию электрофильной атаки.



Кислоты Льюиса и протонные кислоты применяются в качестве катализаторов наиболее часто. Катализаторы в количествах, превышающих молярные, необходимы в некоторых случаях для связывания в комплекс заместителей или групп, имеющих электронные пары (эффект блокирования).

5. Влияние сближения. Группы, способные в процессе реакции временно связывать электрофильный агент, направляют его преимущественно в определенное положение, в частности в *орто*-положение:



Механизмы ароматического электрофильного замещения. В настоящее время можно считать установленным, что любая реакция ароматического замещения в действительности представляет собой совокупность двух или более последовательных элементарных стадий (реакций), каждой из которых соответствует свое переходное состояние и свой конечный продукт.

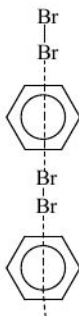
Вопрос о том, из каких элементарных стадий состоит реакция ароматического замещения и какова роль отдельных стадий, имеет фундаментальное значение. Будучи самым важным из вопросов, касающихся механизма реакции, этот вопрос в то же время сложный. Главная трудность состоит даже не в том, чтобы идентифицировать возможные интермедиаты элементарных стадий, а в том, чтобы определить, являются ли они промежуточными или побочными, и если промежуточными, то в какой мере определяют течение суммарной реакции.

В качестве промежуточных продуктов реакций электрофильного ароматического замещения рассматриваются аддукты двух типов, называемые в соответствии с предполагаемым характером связывания электрофила π -комплексами и σ -комплексами (или интермедиатами Уэланда). Первые построены как молекулярные комплексы донорно-акцепторного типа, в которых молекула ароматического субстрата играет роль π -донора, а частица электрофила – акцептора. Вторые представляют собой соли аренииевых катионов, в которых один из атомов углерода ароматического кольца образует с частицей электрофила ковалентную связь за счет двух электронов π -системы.

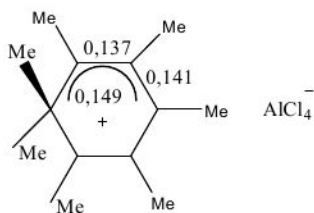
Реальность существования комплексов того или другого вида не вызывает сомнений. π -Комплексы ароматических углеводородов выделены и изучены в кристаллическом состоянии и в растворах. Кристаллы комплексов бензола с галогенами, имеющие состав 1 : 1, по рентгеноструктурным данным состоят из цепочек чередующихся молекул донора и акцептора, в которых молекула галогена (Br_2 , Cl_2) расположена перпендикулярно плоскости кольца вдоль оси, проходящей через его центр симметрии.

При пропускании хлороводорода в бензол, толуол или другой ароматический углеводород в растворе возникает неокрашенный комплекс состава 1 : 1, не обладающий электропроводимостью и не обменивающий атомы водорода на дейтерий при применении DCl вместо HCl . Это указывает на неионное строение этого комплекса и отсутствие в нем ковалентной связи атома углерода ароматического кольца с протоном кислоты. Константа равновесия между ароматиче-

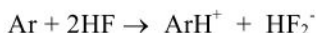
ским углеводородом и хлороводородом служит мерой относительной стабильности π -комплексов.



σ -Комплексы образуются при действии на ароматические углеводороды сильных кислот Льюиса. Эти соединения окрашены, их растворы проводят электрический ток, а атомы водорода легко обмениваются на дейтерий. Согласно рентгеноструктурным данным в кристалле тетрачлоралюмината гептаметилбензолония пять sp^2 -гибридных атомов углерода кольца и связанные с ним метильные атомы углерода лежат в одной плоскости, а sp^3 -гибридный атом углерода несколько отклонен от нее и его связи с двумя атомами углерода метильных групп расположены в перпендикулярной плоскости выше и ниже плоскости кольца.



Ценная информация о строении арениевых ионов получена методом ЯМР, а также ИК и электронной спектроскопии. Константа равновесия реакции протонирования ароматических углеводородов в среде сильных кислот ($\text{HF} - \text{BF}_3$, $\text{HF} - \text{SbF}_5$) может служить мерой термодинамической стабильности образующегося арениевого иона ArH^+ :



Факт существования комплексов между ароматическими соединениями и электрофильными реагентами послужил основани-

ем для предположения о том, что π -комплексы и σ -комплексы являются промежуточными продуктами реакции ароматического электрофильного замещения, которая, таким образом, может быть представлена четырьмя последовательными элементарными стадиями: образование π -комплекса между исходным соединением и электрофилом, превращение π -комплекса в σ -комплекс, переход σ -комплекса в π -комплекс между конечным продуктом и уходящей частицей, превращение π -комплекса в конечный продукт:



Такая последовательность вполне вероятна, но перечисление вероятных элементарных стадий не представляет большой ценности, если не установлено, какие из них определяют скорость реакции и каково строение соответствующих переходных состояний. Если скорость реакции лимитируется образованием π -комплекса, активность в реакции замещения должна коррелировать с термодинамической устойчивостью π -комплексов. Если скорость лимитируется образованием σ -комплекса и переходное состояние является поздним, подобным по структуре этому σ -комплексу, активность должна согласовываться с термодинамической устойчивостью σ -комплексов. Если же скорость реакции определяется превращением σ -комплекса в конечный продукт, она зависит от природы замещаемого атома и содействия оснований катионоидному отрыву.

Чтобы судить, σ - или π -комплексу больше подобно переходное состояние, сравнивают влияние заместителей, например алкильных групп, на реакционную способность при электрофильном замещении с их влиянием на относительную стабильность σ - и π -комплексов, оцениваемую по σ - и π -основанности аренов. Константа основности аренов (pK_b) варьируется в широком интервале от -9,2 (бензол) до +1,4 (гексаметилбензол) и +5,7 (антрацен).

Так, скорость бромирования в уксусной кислоте и устойчивость σ -комплексов с введением в бензольное кольцо метильных групп быстро и пропорционально возрастают, тогда как устойчивость π -комплексов изменяется незначительно. Аналогичные результаты получены при хлорировании метилбензолов в уксусной кислоте, ацилировании солями ацилия и др. Следовательно, можно предположить,

что в этих реакциях скорость определяется стадией образования σ -комплекса, а образование π -комплекса, если оно и имеет место, представляет собой быструю равновесную стадию, не оказывающую заметного влияния на скорость реакции. Такое заключение справедливо в большинстве случаев.

Таблица 1.6

Относительные стабильности σ - и π -комплексов и относительные скорости реакции бромирования метилбензолов по сравнению с бензолом (реагент Br_2 в 85 %-ной уксусной кислоте) [20]

Положение метильных групп	σ^*	π^{**}	ν
1	$7,9 \cdot 10^2$	1,51	$6,05 \cdot 10^2$
1,2	$7,9 \cdot 10^3$	1,81	$5,3 \cdot 10^3$
1,3	$1,0 \cdot 10^6$	2,06	$5,14 \cdot 10^5$

Примечание: * – в $\text{HF} + \text{BF}_3$, ** – с HCl .

Для реакций электрофильного ароматического замещения обычно характерна высокая чувствительность к электронным эффектам заместителей, о чем свидетельствуют большие абсолютные значения константы ρ в уравнении Гаммета:

$$\lg k/k_0 = \rho \sigma^+$$

где σ^+ – электрофильная константа заместителя, ρ – константа чувствительности данной реакционной серии, k и k_0 – константы скорости для *meta* (*para*)-замещенного и замещенного бензола.

σ -константы заместителей первоначально определены для исходной реакционной серии по константам бензойных кислот в воде при 25 °С, причем ρ принималась равной единице. В 1937 г. Гаммет представил зависимость констант скоростей некоторых реакций, протекающих по реакционному центру, примыкающему к бензольному кольцу, в форме уравнения $\lg(k/k_0) = \rho \lg(K/K_0)$. Если обозначить $\lg(K/K_0) = \sigma$, то уравнение примет вид:

$$\lg k / k_0 = \rho \sigma.$$

Таким образом, σ -константа численно равна разнице в $\text{p}K_a$ замещенной и незамещенной бензойной кислот. По полученным значениям σ были рассчитаны и другие константы σ . Для этого определялись по известным значениям $\lg(K/K_0)$ значения ρ для данной реакционной серии, а затем по уравнению $\sigma = (1/\rho) \lg K/K_0$ рассчитывались σ для

других заместителей. Значения σ -констант не являются строго постоянными и могут изменяться при смене растворителя.

Параметр σ в уравнении Гаммета отражает влияние *мета*- или *пара*-замещенной фенильной группы XC_6H_4 на константу равновесия реакции диссоциации бензойных кислот в воде при 25 °С, выбранной в качестве стандарта ($\rho=1$). Калибровка шкалы σ , в которой стандартным заместителем ($\sigma=0$) избран незамещенный фенил, производится по формуле $\sigma = \rho K_0 - \rho K$. Значения σ_n варьируются от -0,78 для электронодонорных заместителей (NMe_2) до +0,78 и +0,82 для электроноакцепторных заместителей (NO_2 , $^+\text{NMe}_3$). Существуют и более сильные электроноакцепторные группы, например группа $=\text{NSO}_2\text{CF}_3$ ($\sigma_n = 1,40$).

Параметр ρ в уравнении Гаммета показывает, в какой мере протекание данной реакции зависит от изменения электронной плотности в реакционном центре по сравнению с реакцией диссоциации бензойных кислот. Если уменьшение электронной плотности благоприятствует реакции, ρ имеет положительное значение, если препятствует – отрицательное. Чем больше абсолютное значение ρ , тем выше субстратная и позиционная селективность (при соблюдении уравнения Гаммета). Так, в реакции бромирования бромом в системе $\text{AcOH-H}_2\text{O}$ $\rho = -1,21$, в реакции нитрования смесью концентрированных серной и азотной кислот $\rho = -9,7$.

Субстратная селективность измеряется отношением констант скоростей замещенного и незамещенного субстратов (обычно толуола и бензола).

Мерой **позиционной селективности** предложено считать отношение констант скоростей (или факторов парциальной скорости f) реакций в *пара*- и *мета*-положения толуола, принимаемое равным отношению количеств образующихся *пара*- и *мета*-изомеров (A_n и A_m соответственно) или же логарифм этого отношения, названный Браунном фактором селективности [38]:

$$S_f = \lg(f_n^{\text{Me}} / f_m^{\text{Me}}) = \lg(A_n / A_m)$$

Менее активным электрофилам обычно соответствует большее абсолютное значение константы чувствительности ρ , свидетельствующее о более полярном, позднем переходном состоянии, сходным с σ -комплексом, а более активным электрофилам – меньшее значение ρ , свидетельствующее о менее полярном, раннем переходном состоянии. Так, галогенирование относится к реакциям первого типа, а алкилирование по Фриделю – Крафтсу – к реакциям второго типа.

В гетероароматическом ряду соотношение между активностью электрофилов и позиционной селективностью замещения в данном субстрате выполняется. Если же рассматривать соотношение между активностью и позиционной селективностью для разных субстратов в одной и той же реакции, то обращает на себя внимание то, что для пятичленных гетероциклов при взаимодействии с любым электрофилом активность изменяется в последовательности: пиррол > фуран > тиофен, тогда как селективность $[\lg(k_\alpha / k_\beta)]$ – в последовательности: фуран > тиофен > пиррол. Это объясняется различиями в относительной термодинамической стабильности σ -комплексов, возникающих при атаке в α - и β -положения, вследствие неодинакового участия гетероатома в делокализации заряда.

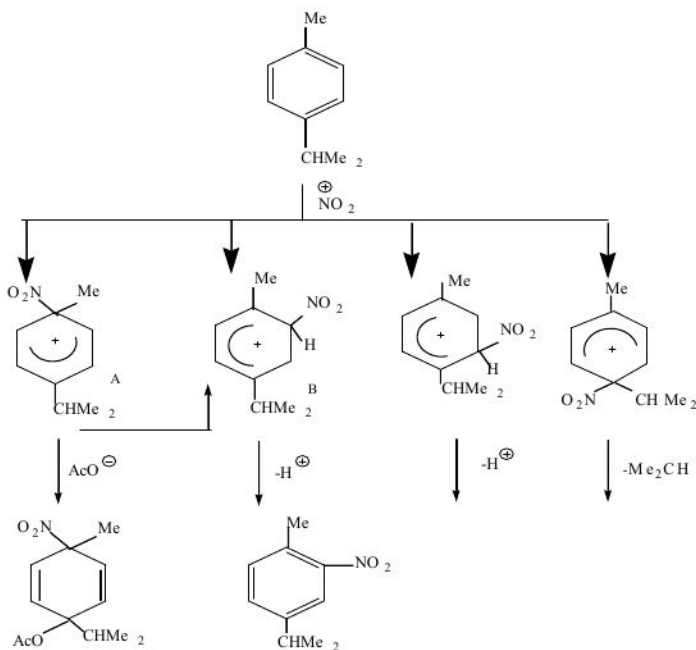
Конечный продукт замещения образуется из σ -комплекса в результате разрыва ковалентной связи атома углерода кольца с атомом водорода, отщепляющегося в виде протона. Если разрыв связи осуществляется на стадии, определяющей скорость реакции, должен наблюдаться первичный изотопный эффект водорода, обусловленный тем, что более тяжелые ядра дейтерия отщепляются труднее протона и $k_H/k_D > 1$. Изучение изотопных эффектов показывает, что в большинстве реакций электрофильного ароматического замещения отрыв протона происходит не на стадии, определяющей скорость реакции. Надо иметь в виду, что в некоторых случаях изотопный эффект может возникать при наличии пространственных затруднений реакционного центра. В реакциях нитрования, бромирования, сульфирования отношение k_H/k_D мало отличается от 1, что указывает на то, что данная стадия не является лимитирующей.

В некоторых вариантах сульфирования и ацилирования отмечен изотопный эффект 1,5–3, указывающий на определенный вклад в кинетику стадии элиминирования протона.

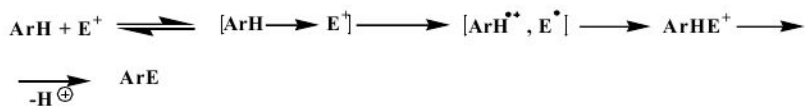
σ -комплексы являются промежуточными продуктами и наиболее подходящей моделью переходного состояния реакций электрофильного ароматического замещения, поэтому их свойства заслуживают самого пристального внимания. Важная особенность σ -комплексов – способность к изомеризации, которая может протекать или внутримолекулярно за счет 1,2-перемещений из геминального узла при электрофильной атаке в уже замещенное положение (ипсо-атака), или межмолекулярно. Возможность ипсо-замещения с вытеснением группы, отличной от атома водорода, давно известна на примере таких превращений, как нитродесульфирование, арилазодесульфирование, галогендекарбокислирование, описаны случаи ацилдегалоген-

нирования и др. Однако в тех случаях, когда ипсо-замещение не наблюдалось, вероятность ипсо-атаки и ее последствий игнорировалась. Образующийся ипсо- σ -комплекс может не только отщеплять уходящую группу, превращаясь в продукт ипсо-замещения, но и изомеризоваться путем 1,2-миграции из геминального узла и последующего депротонирования в продукт *орто*-замещения, или же присоединять нуклеофил с образованием циклогексадиена-1,4.

Необходимость учета ипсо-атаки и изомеризации ипсо- σ -комплексов заставляет подвергнуть ревизии накопленные данные. Так, при изучении реакции нитрования 4-изопропилтолуола (*n*-цимола) тетрафторборатом нитрония или в серной кислоте установлено, что самым реакционноспособным положением в молекуле *n*-цимола является не положение 2, а ранее не принимавшееся во внимание положение 1; соотношение активностей положений 1, 2, 3, 4 составляет примерно 10 : 5 : 1 : 2,5 [7]. Не менее половины общего количества 2-нитроизомера получаемого при нитровании, образуется, по-видимому, не в результате атаки в положение 2, а путем ипсо-атаки в положение 1 с последующей перегруппировкой σ -комплекса **A** в термодинамически более стабильный σ -комплекс **B**.



Одноэлектронный перенос в реакциях ароматического замещения (SET механизм). Расчленением реакции электрофильного ароматического замещения на элементарные стадии, соответствующие образованию π - и σ -комплексов, попытки детализации не исчерпываются. Выдвинуто предположение, что вслед за быстрой стадией образования «комплекса соударения», имеющего, возможно, строение π -комплекса, следует медленная стадия переноса электрона от ароматического субстрата к электрофилу с образованием ион-радикальной пары, быстрое «схлопывание» которой ведет к σ -комплексу:



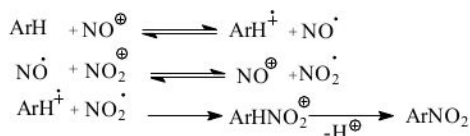
Эта точка зрения соответствует общей концепции, согласно которой одноэлектронный перенос представляет собой естественный акт гетеролитических реакций [46].

Фундаментальный постулат, на котором базируется концепция, состоит в том, что одновременно всегда переносится только один электрон. Если передача второго электрона со спариванием при антипараллельных спинах осуществляется быстрее, чем передача первого, радикальные частицы не образуются, и синхронно с электронным смещением формируется новая связь. Если же перенос второго электрона затруднен по сравнению с переносом первого, возникает ион-радикальная пара, а связь формируется на следующей ступени в результате рекомбинации радикалов. Применительно к реакциям электрофильного ароматического замещения обсуждение механизма с переносом электрона ведется главным образом на материале наиболее изученной реакции нитрования.

Термодинамическим условием осуществимости спонтанного процесса переноса электрона является его экзотермичность, для чего потенциал ионизации ароматического субстрата ArH должен быть ниже, чем восстановленной формы электрофила E^{\bullet} . Квантово-химические расчеты с сопоставлением потенциалов ионизации производных бензола и молекулы NO_2^{\bullet} показывают, что для нитрования толуола и ксилола катионом нитрония более вероятен путь через ион-радикальную пару, для нитробензола и других производных с электроноакцепторными заместителями – только классический «полярный» механизм, а для бензола – как тот, так и другой.

Аргументами в пользу механизма с переносом электрона являются согласованность изменений активности ароматических соединений и их потенциалов ионизации, соответствие ориентации замещения с распределением спиновой плотности в катион-радикалах, экспериментально показанная возможность генерирования катион-радикалов в условиях, близких к условиям реакции замещения. Эти аргументы касаются обоснования вероятности акта переноса электрона, но не могут служить доказательством того, что он действительно реализуется и, главное, что он лежит на координате реакции. Поэтому особое значение приобретают поиски прямых экспериментальных свидетельств ион-радикального механизма.

Катализируемое азотистой кислотой нитрование активных ароматических субстратов, например, N,N-диметиланилина, мезитилена и др., протекает с переносом электрона.

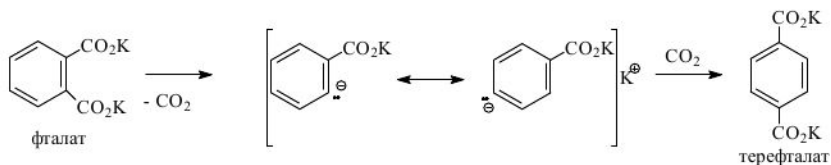


Аналогичный механизм обоснован для нитрования нафталина азотной кислотой в трифторуксусной кислоте, катализируемого азотистой кислотой, для нитрования фенола и анизола в водной серной кислоте. По ион-радикальному механизму с переносом электрона протекает реакция с тетранитрометаном. Его применяют для нитрования высокоактивных субстратов – фенолов, азулена, гетероциклов в присутствии основания (пиридин, N,N-диалкиланилины) – в водных и органических средах [20].

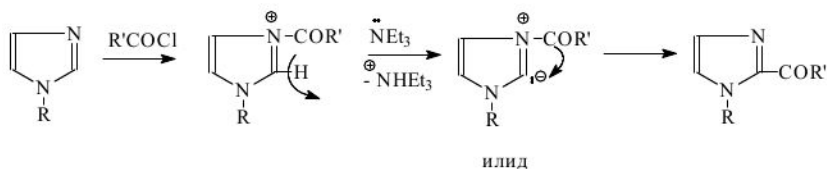
Резюмируя вопрос о роли механизма с переносом электрона, нужно констатировать, что нет никаких оснований считать его универсальным и распространять на все реакции электрофильного ароматического замещения. Он вероятен в определенных условиях, например, при нитровании, катализируемом азотистой кислотой. При термодинамической возможности переноса электрона граница между классическим и ион-радикальным механизмом замещения определяется временем жизни ион-радикальной пары. Полагают, что при времени жизни менее 10^{-11} с, реализуется только согласованный классический механизм.

Другие механизмы. Помимо пути присоединения – отщепления с промежуточным образованием арениониевых ионов – возможен **механизм отщепления – присоединения** с промежуточным генериро-

ванием карбанионов. Так протекает изомеризация солей ароматических карбоновых кислот, например, фталата калия в терефталат при высокой температуре в атмосфере диоксида углерода. На первой стадии отщепляется молекула диоксида углерода и возникает карбанион, который подвергается электрофильному карбоксилрованию [11]:



Анионный (илидный) механизм распространен в гетероциклическом ряду; в этом случае анионный центр в илиде возникает при отрыве протона от катиона под действием основания. Так, ацилирование имидазолов ацилхлоридами в присутствии триэтиламина протекает предположительно путем атаки по атому азота и депротонирования катиона в илид, который перегруппировывается в 2-ацилимидазол путем 1,2-сдвига цикла [22]:



В каждом отдельном случае для установления действительного механизма реакции электрофильного ароматического замещения требуется конкретное исследование, учитывающее природу реагентов и условия.

1.3. Реакции окисления

Реакции окисления происходят вследствие отрыва электронов от способной окисляться молекулы реагентом, обедненным электронами. Реакция может протекать с отрывом либо пары электронов, либо одного электрона и осуществляться, соответственно, по ионному механизму или по радикальному.

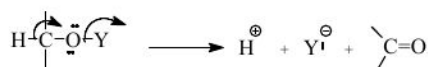
Наиболее чувствительные к окислению положения имеют наибольшую электронную плотность и, следовательно, совпадают с центрами, чувствительными к электрофильным и радикальным атакам. К

таким положениям относятся: электронные пары *n* гетероатомов, в частности кислорода, π -электронные пары двойных C=C связей и σ -электронные пары активированных связей C–H.

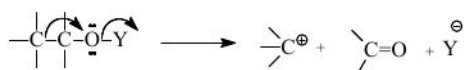
Окисление может происходить также путем первичной нуклеофильной атаки с введением кислородного остатка, содержащего способную к анионоидному отрыву группу, связанную с атомом кислорода, и тогда затрагивает атом углерода или гетероатом.

1. Окисление посредством электрофильной атаки на электронную пару *n*. Первичная электрофильная атака на гетероатом с последующим анионоидным отрывом может привести к двум различным результатам:

- к элиминированию протона:



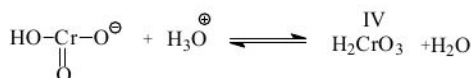
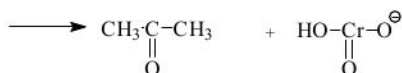
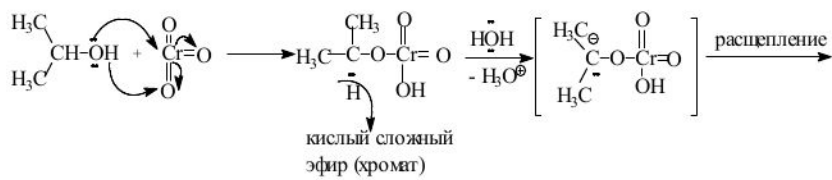
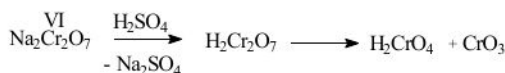
- к элиминированию карбкатиона:



Рассмотрим первый результат. Реакции, в которых окисление происходит как отрыв протона, приводят к переносу электронной пары от гетероатома к окислителю.

В случае спиртов реакция часто начинается электрофильной атакой кислорода на электронную пару *n* с образованием сложного эфира, который иногда удается выделить. Затем происходит элиминирование протона, и гетероатом удаляется с сохранением электронной пары связи. Этому элиминированию благоприятствует присутствие оснований.

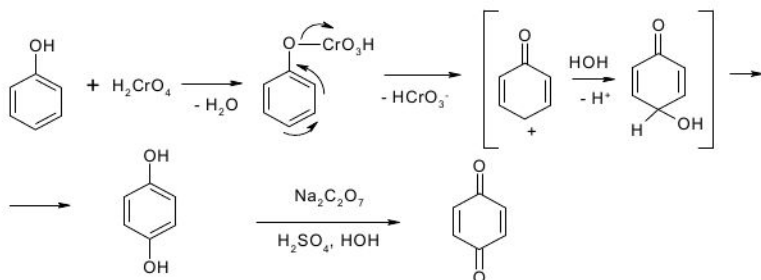
Так, окисление спиртов хромовой смесью начинается с образования эфира хромовой кислоты. После этого под влиянием оснований элиминируется протон:



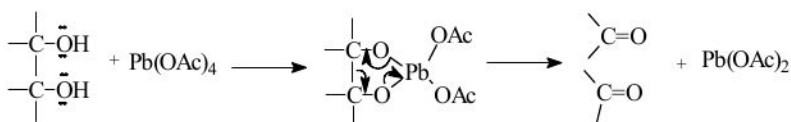
При окислении спиртов рвется связь C–H ($l_{\text{(C-O)}} = 0,144$ нм; $E_{\text{(C-O)}} = 85$ ккал/моль; $l_{\text{(O-H)}} = 0,096$ нм; $E_{\text{(O-H)}} = 110$ ккал/моль), а при окислении фенолов рвется связь O–H ($l_{\text{(C-O)}} = 0,136$ нм; $E_{\text{(C-O)}} = 109$ ккал/моль; $l_{\text{(O-H)}} = 0,097$ нм; $E_{\text{(O-H)}} = 84$ ккал/моль).

Окисление пространственно незатрудненных фенолов относится к числу сложных, многостадийных процессов, механизм которых мало изучен. Очевидно лишь то, что механизм окисления может сильно меняться в зависимости от природы одно- или двухэлектронного окислителя.

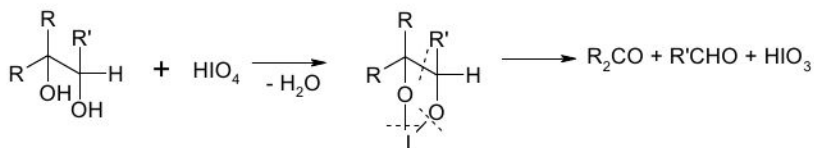
Сам фенол при окислении двухэлектронным окислителем – дихроматом натрия или диоксидом марганца в серной кислоте – образует с удовлетворительным выходом *para*-бензохинон. Предполагается, что первоначально из фенола и хромовой кислоты получается фениловый эфир хромовой кислоты, который затем отщепляет анион HCrO_3^- с образованием карбкатиона, стабилизирующегося при гидратации до гидрохинона, который далее окисляется до *n*-хинона [51]:



Рассмотрим второй результат (окисление, связанное с разрывом связи C–C). Различные реакции окисления, в частности такие, в которых участвуют гликоли, являются следствием электрофильной атаки гидроксильных групп с образованием циклических эфиров, которые затем расщепляются с перестройкой орбиталей. Примером такого типа окисления является расщепление гликолей тетраацетатом свинца в инертных органических растворителях:

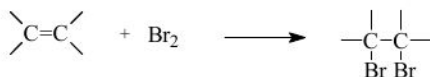


Окисление иодной кислотой проводят в водной среде. Реакция, как и в случае тетраацетата свинца, протекает через стадию образования пятичленного циклического сложного эфира, расщепляющегося далее с разрывом связи C–C:



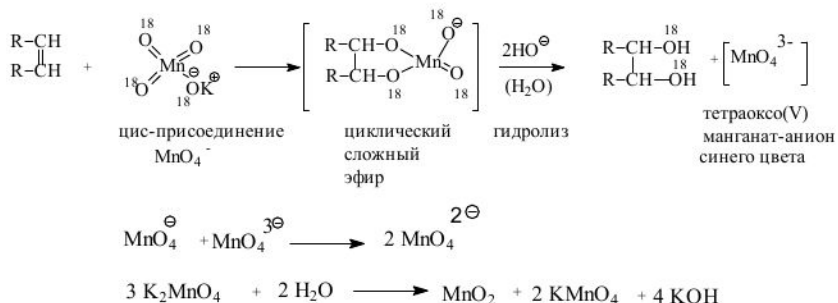
2. Окисление путем электрофильной атаки на π -электронную пару. Олефины, енолы и ароматические ядра чувствительны к электрофильным окислителям.

Олефины. Некоторые электрофильные присоединения к олефинам соответствуют окислению. Так происходит, например, присоединение брома:



Кроме того, олефины могут подвергаться атаке многочисленными окислителями, среди которых чаще всего используется перманганат калия.

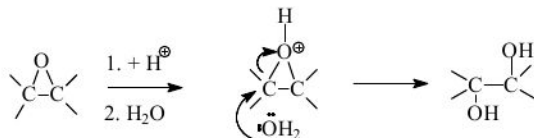
Реакция Вагнера:



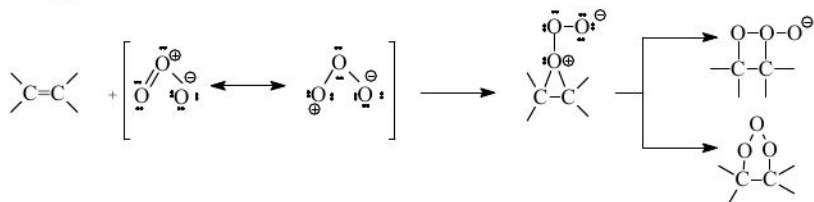
Олефины окисляются под действием надкислот в циклические окиси по механизму внедрения:



Эта реакция может развиваться дальше и в результате гидролиза эпоксидного цикла (оксирана) приводить к транс-диолу:

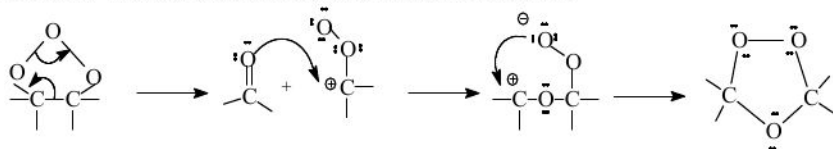


Двойные С=С связи способен атаковать озон; реакция начинается с внедрения:



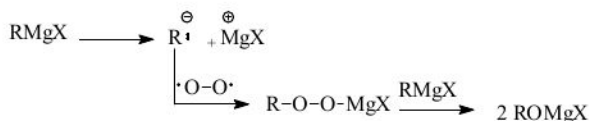
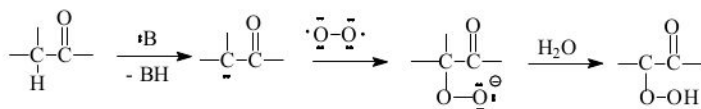
Гетеролитическое расщепление связи О–О приводит к разрыву связи С–С. Образующаяся карбонильная группа немедленно подвергается атаке биполярной частицей, в результате чего образуется озон

нид. Это соединение представляет собой циклический пероксиацеталь и может быть выделено в свободном состоянии:

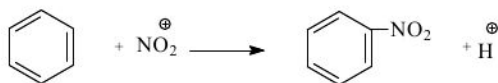


При гидролизе озонид образует либо карбонильное соединение и кислоту, либо два карбонильных соединения и пероксид водорода.

Карбанионы. Электронная пара карбанионов очень чувствительна к действию кислорода. Аутоокисление карбанионов приводит к образованию гидропероксидов. Реакция протекает хорошо как с карбанионами, полученными из енолят-ионов, так и с карбанионами, полученными из реактивов Гриньяра. В последнем случае реакция со второй молекулой магнийорганического соединения приводит к алкоколяту магния:

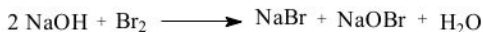


Ароматические ядра. Реакции электрофильного замещения в ароматических ядрах соответствуют окислению, например:

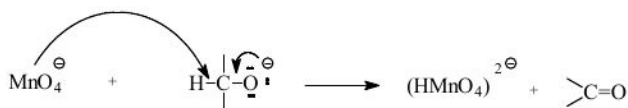


3. Окисление посредством электрофильной атаки пары электронов σ -связи С-Н (отрыв гидрид-иона). Отрыв гидрид-иона встречается реже, чем рассмотренные выше реакции. В случае алкоколята такой отрыв является результатом электрофильной атаки на электронную пару связи С-Н.

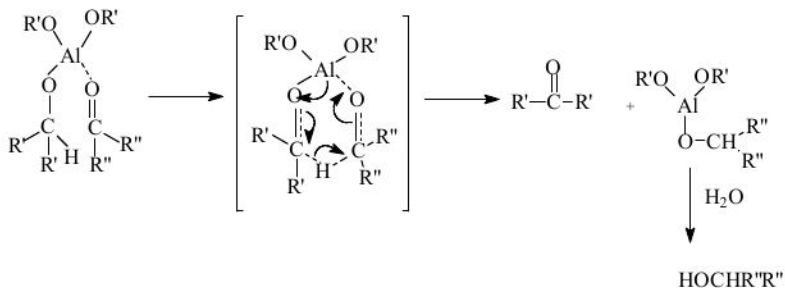
Окисление спиртов бромом в щелочной среде происходит вследствие электрофильной атаки связи С-Н ионом Br^\oplus :



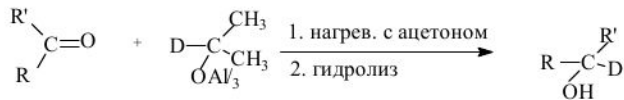
Окисление спиртов перманганатом в щелочной среде также может отвечать переносу гидрид-иона:



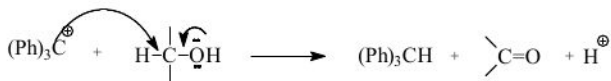
Окисление по Оппенгауэру происходит по схеме этого же типа, однако переходное состояние имеет циклическую структуру. Окисление вторичных спиртов по этому методу проводят следующим образом. Из спирта готовят алюминиевый алкоколят, к нему добавляют 20–100-кратный избыток ацетона и нагревают, чтобы ускорить установление равновесия. Продукт выделяют после гидролиза реакционной смеси.



Механизм данной реакции доказан применением меченных дейтерием соединений:



Окисление спиртов карбокатионами также соответствует отрыву гидрид-иона:

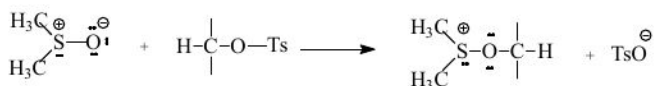


Переносу гидрид-иона соответствуют также многочисленные биологические реакции.

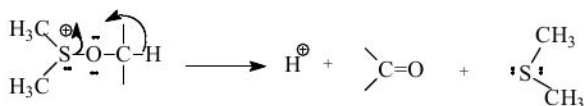
4. Окисление в результате первичной нуклеофильной атаки.

Кислородный остаток, включающий способную к аниоидному отрыву группу O–Y, может быть введен в молекулу либо реакцией нуклеофильного замещения, либо реакцией нуклеофильного присоединения. К первому типу относится, например, окисление галогенпроизводных и *n*-толуолсульфоновых эфиров диметилсульфоксидом.

Замечание. При нуклеофильном замещении подвижной группы образуется легко расщепляющееся промежуточное соединение:

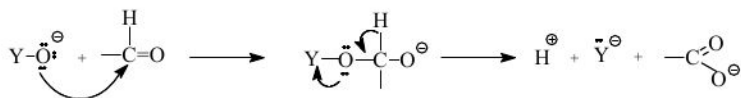


Сульфогруппа, обладающая хорошей способностью к аниоидному отрыву, покидает атом кислорода, который после удаления протона образует кетон:

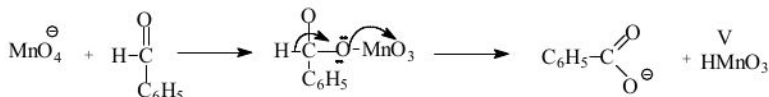


Реакция может быть осуществлена со спиртами, если сделать более легким аниоидный отрыв кислорода реакцией с уксусным ангидридом.

Присоединение. При окислении карбонильных соединений в результате первоначальной атаки на карбонил образуется малоустойчивый продукт, затем происходит расщепление связи Y–O и отрыв протона:

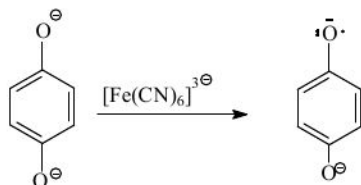


При окислении альдегидов перманганатом калия реакция может идти через промежуточный полуацеталь:

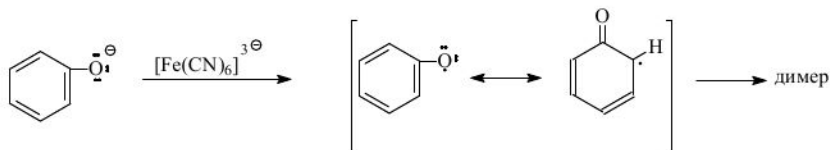


Аналогично происходит окисление альдегидов хромовой кислотой.

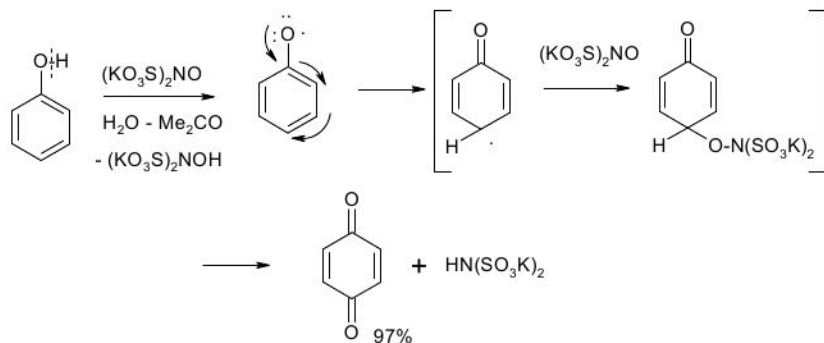
5. Окисление посредством радикальной атаки на электронную пару *n*. Этот тип реакций встречается довольно редко. Некоторые реагенты, например, феррицианид-ион, способны отнимать электрон от гетероатома. Таким образом, гидрохиноны окисляются в семихиноны.



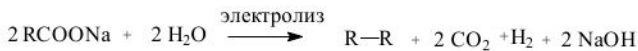
С одноатомными фенолами феррицианид дает радикалы, которые далее димеризуются.



Универсальным одноэлектронным окислителем фенолов является соль Фреми – нитрозодисульфат калия $(\text{KO}_3\text{S})_2\text{NO}^-$ – редкий пример стабильного неорганического нитроксильного свободного радикала, полученного еще в 1845 г. Окисление фенолов солью Фреми идет в очень мягких условиях по радикальному механизму и приводит к *пара*-хинонам с выходами, близкими к количественному [51]:

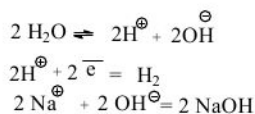
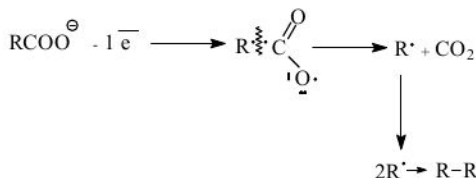


По аналогичной схеме происходит анодное окисление. Так, карбоксильный анион окисляется в свободный радикал, который декарбоксилируется и дает новый радикал. Эти вновь образующиеся радикалы димеризуются (реакция Кольбе, 1849 г.):

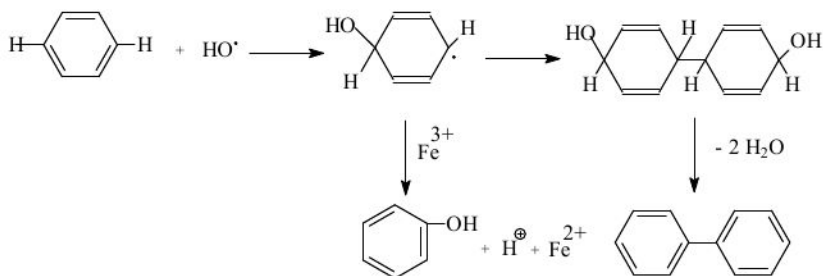


Анод (+)

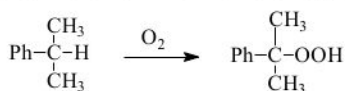
Катод (-)



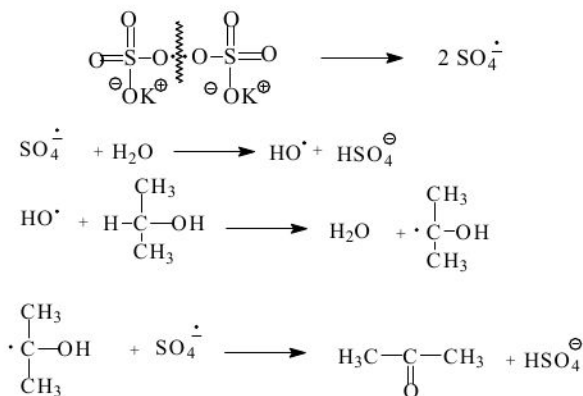
6. Окисление посредством радикальной атаки на пару π -электронов. Этот тип реакций также встречается редко. Реактив Фентона (пероксид водорода – Fe^{2+}) является источником свободных радикалов HO^\cdot , которые способны атаковать даже неактивированные ароматические ядра. При этом образуется радикал, который димеризуется или в присутствии ионов Fe^{3+} превращается в фенол:



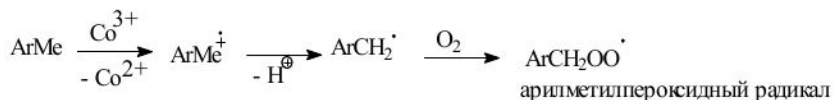
7. Окисление посредством атаки пары электронов σ -связи С–Н. Реакции этого типа, напротив, очень распространены. Они протекают по радикальному механизму и особенно часто затрагивают атомы водорода, чувствительные к радикальным атакам: атомы водорода, расположенные в α -положении к ароматическим ядрам, двойным $\text{C}=\text{C}$ связям, атомам кислорода, связям $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}-\text{O}$ или атомам азота. Примером реакции этого типа является аутоокисление:



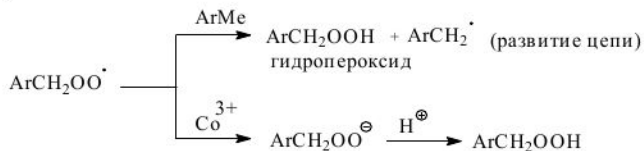
По радикальному механизму реагируют различные окислители. Примером может служить окисление спиртов персульфатами.



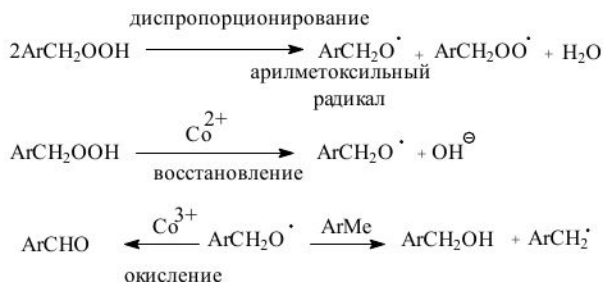
Окисление алкильных групп при ароматическом ядре. Окисление алкильных, главным образом метильных групп, кислородом воздуха – наиболее распространенный метод получения ароматических карбоновых кислот в промышленности. Окисление проводят в жидкой фазе при катализе солями металлов переменной валентности (Co^{3+} , Mn^{3+}) или в газовой фазе на гетерогенных катализаторах [7]. Жидкофазное каталитическое окисление метиларенов представляет собой сложную радикальную цепную реакцию. На начальной стадии перенос электрона от метиларена и депротонирование катион-радикала приводят к свободному арилметильному радикалу, который окисляется кислородом, превращаясь в арилметилпероксидный радикал:



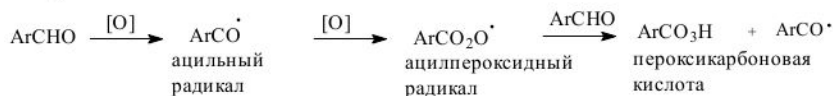
Пероксидный радикал переходит в гидропероксид путем отрыва атома водорода от исходного метиларена с регенерацией арилметильного радикала (развитие цепи) или путем восстановления в анион и протонирования:



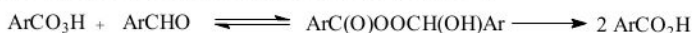
Диспропорционирование или восстановление гидропероксида приводит к арилметоксильному радикалу, который при взаимодействии с исходным углеводородом может давать спирт, при окислении – альдегид, при диспропорционировании – альдегид и спирт:



Альдегид далее подвергается окислению действием кислорода или ионов Co^{3+} с генерированием ацильного радикала, превращающегося в ацилпероксидный радикал и затем в пероксикарбоновую кислоту:



Взаимодействие пероксикарбоновой кислоты с альдегидом приводит к α -гидропероксиду, который распадается в присутствии катализатора на две молекулы карбоновой кислоты:



Бензойную кислоту получают окислением толуола воздухом в избытке толуола в присутствии солей кобальта при 130–140 °С и давлении 0,2–0,3 Мпа.

Скорость окисления алкильных групп зависит от активности образующегося пероксидного радикала, а также от энергии и пространственных особенностей связи С–Н при атакуемом атоме углерода. Так, при окислении кислородом воздуха в присутствии азодинизобутиронитрила метильная группа реагирует медленнее, чем этильная и изопропильная, а при окислении ацетатом кобальта (III) метильная группа окисляется быстрее других. Это объясняют тем, что в последнем случае потеря протона катион-радикалом на лимитирующей стадии контролируется электронными и стерическими факторами, а не термодинамической устойчивостью образующихся радикалов.

Окисление в газовой фазе применяют, главным образом, для получения фталевого ангидрида из *o*-ксилола.

Каталитическое окисление кислородом воздуха при получении карбоновых кислот в промышленности почти полностью вытеснило такие традиционные окислители, как перманганат калия, диоксид марганца, хромовая, азотная кислоты, но в лабораторной практике они сохраняют свое значение. Перманганат калия ограниченно растворим в воде, с чем связаны сравнительно большие объемы реакционной массы и невысокая скорость реакции. Межфазный катализ [39] в присутствии краун-эфира или четвертичной аммониевой соли позволяет перевести перманганат калия в органический растворитель и тем самым интенсифицировать окисление.

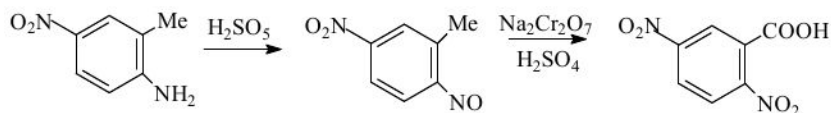
Окисление гетероатомов

Окисление аминогруппы. Первичные ароматические амины могут быть окислены в нитрозо-, нитро- или азосоединения. Окисление аминогруппы в нитрогруппу позволяет синтезировать нитросоединения, которые невозможно получить нитрованием. Реагентами служат пероксомоносерная (H_2SO_5), пероксодисерная ($H_2S_2O_8$), перуксусная, пероксотрифторуксусная, пербензойная кислоты. Окисление протекает ступенчато и нередко останавливается на стадии образования нитрозосоединения:

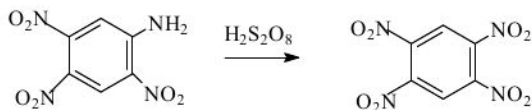


Происходит электрофильная атака атома азота атомом кислорода пероксокислоты. Реакция ускоряется электронодонорными и замедляется электроноакцепторными заместителями в ароматическом кольце амина, о чем свидетельствует отрицательный знак и большая величина константы чувствительности ρ . В соответствии с таким механизмом окислительная способность пероксокислот симбатна их кислотности (электрофильности), а способность аминов окисляться – их основности (нуклеофильности).

Окисление пероксомоносерной кислотой (кислотой Каро) проводят, внося пероксодисульфат или 30%-ный раствор пероксида водорода в раствор амина в серной кислоте:



Наиболее сильными окислителями являются пероксодисерная кислота и трифторметанпероксосульфокислота ($\text{CF}_3\text{SO}_4\text{H}$), образующиеся при добавлении 90–98 % H_2O_2 к раствору окисляемого амина в 98–100%-ной серной кислоте.



Окисление тиольной группы. Арентиолы последовательно окисляются в дисульфиды, сульфоновые кислоты, сульфокислоты:



Превращение в дисульфиды осуществляется особенно легко, либо уже кислородом воздуха в щелочной среде, либо возможно использование азотистой кислоты. Тиофенолы и диарилдисульфиды при действии хлора в водной среде превращаются в сульфонилхлориды:



Для окисления тиольной, дисульфидной группы до сульфогруппы можно применять азотную кислоту и пероксид водорода.

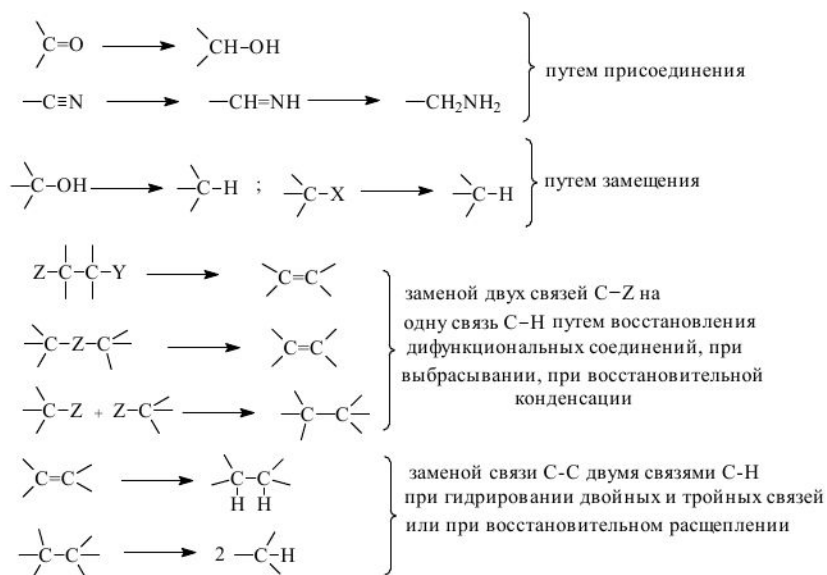
1.4. Реакции восстановления

Реакции восстановления протекают с переносом электронов от богатого электронами реактива-восстановителя к восстанавливаемому веществу. Реакция может протекать посредством передачи электронной пары по ионному механизму, как, в частности, при восстановлении гидрид-ионами; путем передачи неспаренных электронов по электронному механизму, как в случае восстановления металлами и некоторыми солями металлов; путем связывания молекулярного водорода.

К атакам восстановителя чувствительны центры с пониженной электронной плотностью, т.е. центры также чувствительны к нуклеофильным атакам.

Восстановление может происходить у атома углерода или гетероатома.

Реакции восстановления у атома углерода. Восстановление у атома углерода приводит к снижению степени окисления и может протекать многочисленными способами.



Центрами, наиболее чувствительными к ионным и радикальным восстановительным атакам, являются поляризованные двойные связи карбонильных или подобных групп, сопряженные с такими группами C=C связи, а также центры, включающие гетероатомы, представляющие собой сильные электроакцепторные группы.

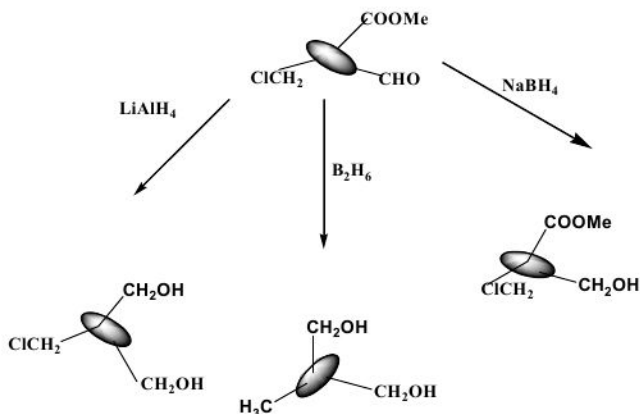
Восстановление в результате передачи гидрид-иона

Реакции этого типа могут происходить по-разному в зависимости от нуклеофильного или электрофильного характера восстановителя.

Восстановление нуклеофильными гидридами. Многочисленные реакции восстановления происходят с участием сильного нуклеофильного агента – гидрид-иона. В качестве доноров гидрид-ионов чаще всего используются смешанные гидриды металлов LiAlH_4 , NaBH_4 , KBH_4 и т.п., отдающие 4 гидрид-иона. Способность отдавать гидрид-ионы у LiAlH_4 выражена сильнее, чем у NaBH_4 . Реакционная способность этих реагентов варьируется довольно сильно ($\text{LiAlH}_4 > \text{KBH}_4 > \text{NaBH}_4$). Ее можно уменьшить путем образования алкоколятов типа $\text{LiAl}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$, $\text{LiAl}(\text{OC}_4\text{H}_9\text{-трет})_3$. Эти алкоколяты позволяют проводить реакции селективно.

Варьирование реагентов является способом управления селективностью реакции.

В конце 1940-х гг. в практику органической химии был введен принципиально новый и чрезвычайно эффективный реагент – алюмогидрид лития, мощный восстановитель функциональных групп. Суть реакции состоит в нуклеофильной атаке H на субстрат. Понятно, что в таком случае субстрат должен быть электрофилом и что в принципе любые электрофильные группы должны поддаваться восстановлению алюмогидридом лития. Например, модельная система, содержащая три типичных электрофила, может быть восстановлена алюмогидридом по всем трем центрам. Тем не менее эти группы легко расставить по уменьшению электрофильности: $-\text{CHO} > -\text{CO}_2\text{Me} > -\text{CH}_2\text{Cl}$. Реакция алюмогидрида лития протекает очень быстро с первыми двумя группами и довольно медленно с последней. Поэтому получение хлордиола – легко достижимая цель [6, 50].



Синтетическая задача может, однако, состоять в том, чтобы восстановить только альдегидную группу и не затронуть сложноэфирную. Эти две реакции протекают с различными, но сопоставимыми скоростями и обе – достаточно быстро. Если бы алюмогидрид был единственным источником гидрид-иона, то эффективное общее решение такой задачи найти было бы трудно. Так оно и было в действительности, пока вслед за алюмогидридом не появилась целая серия аналогичных по типу реагентов, различающихся и по активности, и по особенностям реакций. Среди них – боргидрид натрия. Это соединение – более слабый нуклеофил, чем алюмогидрид, а связь гидрид-иона с центральным атомом бора в нем несколько прочнее связи Al–H, что позволяет провести восстановление хемоселективно, только по альдегидной группе.

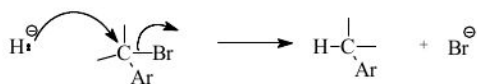
Если же задача состоит в исчерпывающем восстановлении субстрата, то можно воспользоваться еще одним реагентом, на этот раз очень мощным донором гидрид-иона. Речь идет о диборане B_2H_6 , который успешно атакует даже относительно слабые электрофилы типа хлорметильной группы, и его реакция с модельной системой приводит к диолу.

Методы восстановления комплексными гидридами с использованием самых различных реагентов разработаны сейчас настолько хорошо, что задачу хемоселективного восстановления лишь одной из групп возможно решить при почти любой комбинации восстанавливаемых функций в субстрате [6, 50, 55].

Реакция восстановления может проходить либо по типу нуклеофильного замещения, либо по типу нуклеофильного присоединения. Гидрид натрия, который имеет очень резко выраженный основной характер, может применяться только для соединений, не способных к енолизации.

Восстановление гидридами в отдельных случаях осуществляется легче в присутствии кислот Льюиса, способствующих анионоидному отрыву.

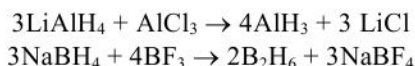
Восстановление путем нуклеофильного замещения. Галогениды с подвижным атомом галогена восстанавливаются гидридами, часто алюмогидридом лития:



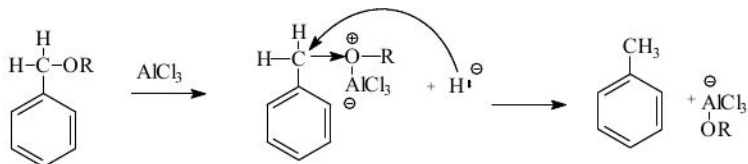
n-толуолсульфоновые эфиры также могут восстанавливаться $LiAlH_4$, хотя реакция в этом случае проходит часто с осложнениями.



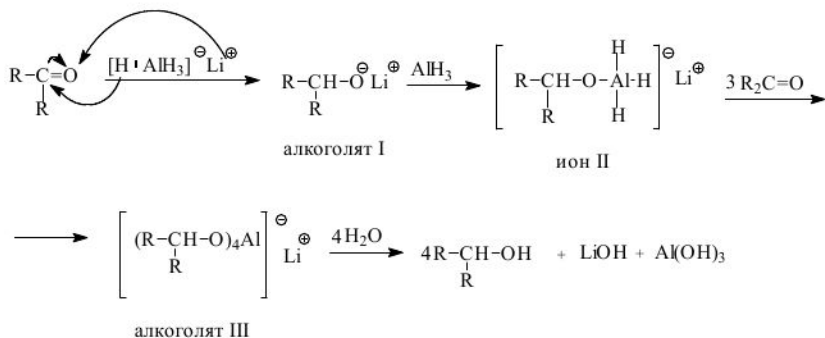
Связи C–O в спиртах, простых эфирах и ацеталях нечувствительны к нуклеофильным атакам. Они могут расщепляться алюмогидридом лития только в присутствии кислот Льюиса, повышающих склонность кислорода к анионоидному отрыву, так как смесь кислот Льюиса со смешанными гидридами может приводить к возникновению других восстанавливающих агентов, действующих путем электрофильной атаки:



Расщепление проходит легче, если участвующая функциональная группа находится в бензильном или аллильном положении:

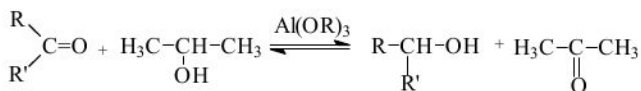


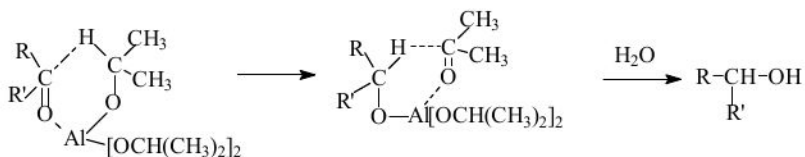
Восстановление посредством нуклеофильного присоединения. Альдегиды и кетоны очень легко восстанавливаются (как LiAlH_4 , так и NaBH_4):



В случае сложных эфиров реакция протекает через нуклеофильное присоединение к карбонильной группе, уход алкоксильной группы и новое присоединение к образовавшемуся альдегиду. Менее активные боргидриды, например, боргидрид натрия, хорошо восстанавливают кетоны, однако плохо восстанавливают сложные эфиры и совсем не восстанавливают кислоты.

Алюминиевые алкоголяты вторичных спиртов, в частности изопропилат алюминия, являются донорами гидрид-ионов, восстанавливающих кетоны. Переход гидрид-иона осуществляется через промежуточное шестицентровое переходное состояние (*реакция Меервейна – Понндорфа – Верлея*):

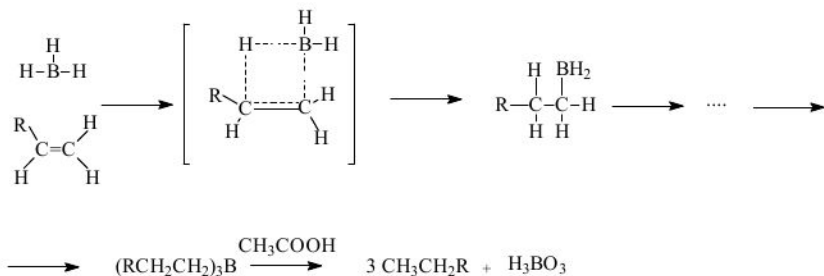




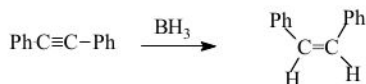
Реакция сопровождается переносом гидрид-иона. Это подтверждается тем, что при реакции с D_2O , дейтерий не входит в молекулу (при перемещении водорода в виде протона обмен на дейтерий должен был бы происходить). Если же применять в качестве восстановителя дейтерированный изопропанол $(\text{CH}_3)_2\text{CDOH}$, то в образующемся спирте содержится дейтерий у атома углерода.

Восстановление электрофильными гидридами. Гидриды бора и алюминия (B_2H_6 , Al_2H_6) являются донорами гидрид-ионов, однако вследствие дефицита электронов в их внешней электронной оболочке первоначальная атака оказывается электрофильной.

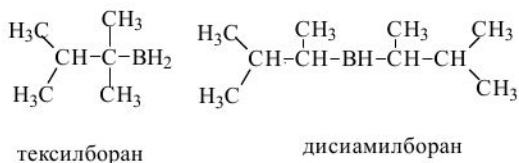
Присоединение к кратным углерод-углеродным связям. Бораны могут восстанавливать олефины посредством электрофильной атаки. Присоединение их приводит к алкилборанам, которые в кислой среде могут расщепляться на углеводород и борную кислоту. Связь С-В представляет собой восстановленную форму, так как бор менее электроотрицателен, чем углерод. В случае пространственно не затрудненных олефинов используются все три атома водорода BH_3 , и образуется триалкилборан:



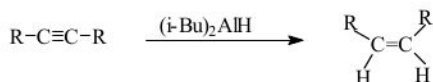
Ацетиленовые производные восстанавливаются до цис-олефинов:



Для проведения направленных или стереоспецифических реакций применяются пространственно затрудненные алкилбораны, в частности, «тексилборан» и «дисиамилборан», образующиеся в результате присоединения борана к соответствующим олефинам.

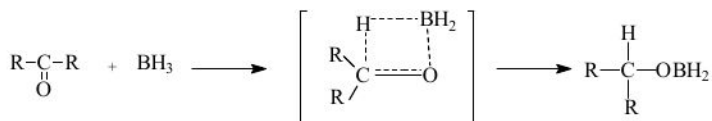


Вместо гидроида алюминия часто применяют его диалкильные производные, например, гидрид диизобутилалюминия, получающийся при связывании двух молекул изобутилена AlH_3 . Этот реактив более селективен, чем AlH_3 . Он позволяет восстанавливать алкины в *цис*-олефины:

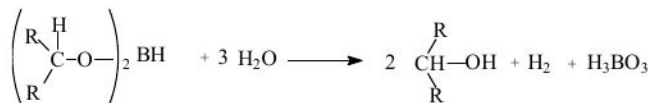


Как и в случае боранов, связь $\text{C}-\text{Al}$ является восстановленной формой, так как алюминий более электроположителен, чем углерод.

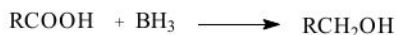
Присоединение к связи $\text{C}=\text{O}$. Бораны реагируют с кетонами, давая алкоксибораны:



Эти соединения, в свою очередь, реагируют с другой молекулой кетона. Обычно на этой стадии реакция останавливается. Затем диалкоксибораны гидролизуются:



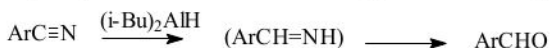
Бораны легко реагируют со свободными карбоновыми кислотами, в то время как боргидрид натрия на них не действует. Реакция приводит к образованию первичных спиртов:



Присоединение к связи $C\equiv N$. Бораны удобно использовать для восстановления нитрилов в первичные амины:



Гидрид диизобутилалюминия позволяет остановить реакцию на первой стадии; полученный имин может гидролизироваться до альдегида.

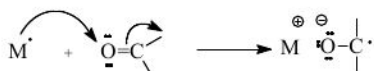


Восстановление с передачей электронов

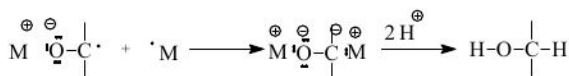
Реакции этого типа подразделяют на два различных типа в зависимости от того, металл или соль металла является источником электронов.

Восстановление металлами. Металлы, такие, как литий, натрий, магний, цинк, олово, железо и т.п., являются донорами электронов, атака которых направляется преимущественно на гетероатом.

Восстановление карбонильных и карбоксильных производных. Восстановление карбонила протекает в несколько стадий. Передача первого электрона приводит к ион-радикалу:

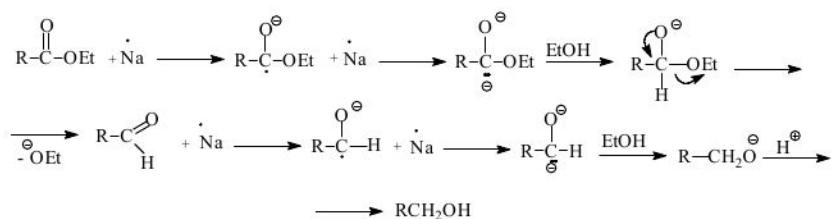


Этот анион-радикал способен димеризоваться или связывать второй электрон, давая дианион:

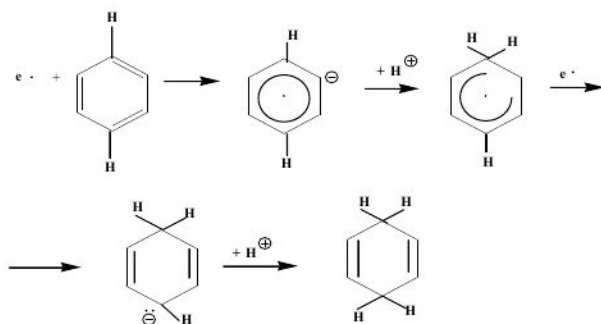


Дианион является восстановленной формой и легко связывает два протона, отбирая их у растворителя (растворитель – жидкий аммиак, спирт, вода или уксусная кислота в зависимости от применяемого металла).

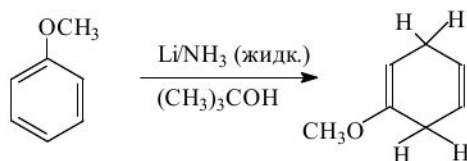
Механизм восстановления сложных эфиров натрием в присутствии спирта, по **Буво** и **Блану**, включает следующие стадии: образование анион-радикала, затем дианиона, отрыв протона от растворителя, отрыв алкоголят-аниона, приводящий к альдегиду, и, наконец, восстановление альдегида в первичный спирт.



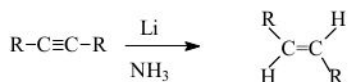
Восстановление олефинов, алкинов и ароматических ядер. Щелочные металлы в жидком аммиаке генерируют сольватированные электроны, которые представляют собой нуклеофильные агенты, способные атаковать даже ароматические ядра. Механизм реакции сложен и включает несколько последовательных стадий.



В реакции **Бёрча** донором протонов является спирт (этанол или *трет*-бутанол). Так, анизол может быть восстановлен в 2,5-дигидроанизол:

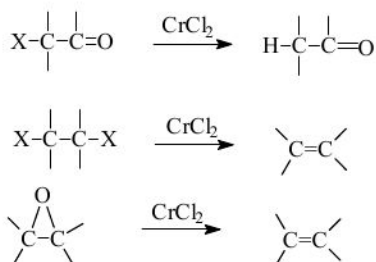


В сравнимых условиях могут восстанавливаться *sp*-гибридизованные атомы углерода алленов и алкинов:



Восстановление солями металлов. Соли металлов представляют собой восстановители, способные отдавать электроны, переходя при этом в состояние с более высокой степенью окисления. Среди солей такого типа следует упомянуть соли олова, хрома, железа и меди.

Атака обычно направляется на гетероатом, которому соль металла передает электрон. Механизм этих реакций изучен еще в недостаточной степени, однако установлено, что передача электронов приводит к свободным радикалам, способным димеризоваться. Соли металлов часто используют для восстановления вицинальных функциональных групп (α -галогенкетон, α, β -дизамещенных производных, окисей олефинов):



Восстановление водородом (гидрирование)

Кратные связи способны связывать водород в присутствии катализаторов. Наиболее широко распространен гетерогенный катализ. Тем не менее, для некоторых реакций благоприятен гомогенный катализ.

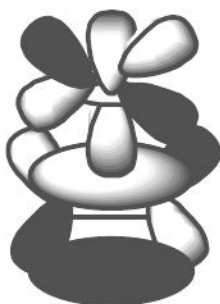
Каталитическое гидрирование ненасыщенных соединений

Гетерогенный катализ. Водород в присутствии многочисленных металлических катализаторов (переходных металлов – Pd, Pt, Ru, Ni), а также комплексных катализаторов (CuCr_2O_4) может присоединяться к кратным связям $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{N}$. Кроме того, возможен гидрогенолиз связи между углеродом и гетероатомами.

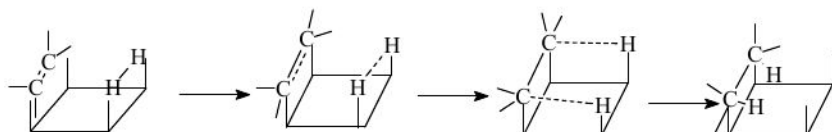
Не все металлы действуют одинаково. Платина очень эффективна при восстановлении ароматических ядер, палладий часто применяется для проведения реакций гидрогенолиза, а никель – для восстановления кетон. Эффективность катализатора зависит от способа его приготовления, от носителя, на который он нанесен, от pH реакционной среды.

При гетерогенном катализе в присутствии переходных металлов связи в исходной молекуле становятся лабильными вследствие образования комплексов с d-орбиталями металла.

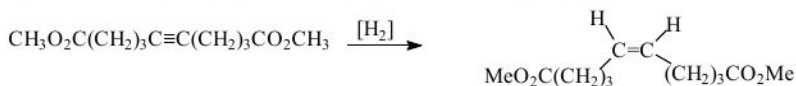
Связи, которые образуются между металлом и ненасыщенными соединениями, относятся к особому типу. Они возникают в результате перекрывания занятой d_{yz} -орбитали металла с вакантной разрыхляющей π^* -орбиталью олефина и перекрывания занятой π -орбитали олефина с вакантной d_{z^2} -орбиталью металла. Следует заметить, что орбитали π^* и d_{yz} имеют одинаковую симметрию.



Находящиеся вблизи металла молекулы олефина и водорода, связи в которых ослаблены участием d-орбиталей металла, могут затем образовать новый ансамбль связей, как показано на приведенной ниже схеме:



Такая схема подтверждается *цис*-характером каталитического гидрирования и протекания гидрирования с наиболее замещенной стороны молекулы (правило Ауэrsa – Скита) [51]:

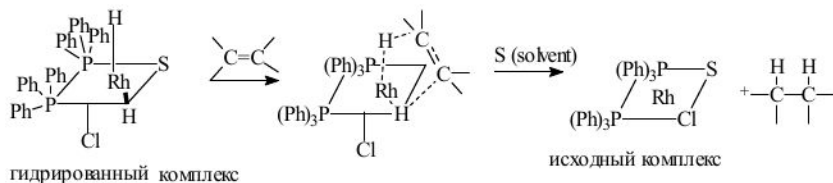


В некоторых случаях гидрирование может проходить по двухстадийному механизму так, что атомы водорода присоединяются последовательно один за другим.

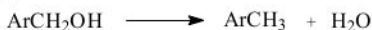
Реакции каталитического гидрирования очень многочисленны. Таким путем, в частности, могут быть восстановлены карбонильные, нитрильные и иминогруппы, олефины, ацетилены и даже ароматические ядра.

Гомогенный катализ. Некоторые металлы, например, родий, в виде комплексов типа $\text{RhCl}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$ способны катализировать гидрирование; они растворимы в органических растворителях.

Гидрирование родиевого комплекса, включающего четырехкоординационный атом родия, связанный с двумя молекулами трифенилфосфина, одной молекулой растворителя и атомом хлора, приводит к шестикоординационному комплексу, содержащему два атома водорода. Этот комплекс может связывать молекулы растворителя с образованием промежуточного соединения с участием d-орбиталей металла. Гидрирование происходит в результате передачи атомов водорода комплексу олефину, связанному в промежуточном соединении d-орбиталями металла, с возвращением к исходной структуре с четырехкоординационным металлом:



Гидрогенолиз – расщепление связи «углерод – гетероатом» – обычно протекает при катализе палладием, особенно в тех случаях, когда функциональные группы находятся в бензильном и даже иногда в аллильном положениях. Это относится к спиртам, эфирам, ацетальям и бензильным эфирам кислот.



Гидрогенолиз проходит также в случае связей C-S, C-N, CH_3I .



Реакции восстановления при гетероатомах

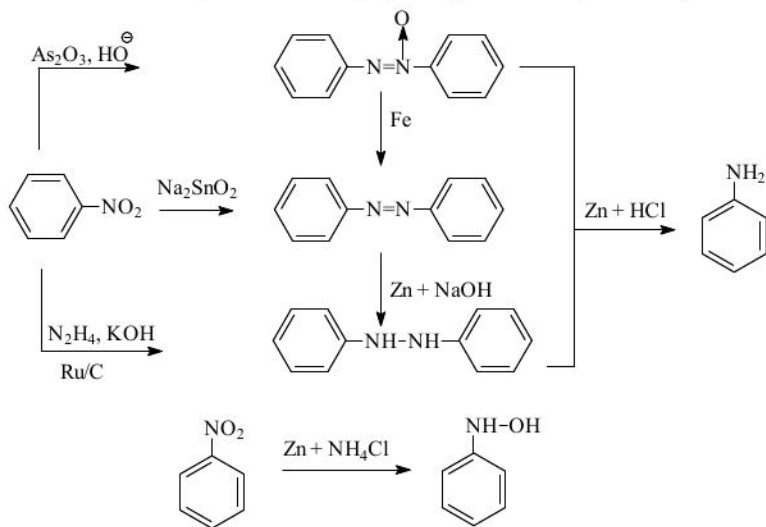
Восстановление азотсодержащих групп (NO_2 , NO , $\text{N}=\text{N}$, N_3). Восстановление ароматических нитросоединений имеет особенно большое значение, так как до сих пор остается основным методом получения ароматических аминов, а неполное восстановление нитросоединений дает возможность получать арилгидроксиламины, азокси-, азо- и гидразосоединения. Процесс превращения нитросоединения в

динения. Из нитрозосоединения и ариламина образуется азосоединение, а из арилгидроксиламина и ариламина – гидразосоединение.

Реакции двухэлектронного восстановления в стабильные продукты на пути от нитрозосоединения к амину, в свою очередь, включают элементарные стадии с участием лабильных интермедиатов.

Начальная стадия заключается в переносе электрона к молекуле нитроарена с генерированием анион-радикала $\text{ArNO}_2^{\cdot-}$, который далее протонируется в свободный радикал или, в апротонной среде, принимает второй электрон, давая дианион ArNO_2^{2-} [20].

Для восстановления нитросоединений применяют почти все типы восстановителей: водород в присутствии катализаторов, гидразин, металлы в кислой и щелочной средах, сульфиды и дитиониты щелочных металлов, органические соединения (муравьиная кислота и ее соли, формалин, глюкоза), гидриды металлов и комплексные гидриды; широко используется электрохимическое восстановление. Какой продукт окажется конечным, зависит от природы реагента и условий реакции.



Азидогруппа восстанавливается в аминогруппу легче других азотсодержащих групп, поэтому ее можно восстанавливать, не затрагивая, например, нитрогруппу. При гидрировании арилазида по мере поглощения водорода объем газовой фазы не уменьшается и давление не падает, так как выделяется эквивалентное количество азота:



Восстановление серосодержащих групп. Аренсульфоокислоты, содержащие серу в высшей степени окисления, восстанавливают в сульфиновые кислоты и тиолы обычно в виде сульфонилхлоридов:



Для получения аренсульфиновых кислот применяют цинк или сульфит натрия в нейтральных или слабощелочных растворах, а из других реагентов – гидразин, сульфид натрия, смесь железа и уксусной кислоты.

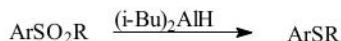
Нагревание *n*-толуолсульфохлорида с цинковой пылью в воде с последующим добавлением гидроксида натрия и карбоната натрия приводит к *n*-толуолсульфинату натрия с выходом ~ 64 %.

При обработке бензолсульфонилхлоридов водным раствором сульфита натрия и охлаждении с периодическим добавлением гидроксида натрия для поддержания щелочности среды с хорошим выходом образуются бензолсульфиновые кислоты.

Восстановление сульфонилхлоридов до тиолов ведут металлами в кислой среде. Например, к смеси бензолсульфонилхлорида и 25%-ной серной кислоты при охлаждении добавляют цинковую пыль и кипятят 4–7 ч, выделяя затем тиофенол с выходом 90 %.

Восстановление сульфонилхлоридов в дисульфиды протекает при реакции с HI.

Сульфоны и сульфоксиды восстанавливаются в сульфиды, причем первые труднее, чем вторые. Восстановление некоторых сульфонов в сульфиды осуществлено диизобутилалюминийгидридом:



Сульфоксиды переходят в сульфиды при реакции с LiAlH_4 , NaBH_4 и CoCl_2 , H_2 над Pd/C и других реагентов.

Дисульфиды легко восстанавливаются в тиолы металлами или сульфидами щелочных металлов. Сульфиды расщепляются до тиолов при действии натрия в жидком аммиаке.

1.5. Реакции ионного 1,2-элиминирования

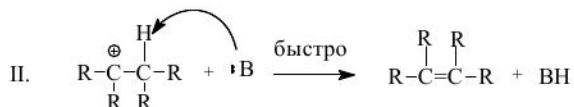
Так как каждое основание является нуклеофилом и наоборот, то вполне естественно реакции отщепления конкурируют с реакциями нуклеофильного замещения. Однако, подбирая условия проведения процесса, одно и то же соединение, например, галогенпроизводное, можно превратить либо в продукт замещения, либо в непредельное соединение (реакция отщепления или элиминирования) [38].

Различают три основных механизма ионного 1,2-элиминирования (E1, E2, E1cB), соответствующие механизмам нуклеофильного замещения (S_N1, S_N2).

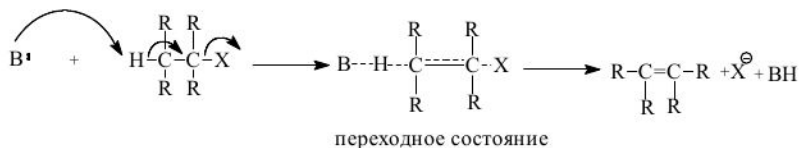
E1 – мономолекулярное элиминирование. При реакциях нуклеофильных реагентов с алкилгалогенидами, протекающих по механизму S_N1, всегда идут два параллельных процесса. Наиболее медленная стадия – образование карбокатиона.



Одновременное быстрое отщепление протона и образование связи C=C между атомами C_α и C_β:



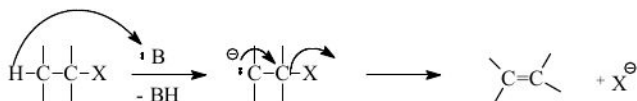
E2 – бимолекулярное элиминирование. Реакция E2 начинается с атаки электронной пары основания на атом водорода, находящийся в β-положении к уходящей группе X. Одновременно электронная пара, образующая связь C_β-H, атакует атом C_α, в результате чего уходящая группа вытесняется вместе с электронной парой, образующей связь C_α-X. Процесс завершается отрывом протона от атома C_β и уходом X⁻ и образованием двойной связи между C_α и C_β. Все это происходит синхронно.



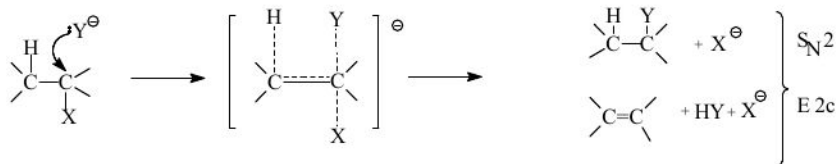
При синхронном элиминировании переходное состояние уже имеет в значительной степени характер двойной связи. Однако этот характер может изменяться, если переходное состояние имеет строение, приближающееся к карбокатиону, и преобладает уход X⁻ и если переходное состояние по своему строению ближе к карбаниону и преобладает отрыв H⁺. Эти различия в структуре переходного состояния могут оказывать влияние на стереохимию реакции.



Элиминирование может также начинаться катионоидным отрывом с освобождением карбаниона, который затем стабилизируется путем внутримолекулярной нуклеофильной атаки. Это механизм E1cB (расшифровывается как «реакция элиминирования, протекающая через сопряженное основание исходного вещества»), он осуществляется при проведении реакции в щелочной среде в том случае, если в молекуле имеется атом водорода, подвижный вследствие действия электроотрицательных эффектов. Кинетически этот процесс также первого порядка, а лимитирующей стадией является уход X⁻.



Для некоторых реакций был предложен еще один тип механизма, обозначаемый E2c. Он предполагает атаку нуклеофильного агента на атом углерода, несущий заместитель, уходящий в виде нуклеофильной частицы, и дальнейшее изменение переходного состояния не в сторону классического замещения S_N2, а в сторону элиминирования. Этот механизм объясняет благоприятное влияние некоторых нуклеофильных агентов на протекание реакции элиминирования.



Факторы, влияющие на легкость элиминирования

1. *Влияние групп, уходящих в виде нуклеофильной частицы.* Реакция элиминирования протекает тем легче, чем более выражен нуклеофильный характер уходящей группы Y: чем более выражен этот характер, тем сильнее проявляется тенденция реакции осуществляться по механизму E1.

Наиболее подвижной группой, уходящей в виде нуклеофильной частицы, является diazonium group $-\text{N}_2^+$. Очень хорошей, уходящей в виде нуклеофильной частицы группой является также оксоние-

вая группировка, значительно превосходящая в этом отношении аммонийную. Электроотрицательные заместители, такие как галогены или RSO₂-группы, также весьма склонны к уходу в виде нуклеофильной частицы.

Группы, обладающие меньшей склонностью к анионоидному отрыву, способны элиминироваться в реакциях, протекающих через образование карбаниона или через переходное состояние, близкое к карбаниону. К числу таких групп относятся: -ОН, -OCOCH₃, -NO₂, -SO₂R, ⁺NR₃ и т.п. (механизмы E2 и E1cB).

2. *Влияние групп, уходящих в виде электрофильных частиц.* Наиболее легко уходят в форме электрофильных частиц металлы (M⁺ > H⁺). В случае протона тенденция к уходу зависит от влияния окружающих групп.

Электроотрицательные эффекты (-M или -I) придают протону большую подвижность. Эти эффекты играют весьма важную роль, как вытекает из сопоставления относительных скоростей следующих реакций:

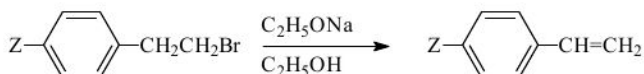


Таблица 1.7

Зависимость скорости элиминирования от электронной природы заместителя в бензольном кольце

Z	Относительная скорость элиминирования
OCH ₃	0,38
H	0,55
CH ₃	1
Cl	4,55
CH ₃ CO	40,95
NO ₂	1790

3. *Влияние растворителей и катализаторов.* Многочисленные реакции элиминирования проходят в результате атаки протона основанием. Увеличение силы используемого основания благоприятствует механизмам E2 и E1cB.

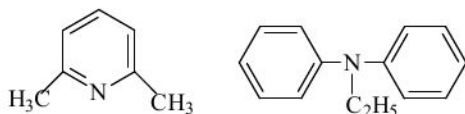
Растворители играют различную роль в зависимости от того, является ли исходная молекула нейтральной или несет электрический заряд. Растворитель также оказывает влияние и на механизм реакции; полярные растворители способствуют более легкому уходу замести-

теля в виде нуклеофильной частицы. Наконец, растворители могут оказывать влияние на направление элиминирования.

Рассмотрим некоторые закономерности, которыми характеризуется образование связи C=C при элиминировании.

Соотношение продуктов элиминирования и замещения

Соотношение продуктов элиминирования и замещения зависит от ряда факторов и, в частности, от силы основания и стерических особенностей молекулы. Сильные или имеющие заметные пространственные затруднения основания благоприятствуют элиминированию. Так, применение *трет*-бутоксиды калия или пространственно затрудненных аминов, например, таких, как представленные ниже, благоприятствуют элиминированию за счет замещения.

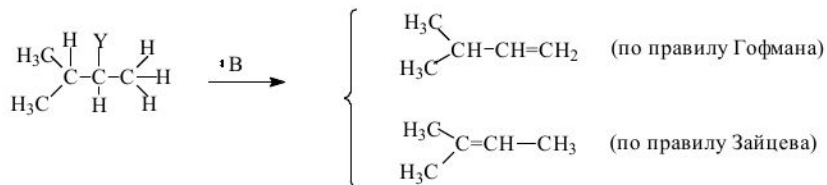


Напротив, заметный нуклеофильный характер (например, RS⁻) или малые размеры реагента (C≡N, N₃) благоприятствуют замещению за счет элиминирования.

В случае мономолекулярного элиминирования промежуточный карбкатион является общим для реакций S_N1 и E1. Вследствие этого соотношение продуктов элиминирования и замещения не зависит от природы уходящей группы в виде нуклеофильной частицы. Напротив, оно возрастает с увеличением пространственных затруднений в исходной молекуле, препятствующих реакции замещения.

Направление элиминирования

Если в молекуле по обе стороны заместителя Y, уходящего в виде нуклеофильной частицы, имеются атомы углерода, несущие атомы водорода, можно ожидать образования двух изомерных олефинов:



Элиминирование с преимущественным образованием олефина с концевой двойной связью (по правилу Гофмана) протекает через переходное состояние, близкое к карбаниону. Действительно, стадией, определяющей направление присоединения, является атака протона основанием; она направляется преимущественно на более кислые, наименее прочно связанные концевые протоны, на которые +I-эффект оказывает наиболее слабое влияние. Этот тип элиминирования важен в случае групп, трудно отщепляющихся в виде нуклеофильной частицы ($^+NR_3$). Ему благоприятствуют применение сильных оснований, пространственная затрудненность молекулы основания и использование малоионизирующих растворителей.

Правило Зайцева: при элиминировании из вторичных или третичных галогенидов (а также спиртов и тозилатов) с наибольшим выходом образуется наиболее замещенный олефин.

Правило Гофмана: при разложении ониевого солей (аммониевых, сульфониевых, фосфониевых и т.п.) с наибольшим выходом образуется наименее замещенный олефин. Таким образом, если уходящая группа заряжена положительно, в основном образуется наименее алкилированный олефин.

Элиминирование с предпочтительным образованием наиболее замещенных олефинов (по Зайцеву) включает переходное состояние, близкое к карбкатиону. Такой ориентации благоприятствуют наличие групп, легко удаляющихся в виде нуклеофильных частиц, применение ионизирующего растворителя и основания средней силы. В переходном состоянии элиминируется протон, который наиболее подвержен влиянию +I-эффекта.

Рассмотрим влияние групп, удаляющихся в виде нуклеофильной частицы. Это влияние иллюстрируется на примере 2-замещенных пентанов, подвергающихся элиминированию под действием этоксида натрия:

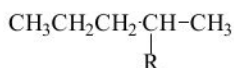


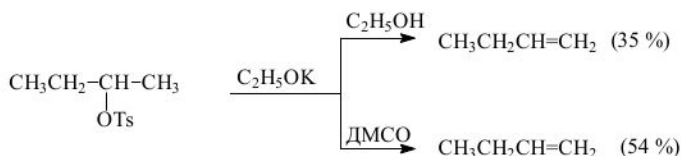
Таблица 1.8

Зависимость выхода олефина с концевой двойной связью от природы элиминируемой группы

R	Выход олефина с концевой C=C связью, %
$^+N(CH_3)_3$	98
Ots	48
Br	31

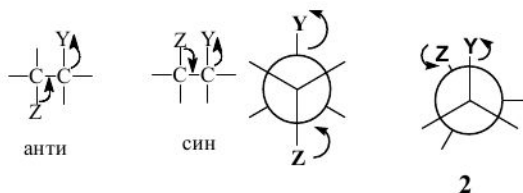
Рассмотрим влияние оснований и растворителей. Основания существенно влияют на направление элиминирования. Для вторичных алкилгалогенидов образованию олефина с концевой двойной связью благоприятствует использование сильных пространственно затрудненных оснований, таких, как *трет*-бутоксид калия, в то время как слабые основания, например, $(C_4H_9)_4N^+Cl^-$, благоприятствуют образованию дизамещенного олефина.

Растворители с высокой диэлектрической проницаемостью способствуют разрыву связи C–H. Так, при использовании диметилсульфоксида выход олефина с концевой двойной связью выше, чем при использовании этанола:



Стереохимия элиминирования

При синхронном элиминировании необходимо, чтобы *p*-орбитали атомов, у которых происходит элиминирование, были параллельны. Только в этом случае возможно образование π -орбитали двойной связи. Различают два типа элиминирования: *анти*-элиминирование, при котором уходящие группы антиперипланарны и *син*-элиминирование, при котором уходящие группы синперипланарны:

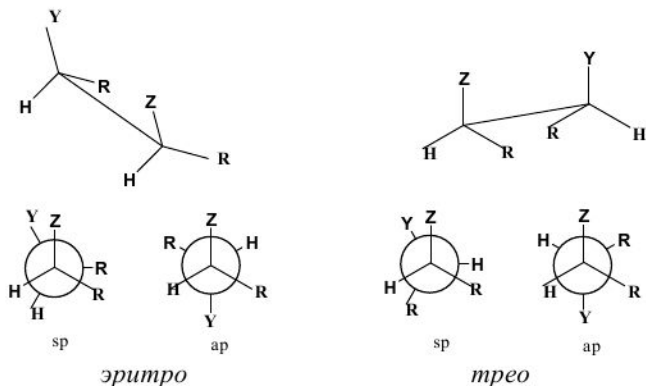


Конформация **1** (двугранный угол изменяется от $+150^\circ$ до -150°) является заторможенной (нечетной, трансoidной, *анти*, *транс*), по Прелогу – Клайну – антиперипланарной ($\pm ap$). Конформация **2** (двугранный угол изменяется от -30 до $+30^\circ$) является заслоненной (четной), по Прелогу – Клайну – синперипланарной ($\pm sp$).

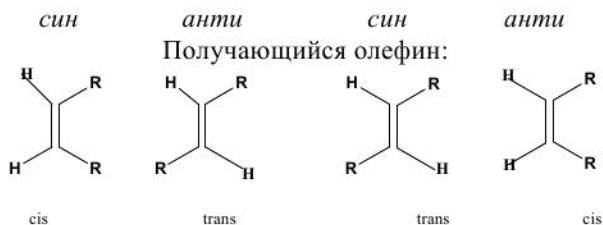
Если структурам, соответствующим сближению заместителей (*эритро*, *син*, *цис*), приписать знак «+», а структурам, соответствующим их удалению (*трео*, *анти*, *транс*), – знак «-», то стереохимия

получающегося продукта может быть определена знаком их произведения.

Изомер и его конформация:



Тип элиминирования:

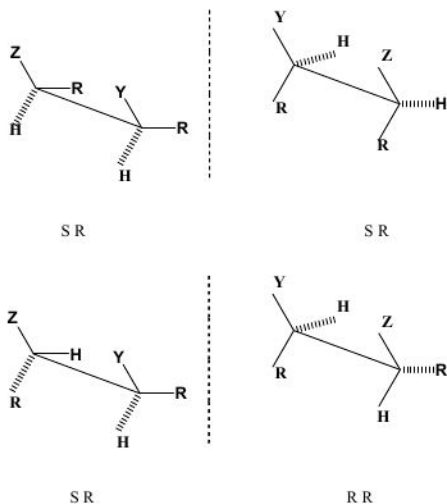


Эти процессы стереоспецифичны. Исходя из пары *эритро-трео*-изомеров получают либо *цис*-, либо *транс*-олефин в зависимости от типа элиминирования и от конфигурации исходного изомера.

В том случае, если молекула содержит два асимметрических атома углерода, две пары энантиомеров (которые являются диастереомерами) часто называют *эритро*- и *трео*-изомерами.

эритро-изомер – это изомер, в котором все пары эквивалентных заместителей можно разместить так, что они будут находиться друг против друга.

Если при двух асимметрических атомах углерода находятся одинаковые заместители (как показано ниже на рисунке), то *эритро*-изомер становится совместим со своим зеркальным изображением, а *трео*-изомер не может быть совместим:



Соотношение продуктов *син*- и *анти*-элиминирования. Относительные пропорции *син*- и *анти*-элиминирования зависят от природы уходящих групп и от экспериментальных условий. В случае групп, которые легко уходят в виде нуклеофильных частиц (например, бром), проходит главным образом *анти*-элиминирование. Доля *син*-элиминирования может стать значительной в случае такой группы, как аммонийная, которая плохо уходит в виде нуклеофильной частицы.

В общем слабые основания, например, хлорид тетрабутиламмония, способствуют *анти*-элиминированию, а очень сильные основания типа *трет*-бутоксид калия благоприятствуют механизму E1cB и *син*-элиминированию.

Образование *цис*-производных из *эритро*-изомеров может быть затруднено значительным пространственным взаимодействием, когда синперипланарная конформация становится очень невыгодной.

Соотношение *цис*- и *транс*-изомеров. Хотя образование наиболее устойчивого *транс*-изомера в общем более выгодно, *цис*-изомер обычно образуется в заметных количествах и даже может иногда стать преобладающим. Доля *цис*-изомера возрастает, если в переходном состоянии снижается двоевязанность, т.е. когда переходное состояние ближе к карбаниону или карбкатиону, хотя имеются исключения. Присутствие групп, легко уходящих в виде нуклеофильных частиц, и использование сильных оснований снижает долю *транс*-изомера в пользу *цис*-изомера.

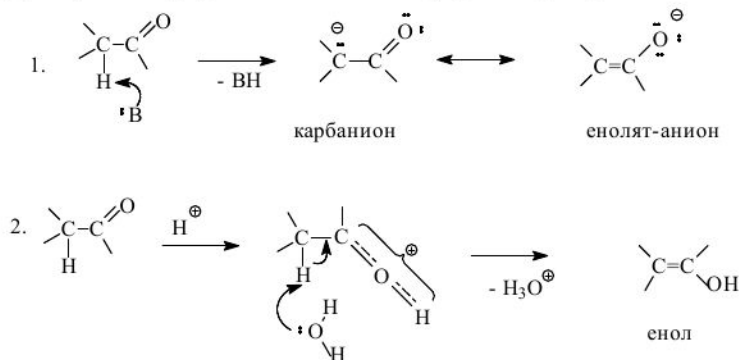
1.6. Реакции конденсации

В настоящем разделе будут рассмотрены превращения, происходящие с участием альдегидов, кетонов и сложных эфиров – карбонильных соединений, в которых свойства карбонильной группы проявляются достаточно ярко [38, 51].

Альдольно-кетоновые конденсации

Электрофильность карбонильного атома углерода не только лежит в основе его способности реагировать с нуклеофилами, но и оказывает влияние на соседние углеродные атомы (α -C), наводя на них частичный положительный заряд. Это свойство может быть использовано для получения из альдегидов и кетонов так называемых енольных форм. Енолы и еноляты представляют собой виниловые спирты и их алкоголяты.

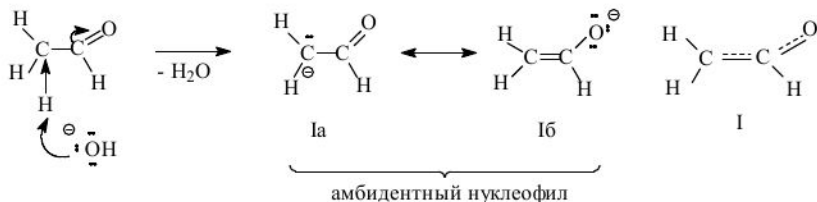
Два пути генерирования енольных форм альдегидов и кетонов:



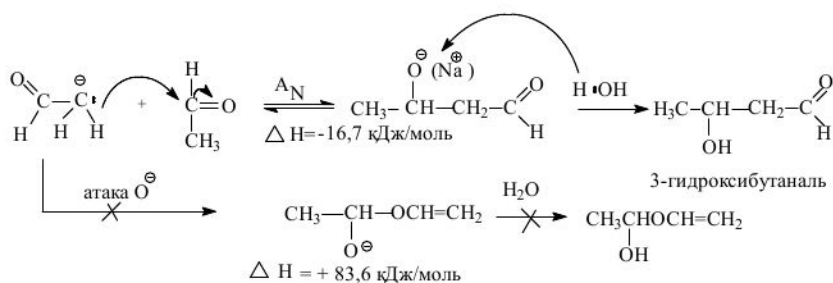
Вследствие протонирования отщепление протона от α -углеродного атома облегчается настолько, что для этого становится достаточным действие таких слабых оснований, как вода, спирты. Содержание енольных форм, полученных таким путем в альдегидах и кетонах, зависит от строения последних и от способа генерирования, но во всех случаях оно невелико. Одной из важнейших реакций, протекающих через енольную форму, является альдольно-кетоновая конденсация.

Механизм альдольно-кетоновой конденсации альдегидов в присутствии основания в качестве катализатора показан ниже.

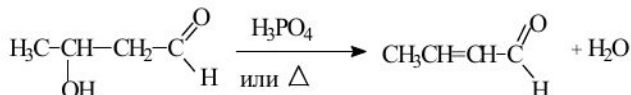
основной катализ (активация метиленовой компоненты)



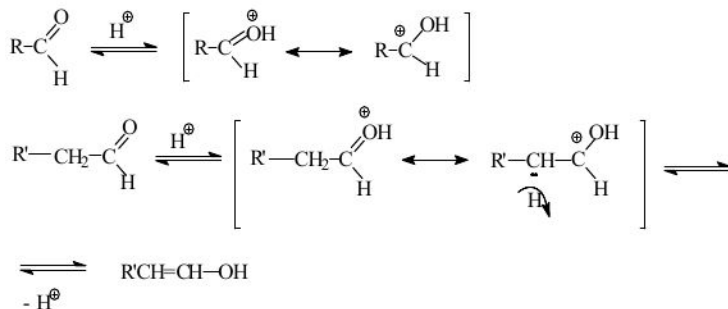
альдольная конденсация



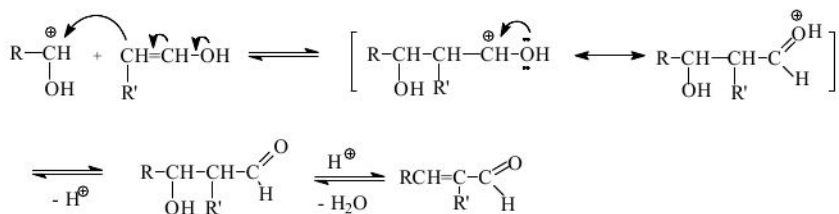
кратоювая конденсация



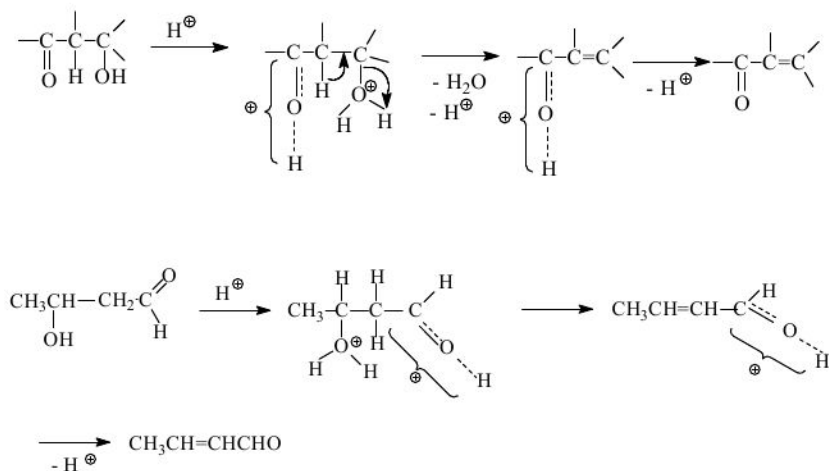
кислотный катализ (активация карбонильной компоненты, спонливания метиленовой компоненты)



альдольно-кетоновая конденсация (альдоль не выделяют)

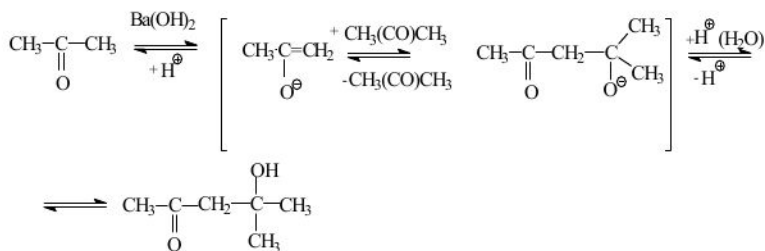


Отщепление протона от α -углеродного атома облегчено электроноакцепторным влиянием карбонильной группы:



Во всех случаях конденсации генерированную енольную форму называют метиленовой компонентой, а реагирующее с ней карбонильное соединение – карбонильной компонентой.

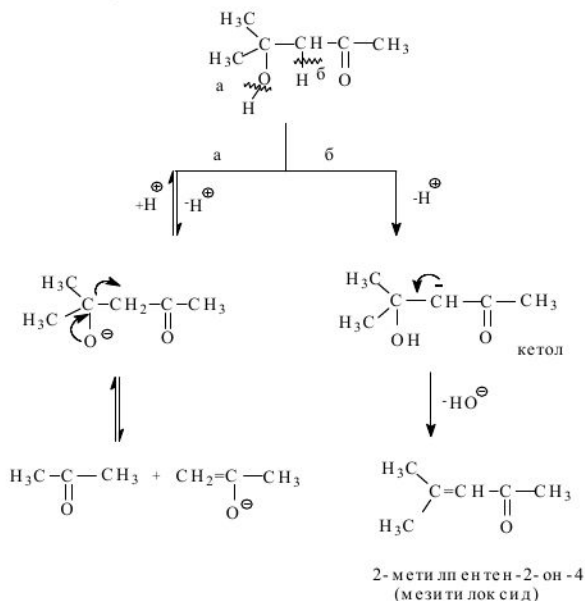
Конденсация, катализируемая основаниями, независимо от силы последних происходит по приведенному выше механизму. Алкоголят, образующийся в результате конденсации, стабилизируется за счет протона растворителя (вода, спирт). При использовании слабых оснований реакция может оказаться существенно обратимой:



диацетоновый спирт

Слабое основание отрывает протон только от кислорода гидроксильной группы, что и приводит к расщеплению диацетонового спирта до ацетона. В данном случае образуется равновесная смесь, в которой содержание диацетонового спирта ~ 5 %. Сдвинуть равновесие можно, удаляя диацетоновый спирт в аппарате Соклетта.

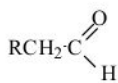
При действии сильным основанием (концентрированным раствором гидроксида натрия, карбидом кальция) продукт альдольной конденсации – диацетоновый спирт – сначала теряет протон метиленовой группы, а затем – гидроксид-анион, т.е. дегидратируется, и необратимо переходит в непредельное соединение:



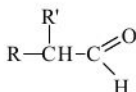
Таким образом, слабое основание катализирует только обратимую конденсацию (а), а сильное основание – как обратимую (а), так и необратимую (б). При этом в конечном счете реализуется необратимый процесс. Последний называется кротоновой конденсацией.

Легкость протекания кротоновой конденсации зависит также от электроноакцепторности карбонильной группы. В альдегидах она больше, и, следовательно, они легче вступают в кротоновую конденсацию, чем кетоны, и из них труднее получить соответствующие альдоли.

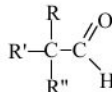
Самоконденсация альдегидов:



альдольная и
кротоновая
конденсация

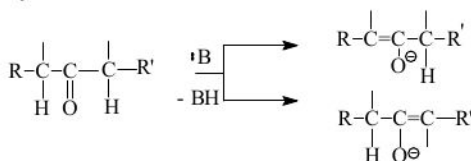


только альдольная
конденсация

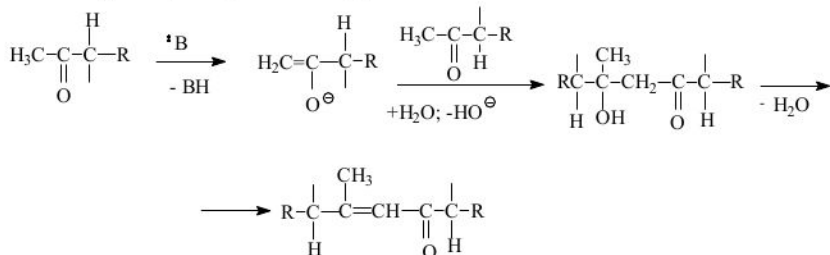


не вступают в
самоконденсацию

Альдегиды, как и кетоны симметричного строения, могут образовывать только один енолят и, следовательно, только один продукт самоконденсации, а несимметричные кетоны – два енолята и, следовательно, два продукта самоконденсации:

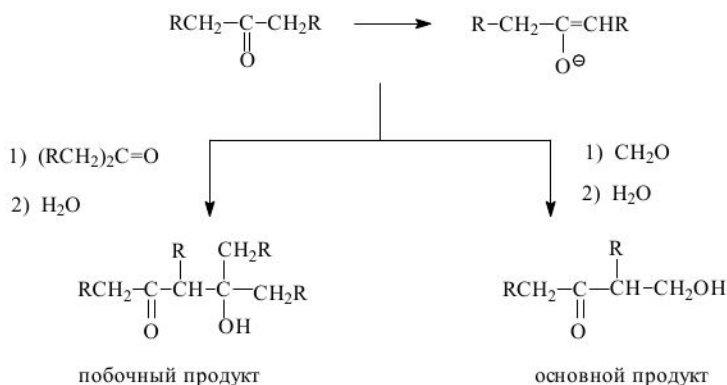


Исключение составляют метилкетоны, отщепляющие при основном катализе протон только от метильной группы. В результате их самоконденсация протекает однозначно:



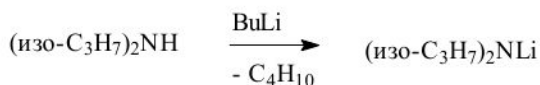
При конденсации двух различных альдегидов, как правило, получают 4 альдоля: два продукта самоконденсации и два продукта конденсации разноименных альдегидов, а из двух несимметричных кетонов – 8 кетонспиртов. Однако в некоторых случаях этого можно избежать при использовании смеси способных к енолизации кетонов или альдегидов с теми альдегидами, которые не могут претерпевать енолизации. Первые выступают как метиленовые, а вторые – как карбонильные компоненты.

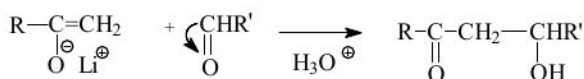
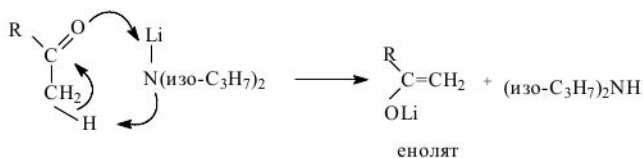
Самым простым и доступным из таких альдегидов является формальдегид. При конденсации его со способным к енолизации альдегидом или кетоном продукт самоконденсации последнего образуется, как правило, в незначительных количествах, так как формальдегид значительно превосходит другие альдегиды и кетоны по карбонильной активности:



Реакция, как правило, протекает очень энергично и обычно приводит к замещению всех водородных атомов у α -углеродного атома альдегида или кетона на CH_2OH группы.

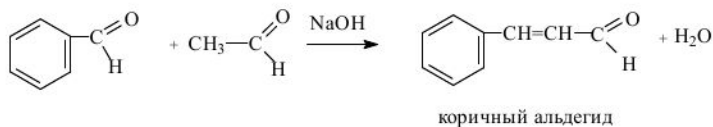
Альдольные конденсации между альдегидами и метилкетонами можно проводить только по одному из возможных направлений, если из кетона получать сначала енолят и затем действовать на последний альдегидом. Такую енолизацию можно осуществлять, действуя на метилкетон литиевым производным диизопропиламина:



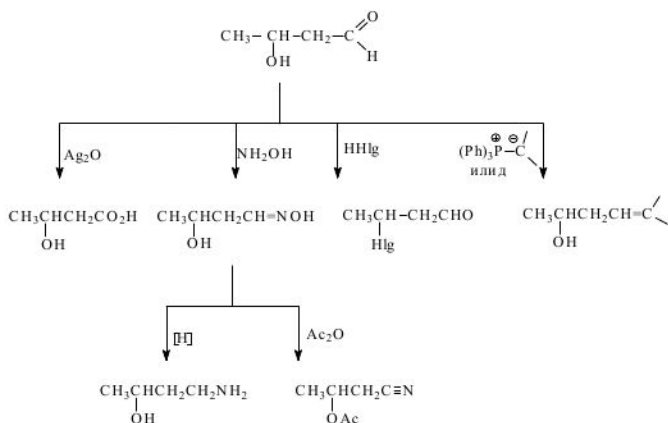


В этом случае енолят кетона реагирует центром с наибольшей нуклеофильной силой – атомом углерода – с электрофильным центром альдегида – карбонильным углеродом (мягкое основание реагирует с мягкой кислотой).

Особенность альдольно-кетоновой конденсации ароматических альдегидов – неспособность к существованию промежуточных альдолей, которые самопроизвольно дегидратируются с образованием непредельных альдегидов и кетонов, обладающих энергетически выгодной протяженной системой кратных связей.

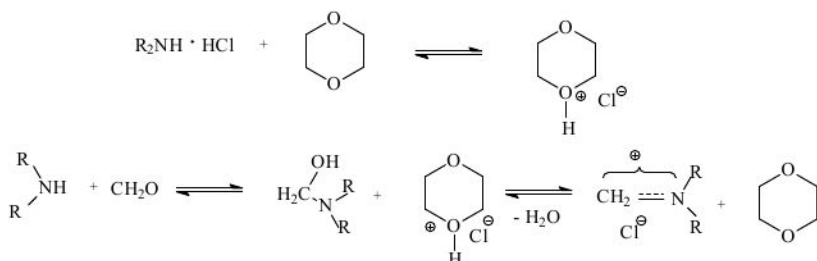


Альдольно-кетоновые конденсации широко используют в органическом синтезе для усложнения углеродного скелета и для возможности модификации функциональных групп в альдолях:

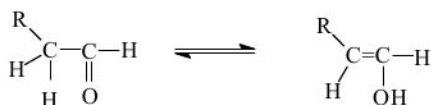


Интересной разновидностью альдольно-кетоновой конденсации альдегидов и кетонов с формальдегидом является реакция, открытая **Манихом**. Им было обнаружено, что при нагревании смеси парформа, гидрохлорида диалкиламина и соответствующего альдегида или кетона в спирте, диоксане или другом инертном в этих условиях растворителе, к α -углеродному атому альдегида или кетона присоединяется соответствующая аминотимильная группа.

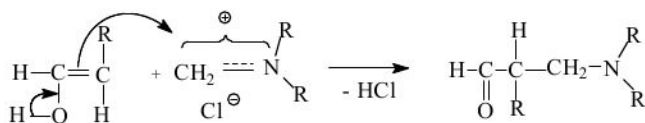
Из формальдегида в указанных условиях получается аналог активированной карбонильной компоненты:



Одновременно в кислой среде происходит енолизация альдегида или кетона:

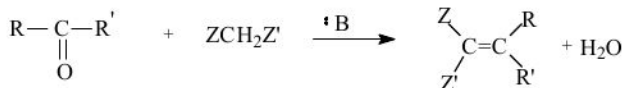


Полученное енольное соединение в качестве метиленовой компоненты конденсируется с аналогом карбонильной компоненты, образовавшимся из формальдегида:



Конденсация **Кневенагеля** – особый случай альдольно-кетоновой конденсации, когда используются метиленовые компоненты с особенно большой кислотностью.

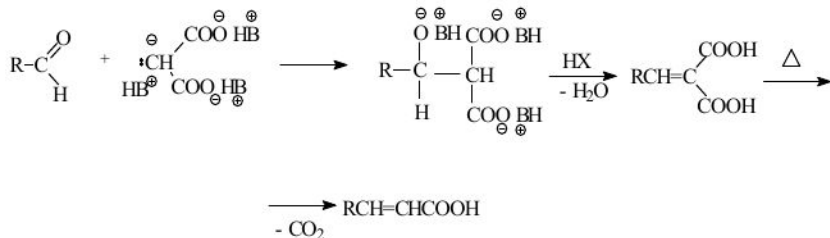
Конденсация альдегидов и кетонов, обычно не содержащих α -атомы водорода, с соединениями типа $Z-CH_2-Z'$ или $ZCHR-Z'$ называют реакцией Кневенагеля:



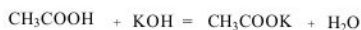
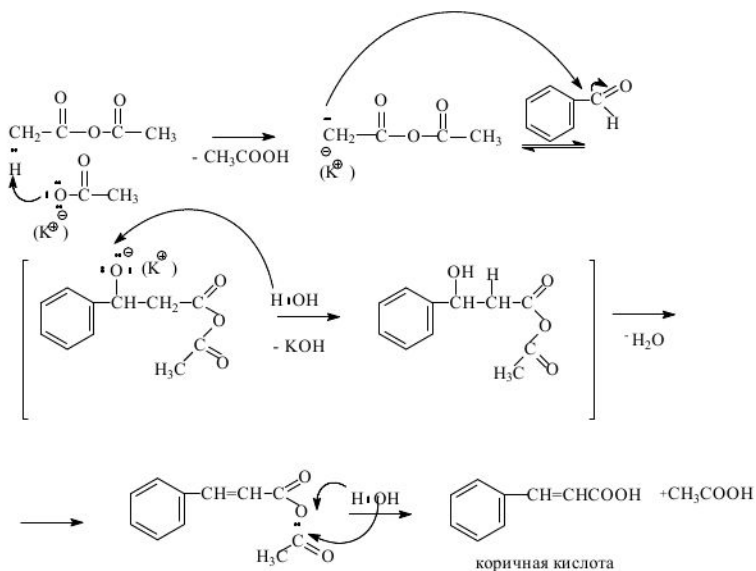
$Z, Z' = CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO_2, SOR, SO_2R, SO_2OR$ и др.

В качестве катализаторов используют слабые основания (пиперидин, его ацетат, ацетат аммония, β -аланин и др.), поэтому реакцию можно проводить и с алифатическими альдегидами.

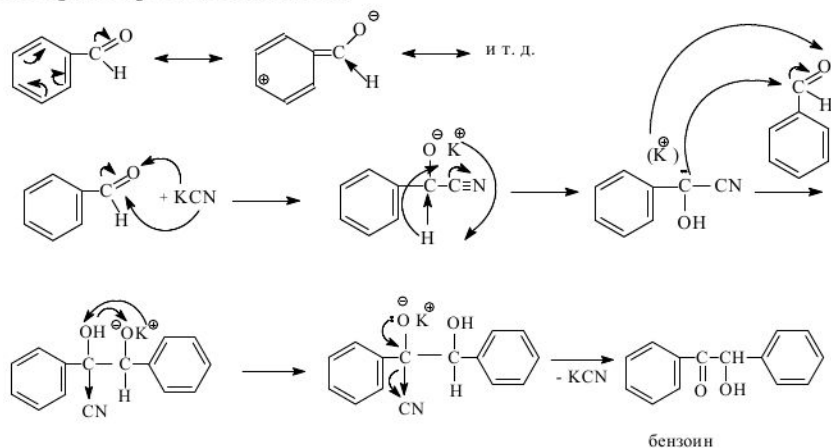
Метиленовыми компонентами в реакции Кневенагеля могут быть вещества, у которых метиленовое звено активировано двумя электроноакцепторными группами, например, малоновая кислота и ее эфир, цианоуксусная кислота и ее эфиры, динитрил малоновой кислоты и др. С наиболее реакционноспособными метиленовыми компонентами хорошие выходы получаются при использовании в качестве карбонильной компоненты как альдегидов, так и кетонов. Реакция всегда приводит к продуктам дегидратации, т.е. ненасыщенным соединениям:



Реакция **Перкина** – специфическая реакция ароматических альдегидов, протекающая под действием мягких оснований (ацетат калия, гидрокарбонат калия). Эта реакция представляет собой конденсацию ароматических альдегидов с уксусным ангидридом в присутствии слабого основания:



Бензоиновая конденсация протекает только у альдегидов ароматического ряда за счет повышенной подвижности атома водорода в альдегидной группе. Реакция протекает под действием водноспиртового раствора цианида калия.



Конденсации сложных эфиров

Реакционная способность сложных эфиров карбоновых кислот так же, как и реакционная способность альдегидов и кетонов, во многом определяется состоянием карбонильной группы, т.е. величиной частичного положительного заряда на карбонильном атоме углерода. Сравнение свойств альдегидов и кетонов, с одной стороны, и сложных эфиров карбоновых кислот, с другой, показывает, что в последних карбонильная группа значительно менее реакционноспособна.

Тем не менее, в сложных эфирах карбоновых кислот карбонильная группа сохраняет те же особенности, что и в альдегидах и кетонах: углерод в ней обладает электрофильными свойствами. Однако карбонильная группа в сложных эфирах реагирует с нуклеофилами не так, как в альдегидах и кетонах. Для них характерно замещение алкоксильной группы с сохранением карбонила.

Сложноэфирная конденсация Кляйзена. Из сравнения способности к енолизации ацетилацетона и малонового эфира следует, что карбонильная группа в кетонах (альдегидах) способствует енолизации, а в составе сложных эфиров она подобного влияния не оказывает (в идентичных условиях ацетилацетон енолизован более чем на 90 %, а малоновый эфир не енолизован совсем).

Приведенные выше данные позволяют объяснить неэффективность применения кислотного катализа для конденсации сложных эфиров.

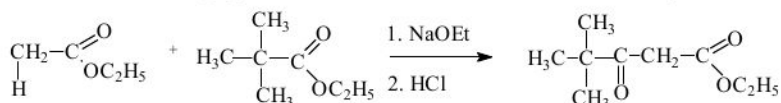
Несмотря на то что карбонильный углерод в сложных эфирах обладает меньшей электрофильностью, чем в альдегидах и кетонах, и, следовательно, оказывает меньшее активирующее влияние на α -водородный атом, последний все же может отщепляться в виде протона под действием достаточно сильных оснований; при этом происходит образование енолят-аниона, подобно тому, как это имело место в случае альдегидов и кетонов.

Для катализа конденсации сложных эфиров нельзя применять не только аммиак и амины, но и водные растворы щелочей.

В качестве катализаторов сложноэфирной конденсации часто используются алкоголяты спиртов. Металлический натрий часто употребляют в качестве катализатора сложноэфирной конденсации, так как сложные эфиры, полученные реакцией этерификации, содержат в качестве примеси небольшое количество спирта. При действии металлического натрия на сложные эфиры, не содержащие следов спирта, происходит ацилоиновая конденсация.

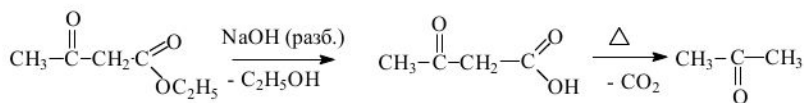
Аналогичные сложноэфирные конденсации Кляйзена протекают между сложными эфирами, имеющими в α -положении к карбонильной группе подвижные атомы водорода.

Возможны также перекрестные конденсации Кляйзена, протекающие между двумя различными сложными эфирами. В этом случае возможно образование четырех продуктов. По этой причине перекрестная сложноэфирная конденсация эфиров, имеющих примерно одинаковую кислотность α -водородных атомов, не представляет ценности. Перекрестную конденсацию удобно использовать тогда, когда один из сложных эфиров не имеет подвижного атома водорода.

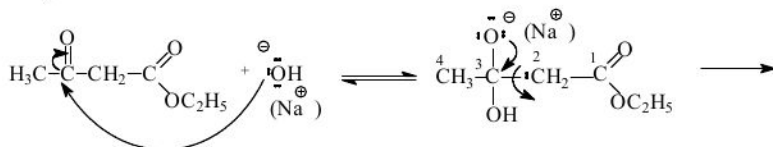


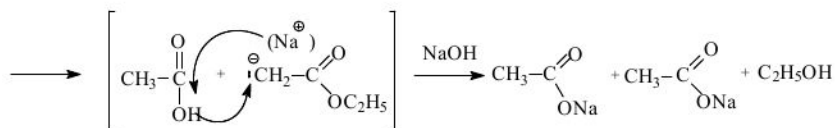
Синтезы на основе ацетоуксусного эфира. Некоторые превращения ацетоуксусного эфира широко используются для синтеза разнообразных органических соединений, в первую очередь – кетонов и карбоновых кислот.

Одним из таких превращений является способность ацетоуксусного эфира подвергаться **кетонному расщеплению** (расщепление до кетона) под действием *разбавленных щелочей* и *разбавленных кислот*. При этом гидролизуется сложноэфирная группа и образуется неустойчивая ацетоуксусная кислота. Последняя при нагревании легко декарбоксилируется с образованием ацетона:



При воздействии на ацетоуксусный эфир *концентрированной щелочи* происходит его **кислотное расщепление** (расщепление до кислоты):

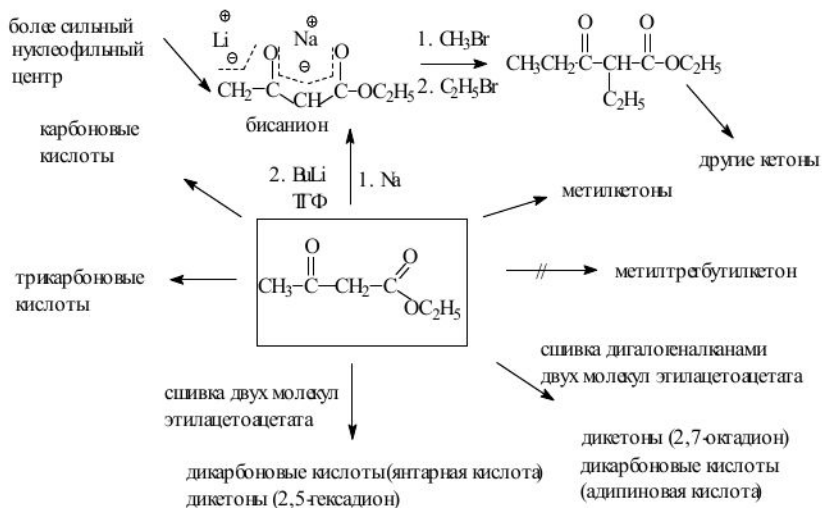




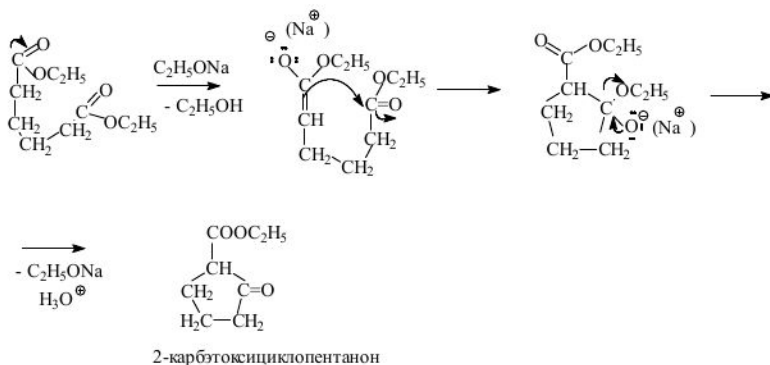
Гидроксид-анион атакует атом углерода карбонильной группы ацетоуксусного эфира с образованием интермедиата, из которого в результате расщепления углерод-углеродной связи C_2-C_3 образуются две молекулы натриевой соли уксусной кислоты.

Для препаративных синтезов используют не ацетоуксусный эфир, а его алкильные или ацильные производные.

Некоторые направления применения этилацетоацетата приведены ниже на схеме:



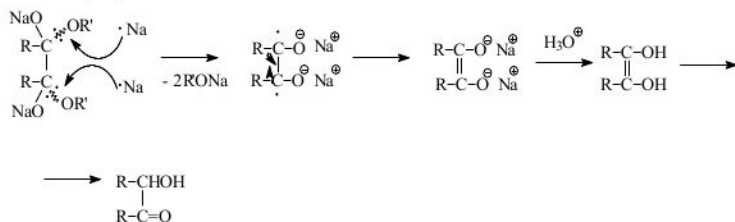
Реакция Дикмана. Самоконденсация эфиров двухосновных кислот применяется в тех случаях, когда она может идти внутримолекулярно. Превращения этого типа, называемые реакцией Дикмана, приводят к производным циклопентана или циклогексана (так же, как и самоконденсация дикетонов):



Ацилоиновая конденсация. Ацилоинами обычно называют α -оксикетоны. Существует ряд методов синтеза ацилоинов с различными заместителями. Непосредственно из сложных эфиров могут быть получены только ацилоины с одинаковыми алкильными заместителями. Их синтез из сложных эфиров и называется ацилоиновой конденсацией. Ацилоины образуются из сложных эфиров, не содержащих примеси спирта, при действии на них металлического натрия.

Образование ацилоина в этих условиях представляет собой комбинированную реакцию восстановления-конденсации. Первая стадия этого процесса – восстановление – представляет собой перенос электрона от натрия к кислороду карбонильного соединения. На второй стадии превращения анион-радикал димеризуется (конденсация). Обе протекают, следовательно, таким же образом, как и восстановление кетонов в пинаконы.

Дальнейшее восстановление полученного динатриевого производного, в процессе которого еще два атома натрия передают по одному электрону атомам кислорода, приводит к отщеплению двух алкокси-анионов и образованием алколята ендиола, который при подкислении переходит в ацилоин (в соответствии с правилом Эльтекова – Эрленмейера):



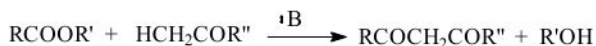
Конденсация альдегидов и кетонов со сложными эфирами

Область применения конденсаций карбонильных соединений как синтетического метода органической химии существенно расширяется благодаря тому, что реакцию можно проводить как двухкомпонентную, используя в качестве одного из компонентов альдегида или кетона, а в качестве другого – сложные эфиры.

Конденсация альдегидов со сложными эфирами обычно протекает неоднозначно и редко применяется в синтетической практике.

Конденсация кетонов со сложными эфирами позволяет получать с достаточно высокими выходами β-дикетоны – соединения, не только широко применяющиеся в синтезе различных карбо- и гетероциклических систем и органических соединений других классов, но и в аналитической химии в качестве комплексообразователей, обладающих рядом уникальных свойств.

Формально схема реакции может быть представлена следующим образом:



Как видно из приведенного уравнения, процесс сводится к нуклеофильному замещению у карбонильного атома углерода сложного эфира (уходящей является R'O-группа), и последний, следовательно, выступает как ацилирующий агент. Поскольку в данном случае кетон сам по себе не может быть нуклеофилом и, следовательно, не может ацилироваться сложным эфиром, очевидно, что каталитическое действие основания в этой реакции, как и при альдольно-кетоновых конденсациях, сводится к генерированию из кетона нуклеофильной частицы – енолят-аниона.

Особенно хорошие результаты получаются при использовании сложных эфиров, не содержащих α-водородных атомов, поскольку последние не только не способны к самоконденсации, но и обладают, как правило, более высокой, чем другие сложные эфиры, карбонильной активностью. В случае метилкетонов конденсация всегда проходит по метильной или по метиленовой группе.

Основные побочные реакции – самоконденсация кетона и сложного эфира – в ряде случаев существенно снижают выходы β-дикетонов. Самоконденсация кетона особенно легко протекает, когда он не относится к ряду метилкетонов и когда ацилирующий сложный эфир содержит сравнительно малоактивную карбонильную группу. Самоконденсацию кетона в некоторых случаях удается свести к

минимуму, если в раствор катализатора в соответствующем растворителе сначала вводить сложный эфир и, не давая ему времени на самоконденсацию, сразу же вслед за ним добавлять кетон.

1.7. Реакции циклоприсоединения

Реакции циклоприсоединения обеспечивают удобные синтетические подходы к различным соединениям, в особенности к четырех-, пяти- и шестичленным. Различают четыре основных типа реакций циклоприсоединения:

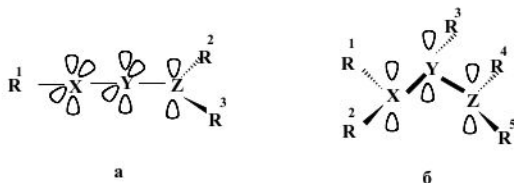
- 1) 1,3-дипольное циклоприсоединение;
- 2) реакция Дильса – Альдера;
- 3) [2+2] циклоприсоединение;
- 4) хелетропные реакции.

В этом разделе ограничимся рассмотрением реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения и реакций диенового синтеза.

Реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения

1,3-дипольное циклоприсоединение – удобный метод синтеза пятичленных гетероциклов [28, 38, 51].

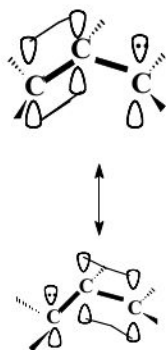
1,3-диполи представляют собой трехатомные сопряженные системы с четырьмя делокализованными π -электронами. Название «1,3-диполь» определяется тем, что для этих соединений возможно написание резонансной электронной структуры с разделением зарядов, однако в действительности заряды делокализованы. Гетероатом, расположенный в центре 1,3-диполя, формально может быть в состоянии sp^2 - или sp -гибридизации. Состояние гибридизации центрального гетероатома связано с наличием ортогональной по отношению к делокализованной π -системе двойной связи в резонансной 1,3-дипольной форме. В зависимости от этого различают два типа 1,3-диполей:



а – 1,3-диполь с ортогональной связью, **б** – 1,3-диполь без ортогональной стабилизации связи. $R^1 - R^5$ могут быть либо заместителями, либо неподеленной электронной парой

Примеры различных диполей приведены ниже в таблицах 1.9, 1.10, 1.11.

Таким образом, 1,3-диполь представляет собой систему из трех атомов, между которыми распределено четыре π -электрона, подобно тому, как это имеет место в аллил-анионе:



Эти три атома могут быть различными комбинациями С, О и N.

Таблица 1.9

**1,3-диполи с октетной стабилизацией
(с ортогональной двойной связью)**

Название	Структура	Стабильность и генерация
Нитрил-илиды	$\text{—C}^+=\text{N}^-\text{—C}^-\text{—} \longleftrightarrow \text{—C}\equiv\text{N}^+\text{—C}^-\text{—}$	in situ из и триэтиламина
Нитрил-имины	$\text{—C}^+=\text{N}^-\text{—N}^-\text{—} \longleftrightarrow \text{—C}\equiv\text{N}^+\text{—N}^-\text{—}$	in situ из и триэтиламина
N-Оксиды нитрилов	$\text{—C}^+=\text{N}^-\text{—O}^-\text{—} \longleftrightarrow \text{—C}\equiv\text{N}^+\text{—O}^-\text{—}$	in situ из и триэтиламина

Диазосоединения	$\text{>C}^+-\text{N}=\ddot{\text{N}} \longleftrightarrow \text{>C}=\text{N}^+=\ddot{\text{N}}^-$	Стабильность различна, во многих случаях выделяются
Азиды	$-\text{N}^+=\text{N}=\ddot{\text{N}}^- \longleftrightarrow \text{N}=\text{N}^+=\ddot{\text{N}}^-$	Стабильны, выделяются
Закись азота	$^+\text{N}=\text{N}-\ddot{\text{O}}^- \longleftrightarrow \text{N}\equiv\text{N}^+-\ddot{\text{O}}^-$	Стабильна, выделяется

Таблица 1.10

**1,3-диполи с октетной стабилизацией
(без ортогональной двойной связи)**

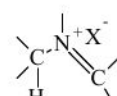
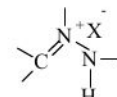
Название	Структура	Стабильность и генерация
Азотин-илиды	$\text{>C}^+-\text{N}^+-\text{C}^- \longleftrightarrow \text{>C}=\text{N}^+-\text{C}^-$	in situ из  и триэтиламина или электроциклическим раскрытием азиридинов
Азоксисоединения	$-\text{N}^+=\text{N}^+-\ddot{\text{O}}^- \longleftrightarrow -\text{N}^+=\text{N}^+-\ddot{\text{O}}^-$	Стабильны, выделяются
Азотин-имины	$\text{>C}^+-\text{N}^+-\text{N}^- \longleftrightarrow \text{>C}=\text{N}^+-\text{N}^-$	in situ из  и триэтиламина

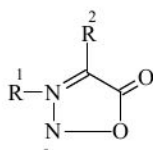
Таблица 1.11

1,3-Диполи без октетной стабилизации*

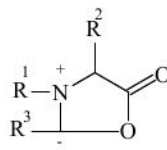
Название	Структура
Винилкарбены	
Кетокарбены	
Кетонитрены	
Иминонитрены	

* Примечание. Все они представляют собой высокореакционноспособные промежуточные частицы.

1,3-диполь может быть частью гетероциклической системы. Сидноны **1** и оксазолоны **2** представляют собой скрытые азометин-имины и азометин-илиды соответственно.



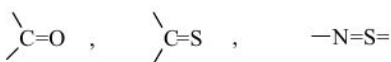
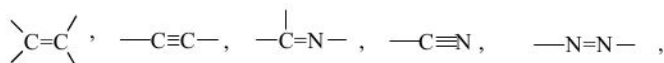
1



2

Если центральным атомом является углерод, то октетная стабилизация невозможна. Этот тип 1,3-диполей – высокореакционноспособные частицы, имеющие очень короткое время жизни, которые часто реагируют не только как 1,3-диполи, но и как карбены или нитрены.

Диполярофилом может быть почти любая двойная или тройная связь:



Эта π -связь может быть изолирована, сопряжена или кумулирована; она может даже принадлежать енольной форме кетона или подобного соединения.

Олефиновые и ацетиленовые диполярофилы более реакционноспособны при наличии сопряженных группировок. Гетеродиполярофилы в общем менее реакционноспособны, чем соответствующие C–C-диполярофилы, возможно, потому, что выигрыш энергии за счет образования двух новых σ -связей в первом случае меньше, ибо связи C–C и C-гетероатом прочнее, чем связи между гетероатомами.

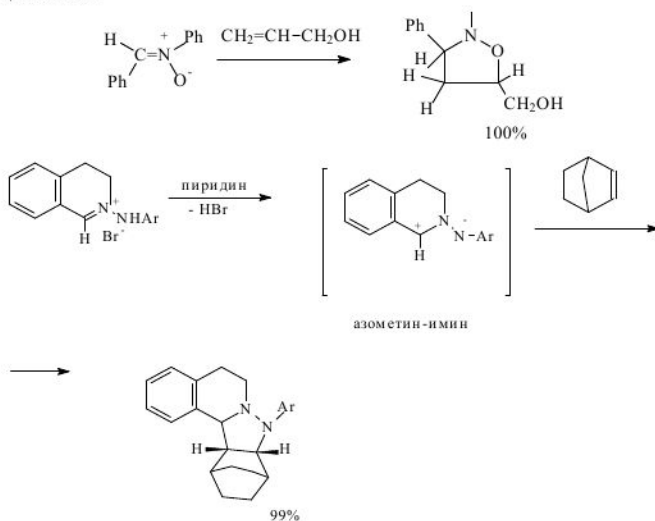
Таблица 1.12

Энергии некоторых связей

Связь	Энергия связи, ккал/моль
C–O	85
C–C	83
C–N	73
N–N	39
O–O	35
N–O	53

Именно благодаря широкому структурному разнообразию как 1,3-диполей, так и диполярофилов 1,3-диполярное циклоприсоединение и является столь ценным и гибким методом синтеза гетероциклов.

Приведем примеры некоторых реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения.



Хьюсен и другие ученые систематически исследовали механизм 1,3-диполярного циклоприсоединения. В большинстве случаев экспериментальные данные указывают на согласованную реакцию в соответствии с соображениями орбитальной симметрии.

Скорости реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения в основном нечувствительны к полярности растворителей. Эти реакции имеют большие отрицательные значения ΔS^\ddagger и лишь умеренные величины ΔH^\ddagger и показывают высокую стереоспецифичность присоединения к соответствующим парам *цис*- и *транс*-замещенных диполярофилов. В изученных случаях изотопные эффекты указывают на одностадийную реакцию. Образование новых σ -связей происходит, хотя и согласованно, но не обязательно симметрично. Некоторое разделение зарядов в переходном состоянии, являющееся следствием неодинаковой степени образования новых связей, вполне объяснимо с учетом сильно несимметричного характера большинства 1,3-диполей. Влияние заместителей в молекуле диполярофила определяется их способностью стабилизировать такие частичные заряды и повышать поляризуемость диполярофильной π -связи. Хотя в большинстве своем реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, по-видимому, согласованы, вполне возможно, что некоторые из них ступенчатые, поскольку несимметричная структура большинства диполей и диполярофилов такова, что цвиттерионные интермедиаты были бы сильно стабилизированы. Однако до сих пор четких примеров ступенчатого 1,3-диполярного циклоприсоединения опубликовано не было.

Как и в случае реакции Дильса – Альдера, ориентация 1,3-диполярного присоединения все чаще остается проблемой. Для гетеродиполярофилов наблюдаемая ориентация совпадает с той, которую можно предсказать, исходя из максимальной энергии образующихся σ -связей. Хотя новые σ -связи образуются в переходном состоянии лишь частично, разность энергий двух возможных ориентаций достаточно велика для того, чтобы определять направление присоединения. В случае алкенов и алкинов разность энергий между противоположными ориентациями намного меньше. Иногда доминируют электронные эффекты, и направление присоединения таково, что заместители могут наилучшим образом стабилизировать заряды, возникающие вследствие согласованного, но в неравной степени завершеного в переходном состоянии формирования связей.

В других случаях пространственные эффекты, к которым, как можно ожидать, согласованные реакции очень чувствительны, перевешивают электронные влияния. Поэтому ориентация таких реакций

определяется даже незначительными изменениями пространственных и электронных факторов. *эндо*-эффект, наблюдаемый в реакциях Дильса – Альдера, не имеет параллели в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.

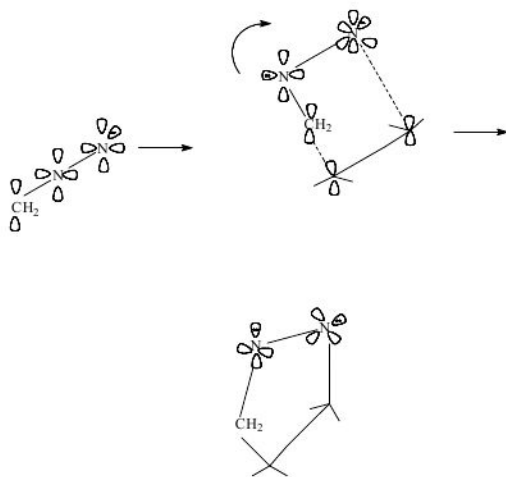
Для реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения предложен и другой механизм, включающий образование промежуточного синглетного дирадикала. Этот интермедиат быстро замыкается стереоспецифически, если он образуется в конформации, подходящей для циклизации; в противном случае он распадается на исходные реагенты. Эта теория настолько уязвима по ряду основных положений, что не является серьезной альтернативой согласованному механизму.

Еще до того, как Вудворд и Гофман сформулировали свою теорию, Хьюсен предложил молекулярно-орбитальную картину 1,3-диполярного циклоприсоединения, характеризующуюся теми же основными чертами и позволяющую следить за преобразованиями орбиталей. Иллюстрацией может служить присоединение линейной молекулы диазометана. Первоначальное изгибание и регибридизация вынуждают электроны связи $N=N$, ортогональные 4π -системе, занять орбиталь неподеленной электронной пары на центральном атоме азота. По мере взаимодействия между диполем и диполярофилом система становится плоской, и центральный атом азота «прокидывается», после чего его неподеленная пара приобретает *p*-характер; тем самым вновь организуется связь $N=N$, но уже в продукте реакции.

Из четырех π -электронов 1,3-диполя необходимы только два для образования новых σ -связей (два других предоставляет диполярофил); два оставшихся электрона занимают орбиталь неподеленной электронной пары на центральном атоме азота продукта реакции.

Таким образом, $N=N$ -связь аддукта образуется на позднем этапе реакции. Это объясняет, почему при 1,3-диполярном присоединении ароматические аддукты образуются не быстрее неароматических; любая ароматическая стабилизация вступает в действие лишь на очень позднем этапе реакции и поэтому не играет роли в переходном состоянии.

На основании правил Вудварда-Гофмана образование переходного состояния в реакциях 1,3-дцп это «термически разрешенный» процесс. Скорость реакции очень мало зависит от полярности растворителя, что исключает возможность образования дианионного интермедиата. Отсутствие влияния растворителя и неустойчивость многих 1,3-диполярных соединений ограничивают выбор условий проведения реакций.



Реакционная способность 1,3-диполей по отношению к различным диполярофилам изменяется в широких пределах. Для оценки реакционной способности реагентов удобно использовать теорию граничных орбиталей. Эту теорию также применяют для предсказания реакционной способности новых диполярофилов. Теория граничных орбиталей основана на предположении, что циклоприсоединение идет через образование переходного состояния. Это переходное состояние реализуется, если эффективно осуществляется взаимодействие между занятой π -орбиталью одного реагента и незанятой π^* -орбиталью другого. Эти орбитали должны быть в соответствующей «фазе», взаимодействие должно быть стерически осуществимо, и оно будет тем сильнее, чем ближе орбитали по энергии. Поэтому такие взаимодействия доминируют для высшей занятой π -орбитали (ВЗМО) и низшей свободной π^* -орбитали (НСМО) двух реагентов. Относительные энергии этих так называемых граничных орбиталей варьируются, как показано ниже, где **a** – комбинации граничных орбиталей при 1,3-диполярном циклоприсоединении и **b** – типы взаимодействия граничных орбиталей.

Таким образом, наиболее благоприятно для реакции сочетание сильного «нуклеофила» с сильным «электрофилом». Энергии орбиталей определяются как природой атомов, образующих скелет молекул реагентов, так и заместителями в них. Величины энергий граничных орбиталей ВЗМО и НСМО различных типов углеродных диполярофилов приведены ниже в таблице 1.13.

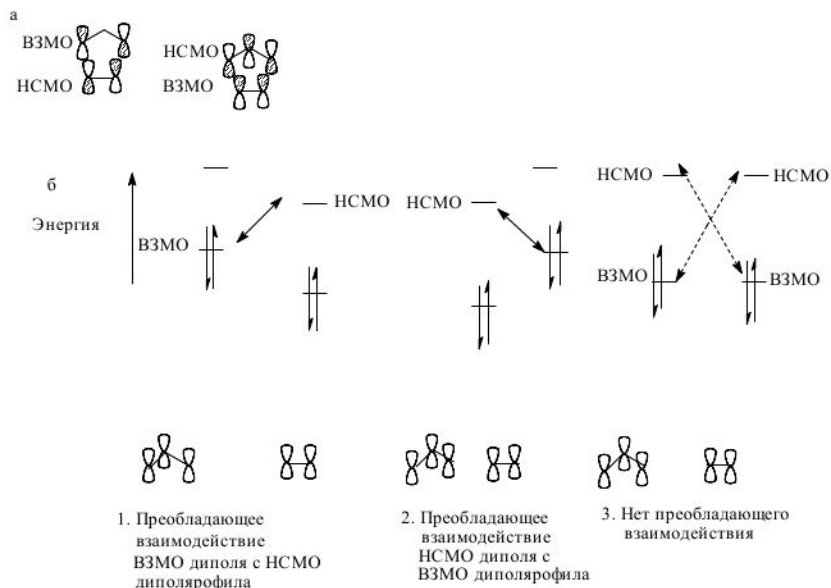


Таблица 1.13

**Оценочные значения энергий граничных орбиталей
углеродных диполярофилов**

Диполярофил	ВЗМО, эВ	НСМО, эВ
	-8	+3
	-9	+2
этилен	-10,5	+1,5
	-11	0
	-11	0
	-10	+2

Более электрофильные диполярофилы имеют более низкую энергию НСМО, тогда как более нуклеофильные – более высокую энергию ВЗМО. Следовательно, при взаимодействии 1,3-диполярных соединений с диполярофилами, содержащими сопряженные электроноакцепторные группы, предпочтительна комбинация граничных орби-

талей по типу 1. Для эфиров сенолов, сенаминов и других электроноизбыточных диполярофилов граничные орбитали взаимодействуют по типу 2.

Установлено, что реакционная способность 1,3-диполярных соединений по отношению к диполярофилам изменяется в широких пределах. Взаимодействие азидов, нитрилоксидов и некоторых других 1,3-диполярных соединений с олефинами облегчается при наличии у двойной связи как электронодонорных, так и электроноакцепторных групп. Такое влияние заместителей можно понять при учете значений энергий граничных орбиталей 1,3-диполей, приведенных в таблице 1.14.

Таблица 1.14

**Энергии граничных орбиталей некоторых
1,3-диполярных соединений***

1,3-Диполь	ВЗМО, эВ	НСМО, эВ
$\text{PhC}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{N}}\text{Ph}$	-7,5	-0,5
$\text{PhCH}=\overset{+}{\text{N}}\text{Me}-\overset{-}{\text{O}}$	-8	-0,4
1,3-Диполь	ВЗМО, эВ	НСМО, эВ
$\text{N}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{C}}\text{H}_2$	-9	-1,8
$\text{N}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{N}}\text{Ph}$	-9,5	-0,2
$\text{PhC}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{O}}$	-10	-1

*Примечание. Значения энергий приведены для π -орбиталей делокализованных 1,3-диполярных систем.

Диазометан обладает НСМО с высоким значением энергии, поэтому в данном случае предпочтительно взаимодействие ВЗМО диполя с НСМО диполярофила (тип 1). Диполярофилы с низким значением энергии НСМО легко вступают с диазометаном в реакцию циклоприсоединения. Для некоторых 1,3-диполярных соединений, например, азидобензола, в зависимости от природы диполярофила комбинация граничных орбиталей может осуществляться как по типу 1, так и по типу 2.

Реакции Дильса – Альдера (диеновый синтез)

Реакции [2+4]-циклоприсоединения широко известны как реакции диенового синтеза [44, 51]. Диеновый синтез открыт в 1928 г. и изучен немецкими химиками О. Дильсом и К. Альдером, поэтому в ряде случаев реакции диенового синтеза называют реакциями Дильса – Альдера.

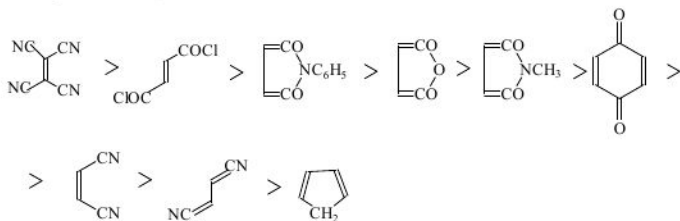
Компоненты диенового синтеза. Диеновый синтез протекает по схеме:



Как видно, в реакцию вступают две компоненты – диен и диенофил. В диеновый синтез вступают диены и диенофилы разнообразного строения. Реакция протекает быстрее, и аддукты получаются с более высоким выходом в том случае, если в диене присутствуют электронодонорные, а в диенофиле – электроноакцепторные заместители.

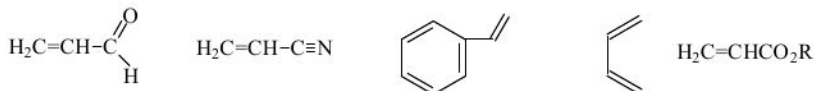
Из диенофилов наиболее активны те, которые имеют пониженную электронную плотность. Любой фактор, увеличивающий напряжение в молекуле диенофила и тем самым повышающий ее энергию, увеличивает его реакционную способность. Самые реакционноспособные диенофилы – это соединения со связью C=C, C=N, активированные одновременно двумя сопряженными с ней электроноакцепторными группировками.

Диенофилы с C=C связью, активированной сопряжением с двумя электроноакцепторными группировками по убыванию реакционной способности располагаются в следующий ряд (данные получены на основе кинетических исследований относительно циклопентадиена, в диоксане при 20 °C):

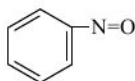


Диенофилы со связью C≡C несколько менее реакционноспособны, чем диенофилы, имеющие те же заместители при связи C=C.

Наиболее многочисленную группу диенофилов составляют такие, у которых кратная связь сопряжена лишь с одним электроноакцепторным заместителем, с ароматическим ядром, либо с другой кратной связью, например:



Своеобразными гетероаналогами стирола являются ароматические С-нитрозосоединения, в которых связь N=O – диенофильна.

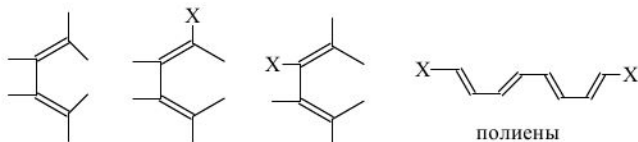


Следует иметь в виду, что один и тот же диенофил проявляет различную активность в зависимости от того, с каким диеновым компонентом он реагирует.

Разнообразные диены, вступающие в диеновый синтез, могут быть систематизированы по группам.

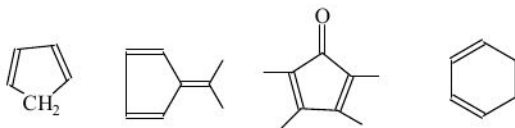
1. Сопряженные диеновые углеводороды и их замещенные:

а) ациклические диены сопряженного строения и их замещенные:

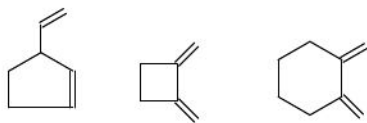


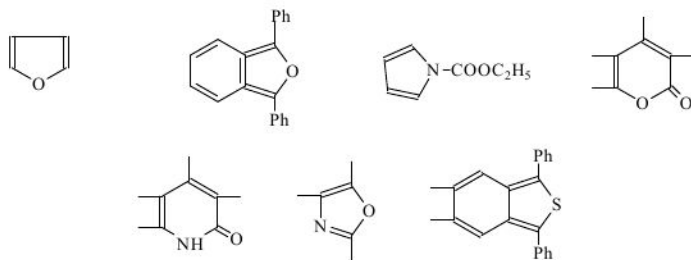
X=Alk, Hlg, OR, Ar, OAc

б) моноциклические диены с сопряженными связями в цикле и их производные, например, циклопентадиен, фульвены, циклопентадиеноны и др.:

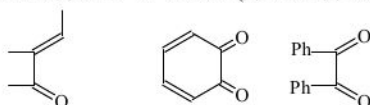


в) винилциклоалкены и 1,2-диметиленциклоалканы:

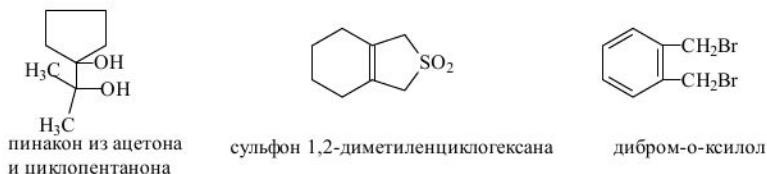




3. Гетеродиены – соединения, в которых С–С π -связь сопряжена с С=О (оксадиеновая система), либо соединения, в которых сопряженной системой являются две С=О связи (диоксадиеновые системы):



Так называемые «псевдодиены», или потенциальные диены, т.е. соединения, легко образующие сопряженную диеновую систему в процессе проведения диенового синтеза под действием каких-либо реагентов или при простом нагревании; такими соединениями могут быть пинаконы, некоторые сульфоны и дибромиды, некоторые димерные соединения и др.:



Общие закономерности диенового синтеза. Диеновый синтез подчиняется определенным закономерностям, установленным эмпирически; некоторые из них имеют строгий характер и распространяются на все без исключения изученные в настоящее время реакции диенового синтеза, другие, как оказалось, соблюдаются не всегда.

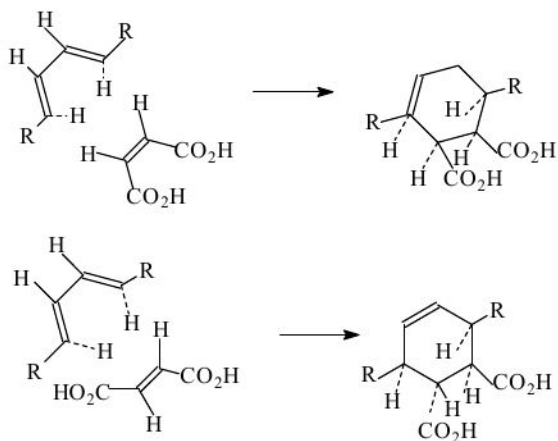
Конфигурация диенов. С точки зрения квантовомеханических представлений две π -связи сопряжены лишь в том случае, если они копланарны и оси p -электронных облаков, образующие эти связи, параллельны друг другу.

В диеновый синтез могут вступать диены, имеющие только цисоидную (заслоненную) конформацию. Диен, находящийся в трансoidalной конформации, предварительно должен претерпевать превращение в цисоидную конформацию.

Особенно легко в диеновый синтез вступают диены, для которых цисоидная конформация представляется единственно возможной, закрепленной формой, например, циклические диены (циклопентадиен, фуран, циклогексадиен, 1,2-диметиленциклогексан и др.).

«Цис-принцип» (сохранение конфигурации диена и диенофила). Присоединение диена по кратной связи диенофила всегда протекает как цис-присоединение, поэтому в образующемся аддукте сохраняется пространственное расположение заместителей в исходном диене и диенофиле. Это правило соблюдается во всех известных до сих пор случаях реакций диенового синтеза и носит такой же общий характер, как и требование цисоидной конформации диена.

Сохранение пространственного строения диена и диенофила в образующихся аддуктах может быть проиллюстрировано на примере присоединения малеиновой и фумаровой кислот к транс-транс-1,4-диалкилбутадиену-1,3:



Структурная направленность (преимущественная орто- и пара-ориентация заместителей при диеновом синтезе с компонентами несимметричного строения). Диен выступает в качестве нуклеофильного, а диенофил – электрофильного компонента реакции; их взаимодействие осуществляется согласно закономерностям структурной направленности:

Установив, что при реакции циклопентадиена с малеиновым ангидридом образующийся аддукт имеет эндо-конфигурацию, Альдер и Штейн (1937 г.) сформулировали общее правило, согласно которому течение диенового синтеза с участием циклических компонентов всегда приводит к продукту реакции с эндо-конфигурацией. Образование эндо-аддукта, по мнению авторов, происходит потому, что компоненты диенового синтеза ориентируются относительно друг друга в пространстве таким образом, чтобы соблюдался принцип «максимального накопления ненасыщенности», т.е. чтобы π -связи диена и диенофила взаимно перекрывались.

В действительности в диеновом синтезе с циклическими диенами чаще всего получается смесь эндо- и экзо-изомеров в различных соотношениях (эндо-изомер образуется в большем количестве). Соотношение эндо- и экзо-аддуктов зависит от условий реакции и строения исходных соединений. Таким образом, правило о преимущественном эндо-присоединении имеет ограничения.

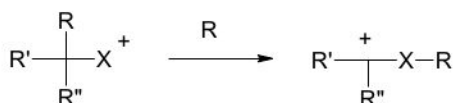
Механизм диенового синтеза. Диеновый синтез осуществляется как циклоприсоединение, протекающее с перераспределением π - и σ -связей в исходных компонентах: за счет двух π -связей диена и π -связи диенофила в возникающей циклогексеновой системе аддукта образуется новая π -связь и две σ -связи, для которых каждый из компонентов предоставляет по два электрона.

Согласованные реакции обычно являются стереоспецифическими, и для них характерна высокая отрицательная энтропия активации, свидетельствующая об упорядоченном переходном состоянии. Эта особенность в полной мере присуща реакции Дильса – Альдера. В переходном состоянии обе новые σ -связи возникают одновременно, но по своему характеру они оказываются различными, поскольку на них существенным образом влияют структурные и электронные факторы, определяющие неравномерное распределение электронной плотности во фрагментах, вносимых диеном и диенофилом. С одностадийным механизмом согласуется «цис-принцип».

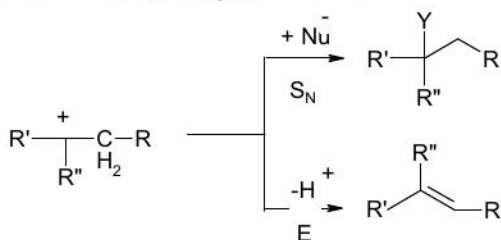
1.8. Перегруппировки

Перегруппировками называют реакции, в ходе которых заместитель перемещается внутри молекулы от одного места к другому, разрывая старую связь и образуя новую [38]. Если перемещающийся остаток является анионом, то перегруппировка называется анионотропной, или нуклеофильной. Для перегруппировок употребляют услов-

ный символ R, а для нуклеофильных перегруппировок R_N. При перемещении катиона говорят о катионотропии (символ R_E), частным случаем которой является перемещение протона – прототропия. Перегруппировки также бывают связаны с перемещением радикала – радикальные перегруппировки (R_R). Многие нуклеофильные перегруппировки протекают через промежуточную стадию, в которой атом углерода или иной элемент X имеет лишь секстет электронов. Такие перегруппировки называют секстетными. Этот секстет дополняется до октета свободной электронной парой перемещающегося аниона.



Образовавшийся ион карбония может стабилизироваться путем последующих реакций, например, нуклеофильного замещения, элиминирования. Если X=CH₂, то будем иметь:



Наиболее важные секстетные перегруппировки:

- X=C: пинаколиновая, Вагнера-Меервейна;
- X=N: деструкция производных кислот по Гофману, Курциусу и Шмидту; Бекмановская перегруппировка оксимов;
- X=O: синтез фенолов кумольным способом.

Синтез индолов по Фишеру – пример многоцентровой реакции, при которой расщепляется связь N–N в фенилгидразоне, намечается новая связь C–C и отщепляется аммиак.

Все перегруппировки можно разделить на два главных типа:

1) мигрирующая группа W полностью отделяется от молекулы и может присоединяться к атому В другой молекулы (межмолекулярная перегруппировка);

2) группа W переходит от атома А к атому В в той же самой молекуле (внутримолекулярная перегруппировка), при этом должна сое-

храняться непрерывная связь W с системой A–B, предотвращая полную свободу мигрирующей группы. Однако чаще под термином «перегруппировка» подразумевают все перегруппировки независимо от того, какие они, внутри- или межмолекулярные. Для определения типа перегруппировки проводят так называемый перекрестный эксперимент, осуществляя перегруппировки смесей W–A–B и V–A–C, где группы W, V (например, метил и этил), а также группы B и C достаточно близки. При внутримолекулярном процессе образуются только A–B–W и A–C–V, а при межмолекулярном – также соединения типа A–B–V и A–C–W.

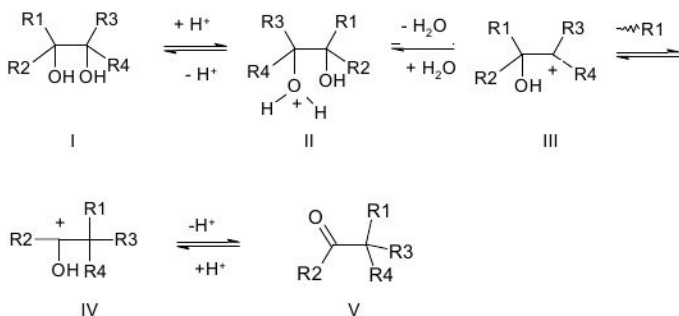
Нуклеофильные 1,2-сдвиги встречаются намного чаще, чем электрофильные или свободнорадикальные. Причину этого можно понять, рассмотрев переходное состояние или интермедиат во всех трех случаях структурой 1, в которой два электрона связи A–W перекрываются с орбиталью атома B, которая содержит 0, 1 или 2 электрона в случаях нуклеофильных, свободнорадикальных или электрофильных миграций соответственно. Перекрывание этих орбиталей приводит к трем новым орбиталям, соотношение энергий которых аналогично для всех типов интермедиатов (одна связывающая и две вырожденные разрыхляющие орбитали). Поскольку в нуклеофильной миграции участвуют только два электрона, они могут занять связывающую орбиталь, поэтому переходное состояние 1 характеризуется низкой энергией. Однако в двух других случаях имеется 3 и 4 электрона соответственно, и они вынуждены занимать не только связывающую, но и разрыхляющие орбитали.



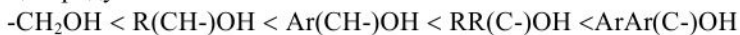
Нуклеофильные перегруппировки

Перегруппировки у атома углерода

Пинаколиновая перегруппировка. Дегидратация диолов-1,2 (α -гликолей) в присутствии кислотных катализаторов почти всегда приводит к карбонильному соединению, а сопряженные диены образуются лишь в редких случаях:

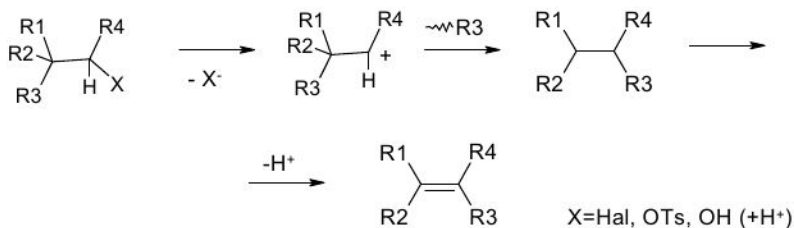


Сначала в результате протонирования гидроксильной группы и последующего отщепления молекулы воды образуется карбениевый ион III. Последний стабилизируется путем миграции группы R¹, превращаясь в карбениевый ион IV, который после отщепления протона от гидроксильной группы превращается в карбонильное соединение V. Если заместители R¹, R², R³ и R⁴ различны, то отщепление гидроксильной группы происходит так, чтобы образовался возможно более устойчивый катион III. Тенденция к отщеплению возрастает в следующем ряду:



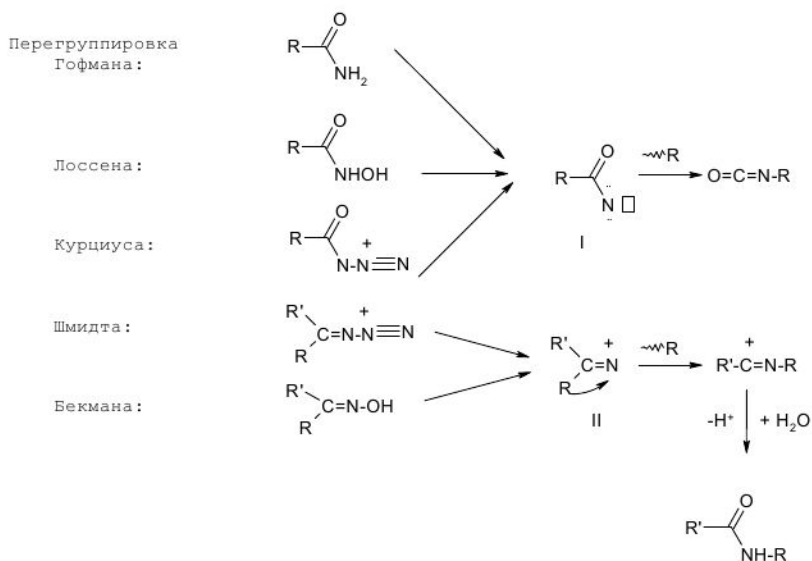
В целом способность заместителей R¹, R² к миграции соответствует рядам: -H < -Me < -Et < -CH(Me)₂ < -C(Me)₃ < -Ph; среди замещенных фенильных групп: *n*-NO₂ < *n*-Cl < H < Ph < *n*-CH₃ < *n*-CH₃O.

Перегруппировка Вагнера-Меервейна. Эта перегруппировка родственна пинаколиновой. Поскольку в ходе ее образуется углеродный скелет пинаколина, это превращение называют также ретропинаколиновой перегруппировкой. Ее отличительной чертой является отщепление протона от перегруппировавшегося карбениевого иона и стабилизация системы за счет образования олефина:



Перегруппировки у атома азота

При деструкции кислот по Гофману, Курциусу и Лоссену, а также в реакциях Шмидта и Бекмана перегруппировки происходят через промежуточные соединения с секстетом электронов у атома азота. Интермедиаты I и II имеют характер нитренов или нитрениевых ионов и в свободном виде обычно не образуются.



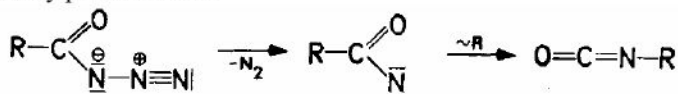
Перегруппировка амидов в амины по Гофману. При деструкции амидов по Гофману (действием гипогалогенитов) получают первичные амины, имеющие на один атом углерода меньше, чем исходное вещество. При этом в качестве промежуточного продукта образуется галогеноамид I, который в определенных условиях можно выделить; из него после отщепления галогеноводорода и перегруппировки возникает изоцианат III, тут же присоединяющий воду. Образующаяся в результате карбаминовая кислота неустойчива, она распадается на диоксид углерода и амин:



Изоцианат является азотистым аналогом кетена, образующегося в ходе перегруппировки Вольфа.

Если деструкцию по Гофману вести в спиртовом растворе, то образуется уретан.

В промышленности с помощью деструкции по Гофману из фталимида получают антралиловую кислоту, которая является важным промежуточным веществом в производстве красителей. **Перегруппировка азидов кислот по Курциусу.** При деструкции по Курциусу исходным соединением является азид кислоты, который подвергают термическому разложению:

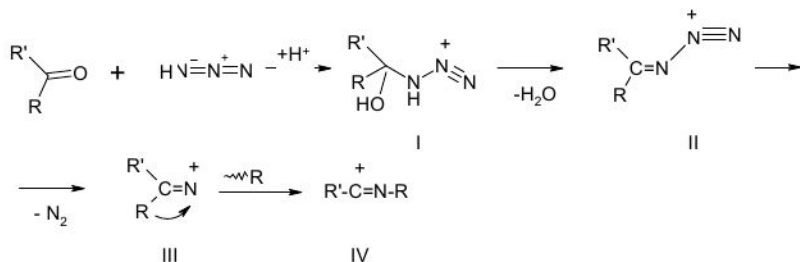


В отличие от деструкции по Гофману в этом случае, работая в инертном растворителе (например, бензоле), можно предотвратить дальнейшее превращение изоцианата и выделить его.

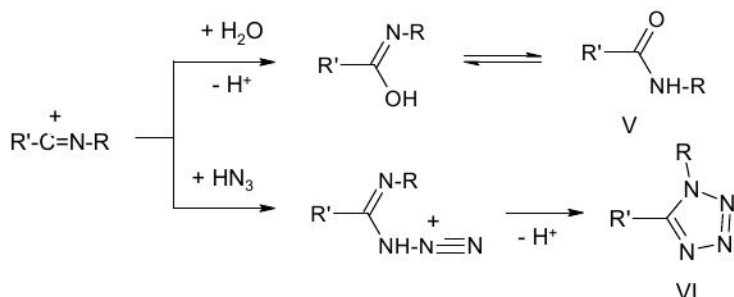
В приведенной ниже методике деструкции по Курциусу азид кислоты получают в водно-ацетоновой среде действием азидата натрия на смешанный ангидрид карбоновой кислоты моноалкилугольной кислоты. Последний образуется в реакционной смеси из соответствующей карбоновой кислоты и алкоксикарбонилхлорида (хлороугольного эфира). Азиды можно также получать действием азидата натрия на ацилхлориды или действием азотистой кислоты на гидразиды кислот.

В тех случаях, когда соответствующий азид кислоты заметно разлагается уже при комнатной или более низкой температуре, получить изоцианат по Курциусу не удастся. В этих случаях отщепление азота идет уже при образовании азидата и получающийся изоцианат немедленно реагирует с растворителем (водой).

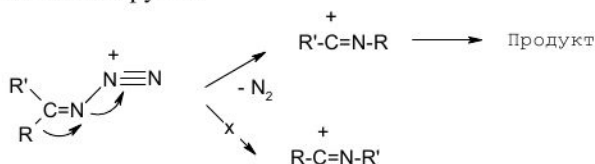
Реакция Шмидта. Взаимодействие карбонильных соединений с азотистоводородной кислотой в присутствии сильных кислот сопровождается переносом алкильной группы и образованием амидов кислот. Собственно перегруппировке предшествует реакция карбонильной группы (присоединение азотистоводородной кислоты и отщепление воды). Реакция с кетонами протекает по следующей схеме:



Образовавшийся таким путем карбениевый ион IV реагирует с водой (растворителем), давая амид кислоты; с избытком азотистоводородной кислоты он может образовывать тетразолы:



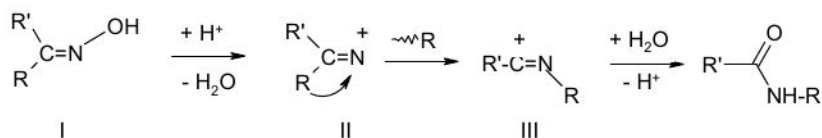
Изображенный на схеме нитрениевый ион III, по-видимому, не является реальным промежуточным продуктом, поскольку при отщеплении азота от II идет одновременно и перенос остатка R. В соответствии со схемой следует ожидать, что мигрировать преимущественно будет заместитель, находящийся в *транс-(E)*-положении по отношению к диазониевой группе:



Отщепление воды от I в основном приводит к тому из *E,Z*-изомеров II, в котором более объемистый заместитель R находится в *E*-положении к диазониевой группе. Поэтому при реакции Шмидта в случае несимметричных кетонов наблюдается следующий ряд миграционной способности: *трет*-C₄H₉ > C₆H₅ ≈ *изо*-C₃H₇ > C₂H₅ > CH₃.

Карбоновые кислоты [R'=OH] в условиях реакции Шмидта дают амин, имеющий на один углеродный атом меньше, чем исходная кислота. При этом N-замещенная карбаминовая кислота, соответствующая амиду V, тот же продукт, который образуется при деструкции по Гофману, немедленно распадается на амин и диоксид углерода. Из замещенных малоновых кислот таким путем можно получать α-аминокислоты, поскольку в реакцию вступает лишь одна карбоксильная группа.

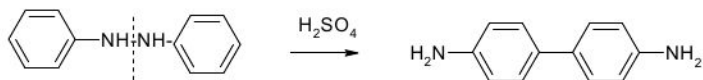
Пере­груп­пиров­ка Бек­мана. При обра­ботке ок­симо­в ке­тонов или аль­де­гидов кис­ло­та­ми или кис­ло­та­ми Льюиса (сер­ной кис­ло­той, пента­хлори­дом фос­фо­ра), пре­жде все­го, обра­зу­ется то же про­ме­жу­точ­ное со­еди­не­ние [III]. В ка­че­стве ко­неч­ных про­дук­тов обра­зу­ются ами­ды кар­бо­новых кис­лот (пе­ре­груп­пиров­ка Бек­мана):



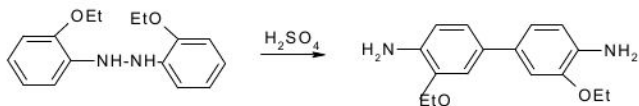
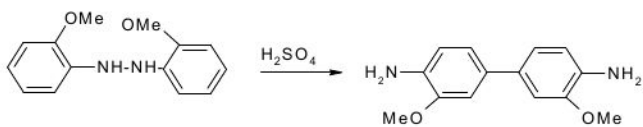
В этом случае катион II также не появляется как свободная частица: отщепление находящейся в *транс*-положении протонированной гидроксильной группы и перенос заместителя R осуществляются одновременно. Промежуточные соединения II в III существуют в виде ионных пар. Относительная тенденция к перегруппировке определяется теми же факторами, что и в случае реакции Шмидта. Поэтому, например, из метиларилкетон­ов образуются преимущественно N-арилами­ды уксусной кислоты.

Пере­груп­пиров­ка Бек­мана имеет большое промышленное значение как основной способ производства ε-капро­лактама, полимеризацией которого получают полиамидные волокна (дедерон, перлон, капрон) и синтетические материалы.

Бензидиновая пере­груп­пиров­ка. Диарилгидразины пере­груп­пиров­ваются в присутствии сильных минеральных кислот. При этом гидразобензол в качестве главного продукта дает бензидин наряду с небольшим количеством дифенилина. Если пара-положение гидразобензола замещено, то в зависимости от природы заместителей получают дифенилины, *о*- или *п*-се­мидины. При двойном *пара*-замещении образуются только *о*-се­мидины:



При использовании смеси соединений обмена заместителей не происходит, что указывает на внутримолекулярный тип пере­груп­пиров­ки:



Бензидин – промышленный продукт, выход – 85 %. Дифенилин – побочный продукт.

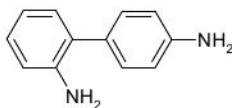
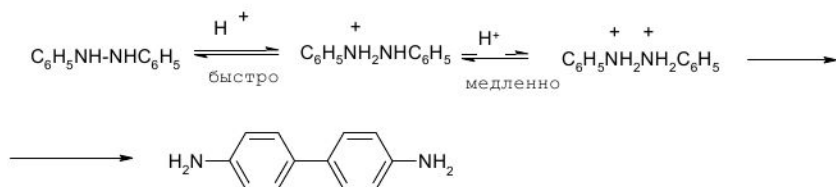
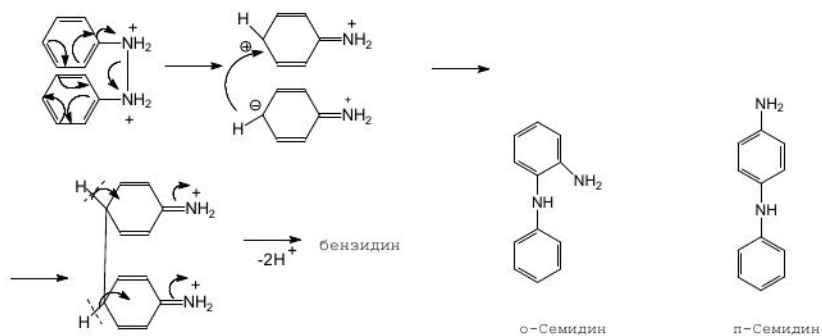


Схема процесса:

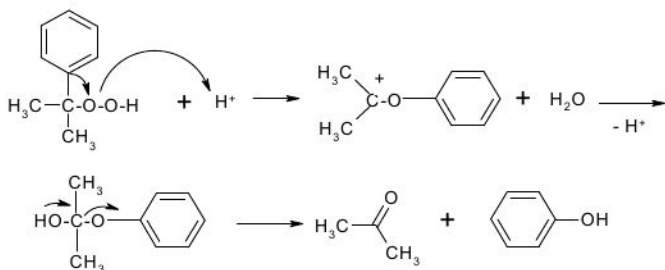


Вероятный механизм:



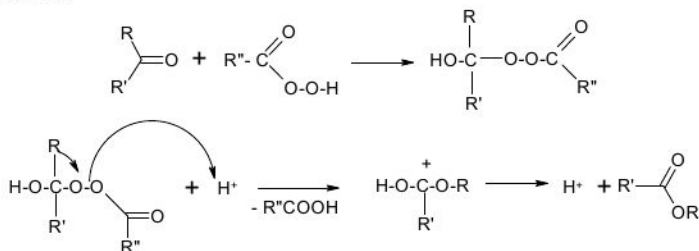
Перегруппировки у атома кислорода

Синтез фенолов по Хоку. Соединения с секстетом электронов у атома кислорода $R-O^+$ (ионы оксения) формально соответствуют карбенам и нитренам. Уже из положения C, N и O в периодической системе элементов следует, что энергия ионов оксения выше энергии карбенов, поэтому их никогда не удастся наблюдать как свободные промежуточные соединения. Перегруппировки у атома кислорода протекают синхронно; дефицит электронов на атоме кислорода обычно достигается путем катализируемого кислотами расщепления пероксидов. Наиболее известный пример такой реакции – синтез (фенолов по Хоку):



Эта реакция имеет большое практическое значение для получения фенола и ацетона в нефтехимической промышленности, однако этим ее применение ограничивается. В лаборатории перегруппировки пероксидов также не имеют большого значения, так как их осуществление связано с проблемой приготовления гидропероксидов и обращения с ними.

Реакция Байера – Виллигера. Значительно шире используется реакция Байера – Виллигера, в которой пероксисоединения получают из кетонов или альдегидов и гидропероксициклов (иногда также из H_2O_2) и подвергают перегруппировке в той же реакционной смеси без выделения:

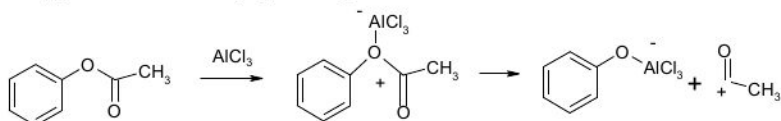


Таким путем из линейных кетонов получают эфиры карбоновых кислот, а из циклононов – лактоны. Тенденция заместителей к миграции здесь соответствует рядам, приведенным выше. Точно так же реагируют и α,β -ненасыщенные кетоны, причем в этом случае образуются продукты переноса как R, так и ненасыщенного заместителя. В случае альдегидов также мигрируют как R, так и H.

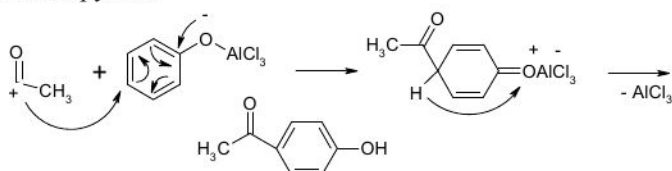
Электрофильные перегруппировки

Перегруппировка сложных эфиров фенолов по Фрису. Это внутримолекулярная электрофильная перегруппировка, приводящая к оксикетонам. Реакция протекает в присутствии кислот Льюиса, например, AlCl_3 через следующие стадии:

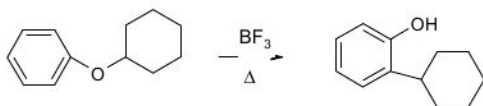
1) расщепление эфира с образованием катиона ацилия:



2) электрофильное замещение в *орто*- и *пара*-положениях к гидроксильной группе:

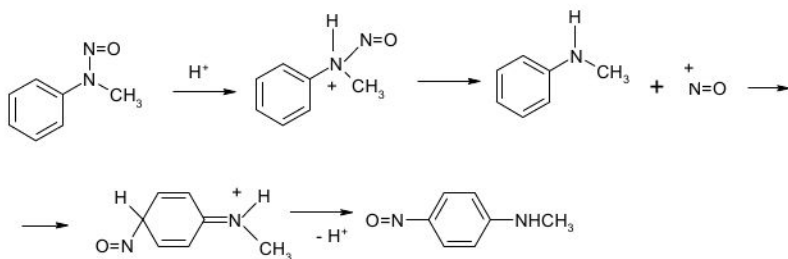


По аналогичному механизму осуществляется перегруппировка простых эфиров фенолов при действии кислот Льюиса.



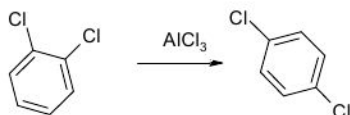
Хорошо известны миграции гетероатомного остатка от гетероатома к атому углерода. Перегруппировки этого типа происходят по электрофильному межмолекулярному механизму. Например, в случае N-нитрозоаминов происходит электрофильное замещение иона нит-

розония при атоме азота на протон, а затем электрофильное замещение протона в ароматическом ядре на нитрозогруппу (**перегруппировка Фишера – Хенпа** происходит при пропускании HCl через раствор N-нитрозоамина в диэтиловом эфире).



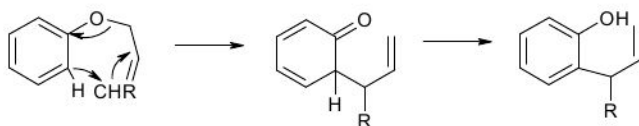
Перемещение в обратном направлении (от атома углерода к гетероатому) является неблагоприятным с энергетической точки зрения.

Миграции гетероатомного остатка от атома углерода к другому атому углерода также известны. Этой схеме соответствуют разнообразные перегруппировки в ароматическом ядре.



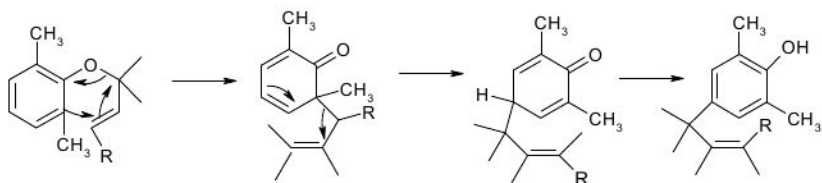
Многочисленные перегруппировки происходят в результате перестройки в переходном состоянии с шестью центрами. Эти перегруппировки называют сигма-перегруппировками.

Перегруппировка Клайзена О-аллилфенолов. Аллильные эфиры фенолов могут перегруппировываться при простом нагревании до 150–200 °С.



Промежуточно образуется диенон, который посредством протропной перегруппировки превращается в фенол. В процессе реакции аллильная цепь обращается.

Если оба *орто*-положения по отношению к фенольной группе оказываются замещенными, то диенон не может стабилизироваться путем прототропной перегруппировки. В этом случае происходит перегруппировка образовавшейся диаллильной системы.



Аллильная цепь в результате двух последовательных перегруппировок оказывается присоединенной в *пара*-положение тем же концом, как в исходном соединении.

ГЛАВА 2. ОБЩИЕ МЕТОДЫ РАБОТЫ В ЛАБОРАТОРИИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

2.1. Правила техники безопасности для студентов, проходящих практикум по органической химии

Практические работы в лаборатории органической химии связаны с применением всевозможных легковоспламеняющихся, взрывоопасных и ядовитых веществ, что сопряжено с опасностью возникновения пожаров, острых отравлений и других несчастных случаев.

Это обстоятельство требует от студентов, проходящих практикум по органической химии, аккуратности, большого внимания, знания аппаратуры, свойств применяемых веществ, а также неуклонного выполнения перечисленных ниже правил и требований техники безопасности [16].

Общие правила работы в лаборатории органической химии

1. В лаборатории при выполнении синтезов должно находиться не менее двух человек.
2. Выполняющие работу должны знать правила техники безопасности и пожарной безопасности.
3. Категорически запрещается в лаборатории принимать пищу, курить и пить воду из химической посуды.
4. Каждый работающий должен знать месторасположение средств пожаротушения и уметь ими пользоваться.
5. Прежде чем приступить к работе, необходимо изучить свойства используемых и образующихся веществ, а также правила техники безопасности при работе с ними.
6. Запрещается проводить опыты в грязной посуде. Посуду следует мыть сразу после выполнения работы.
7. Нельзя оставлять работающие лабораторные установки, а также включенные приборы без присмотра.
8. При выполнении работы нужно обязательно следовать указаниям по использованию всех необходимых индивидуальных средств защиты.
9. Запрещается пробовать на вкус какие бы то ни было вещества.

10. Нельзя наклоняться над сосудом с нагревающейся жидкостью, направлять отверстие таких сосудов на себя и на других работающих.

11. Категорически запрещается использовать вещества из посуды, не имеющей этикетки.

12. Определять запах вещества следует, осторожно направляя пары к себе легким движением руки и не вдыхая их полной грудью.

13. После окончания работы необходимо привести в порядок рабочее место, выключить воду и электроэнергию.

14. Нельзя оставлять включенные электроплитки.

15. Запрещается выливать в раковины остатки кислот, щелочей, легковоспламеняющихся и горючих жидкостей, бросать в раковины бумагу, спички, песок и другие твердые вещества.

16. Категорически запрещается нагревать жидкость в закупоренных сосудах и аппаратах, кроме предназначенных для этого автоклавов.

17. Каждый работающий в лаборатории должен знать, где находится аптечка с медикаментами, и уметь оказать первую помощь при различных травмах.

Правила техники безопасности при работе с горючими веществами

1. При работах с этиловым спиртом, эфиром, бензолом, этилацетатом, петролейным эфиром и другими горючими жидкостями нельзя нагревать эти вещества на открытом огне, на сетке, вблизи пламени или в открытых сосудах.

2. Перед разборкой приборов, в которых содержатся воспламеняющиеся вещества, следует сначала потушить горелки, находящиеся вблизи.

3. Горючие жидкости нельзя хранить в открытых сосудах. При экстракции эфиром проверьте отсутствие вблизи открытого пламени.

4. При возникновении пожара немедленно выключите электронагревательные приборы, уберите все горючие вещества подальше от огня, засыпьте песком или накройте асбестовым одеялом очаг пожара. Большое пламя тушат огнетушителем.

Правила техники безопасности при работе с ядовитыми и вредными веществами

1. Многие органические вещества вредно действуют на организм человека. Старайтесь избегать вдыхания паров ацетона, бензола, толуола, нитробензола, анилина.

2. При попадании на руки анилина, нитробензола, диметилсульфата, фенола, пиридина, диметиланилина и других вредных жидкостей необходимо немедленно вымыть руки с мылом.

3. Особенно ядовиты пары ртути. В случае обнаружения пролитой ртути (даже в небольшом количестве!) необходимо немедленно сообщить об этом преподавателю или лаборанту, собрать ртуть амальгированной палочкой и, промыв это место раствором хлорида железа (III), засыпать порошком серы.

При работах с ртутью категорически запрещается:

- а) выбрасывать разбитые термометры в урну; они должны быть сданы лаборанту;
- б) брать ртуть руками.

Правила техники безопасности при работе с кислотами и едкими щелочами

Работая с кислотами и едкими щелочами, необходимо помнить, что несоблюдение правил обращения с ними приводит к сильным химическим ожогам.

Концентрированные кислоты вызывают обезвоживание кожи и других тканей, причем степень их воздействия зависит в первую очередь от окислительной способности кислоты.

По скорости действия и по скорости разрушения тканей тела такие кислоты располагаются в следующем порядке, начиная с наиболее сильных: царская водка, серная кислота, плавиковая кислота, соляная кислота, уксусная кислота (80–100 %), молочная кислота, щавелевая кислота и т.д.

Некоторые из концентрированных кислот, называемые обычно «дымящими» (например, соляная и азотная кислоты, олеум), вызывают сильное раздражающее действие на слизистые оболочки дыхательных путей и глаз.

При воздействии концентрированных растворов едких щелочей образуются обычно болезненные и медленно заживающие раны.

Твердые едкие щелочи, притягивая влагу, содержащуюся в воздухе, легко переходят в раствор, и поэтому действие их равносильно действию концентрированных растворов.

Ниже приводятся основные меры предосторожности при работе с кислотами и едкими щелочами.

1. Концентрированные кислоты – азотную, соляную, а также аммиак и другие дымящие вещества – во избежание отравлений следует разливать только под тягой.

2. Нельзя переносить и даже поднимать за горло бутылки и склянки с агрессивными жидкостями. Помните о том, что горло может отломиться. Брызги агрессивной жидкости могут вызвать ожоги ног, рук, лица, глаз. Последнее, если не принять срочные меры, грозит полной слепотой.

3. При разбавлении концентрированных кислот водой лейте кислоту в воду, а не наоборот. Сильно размешивайте жидкость во время приливания кислоты. Помните, что приливание воды к концентрированной кислоте (особенно серной) сопровождается сильным разогреванием веществ и вызывает разбрызгивание жидкости, что приводит к сильным ожогам глаз, лица и других частей тела.

4. При разбавлении концентрированных кислот, при смешении их друг с другом и вообще при смешении веществ, сопровождающемся выделением тепла, необходимо пользоваться только тонкостенной химической или фарфоровой посудой.

5. Не выливать горячие или даже теплые жидкости в толстостенные приборы (например, аппарат Киппа) и не добавлять в них концентрированную серную кислоту.

6. Во избежание отравления и ожога полости рта категорически запрещается набирать ртом в пипетку растворы кислот, щелочей и других агрессивных жидкостей.

7. При всех операциях с кислотами и щелочами, связанными с опасностью ожогов, обязательно применяйте очки, резиновые перчатки и другие защитные средства.

8. При ожогах кислотами немедленно после попадания кислоты на кожу или в глаза смыть ее большим количеством воды, затем смочить слабым раствором бикарбоната и снова промыть водой.

9. При ожогах щелочью немедленно промыть участки кожи, на которые попала щелочь, обильным количеством воды, слегка смочить 1–2%-ным раствором уксусной или лимонной кислоты и вновь промыть водой. В тяжелых случаях ожога после этого обратиться к врачу.

Правила противопожарной безопасности

1. В случае воспламенения горючих жидкостей или других веществ необходимо быстро выключить электроприборы, выставить из помещения сосуды с огнеопасными веществами и принять меры к тушению пожара:

а) горящие жидкости прикрыть асбестовым одеялом, а затем, если нужно, засыпать песком;

б) в случае воспламенения щелочных металлов необходимо гасить пламя сухим песком, но не водой;

в) во всех случаях (за исключением щелочных металлов) пользоваться огнетушителями.

2. По окончании работы в лаборатории обязательно выключить световую и силовую линии электроток.

3. При возгорании электрических проводов немедленно обесточить электролинию или электроустановку и принять меры к тушению пожара, применяя при этом наличные средства (песок, асбестовое одеяло, огнетушитель ОУ-2 или ОУ-5).

4. В случае возгорания в вытяжном шкафу или возникновении пожара в лаборатории немедленно выключить вентиляцию и приступить к тушению пожара.

5. Курение в лаборатории категорически запрещается.

6. В случае возгорания одежды необходимо остаться на месте (не бежать!) и гасить пламя путем обертывания одеялом, войлоком, пальто и т.д.

Инструкция по работе с использованием вакуума

1. Работать с вакуумными насосами можно только в защитных очках или с защитным щитком.

2. Вакуумную разгонку разрешается проводить с использованием круглодонных колб (перегонной и приемников). Перегонная колба должна быть снабжена хорошо работающим капилляром или заполнена стеклянной ватой.

3. Работа с применением вакуума ведется в присутствии преподавателя или лаборанта.

4. При отделении кристаллических веществ с помощью воронки Бюхнера колбу Бунзена необходимо обернуть полотенцем или защитить специальным матерчатым чехлом.

2.2. Ведение лабораторного журнала

Условия синтеза и полученные результаты записывают в лабораторном журнале. Предлагается следующий порядок записи работ.

РАБОТА № _____ Начата _____ 201 г.

Синтез _____

Литературный источник (указать фамилии авторов, название руководства, издательство, год издания, страницу)

I. Исходные вещества записываются в таблицу 2.1.

Таблица 2.1

Название и структурная формула вещества	Молекулярная масса	Константы по литературным источникам	C*	Количество веществ						
				расчетное			в методике			Избыток в г (мл) или в моль
				v, моль	мл	г	v, моль	мл	г	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

*Примечание. С – концентрация вещества. Рассчитывается для растворов веществ требуемой концентрации.

II. Химизм процесса (*записываются уравнения протекающих химических реакций, указываются побочные реакции*).

III. Схема прибора и список необходимых реактивов и посуды.

IV. План работы (*последовательность операций синтеза*).

V. Выполнение работы (*фиксируются основные наблюдения*).

VI. Отчет оформляется в виде таблицы 2.2.

Таблица 2.2

Название, формула, молекулярная масса, внешность, вид вещества	Константы		Выход			
	Установленные в работе**	По литературным данным	г	мл	% от теории	% от методики
1	2	3	4	5	6	7

**Примечание. Чтобы убедиться, что в результате осуществленного синтеза, получен целевой продукт реакции, необходимо идентифицировать полученное соединение, т.е. определить основные функциональные группы и его основные константы (т.пл. или т.кип.; показатель преломления n_D^{20} и R_f).

Работа окончена _____
Препарат сдан _____
Подпись преподавателя _____
Оформленная работа вместе с очищенными веществами представляется преподавателю.

2.3. Методы выделения, очистки и идентификации продуктов реакций. Спектральные методы идентификации

Поскольку синтезированные органические вещества, как правило, загрязнены примесями, то перед идентификацией требуется их очистка. Ниже приведены работы, знакомящие студентов с основными методами выделения, очистки и идентификации органических соединений, а также контрольные вопросы.

Очистка кристаллических соединений перекристаллизацией

Общие сведения. Перекристаллизация служит важнейшим методом очистки твердых кристаллических органических веществ [1, 2, 4, 8, 16–19, 37, 45]. Она основана на насыщении подходящего растворителя неочищенным веществом при нагревании, фильтровании горячего раствора и последующем его охлаждении, в результате чего, как правило, из раствора выкристаллизовывается более чистое вещество, а примеси остаются в растворе.

Вещество должно растворяться в выбранном растворителе сравнительно трудно на холоде и хорошо – при нагревании. При этом загрязняющие примеси должны по возможности обладать более высокой растворимостью. При перекристаллизации неизвестного вещества, когда растворитель и необходимые его количества неизвестны, следует провести предварительные пробы с малыми количествами вещества.

Растворитель не должен химически взаимодействовать с растворенным органическим веществом. Не рекомендуется применять растворители с низкой температурой кипения (ниже 50 °С), так как растворимость твердых веществ при таких температурах, как правило, невелика. Не рекомендуется также применять сравнительно высококипящие растворители (выше 120 °С) из-за трудности полного их удаления с выделившихся кристаллов.

Обычно для перекристаллизации используют следующие растворители: воду, этиловый спирт, изопропиловый спирт, ацетон, метилэтилкетон, хлороформ, четыреххлористый углерод, гексан, диоксан, этилацетат. В отдельных случаях для перекристаллизации можно использовать смеси растворителей (например, вода – спирт, вода – диоксан, хлороформ – петролейный эфир). Их состав предварительно подбирается в каждом конкретном случае.

Если перекристаллизуется известное вещество и имеются данные о его растворимости, следует предварительно рассчитать необходимое количество растворителя, чтобы вещество в нем дало насыщенный раствор при температуре примерно на 20 °С ниже температуры кипения растворителя. Надо иметь в виду, что нагретый до температуры кипения растворителя раствор при фильтровании от механических примесей охладится на 10–20 °С; при этом он не должен превратиться в перенасыщенный раствор, это ведет к большой потере вещества при этой операции.

В таблице 2.3 приведены данные о растворимости некоторых органических веществ.

Таблица 2.3

Растворимость некоторых органических веществ

Название вещества	Растворимость в г на 100 мл воды при температуре (°С)							
	4	10	18	40	60	70	75	100
Бензойная кислота $C_6H_5CO_2H$	0,18	0,21	0,27	0,55	1,2	1,8	2,2	–
Ацетанилид $C_6H_5NHCOCH_3$		0,5				4,1		5,6
<i>n</i> -Нитроанилин $n-O_2NC_6H_4NH_2$		0,1						2,0
Коричная кислота $C_6H_5CH=CHCO_2H$			0,03*					

* Примечание. При 18 °С в 100 мл этилового спирта растворяется 25 г коричной кислоты.

В случае коричной кислоты ни вода, ни спирт не являются подходящими растворителями для перекристаллизации: первая по причине малой растворимости, второй – слишком высокой. В таком случае можно взять смешанный растворитель, например, 70–80 % спирт, или пересадить коричную кислоту из спиртового раствора водой.

Перекристаллизация из воды. Твердое вещество (2 г) помещают в химический стакан на 100 мл и добавляют отмеренное цилиндром количество воды, меньшее, чем это необходимо для полного растворения вещества при комнатной температуре (значения растворимости находят в справочнике). Стакан со смесью нагревают на асбестовой сетке, перемешивая содержимое стеклянной палочкой. Если при кипении воды в стакане остается твердое вещество, к смеси добавляют еще 1–2 мл предварительно нагретой воды и продолжают растворение. Горячий раствор быстро отфильтровывают от механических примесей через воронку со складчатым фильтром. Стакан и воронку предварительно нагревают в сушильном шкафу. Фильтрат в стакане закрывают сверху часовым стеклом и оставляют раствор медленно кристаллизоваться. После охлаждения смеси до комнатной температуры стакан с раствором помещают в ледяную воду для полного выделения кристаллов.

Если кристаллизация долго не наступает (образование перенасыщенных растворов), следует внести затравку – кристаллик того же самого или изоморфного ему вещества. Помогает также трение стеклянной палочкой о стенку стакана, что вызывает образование зародышей, на которых происходит кристаллизация.

Выделившиеся кристаллы фильтруют с помощью прибора для фильтрования с отсасыванием (рис. 1).

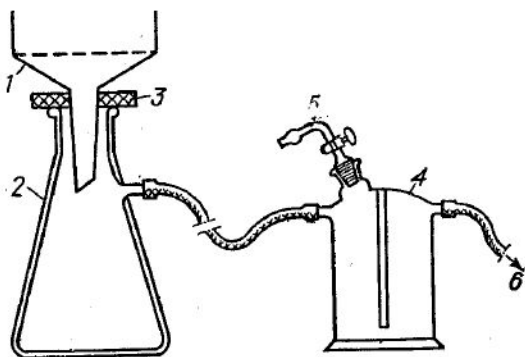


Рис. 1. Прибор для фильтрования с отсасыванием:

- 1 – воронка Бюхнера; 2 – колба Бунзена; 3 – кольцо из вакуумной резины;
- 4 – предохранительная склянка (склянка Тищенко для жидкостей);
- 5 – кран для впуска воздуха; 6 – отвод к водоструйному насосу

Фильтр вырезается по диаметру перегородки воронки Бюхнера. Чтобы фильтр плотно прилегал к перегородке, его смачивают небольшим количеством того растворителя, из которого проводят перекристаллизацию. Маточный раствор не выливают до завершения процесса; в случае недостаточного выхода кристаллического вещества из маточника выделяют дополнительное его количество частичным упариванием воды. Полученное кристаллическое вещество просушивается в течение нескольких суток между листами фильтровальной бумаги.

Удобными приборами для высушивания твердых веществ являются эксикаторы, представляющие собой толстостенные сосуды с пришлифованными крышками. Высушивание можно вести как при атмосферном давлении, так и в вакууме. Вакуум-эксикаторы отличаются от обычных наличием крана в крышке, с помощью которого эксикатор присоединяется через предохранительную склянку к водоструйному насосу.

Водоотнимающее средство выбирают в зависимости от характера вещества, подвергающегося сушке, и от растворителя, который надо удалить. Для удаления паров воды или спирта обычно в нижнюю часть эксикатора помещают концентрированную серную кислоту, прокаленный хлорид кальция, твердую щелочь, фосфорный ангидрид или силикагель. Для удаления углеводов (бензол, петролейный эфир, диэтиловый эфир, хлороформ) в качестве осушителя используют кусочек парафина. Высушиваемое вещество помещают в фарфоровую чашку, поставленную на специальный круг с отверстиями, под круг помещают осушители.

Работающий вакуум-эксикатор нужно обернуть полотенцем, чтобы в случае возможного взрыва эксикатора избежать несчастных случаев. После высушивания кристаллы взвешивают, рассчитывают выход чистого продукта и определяют температуру плавления.

Результаты заносят в таблицу (образец – табл. 2.4).

Таблица 2.4

Вещество	Масса, г	Выход, %	Температура плавления, °С	
			экспериментальная	литературная
Ацетанилид	1,5	75,0	111–113	114

Перекристаллизация из органического растворителя. Кристаллическое вещество (2 г) помещают в коническую колбу на 25 мл со шлифом и добавляют такое количество органического растворителя, в котором при 20 °С кристаллы полностью не растворяются (обычно 2–2,5 мл). Соединяют колбу при помощи шлифа с обрат-

ным водяным или воздушным (в зависимости от температуры кипения растворителя) холодильником и при постоянном перемешивании нагревают содержимое колбы на водяной или масляной бане с использованием электроплитки. Так как многие применяемые в практике растворители обладают низкой температурой вспышки, необходимо следить за тем, чтобы холодильник полностью конденсировал падающие в него пары жидкости. Если при кипении растворителя кристаллы растворяются не полностью, прибор вынимают из бани, через верх холодильника осторожно добавляют небольшое количество растворителя, т.к. это приводит к образованию разбавленного раствора, а следовательно, к уменьшению количества вещества, выделяющегося при охлаждении из раствора.

Горячий раствор отфильтровывают от механических примесей через предварительно нагретую воронку с коротким носиком и складчатый фильтр. Раствор медленно охлаждают до 20 °С, затем колбу с раствором помещают в ледяную воду для полного выделения кристаллов. Кристаллы отделяют, высушивают, сухое вещество взвешивают, рассчитывают выход продукта и определяют температуру плавления. Результаты заносят в таблицу (образец – табл. 2.4).

Контрольные вопросы

1. В каких единицах выражают растворимость вещества?
2. Почему нельзя использовать для перекристаллизации растворитель, обладающий хорошей растворяющей способностью, которая, однако, не зависит от температуры?
3. Почему диэтиловый эфир ($T_{\text{кип.}} 36\text{ }^{\circ}\text{C}$), в котором хорошо растворяется подавляющее большинство органических веществ, практически не используется как растворитель для перекристаллизации? То же самое относится к нитробензолу ($T_{\text{кип.}} 210\text{ }^{\circ}\text{C}$). Почему?
4. Почему спирты мало пригодны для перекристаллизации карбоновых кислот?
5. Какие способы ускорения кристаллизации Вам известны?
6. Опишите порядок подбора подходящего растворителя для перекристаллизации вещества, если таковой для него неизвестен.
7. Почему для количественного перенесения кристаллов из сосуда на фильтр используют маточный раствор, а не чистый растворитель?
8. Почему для отделения твердого вещества от жидкости фильтрование с отсасыванием предпочитают обычному фильтрованию?
9. Как выполняется промывание осадка на фильтре при фильтровании с отсасыванием?

10. Если получено новое, ранее не описанное кристаллическое вещество (отсутствуют табличные данные по его константам), как убедиться, что вещество индивидуальное?

**Определение температуры плавления
кристаллических органических соединений**

Общие сведения. Температура, выше которой кристаллическое органическое вещество переходит в другое фазовое состояние и превращается в жидкость, называется температурой плавления. При этой температуре одновременно существуют и находятся в равновесии как жидкость, так и твердая фаза.

Температура плавления является физической константой, используемой как для характеристики органических соединений, так и в качестве критерия их чистоты. Температуры плавления некоторых кристаллических соединений представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5

Температура плавления кристаллических соединений

Вещество	$T_{пл.}, ^\circ C$
Ацетанилид	114
Бензойная кислота	122,5
Салициловая кислота	159
Аспирин	135
Коричная кислота	133
<i>n</i> -Нитроанилин	148

Чистое вещество плавится в узком интервале температур. Примеси в веществе обычно распределены неравномерно, вследствие чего его плавление происходит не сразу, а в интервале температур, составляющих несколько градусов, и полное плавление происходит при температуре более низкой, чем в случае чистого вещества.

Наиболее удобным методом определения температуры плавления является метод плавления в капилляре. Для этой операции необходимо всего несколько миллиграммов вещества.

Прибор для определения $T_{пл.}$ (рис. 2) представляет собой круглодонную колбу **1**, в которую вставляют пробирку **2** для термометра **3** с капилляром **7**. Пробирка с термометром может соединяться с колбой при помощи шлифа или отростков **4**. Пробирку закрывают корковой пробкой **5**, в которую вставляют термометр. В верхней части пробирки над одним из отростков имеется отверстие **6**.

Термометр должен находиться на расстоянии 5–10 мм от дна пробирки и не прикасаться к ее стенкам. Внешняя колба прибора заполнена теплоносителем (силиконовое масло или серная кислота). При определении температуры плавления выше 200 °С используется прибор без теплоносителя.

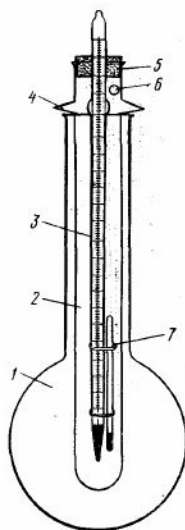


Рис. 2. Прибор для определения температуры плавления

Выполнение работы. Определяют температуру плавления кристаллических веществ, полученных ранее перекристаллизацией из воды и органического растворителя.

Небольшое количество перекристаллизованного сухого вещества тонко измельчают стеклянной палочкой или гвоздиком на часовом стекле и открытым концом капилляра набирают небольшую часть; чтобы сместить к запаянному концу капилляра, последний бросают запаянным концом вниз через чистую сухую стеклянную трубку длиной 50–70 см, поставленную вниз вертикально на стеклянную пластинку или часовое стекло. Эту операцию повторяют до тех пор, пока в запаянной части капилляра не образуется плотный столбик вещества высотой 4–5 см.

Капилляр укрепляют резиновым кольцом на термометре таким образом, чтобы та его часть, которая заполнена веществом, прилегала к ртутному баллончику термометра. Прибор нагревают на асбестовой

сетке сначала быстро, а за 15–20 °С до предполагаемой температуры плавления – с такой скоростью, чтобы столбик ртути поднимался не более, чем на 2 °С в минуту. В противном случае шарик термометра не будет успевать нагреться так же быстро, как и вещество в капилляре, и температура плавления окажется заниженной. Во время определения следует внимательно следить за агрегатным состоянием вещества, внешний вид которого перед плавлением несколько изменяется: оно уплотняется, и между отдельными кристалликами появляются пузырьки воздуха. Этот момент считается началом плавления. Когда все вещество превратится в прозрачную жидкость, определение температуры плавления заканчивают. Интервал температур между началом и окончанием плавления тем меньше, чем чище вещество. На практике обычно считают допустимым, если вещество плавится в пределах 1–2 °С. Температуру плавления следует определять в защитных очках; можно отгородить прибор защитным экраном из органического стекла. Измеренную температуру плавления заносят в таблицу (табл. 2.4). В случае расхождения измеренной и табличной констант более чем на 3 °С перекристаллизацию и сушку вещества необходимо повторить.

Если необходимо идентифицировать неизвестное вещество, то по значению его температуры плавления и табличным данным делают предположение о строении соединения, а для подтверждения этого определяют температуру плавления смешанной пробы идентифицируемого вещества с заведомо известным образцом предполагаемого соединения [1, 18, 45]. Для приготовления смешанной пробы на часовом стекле тщательно растирают равные количества двух веществ и смесью заполняют капилляр для плавления. В том случае, если смешанная проба состоит из двух образцов одного и того же соединения, она расплавится при той же температуре, что и отдельно взятые образцы. Если же смешанная проба состоит из двух разных веществ, ее температура плавления будет заметно ниже температуры плавления более низкоплавкого компонента (будет наблюдаться так называемая депрессия температуры плавления); интервал температуры плавления в этом случае растянут на 5–10 °С.

Контрольные вопросы

1. С какой скоростью следует поднимать температуру в приборе при определении температуры плавления?
2. Почему при определении температуры плавления нельзя быстро поднимать температуру?

3. Вещество **А** расплавилось при 121–122 °С, вещество **Б** – при 117–119 °С. Какова будет температура плавления смеси веществ **А** и **Б** в случае, если: а) **А** и **Б** – разные соединения; б) вещество **А** идентично веществу **Б**, но образец **Б** менее чистый?

4. Как определяют температуру плавления легко возгоняющихся веществ?

5. Какова ошибка при определении температуры плавления «на шарике термометра»? В каких случаях используют способ определения температуры плавления на шарике термометра?

6. Каковы оптимальные размеры капилляра для определения температуры плавления? Почему помещенное в капилляр вещество должно быть хорошо уплотнено?

Перегонка жидких органических веществ при атмосферном давлении

Перегонка служит важнейшим методом разделения и очистки жидкостей [1, 2, 4, 8, 16, 18, 19, 37, 45]. В простейшем случае перегонка заключается в нагревании жидкости до кипения и конденсации ее паров дистиллята в холодильнике.

Перегонку при атмосферном давлении целесообразно применять для жидкостей с температурой кипения от 40 до 150 °С, так как выше 150 °С многие вещества уже заметно разлагаются. Жидкости с температурой кипения ниже 40 °С перегнать без значительных потерь в обычных приборах трудно.

Перегонка низкокипящих соединений. Перегонка низкокипящих жидкостей ($T_{\text{кип}}$ до 90 °С) осуществляется в приборе, состоящем из перегонной колбы **1**, водяного холодильника **3** (интенсивное охлаждение достигается с помощью водяной противоточной рубашки), термометра **2**, алонжа **4** и приемника **5** (рис. 3). Выбор нагревательного прибора зависит от температуры кипения перегоняемой жидкости, ее горючести и взрывоопасности. Для равномерного нагревания лучше всего помещать перегонную колбу с кипятильниками **7** в соответствующую баню **6**.

Можно проводить перегонку в приборе с дефлегматором **4** (рис. 4). Дефлегматор служит для более полного разделения смеси жидкостей, так как в нем происходит частичная конденсация паров перегоняемой смеси, причем обратно в перегонную колбу **3** возвращается менее летучий компонент, а пары обогащаются более летучим.

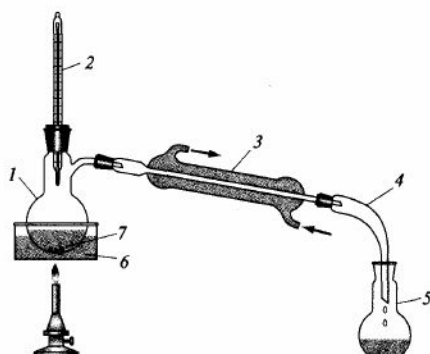


Рис. 3. Прибор для перегонки низкокипящей жидкости

Термометр 6, предназначенный для определения температуры кипения перегоняемой жидкости, должен быть установлен в приборе таким образом, чтобы пары кипящей жидкости полностью омывали ртутный шарик (верхний уровень шарика ртути должен находиться на уровне нижнего отвода трубки дефлегматора).

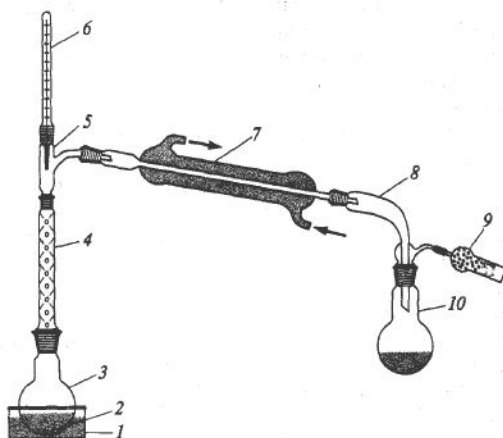


Рис. 4. Прибор для перегонки бинарной смеси:

- 1 – баня; 2 – кипятильники; 3 – перегонная колба; 4 – дефлегматор;
 5 – насадка Вюрца; 6 – термометр; 7 – холодильник Либиха;
 8 – алонж с отводом; 9 – хлоркальциевая трубка; 10 – колба-приемник

Константы низкокипящих соединений, используемых в практикуме, приведены в таблице 2.6.

Таблица 2.6

Константы низкокипящих соединений

Вещество	$T_{\text{кип.}}, ^\circ\text{C}$	Плотность $d_4^{20}, \text{г/см}^3$	Показатель преломления n_D^{20}
Ацетон	56	0,790	1,3591
Хлороформ	61	1,489	1,4450
Четыреххлористый углерод	77	1,595	1,4630
Циклогексан	80	0,779	1,4262
Гексан	69	0,659	1,3749
Этиловый спирт	78	0,789	1,3610
Изопропиловый спирт	83	0,785	1,3776
Метилэтилкетон	80	0,805	1,3814
Этилацетат	77	0,901	1,3721

Выполнение работы. Жидкость в количестве 15–20 мл загружают в перегонную колбу не более чем на 2/3 объема (во избежание перебросов во время перегонки). Для ее равномерного кипения в колбу помещают «кипелки» – тонкие, запаянные с одного конца стеклянные капилляры или кусочки пористой глины. Пузырьки воздуха, выделяющиеся из «кипелок» при нагревании, равномерно перемешивают жидкость во время кипения, предотвращают местные перегревы и связанные с ними перебросы жидкости из перегонной колбы. «Кипелки» помещают в колбу до начала нагревания жидкости, а не во время кипения (может произойти бурное вскипание и выброс жидкости).

Для сбора конденсата необходимо приготовить сухие конические или плоскодонные колбочки на 20–25 мл. Собранный прибор тщательно проверяют, обращая внимание на обязательное сообщение его с атмосферой.

После этого пускают воду в рубашку холодильника и нагревают перегонную колбу на водяной бане с помощью электроплитки (при перегонке жидкостей с $T_{\text{кип.}}$ ниже 75°C) либо на песчаной бане (при перегонке жидкостей с $T_{\text{кип.}}$ выше 75°C) с помощью электроплитки.

В первый приемник собирают первые порции дистиллята (1–2 мл), пока температура на термометре не установится постоянной. После этого быстро меняют приемник и собирают основную фракцию, следя за скоростью перегонки (примерно 1 капля в секунду). Не следует проводить перегонку досуха, так как последние капли жидко-

сти из дефлегматора, попадая на сухое дно колбы, могут вызвать ее растрескивание. Последние порции конденсата (0,5–1 мл) собирают в первый приемник.

После завершения перегонки с помощью мерного цилиндра определяют объем основной фракции и рассчитывают выход вещества.

С помощью рефрактометра определяют показатель преломления n_D^{20} , являющийся важной физической характеристикой вещества. Символы «D» и «20» означают, что показатель преломления определяется при длине волны, соответствующей желтой линии в спектре натрия (5893 Å) при температуре 20 °С.

Показатель преломления существенно зависит от температуры: при повышении температуры на 1 °С он уменьшается на 4–6 единиц в четвертом знаке после запятой. Поэтому при измерении значений n_D необходимо измерить температуру в рефрактометре, затем привести найденное значение n_D^1 к n_D^{20} и сравнить с приведенными в таблице. Показатель преломления измеряется до четвертого знака после запятой.

Сравнение полученных в работе данных ($T_{\text{кип.}}$ и n_D^{20}) с константами, приведенными в таблице 2.6, дает возможность идентифицировать органическое вещество.

Результаты работы заносят в таблицу (см. образец табл. 2.7)

Таблица 2.7

Вещество	$T_{\text{кип.}}$, °С найденная	$T_{\text{кип.}}$, °С табличная	n_D^{20} найденный	n_D^{20} табличный	Выход, %
Этиловый спирт	76–78	78,3	1,3601	1,3614	92,0

Перегонка высококипящего соединения. Константы высококипящих соединений, используемых в практикуме, приведены в таблице 2.8.

Таблица 2.8

Константы высококипящих соединений

Вещество	$T_{\text{кип.}}$, °С	Плотность, г/см ³	n_D^{20}
Циклогексанол	161	0,949	1,4629
Этилбензоат	212	1,051	1,5056
Анилин	184	1,022	1,5863
Бромбензол	156	1,502	1,5598
Хлорбензол	132	1,107	1,5248
<i>орто</i> -Ксилол	144	0,897	1,5054

Перегонка высококипящей жидкости ($T_{\text{кип.}}$ выше $120\text{ }^{\circ}\text{C}$) осуществляется аналогично описанному выше в приборе, состоящем из колбы Вюрца **1**, термометра **2**, воздушного холодильника **3** (охлаждение достигается за счет контакта с окружающей средой), алонжа **4** и приемника **5** (рис. 5).

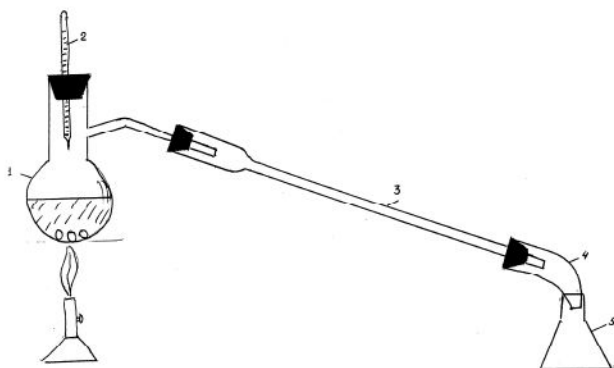


Рис. 5. Прибор для перегонки высококипящей жидкости

Выполнение работы. 15–20 мл высококипящей жидкости загружают в колбу, добавляют «кипелки», проверяют правильность сборки прибора и после разрешения преподавателя нагревают перегонную колбу с помощью электроплитки через сетку. Во время нагревания нижнюю часть колбы рекомендуется обложить кусочками асбеста, чтобы уменьшить теплообмен с окружающей средой и ускорить нагревание жидкости до температуры кипения.

Первые порции дистиллята (1–2 мл) отбирают в первый приемник. Основную фракцию, кипящую в пределах $1\text{--}3\text{ }^{\circ}\text{C}$, собирают во второй приемник после того, как температура на термометре станет постоянной. Замеряют объем основной фракции, рассчитывают выход и определяют показатель преломления n_D^{20} . Результаты работы заносят в таблицу (см. образец табл. 2.7) и по константам, приведенным в таблице 2.8, идентифицируют органическое вещество.

Контрольные вопросы

1. С какой целью в перегонную колбу помещают «кипелки»? Почему на следующий день при возобновлении прерванной накануне перегонки необходимо сменить «кипелки»?

2. Почему низкокипящую жидкость нельзя перегонять с воздушным холодильником? Почему высококипящую жидкость не рекомендуется перегонять с водяным холодильником?

3. Каков должен быть прибор для перегонки вещества с $T_{\text{кип.}} 130\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $T_{\text{пл.}} 40\text{ }^{\circ}\text{C}$? Допустим ли в последнем случае водяной холодильник?

4. Какова будет ошибка в определении $T_{\text{кип.}}$ вещества, если в приборе шарик термометра находится выше отводной трубки перегонной колбы?

Разделение смеси жидких органических соединений методом фракционной перегонки

Общие сведения. При перегонке бинарной смеси основным фактором, определяющим возможность разделения, является так называемая относительная летучесть α , характеризующая отношение упругости паров компонентов P_1 и P_2 при температуре перегонки:

$$\alpha = P_1/P_2$$

Это отношение представляет собой коэффициент, показывающий степень обогащения газовой фазы более летучим компонентом. Обогащение паров легколетучим компонентом тем больше, чем больше коэффициент α , т.е. чем больше различаются упругости паров P_1 и P_2 чистых компонентов.

Зависимость между относительной концентрацией легкокипящего компонента в парах и в жидкости выражается уравнением:

$$Y/1-Y = \alpha X/1-X,$$

где Y – мольная доля более летучего компонента в паровой фазе, X – мольная доля летучего компонента в жидкой фазе.

Это уравнение выражает обогащение дистиллята легколетучим компонентом, которое может произойти при однократном испарении.

Если разделяемые вещества отличаются по своей летучести незначительно, то их невозможно удовлетворительно разделить при помощи однократного испарения и конденсации, т.е. простой перегонкой. В таких случаях эти процессы следует повторять многократно, отбирая отдельные фракции и осуществляя их повторную перегонку, т.е. выполнять так называемую фракционную перегонку [45]. Трудоемкую и занимающую много времени операцию систематической разгонки фракций можно сократить, применяя эффективную аппаратуру – колонку, в которой пары вещества частично конденсируются

по пути от перегонной колбы до холодильника. При такой перегонке, называемой ректификацией, достигается эффективный контакт паров вещества с жидкостью, возвращающейся обратно в перегонную колбу, вследствие чего дистиллят к моменту установления равновесия в колонке оказывается обогащенным наиболее летучим компонентом.

Выполнение работы. Студент получает 30–50 мл бинарной смеси, низкокипящими компонентами которой могут являться хлороформ, четыреххлористый углерод, ацетон; высококипящими – хлорбензол, бромбензол, ксилол и др. Константы этих веществ приведены в таблицах 2.6, 2.8. Соотношение компонентов смеси 1 : 1.

Разгонка бинарной смеси производится в приборе, состоящем из перегонной колбы **1**, дефлегматора **2**, термометра **3**, холодильника **4**, алонжа **5** и приемника **6** (рис. 4).

Дефлегматор, или насадка, является прообразом ректификационной колонки и позволяет более эффективно разделить смесь жидкостей за счет частичной конденсации более высококипящего компонента при прохождении его паров через дефлегматор. В качестве приемника используется мерный цилиндр объемом 15–20 мл.

После тщательной проверки правильности сборки прибора (не забыть включить воду в холодильнике и бросить в перегонную колбу «кипелки») содержимое колбы нагревают на асбестовой сетке с помощью электроплитки. Когда начинается отгонка жидкости и температура установится постоянной, студент строит кривую разгонки в координатах: объем дистиллята – температура (рис. 6). Скорость перегонки – одна капля в две секунды.

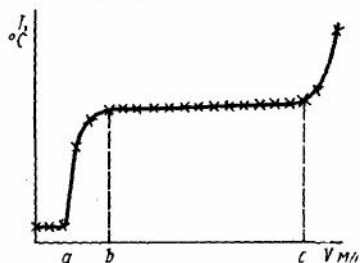


Рис. 6. Кривая перегонки

В ходе разгонки собирают 3 фракции: первая – от начала перегонки до момента, когда температура начнет быстро подниматься. Замеряют объем этой фракции и переливают ее в колбу Эрленмейера. Вторую фракцию собирают во время повышения температуры до мо-

мента, пока она снова не установится постоянной. Объем второй промежуточной фракции не должен превышать 1 мл. Включенную воду отключают, спускают ее из «рубашки» и продолжают перегонку. Третью фракцию собирают при постоянной температуре (в интервале 1–3° С).

Не следует проводить перегонку досуха, в перегонной колбе должен остаться примерно 1 мл жидкости.

После окончания перегонки замеряют объемы всех трех фракций, промежуточную фракцию отбрасывают, для первой и третьей фракций определяют показатель преломления.

Найденные константы ($T_{\text{кип}}$, n_D^{20}) заносят в таблицу (см. образец табл. 2.9). Сопоставлением констант с табличными величинами студент определяет, какие вещества содержались в смеси, а измерением объемов отогнанных фракций – выходы чистых компонентов.

Таблица 2.9

Вещества	$T_{\text{кип}}$, °С (найд.)	$T_{\text{кип}}$, °С (табл.)	n_D^{20} (найд.)	n_D^{20} (табл.)	Объем, мл	Выход, %
Этиловый спирт	76,5-78	78,3	1,3608	1,3641	9	90,0
Промежуточная фракция	80-153				1	
Бромбензол	154-157	156	1,5590	1,5598	8,7	87,0

Контрольные вопросы

1. Почему для перегонки бинарной смеси рекомендуется использовать дефлегматор? Каковы его функции?
2. Можно ли с помощью пробирки «наглухо» соединить алонж и приемник конденсата?
3. Чем отличается «прямой» холодильник от «обратного»? Каковы функции каждого?
4. Почему не рекомендуется перегонять жидкость «досуха»?
5. Если перегоняется новое ранее не описанное вещество (отсутствуют табличные данные по его константам), как убедиться, что вещество (жидкость) индивидуальное?

Перегонка жидкого органического соединения в вакууме

Общие сведения. Зависимость давления паров жидкости от температуры выражается уравнением Клаузиуса – Клайперона [4]:

$$\lg p = - L_v/RT + C,$$

где p – давление пара, L_v – молярная теплота испарения, T – абсолютная температура, R – газовая постоянная, C – постоянная интегрирования.

Таким образом, с понижением давления температура кипения жидкости понижается. Эта зависимость используется в препаративной органической химии для очистки жидкостей, кипящих при температуре выше 150 °С, в особенности таких, которые легко разлагаются при высоких температурах. Для перегонки таких жидкостей применяют перегонку в вакууме.

Во многих случаях для перегонки в вакууме достаточно вакуума водоструйного насоса (8–25 мм рт. ст.); для более глубокого вакуума (1 мм рт. ст. и ниже) используют масляные насосы разной конструкции.

Для грубой оценки температуры кипения жидкости при уменьшенном давлении может служить эмпирическое правило: при уменьшении внешнего давления вдвое температура кипения понижается примерно на 15 °С.

Для более точной, но также приблизительной оценки температуры кипения в вакууме используют номограмму (рис. 7).

На номограмму накладывают линейку так, чтобы она пересекла первую шкалу в точке, соответствующей наблюдаемому при перегонке давлению, а среднюю шкалу – в точке, соответствующей температуре кипения жидкости при атмосферном давлении. Точка пересечения линейки с левой шкалой приблизительно будет соответствовать температуре кипения жидкости при достигнутом в приборе вакууме. Эту же номограмму можно использовать и иначе. Зная температуру кипения вещества при нормальном давлении и задавшись желаемой температурой перегонки, по номограмме определяют, при каком вакууме следует перегонять данное вещество.

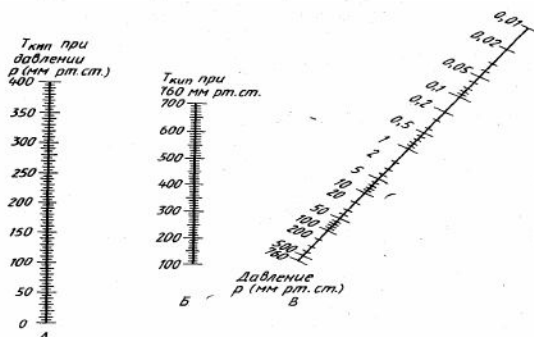


Рис. 7. Номограмма: А – температура кипения в вакууме; Б – температура при атмосферном давлении; В – остаточное давление в мм рт. ст.

Выполнение работы. Для перегонки в вакууме в практикуме рекомендуют применять органические жидкости, синтезированные самими студентами: анилин, бромбензол, бензойноэтиловый эфир и др.

При разгонке в вакууме необходимо надеть защитные очки!

Перегонку осуществляют в приборе (рис. 8), состоящем из перегонной колбы 1, насадки Кляйзена 2, капилляра 3, зажима Гофмана 4, термометра 5, холодильника Либиха 6, алонжа «паука» 7 с тремя круглодонными приемниками 12, тройника 8, манометра с краном 9, предохранительной склянки 11 с трехходовым краном 10.

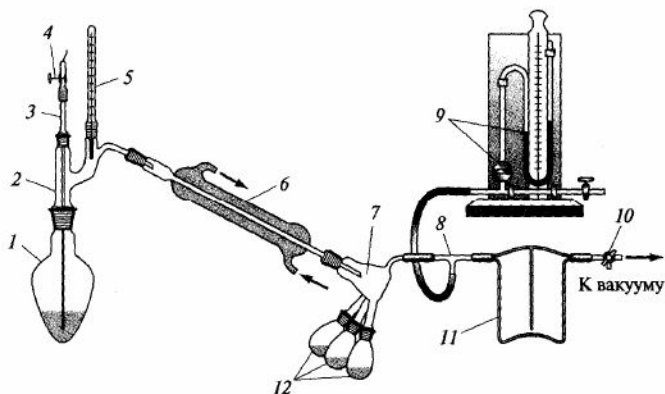


Рис. 8. Прибор для перегонки в вакууме

Назначение капилляра состоит в том, что через него в перегонную колбу, находящуюся под вакуумом, постоянно поступают пузырьки воздуха, перемешивающие жидкость во время нагревания и перегонки. Перемешивание необходимо, чтобы избежать местных перегревов жидкости, вследствие чего возможно ее бурное вскипание и переброс.

Незаполненный прибор присоединяют к водоструйному насосу и проверяют по вакууметру 9 остаточное давление в системе. Если прибор собран тщательно, остаточное давление должно соответствовать тому, которое дает насос без подключения прибора.

Заполняют колбу жидкостью не более чем на 2/3 объема, вставляют в отверстие капилляр, до начала нагревания снова проверяют вакуум в системе, после чего начинают нагревание колбы. Во время работы кран вакууметра должен быть закрыт, вакуум проверяют лишь периодически.

С помощью поворота «паука» жидкость при перегонке можно разделить на три фракции, для каждой в лабораторном журнале записывается $T_{\text{кип}}$ и соответствующее давление (см. образец табл. 2.10).

Таблица 2.10

Фракции	$T_{\text{кип}}$, °С	Давление, мм рт. ст.
I	60–106	32
II	106–108	31–33
III	109–115	33

После окончания процесса перегонную колбу охлаждают и при открытом кране вакуумметра осторожно, с помощью вспомогательного крана, впускают в систему воздух.

Определяют выход и показатель преломления второй фракции, представляющей собой основной продукт. Первой фракцией, содержащей остатки растворителя, и третьей, содержащей высококипящие примеси, обычно пренебрегают.

Константы и выход продукта заносят в табл. (см. образец табл. 2.11).

Таблица 2.11

Вещество	$T_{\text{кип}}$, °С С найд. (мм рт. ст.)	$T_{\text{кип}}$, °С, найденная по номограмме	n_D^{20} найд.	n_D^{20} табл.	Выход, %
Бензойноэтиловый эфир	106–107 (31–33)	105 (30)	1,5048	1,5056	84,3

Контрольные вопросы

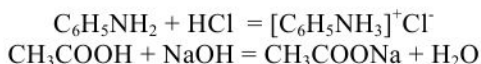
1. В каких случаях применяется перегонка в вакууме? Какие преимущества она дает перед обычной?
2. Можно ли при перегонке жидкости в вакууме использовать «кипелки» вместо капилляра?
3. Можно ли при перегонке в вакууме использовать плоскодонные колбы?
4. Вещество имеет $T_{\text{кип}}$ 55 °С при 30 мм рт. ст. Определите по номограмме $T_{\text{кип}}$ при 760 мм рт. ст.
5. Вещество имеет $T_{\text{кип}}$ 240 °С при 760 мм рт. ст. Определите по номограмме его $T_{\text{кип}}$ при 45 мм рт. ст.
6. Какие меры предосторожности следует применять при работе с вакуумом?

**Разделение смеси органических соединений,
отличающихся по кислотно-основным свойствам.
Перегонка с водяным паром. Экстракция**

Общие сведения. Ставится задача разделить смесь органических соединений, мало отличающихся по физическим свойствам ($T_{\text{кип.}}$, растворимость), но имеющих различия в кислотно-основных свойствах.

Органические соединения бывают: кислотные (карбоновые кислоты, фенолы, меркаптаны и др.), основные (алифатические амины, ароматические амины, азотистые гетероциклы), нейтральные (углеводороды, галогенпроизводные, спирты, альдегиды и кетоны, сложные и простые эфиры и др.).

Кислотные соединения дают соли со щелочами, соединения основного характера – с кислотами:



В отличие от большинства органических соединений, которые, как правило, плохо растворимы в воде, хорошо растворимы в органических растворителях, летучи с водяным паром, соли органических кислот и оснований не растворяются в неполярных растворителях, но хорошо растворяются в воде и нелетучи с водяным паром.

Пользуясь различием в свойствах нейтральных соединений и солей, полученных из органических кислот и оснований, их разделяют путем отгонки нейтрального продукта с водяным паром или экстракцией его органическим растворителем [1, 37]. После отделения нейтрального продукта органическую кислоту или основание выделяют из соли, действуя на нее более сильными кислотой или основанием соответственно.

Выполнение работы. Работу начинают выполнять два студента. Они получают двухкомпонентную смесь соединений, имеющих близкие температуры кипения и отличающихся по кислотно-основным свойствам, перед ними ставится задача разделить эту смесь; затем каждому студенту предлагается выделить, очистить и охарактеризовать ($T_{\text{кип.}}$, n_D^{20} , R_f) один из компонентов смеси.

К смеси, состоящей из 10 мл анилина и 10 мл бромбензола, прибавляют 100 мл воды и затем – рассчитанное количество концентрированной соляной кислоты, чтобы весь анилин перевести в соль (помните, что концентрированная соляная кислота содержит 36 % HCl и ее плотность – 1,18 г/мл). Проверяют pH раствора по индикаторной бумаге – оно должно быть 2–3. Из полученной смеси отгоня-

ют с водяным паром бромбензол (см. раздел «Перегонка с водяным паром»). Далее первый студент работает с погоном бромбензола, а второй студент – с оставшимся в кубе раствором соли анилина.

Первый студент. Погон охлаждают, и бромбензол экстрагируют диэтиловым эфиром (60 мл) (см. описание операции «Экстракция»). Эфирную вытяжку сушат CaCl_2 (или MgSO_4) в течение нескольких часов. Высушенный эфирный раствор отделяют от осушителя, внося его в перегонную колбу через воронку со складчатым фильтром. Эфир отгоняют на водяной бане в приборе с водяным холодильником. Бромбензол перегоняют при атмосферном давлении либо в вакууме. Для перегнанного бромбензола определяют показатель преломления и, пользуясь методом ТСХ, убеждаются, что в бромбензоле не содержится примесь анилина. Рассчитывают выход бромбензола. Результаты работы заносят в таблицу (см. образец табл. 2.7).

Второй студент. Раствор соли анилина охлаждают, добавляют к нему рассчитанное количество едкого натра в виде насыщенного водного раствора (осторожно!!! Возможен выброс. Эту операцию проводить в защитных очках!). По индикаторной бумаге проверяют рН раствора – оно должно быть не ниже 8–9. Отгоняют выделившийся анилин с водяным паром, собирая 100–150 мл погона. Анилин умеренно растворим в воде; чтобы уменьшить его растворимость, погон насыщают поваренной солью, добавляя ее из расчета около 20 г на 100 мл погона. Экстрагируют анилин диэтиловым эфиром – 2 раза по 50 мл (см. раздел «Экстракция»), эфирные вытяжки сушат плавленным КОН (или NaOH , K_2CO_3 , Na_2SO_4) в течение нескольких часов. Эфир отгоняют на водяной бане с водяным холодильником либо в вакууме.

Определяют показатель преломления; используя метод ТСХ, убеждаются, что в полученном анилине не содержится примесь бромбензола. Рассчитывают выход анилина. Результаты работы заносят в таблицу (см. образец табл. 2.7).

Очистка органических соединений перегонкой с водяным паром. Сущность метода перегонки с водяным паром заключается в том, что высококипящие, не смешивающиеся или мало смешивающиеся с водой вещества улетучиваются при пропускании в них водяного пара; при этом они вместе с водяным паром конденсируются в холодильнике [4].

Давления паров несмешивающихся веществ P_A и P_B независимы друг от друга в противоположность тому, что наблюдается для растворимых друг в друге веществ.

Общее давление паров P над смесью двух веществ равно сумме парциальных давлений паров обоих компонентов P_A и P_B независимо от соотношения компонентов A и B :

$$P = P_A + P_B$$

Температура кипения гетерогенной смеси достигается тогда, когда суммарное давление становится равным атмосферному. Таким образом, температура кипения смеси всегда ниже, чем температура кипения низкокипящего компонента; она остается постоянной до тех пор, пока имеется смесь двух фаз. Состав пара, а следовательно, и дистиллята определяется по закону Авогадро: при температуре кипения компоненты A и B переходят в газовую форму в мольном соотношении, отвечающем соотношению их парциальных давлений P_A и P_B . Для определения массового соотношения компонентов надо мольные доли умножить на молекулярные массы:

$$n_A/n_B = P_A/P_B; m_A/m_B = M_A/M_B \times n_A/n_B = M_A/M_B \times P_A/P_B,$$

где n_A и n_B – мольные доли компонентов, M_A и M_B – их молекулярные массы, а m_A/m_B – массовое отношение компонентов A и B в дистилляте.

Используя это уравнение, можно рассчитать, например, состав дистиллята, получаемого при перегонке анилина с водяным паром. Температура кипения смеси вода – анилин при атмосферном давлении составляет $98,5$ °С. Давление пара анилина при этой температуре равно 43 мм рт. ст., давление пара воды – 717 мм рт. ст. Следовательно, массовое соотношение будет составлять:

$$m_{\text{анилина}} / m_{\text{воды}} = 93 \times 43 / 18 \times 717 = 0,31$$

Таким образом, дистиллят представляет собой смесь анилина и воды в массовом отношении $0,31 : 1$.

Для того чтобы установить, летуче ли вещество с водяным паром, небольшое количество его надо нагреть в пробирке с 2 мл воды. Над этой пробиркой держат дно второй пробирки, в которую положен лед. Если конденсирующиеся на холодном дне второй пробирки капли мутные, то вещество летуче с водяным паром.

Выполнение работы. Прибор для перегонки с водяным паром изображен на рисунке 9. Он состоит из паровика **10** с водомерной трубкой **1** и предохранительной трубкой **2**, паропроводящей трубки **3**, пароотводящей трубки **4**, перегонной колбы **8**, хорошо действующего холодильника Либиха **5**, алонжа **6** и приемника **7**. Между паровиком и перегонной колбой с помощью резиновых шлангов помещается стеклянный тройник **11**, на свободный конец которого надевается резиновая трубка с металлическим зажимом **12**. Нагревание осуществляют при помощи газовых горелок **9** или электроплиток.

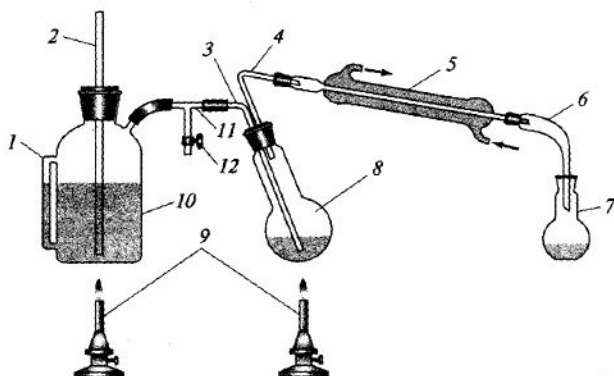


Рис. 9. Прибор для перегонки с водяным паром

Для перегонки с паром обычно используют перегонные колбы с длинным горлом во избежание переброса перегоняемой жидкости из колбы в приемник. В перегонную колбу вставляются две стеклянные изогнутые трубки: длинная, по которой поступает пар, должна доходить почти до дна колбы, вторая трубка, по которой отводятся из перегонной колбы пары кипящей жидкости, должна быть короткой, чтобы разбрызгивающаяся жидкость не попадала в приемник. Перегонная колба заполняется жидкостью не более чем на $1/2$ – $1/3$ объема. Паровик заполняют водой на $2/3$ и нагревают до энергичного кипения воды, при этом зажим, надетый на стеклянный тройник, оставляется открытым. Одновременно рекомендуется подогреть содержимое перегонной колбы на кипящей водяной бане. После того как вода в паровике закипит и из тройника пойдет сильная струя пара, зажим закрывают (осторожно!), и пар начинает поступать в перегонную колбу. Во время перегонки необходимо следить за полнотой охлаждения паров в холодильнике. Об окончании перегонки органического продукта судят визуально по прекращению поступления в погон органической фазы. В случае частично смешивающихся с водой продуктов (анилин, фенол) после этого собирают еще 50 мл погона.

По окончании перегонки открывают зажим на тройнике и только после этого прекращают нагрев паровика, чтобы избежать всасывания в паровик жидкости из перегонной колбы.

Из дистиллята, представляющего собой смесь воды и отогнанного продукта, последний извлекается экстракцией эфиром.

В случае частично смешивающихся с водой соединений (анилина, фенола) водный погон насыщают поваренной солью (для умень-

шения растворимости в воде органической фазы – так называемое «высаливание»). Берут 20 г соли на 100 мл погона.

Перед экстракцией эфиром погон должен быть хорошо охлажден!

Экстракция. Для выделения органических веществ, находящихся в водном растворе, применяют извлечение не смешивающихся с водой растворителей, в которых данные вещества хорошо растворимы [2]. Обычно в качестве растворителей при экстракции используют легко летучие жидкости – диэтиловый эфир, бензол, хлороформ и др.

Распределение растворенного вещества между двумя жидкими фазами (водой и органическим растворителем) определяется законом распределения Нернста [4]:

$$C_A/C_B = K,$$

где C_A и C_B – концентрации вещества в органическом растворителе (А) и в воде (Б) в состоянии равновесия.

Коэффициент распределения K при определенной температуре является величиной постоянной. Для успешного экстрагирования вещества из воды следует использовать такой органический растворитель (экстрагент), в котором данное вещество растворяется значительно лучше, чем в воде, т.е. $C_A > C_B$. Если $K \geq 20$, для извлечения вещества из воды достаточно провести однократную экстракцию. Если же $K < 20$, экстракцию повторяют несколько раз, используя свежие порции растворителя.

Выполнение работы. Экстрагирование органических веществ из водных растворов и разделение перемешивающихся жидкостей осуществляются с помощью делительных воронок шарообразной и цилиндрической формы (рис.10 а, б).

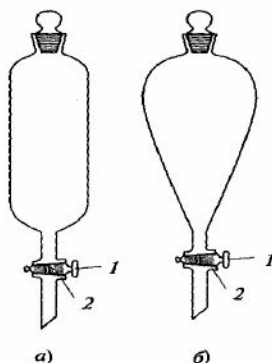


Рис. 10. Делительные воронки

Прежде чем приступить к экстракции, необходимо проверить, хорошо ли «держит» кран. С этой целью в делительную воронку наливают небольшое количество воды, проверяют, не подтекает ли кран и свободно ли он вращается. Если кран слабо подтекает, его смазывают вакуумной смазкой, предварительно тщательно обтерев как сам кран, так и муфту, в которую он вставляется.

Далее воронку укрепляют в лапке или в кольце, наливают в нее при помощи химической воронки жидкость, которую необходимо экстрагировать, прибавляют небольшое количество эфира и плотно закрывают пробкой. Затем переворачивают воронку, крепко придерживая при этом пробку и кран. Слегка встряхивают и приоткрывают кран для сбрасывания избыточного давления за счет испарения эфира. После этого энергично встряхивают воронку в течение нескольких минут, время от времени приоткрывая кран. По окончании взбалтывания делительную воронку следует укрепить в штативе, подставив снизу колбу или стакан. После полного отстаивания и расслоения нижний (водный) слой сливают через кран, а затем выливают ее верхний (эфирный) слой через верхнее отверстие воронки.

Для полного извлечения продукта выгоднее экстрагировать многократно небольшими порциями растворителя, чем проводить одну экстракцию всем количеством эфира.

Многие органические растворители ядовиты, особенно при их вдыхании в больших количествах. Проводите экстракцию под тягой! Нельзя работать с эфиром и другими растворителями вблизи открытого огня!

Полученную эфирную вытяжку далее сушат подходящим осушителем, эфир отгоняют, продукт перегоняют при атмосферном давлении либо в вакууме.

Контрольные вопросы

1. Как бы вы разделили смесь фенола и *para*-крезола?
2. Почему перед тем, как перегонять с водяным паром анилин, необходимо провести обработку солянокислого раствора соли анилина щелочью? Какое количество щелочи необходимо добавить?
3. В каких случаях применяется перегонка с водяным паром? Каковы преимущества этого метода?
4. С какой целью проводят процесс «высаливания» органических веществ?

5. Если коэффициент распределения $K < 20$, что выгоднее: экстрагировать органическое соединение один раз объемом растворителя 100 мл или три раза объемом по 30 мл?

6. Почему анилин и другие ароматические амины не рекомендуется высушивать с помощью кислот Льюиса?

7. С какой целью перед отгонкой эфира из эфирного экстракта проводится фильтрование раствора от осушителя?

Тонкослойная хроматография органических соединений

Общие сведения. Хроматографический метод разделения, очистки и выделения органических веществ из их смесей широко применяется в органической химии [1, 2, 4, 8, 16, 18, 19, 37, 45, 55]. Метод основан на том, что компоненты смеси в разной степени сорбируются на сорбенте, причем этот процесс обратимый.

Сорбции могут подвергаться как жидкие, так и твердые и газообразные вещества. Разделение смеси происходит при перемещении смеси веществ с растворителем (подвижная фаза) вдоль слоя сорбента (неподвижная фаза). Вследствие различного взаимодействия компонентов смеси с подвижной и неподвижной фазами скорость продвижения компонентов смеси неодинакова, что приводит к их разделению и образованию на сорбенте зон, в которых распределены отдельные компоненты смеси. В зависимости от вида взаимодействия между адсорбентом и находящимися в смеси веществами различают три вида хроматографии: адсорбционную, распределительную и ионообменную.

Тонкослойная хроматография является одним из вариантов адсорбционной хроматографии и служит главным образом для идентификации веществ и установления качественного состава смеси. Адсорбция происходит на адсорбенте, нанесенном тонким слоем на стеклянную или металлическую (из фольги) пластинку. Слой сорбента может быть незакрепленным (насыпанным и раскатанным) на пластинке или закрепленным (смешанным предварительно с инертным связующим веществом).

В качестве адсорбента (неподвижная фаза) чаще всего используется окись алюминия или силикагель. В качестве подвижной фазы используют низкокипящие растворители. Для хроматографии полярных веществ используют более полярные растворители, для менее полярных – менее полярные; используют также смеси растворителей в различных соотношениях. В таблице 2.12 приведены температуры кипения и дипольные моменты наиболее часто употребляемых растворителей.

Таблица 2.12

Температура кипения и дипольный момент растворителя

Растворитель	$T_{\text{кип}}, ^\circ\text{C}$	μ , Дебай
Петролейный эфир	40–80	0
CCl_4	76,5	0
C_6H_6	80,1	0
$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-C}_2\text{H}_5$	35,5	1,15
CH_2Cl_2	40	1,6
CHCl_3	61,7	1,87
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	78,3	1,69
CH_3COCH_3	56,2	2,88
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	77,1	1,78
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	118	2,03

Хроматограммы чаще всего проявляют в парах иода, который на веществах адсорбируется активнее, чем на окиси алюминия, давая более темные пятна на буром фоне; в некоторых случаях иод взаимодействует с веществами, давая более светлые пятна.

Выполнение работы. В работе рекомендуется использовать анилин, нитробензол, *n*-нитроанилин, бромбензол, этиловый эфир бензойной кислоты.

Стандартную пластинку «Silufol» (закрепленный слой силикагеля на фольге) разрезают на четыре равные части и работают с пластинкой размером $\sim 6 \times 5$ см.

На расстоянии 1–1,5 см от края пластинки карандашом намечают линию старта (стараясь не повредить слой адсорбента) и тонким капилляром наносят на нее капли раствора смеси веществ. Диаметр нанесенной капли не должен превышать 3 мм; если требуется увеличить концентрацию вещества на пластинке, в одну точку последовательно наносят несколько капель, предварительно давая испариться растворителю ранее нанесенной капли. Вещества должны наноситься на пластинку на расстоянии не менее 1 см от края пластинки и 1,5 см друг от друга. Затем пластинку помещают в кювету с растворителем (рис. 11). Нижний край пластинки должен весь одновременно соприкоснуться с растворителем; стартовая линия должна находиться над слоем растворителя. Во время хроматографирования кювета с пластинкой должна быть закрыта, чтобы препятствовать испарению растворителя, а в случае смеси растворителей – сохранять их постоянное соотношение.



Рис. 11. Приборы для ТСХ:

- | | |
|----------------------------|------------------------|
| 1 – кювета с растворителем | 1 – эксикатор |
| 2 – стекло | 2 – кристаллы иода |
| 3 – пластинка «Silufol» | 3 – пластика «Silufol» |

После того как растворитель поднимется почти до верха пластинки (~ 1 см от верхнего края), ее вынимают и отмечают на ней линию фронта растворителя. Дают растворителю полностью испариться и помещают пластинку в эксикатор с проявителем – парами иода.

Положение пятен на пластинке отмечают карандашом и характеризуют значением R_f :

$$R_f = \frac{\text{Расстояние от линии старта до середины пятна}}{\text{Расстояние от линии старта до линии фронта растворителя}}$$

Величина R_f зависит от природы вещества, от природы сорбента и элюента (растворителя). При одном и том же сорбенте и элюенте более полярные вещества будут иметь меньшие значения R_f по сравнению с менее полярными. Если после проявления хроматограммы пятно находится близко к стартовой линии, подвижную фазу заменяют на более полярную.

Проявленную хроматограмму зарисовывают в рабочий журнал (рис. 12) и рассчитывают R_f для всех соединений, подвергшихся хроматографированию. Сравнением значений R_f «свидетелей» (чистых веществ) с R_f веществ, находящихся в смеси, определяют качественный состав смеси.

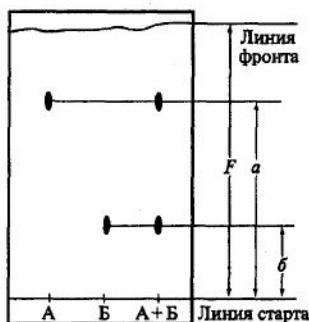


Рис. 12. Зарисовка хроматограммы в журнале:
 А – анилин, $R_f = a / F = 0,82$; Б – нитробензол, $R_f = б_1 / F = 0,41$;
 А+Б – смесь анилина и нитробензола;
 $R_{fI} = a / F = 0,8$; $R_{fII} = б_1 / F = 0,4$.

Контрольные вопросы

1. Почему методом ТСХ нельзя идентифицировать соединения с низкой температурой кипения (до 80 °С)?
2. Почему в качестве растворителя в хроматографии нельзя использовать высококипящие растворители (с $T_{\text{кип}}$ выше 100 °С)?
3. Почему подвергнутое тонкослойной хроматографии соединение должно наноситься в виде раствора в эфире, а не в виде индивидуального продукта?
4. В каких растворителях следует провести ТСХ соединения, которое имеет в ацетоне – $R_f 0,95$, а в гексане – $R_f 0,10$?
5. Как зависит от характера функциональных групп в исследуемом соединении: а) выбор растворителя для ТСХ; б) выбор неподвижной фазы (Al_2O_3 или “Silufol”, т.е. SiO_2)?
6. Можно ли анализировать результаты ТСХ, если фронт растворителя вышел за верхний предел пластинки?
7. Дает ли метод ТСХ информацию о количественном соотношении компонентов смеси?

Определение функциональных групп в молекулах органических соединений

Настоящая работа имеет своей целью познакомить студента с простейшими качественными реакциями, позволяющими установить присутствие в органической молекуле тех или иных функциональных групп. Студент должен также научиться определять, является вещество по своей природе органическим или неорганическим.

Идентификация органических соединений методом сжигания.

Главным отличием органических соединений от неорганических является их способность сгорать без остатка. Наблюдения во время сжигания позволяют сделать предварительное заключение, к какому классу принадлежит органическое вещество [4, 45, 55].

Ненасыщенные и ароматические соединения горят коптящим пламенем с выделением сажи. Аليفатические углеводороды горят светящимся пламенем с небольшим образованием сажи. Спирты и другие кислородсодержащие вещества горят слабо светящимся пламенем. Несгораемый остаток на шпатель дает основание предположить, что соединение содержит металл, т.е. является солью органической кислоты, или металлорганическим соединением. Вещества, содержащие серу, можно узнать по запаху образующегося при сжигании диоксида серы.

Если соединение совсем не горит, оно является неорганическим.

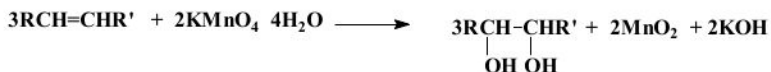
Выполнение работы. Студент получает два образца соединений. Помещает небольшое количество вещества на кончик шпателя и вносит в пламя горелки. Наблюдает и записывает в лабораторный журнал, как одно и другое вещество сгорает; делает заключение, является ли вещество органическим или неорганическим.

Определение галогена (проба Бейльштейна). Студент получает два соединения и определяет, в каком из них содержится галоген.

Медную проволочку прокалывают в пламени горелки до прекращения окрашивания пламени. Затем смачивают проволоку несколькими каплями исследуемого вещества и снова вносят в пламя горелки. Зеленое окрашивание пламени свидетельствует о присутствии галогена в органическом веществе.

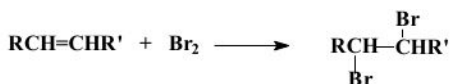
Определение двойной связи

А. Реакция с перманганатом калия



Растворяют 0,1 г исследуемого вещества в 50 мл ацетона и прибавляют при встряхивании по каплям 0,1%-ный раствор перманганата калия. При наличии ненасыщенных соединений раствор перманганата обесцвечивается, одновременно выпадает в осадок коричневый диоксид марганца.

Б. Присоединение брома



Определение спиртовых групп. Спирты довольно легко реагируют с HJ и HBr , что объясняется силой этих кислот и высокой нуклеофильностью их анионов. Соляная кислота – менее сильная кислота, чем HJ и HBr , а анион Cl^- менее нуклеофилен, чем Br^- и I^- . Благодаря этим свойствам соляную кислоту используют для определения характера спирта (первичный, вторичный, третичный). Используется реакция с солянокислым раствором хлорида цинка (реактивом Лукаса).

Приготовление реактива Лукаса. 5 г безводного хлорида цинка при охлаждении до 0°C растворяют в 5 мл концентрированной соляной кислоты.

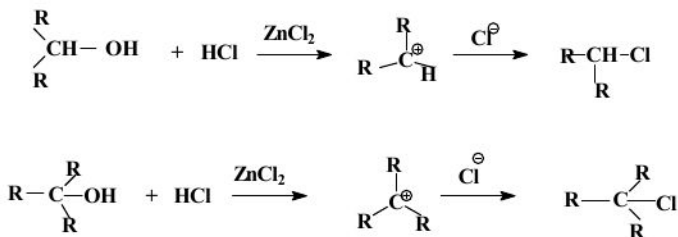
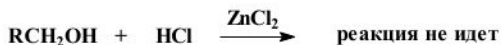
Выполнение работы. К 1 мл вещества быстро прибавляют 6 мл реактива Лукаса, смесь встряхивают, оставляют на 5 минут и оценивают результат.

Первичные спирты, имеющие до 5 атомов углерода, растворяются. Раствор темнеет, но остается прозрачным.

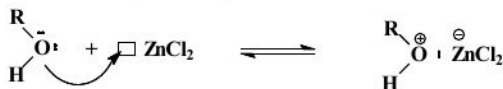
Вторичные спирты сначала дают прозрачный раствор, однако он быстро мутнеет – выделяется хлорид.

Третичные спирты быстро образуют две фазы, одна из них – хлорид.

Такой порядок реакционной способности отражает порядок устойчивости катионов (т.е. третичный > вторичный > первичный) и легкость превращения спирта в алкилхлорид через соответствующий карбокатион.



Роль хлорида цинка как кислоты Льюиса заключается в образовании донорно-акцепторной связи между атомом кислорода спирта и атомом цинка, имеющим вакантную орбиталь. Благодаря этому на атоме кислорода возникает положительный заряд и облегчается гетеролиз связи C–O в молекуле спирта.



Определение фенолов и енолов

А. Реакция с хлоридом железа (III)

Фенолы и енолы отличаются от спиртов способностью окрашиваться раствором FeCl_3 вследствие образования комплексных соединений.

Выполнение работы. 1 каплю вещества растворяют в 5 мл спирта и добавляют 1–2 капли 1%-ного водного раствора хлорида железа (III). При положительном результате появляется окраска: от кроваво-красной до зеленой для алифатических енолов и от синей до фиолетовой у фенолов.

Б. Обнаружение кето-енольной таутомерии у ацетоуксусного эфира

Енольная форма ацетоуксусного эфира (содержание в чистом эфире ~ 7 %) реагирует с раствором FeCl_3 , давая окрашенное комплексное соединение.

Выполнение работы. К 2–3 мл воды прибавляют 2 капли ацетоуксусного эфира, затем 2–3 капли 3%-ного раствора FeCl_3 . К окрашенному раствору прибавляют по каплям бромную воду до исчезновения окраски. Наблюдают, как через некоторое время окраска вновь появляется.

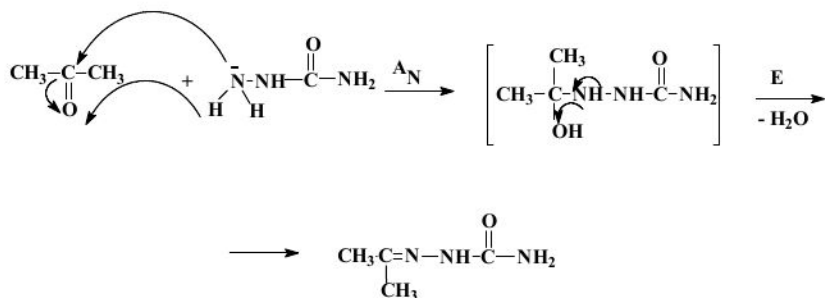
Напишите уравнения происходящих реакций.

Определение карбонильной группы в альдегидах и кетонах.

Альдегиды и кетоны являются очень реакционноспособными соединениями благодаря наличию в их молекулах поляризованной карбонильной группы. Наиболее типичными для карбонилсодержащих соединений являются реакции присоединения и замещения, в которых

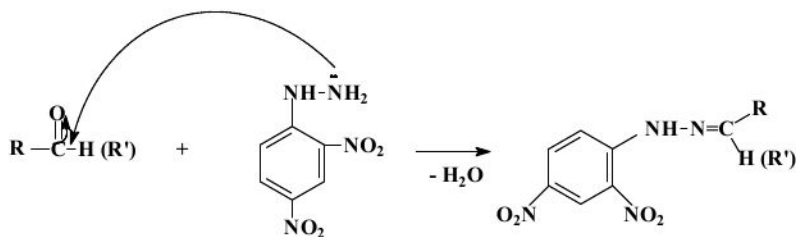
альдегиды и кетоны ведут себя одинаково. Различия обычно существуют в скорости образования производных. Наиболее часто для идентификации альдегидов и кетонов используют реакции образования высокоплавких кристаллических производных, что особенно удобно для идентификации жидких карбонильных соединений.

А. Получение семикарбазона ацетона



Выполнение работы. В 10 мл воды растворяют 1 мл ацетона и добавляют 1 г солянокислого семикарбазида и 1,5 г уксуснокислого натрия. Смесь хорошо встряхивают, опускают пробирку в баню с горячей водой, чтобы все растворилось, и быстро фильтруют горячий раствор с помощью «микроотсоса». Профильтрованный раствор охлаждают льдом или проточной водой и, потирая стеклянной палочкой стенки пробирки, вызывают кристаллизацию. Кристаллы семикарбазона отделяют фильтрованием и сушат. Определяют температуру плавления. Если необходимо, перекристаллизовывают семикарбазон из воды. Семикарбазон ацетона имеет $T_{\text{пл}} 187^\circ\text{C}$.

Б. Получение 2,4-динитрофенилгидразона карбонильного соединения



Выполнение работы. К 0,4 г 2,4-динитрофенилгидразина прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты, а затем при перемешивании или встряхивании – по каплям 3 мл воды. В теплый раствор приливают 10 мл 95%-ного этилового спирта. Для получения 2,4-динитрофенилгидразона к этому свежеприготовленному раствору, взбалтывая его, прибавляют 1 мл 10–20%-ного спиртового раствора карбонильного соединения. Гидразон, как правило, выпадает после 5–10 минутного стояния (в редких случаях приходится оставить раствор на ночь). Выпавший 2,4-динитрофенилгидразон отделяют и перекристаллизовывают из этилацетата или этанола.

Температуры плавления 2,4-динитрофенилгидразонов некоторых альдегидов и кетонов: ацетона – 126–127 °С, бензальдегида – 243–244 °С, метилэтилкетона – 116–117 °С, ацетофенона – 237–238 °С.

Определение аминогрупп. Амины являются основаниями, их основные свойства зависят от характера заместителя при атоме азота.

Алкильные амины – электронодонорные заместители – несколько увеличивают основность аминогруппы по сравнению с основностью аммиака; арильные – электроноакцепторные заместители – понижают основность.

Так, pK_b аммиака 9,24; pK_b метиламина 10,05; pK_b анилина 4,63.

Все амины образуют соли с неорганическими кислотами (с органическими кислотами – в зависимости от силы кислоты). Соли являются твердыми соединениями и могут быть использованы для идентификации аминов.

Выполнение работы. Медленно приливают 1 г анилина к концентрированной соляной кислоте, помещенной в стакан или плоскодонную коническую колбу. Количество соляной кислоты следует рассчитать так, чтобы число молей хлористого водорода в полтора раза превышало число молей анилина. Полученную смесь охлаждают до 0 °С, выпавший осадок отфильтровывают и промывают на фильтре небольшим количеством эфира. Высушивают в вакуум-эксикаторе над хлористым кальцием, определяют $T_{пл}$, взвешивают и рассчитывают выход (для увеличения выхода продукта лучше использовать газообразный хлороводород, а не соляную кислоту. Газ пропускают в эфирный раствор анилина до прекращения выпадения осадка).

Спектральные методы идентификации

Одной из основных задач органической химии является целенаправленный синтез конкретных соединений, однако большое значение имеет и другая задача – установление структуры неизвестных (природных или синтетических) веществ [55].

Наряду с классическими химическими методами – деструкцией, установлением наличия тех или иных функциональных групп, встречным синтезом и др. – большое значение имеют спектральные методы исследования.

Теоретические основы спектральных методов рассматриваются подробно в курсе физической химии и спецкурсах, поэтому в данном разделе основное внимание уделяется вопросам применения спектральных методов для решения разнообразных задач, возникающих при изучении органических веществ.

Электронная спектроскопия. При поглощении молекулой вещества электромагнитного излучения, соответствующего ультрафиолетовой (180–400 нм) и видимой (400–800 нм) областям спектра, происходит переход валентных электронов с занятых орбиталей основного электронного состояния на вакантные орбитали возбужденного состояния [27, 40].

Связь УФ спектров со строением органических соединений. Положение полос поглощения в УФ спектре зависит от строения молекулы. Структурные группы (кратные связи, ароматические фрагменты), обуславливающие избирательное поглощение УФ света, называются *хромофорами* (изолированными или сопряженными). Группировки, не содержащие кратные связи, но вступающие в *p, π*-сопряжение с хромофорами, называются *ауксохромами*. К ним относятся –OH, –NH₂, –SH и другие группы, в состав которых входит гетероатом с неподеленной парой электронов.

Поглощение изолированных хромофоров обусловлено $\pi \rightarrow \pi^*$ и (или) $n \rightarrow \pi^*$ электронными переходами. Ненасыщенные соединения с изолированными кратными связями имеют полосы поглощения, соответствующие $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу, в области 170–200 нм (соединения 1–3; табл. 2.13).

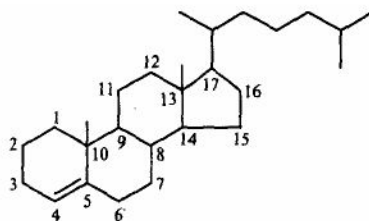
Таблица 2.13

Полосы поглощения в УФ спектрах некоторых органических соединений

Соединение	λ_{\max} , нм (ϵ)	Растворитель
Этилен (газ)	165 (15 000*); 193 (10 000)	–
Ацетилен (газ)	173 (6000)	–
Ацетон	188 (900); 279 (15)	Гексан
Ацетальдегид	290 (16)	Гептан
Этилацетат	204 (60)	Вода
Бутадиен-1,3	217 (21 000)	Гексан
Гексатриен-1,3,5	268 (30 000)	Изооктан
Бензол	183 (50 000); 204 (8000); 230-260 ряд полос (200)	Циклогексан
Нафталин	220 (100 000); 275 (10 000); 297-310 (650)	Гексан
Пиррол	208 (15 000); 350 (300)	Гексан
Пиридин	251 (2800); 270 (450)	Гексан
Толуол	206 (7000); 261 (225)	Вода
Хлорбензол	210 (7400); 263 (190)	Вода
Фенол	210 (6200); 270 (1450)	Вода
Анилин	230 (8600); 280 (1430)	Вода
Нитробензол	252 (9500); 280 (1000)	Гептан
Бензойная кислота	230 (10 000); 270 (800)	Вода

* В скобках приведены значения молярного коэффициента поглощения.

Так, в УФ спектре холестерена-4, содержащего изолированную двойную связь, максимум полосы поглощения проявляется при 193 нм (ϵ 10 000).



Полосы поглощения альдегидов и кетонов в области 270–290 нм (ϵ 15–30) соответствуют $n \rightarrow \pi^*$ -переходу неподеленной пары электронов атома кислорода с несвязывающей на разрыхляющую орбиталь (соединения 3, 4; табл. 2.13). Низкая интенсивность этих полос обу-

словлена тем, что переход является запрещенным по симметрии из-за расположения n - и π^* -МО в разных плоскостях. В кислотах и их функциональных производных полосы поглощения, соответствующие $n \rightarrow \pi^*$ -переходу, находятся в более коротковолновой области (соединение 5; табл. 2.13).

Метод электронной спектроскопии чувствителен к наличию в молекуле сопряженных фрагментов. Изменения, происходящие в УФ спектрах сопряженных систем, представлены с помощью диаграммы уровней энергии (рис. 13).

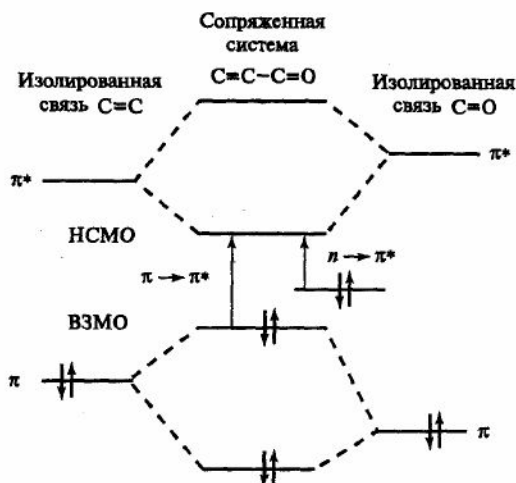
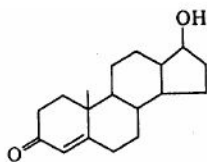


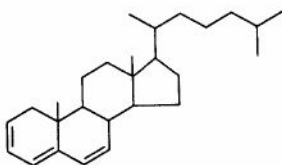
Рис. 13. Изменение уровней энергии при наличии сопряженных систем

В результате сопряжения образуется новая система энергетических уровней. Энергия высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) повышается, а энергетический уровень нижней свободной молекулярной орбитали (НСМО) понижается. Для $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода в сопряженных системах с ВЗМО на НСМО требуется меньшая энергия, чем для $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода в изолированной π -связи. Поэтому максимум полосы поглощения сопряженной системы находится в более длинноволновой области и имеет большую интенсивность (соединения 6, 7; табл. 2.13). Например, в УФ спектре тестостерона, в отличие от холестена-4, максимум полосы поглощения проявляется при 240 нм (ϵ 12 000).

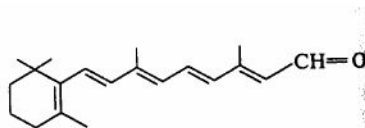


тестостерон

Дальнейшее увеличение длины сопряженной цепи вызывает смещение максимумов полос поглощения в сторону больших длин волн (батохромный сдвиг), сопровождающееся увеличением интенсивности полос поглощения. Например, максимум полосы поглощения $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода холестерина-2,4,6 проявляется при 307 нм (ϵ 15 200), а ретиналя – уже при 380 нм (ϵ 43 500).



холестерин-2,4,6



ретиаль

Соединения, содержащие бензольные кольца и гетероциклы, имеют в УФ спектрах интенсивные полосы поглощения (соединения 8–11; табл. 2.13). Для бензола характерны три полосы поглощения – 180, 204 нм и в области 230–260 нм с выраженной колебательной структурой (так называемая «бензольная полоса»). Введение алкильных групп или галогенов в бензольное кольцо приводит к незначительным изменениям по сравнению со спектром бензола (соединения 12, 13; табл. 2.13). Если ароматическое кольцо сопряжено с электронодонорными или электроакцепторными заместителями, а также кратными связями, то наблюдается значительное батохромное смещение полос поглощения с увеличением их интенсивности (соединения 14–17; табл. 2.13). Кроме того, возможно появление полос поглощения, обусловленных электронным переходом с вкладом внутримолекулярного переноса заряда (ВПЗ). В этих случаях происходит уменьшение электронной плотности в одном фрагменте молекулы с соответствующим увеличением ее – в другом. Например, в УФ спектре нитробензола (соединение 16; табл. 2.13) полоса поглощения, соответствующая ВПЗ с кольца на нитрогруппу, проявляется при 252 нм (ϵ 9500).

Полосы поглощения соединений, содержащих в бензольном кольце одновременно электронодонорные и электроноакцепторные заместители, имеют сложное происхождение. С помощью квантово-химических расчетов в спектрах идентифицированы полосы поглощения, обусловленные переходами с вкладом ВПЗ от донора к кольцу, от кольца к акцептору и от донора к акцептору. Эти типы полос поглощения содержатся, например, в УФ спектрах трех изомеров нитроанилина (рис. 14). Наиболее длинноволновые полосы поглощения в спектрах *орто*- (380 нм) и *мета*- (339 нм) изомеров обусловлены ВПЗ от донора к акцептору, полоса 280 нм – от кольца к акцептору, а поглощение в области 246 нм вызвано локальным $\pi \rightarrow \pi^*$ -возбуждением бензольного кольца со значительным вкладом переноса заряда от донора к кольцу. В УФ спектрах *пара*-изомеров, как правило, содержится меньше полос поглощения, так как направление переноса заряда от донора к кольцу и от кольца к акцептору совпадает с общим направлением переноса заряда от донора к акцептору. В спектре *n*-нитроанилина полоса поглощения, соответствующая ВПЗ от донора к акцептору, проявляется при 320 нм, полоса поглощения $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода бензольного кольца – при 240 нм. Такие же закономерности характерны и для гетероциклических ароматических соединений, содержащих электронодонорные и (или) электроноакцепторные заместители.

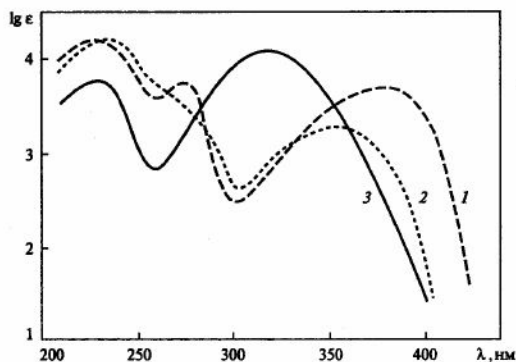


Рис. 14. УФ спектры изомеров нитроанилина в гептане: 1 – *o*-нитроанилин; 2 – *m*-нитроанилин; 3 – *p*-нитроанилин

Применение метода электронной спектроскопии. В органической химии этот метод применяется для решения разнообразных задач.

Идентификация органических соединений осуществляется путем сравнения спектра исследуемого соединения со спектрами других соединений известной структуры. Насыщенные углеводороды и их производные – спирты, тиолы, простые эфиры, амины – не поглощают в ближней УФ и видимой областях спектра. По УФ спектрам можно отличить соединения, содержащие сопряженные хромофоры и аукохромы, от соединений с изолированными хромофорами и аукохромами. Без привлечения других методов электронная спектроскопия редко применяется для целей идентификации.

Изучение пространственного строения π -диастереомеров является важной прикладной задачей УФ спектроскопии. С помощью электронной спектроскопии можно различить *цис*- и *транс*-изомеры. Как правило, *транс*-изомеры имеют более длинноволновые полосы поглощения $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода с большей интенсивностью по сравнению с *цис*-изомерами.

В сопряженных системах, содержащих объемные заместители, может происходить нарушение сопряжения, сопровождающееся выходом из плоскости сопряженных фрагментов молекулы. При нарушении копланарности молекулы спектры сопряженных систем становятся похожими на спектры изолированных хромофоров.

Изучение кинетики и контроль за ходом реакции часто осуществляется в процессе синтеза органических соединений. В этих случаях спектры записывают для выбранных аналитических длин волн исходного соединения и (или) продукта реакции. Регистрируется изменение оптической плотности от начала до конца реакции как функция времени.

Количественный анализ содержания действующих компонентов в составе лекарственной формы является одной из основных задач в процессе контроля качества лекарственных препаратов. Эта задача заключается в определении концентрации анализируемого вещества на основе закона Бугера – Ламберта – Бера по измеренной оптической плотности раствора при определенной аналитической длине волны, для которой известен молярный коэффициент погашения. Расчет концентрации вещества производят по формуле:

$$c = A/(\epsilon l),$$

где c – концентрация, моль/л; A – оптическая плотность; l – длина кюветы, см.

Количественный анализ двухкомпонентной смеси проводят путем измерения оптической плотности при двух длинах волн, выбранных таким образом, чтобы спектры компонентов четко различались.

Спектрофотометрический анализ используется для оценки примесей в лекарственных веществах, определения лекарственных веществ и их метаболитов в биологических жидкостях при исследовании фармакокинетики и метаболизма.

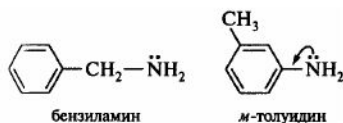
Исследование равновесий в растворе используется при изучении таутомерных превращений, кислотно-основных взаимодействий и т.п. Однако метод применим лишь в тех случаях, когда изомеризация затрагивает хромофорную группу: мигрирует двойная связь с образованием сопряженного фрагмента, нарушается ароматичность и т.п. Например, в растворах смеси таутомеров можно определить содержание какого-либо из них, если максимумы поглощения двух форм находятся при различных длинах волн и известен спектр поглощения для одного из таутомеров.

Исследование кислотно-основных взаимодействий и определение pK_a основано на том, что спектры ионов отличны от спектров нейтральных молекул.

Рассмотрим несколько типовых задач.

Задача 1. Структурные изомеры – бензиламин и *m*-толуидин – имеют различные УФ спектры. Соотнесите кривые 1 и 2 в УФ спектрах, приведенных на рисунке 15, со структурами бензиламина и *m*-толуидина. Сопоставьте спектры этих соединений со спектром анилина (кривая 3), снятого в растворе хлороводородной кислоты.

Решение. Основным хромофором в молекулах бензиламина и *m*-толуидина является бензольное кольцо.



В бензилаmine аминогруппа и бензольное кольцо разделены метиленовым звеном и не сопряжены друг с другом. В *m*-толуидине неподеленная пара электронов атома азота вступает в π, π -сопряжение с бензольным кольцом.

В УФ спектре бензола в ближней УФ области имеются две полосы поглощения – 204 (ϵ 8000) и 256 нм (ϵ 200) с колебательной структурой (соединение 8; табл. 2.13). Заместители в бензольном кольце, не

вступающие с ним в сопряжение, вызывают незначительное bathochromное смещение этих полос поглощения.

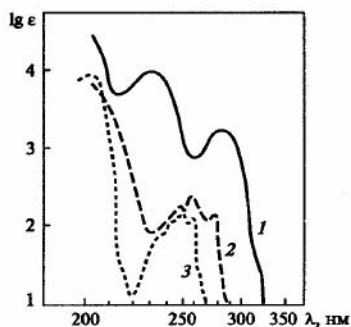


Рис. 15. УФ спектры бензиламина, *m*-толуидина и хлорида фениламмония

На этом основании можно полагать, что кривая 2 принадлежит бензиламину. Кривая 1 соответствует УФ спектру *m*-толуидина. Сопряжение аминогруппы с бензольным кольцом в молекуле *m*-толуидина приводит к bathochromному смещению полос поглощения с увеличением их интенсивности, при этом колебательная структура «бензольной» полосы исчезает.

УФ спектр анилина в кислой среде (рис. 15, кривая 3) практически совпадает со спектром бензиламина, но резко отличается от спектра *m*-толуидина. Кривая 3 отражает нарушение сопряжения аминогруппы с бензольным кольцом вследствие превращения анилина в кислой среде в ион фениламмония, в котором неподеленная пара электронов атома азота выходит из сопряжения и предоставляется для связи с протоном кислоты.

Задача 2. Какие из кривых, представленных на рис. 16, соответствуют УФ спектрам *n*-нитрофенола в изооктане, этаноле и спиртовом растворе щелочи? Чем объясняются различия в положении и интенсивности полос поглощения при изменении растворителя и pH среды?

Решение. В спектрах большинства органических соединений, снятых в неполярном и полярном растворителях, наблюдаются изменения в положении полос поглощения и их интенсивности. Смещение полос поглощения может происходить в результате взаимодействия с растворителем, комплексообразования, ионизации, а также изменения положения равновесия таутомерных форм в растворе.

Как правило, с увеличением полярности растворителя полосы $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода претерпевают bathochromное смещение. Наиболее существенно это влияние проявляется для переходов с вкладом ВПЗ. Полосы поглощения, соответствующие $n \rightarrow \pi^*$ -переходам, наоборот, смещаются в коротковолновую область (гипсохромный сдвиг). В кислых средах полоса $n \rightarrow \pi^*$ -перехода исчезает вследствие протонирования неподеленной пары электронов гетероатома.

Хромофорная система в молекуле *m*-нитрофенола включает бензольное кольцо, сопряженное с нитрогруппой и гидроксильной группой. Наличие одновременно донорного (ОН-группа) и акцепторного (NO₂-группа) заместителей приводит к появлению полос поглощения с вкладом ВПЗ.

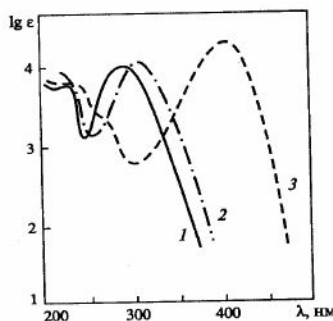
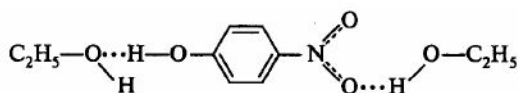


Рис. 16. УФ спектры *m*-нитрофенола в различных растворителях

Для *para*-дизамещенного соединения направление переноса электронной плотности от донора к кольцу и от кольца к акцептору совпадает с общим направлением переноса от донора к акцептору и проявляется в виде одной интенсивной полосы ВПЗ. В неполярном изооктане полоса ВПЗ находится при 286 нм, ϵ 11 700 (рис. 16, кривая 1). В более полярном этаноле происходит bathochromное смещение почти на 30 нм с увеличением интенсивности – λ_{\max} 314 нм, ϵ 13 000 (рис. 16, кривая 2). Эти спектральные изменения происходят вследствие сольватации *m*-нитрофенола, участвующего в межмолекулярных взаимодействиях с этанолом:



Диссоциация гидроксильной группы *n*-нитрофенола в спиртовом растворе щелочи является причиной существенного bathochromного смещения полосы ВПЗ и увеличения ее интенсивности – λ_{\max} 435 нм, ϵ 18 500 (рис. 16, кривая 3), так как в молекуле появляется более сильный электронодонор – отрицательно заряженный атом кислорода. С этим связано увеличение вклада ВПЗ от электронодонора через кольцо к электроноакцепторной нитрогруппе.

ИК спектроскопия. Метод инфракрасной спектроскопии является одним из важнейших современных физических методов исследования органических соединений [7, 27, 40]. ИК спектры большинства органических соединений, в отличие от электронных спектров, дают богатый набор полос поглощения, отвечающий колебаниям почти всех функциональных групп. ИК область в общем электромагнитном спектре занимает диапазон от 2,5 до 25 мкм (4000-400 см⁻¹). Инфракрасная спектроскопия является распространенным спектральным методом. В этом виде спектроскопии установлены четкие эмпирические закономерности, связывающие структуру вещества с параметрами спектра, что дает возможность с помощью ИК спектроскопии решать различные задачи в области идентификации и установления строения соединений, анализа смесей, кинетического контроля за ходом реакции, изучения внутри- и межмолекулярных взаимодействий.

Типы колебаний атомов в молекуле. ИК спектр возникает при поглощении веществом электромагнитного излучения. Поглощенная энергия преобразуется главным образом в энергию колебания атомов, и молекула переходит из исходного нулевого колебательного состояния в возбужденное.

Молекула, находящаяся на нулевом колебательном уровне, не является жесткой покоящейся структурой, составляющие ее атомы постоянно колеблются. Эти колебания связанных атомов упрощенно подразделяют на два основных типа. *Валентные колебания* ν обусловлены ритмичными движениями атомов вдоль оси связи, расстояние между которыми увеличивается или уменьшается, но сами атомы остаются на оси валентной связи, т.е. валентные колебания связаны с изменением длины связей. *Деформационные колебания* δ связаны с изменением углов между связями.

Деформации угла могут происходить в одной или разных плоскостях, поэтому деформационные колебания бывают плоскостными и внеплоскостными.

Валентные и деформационные колебания называют нормальными. По форме валентные колебания бывают симметричными (s) и асимметричными (as). При симметричном валентном колебании (ν_s) все С–Н-связи сжимаются и растягиваются одновременно, т.е. колебания происходят в фазе (рис. 17). При асимметричном колебании (ν_{as}) одна С–Н-связь, как в CH_2 -группе, или две С–Н-связи, как в CH_3 -группе, сжимаются, в то время как другая С–Н-связь растягивается, т.е. колебания происходят вне фазы.

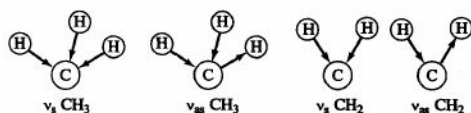


Рис. 17. Формы валентных колебаний связей С–Н в метильной и метиленовой группах

Аналогичные формы имеют и деформационные колебания связей (рис. 18). Обычно деформационные колебания метиленовой группы носят собственные названия – ножничные, маятниковые и др.

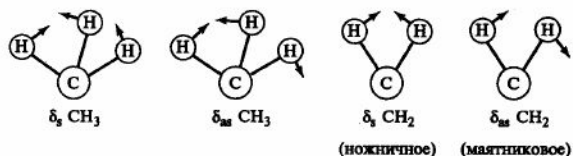


Рис. 18. Формы деформационных колебаний связей С–Н в метильной и метиленовой группах

Нормальные колебания атомов в молекуле происходят с определенными квантованными частотами. Молекула поглощает инфракрасное излучение с такими частотами, с какими колеблются отдельные связи в молекуле. В результате анализа всех частот прошедшего через вещество излучения появляется информация о частотах валентных и деформационных колебаний связей, имеющих в молекуле.

ИК спектр представляет собой график зависимости относительной интенсивности прошедшего через вещество излучения в процентах (процент пропускания) от длины волны λ в микрометрах (мкм) или волнового числа $1/\lambda$ в обратных сантиметрах (см^{-1}).

Волновое число обычно (но не совсем верно) называют *частотой*. Хотя поглощение энергии квантовано, ИК спектр состоит не из узких линий, а из полос (рис. 19). Это происходит потому, что каждое изменение колебательной энергии сопровождается изменением вращательной энергии, и к колебательному переходу прибавляются вращательные переходы, значительно уширяющие сигнал.

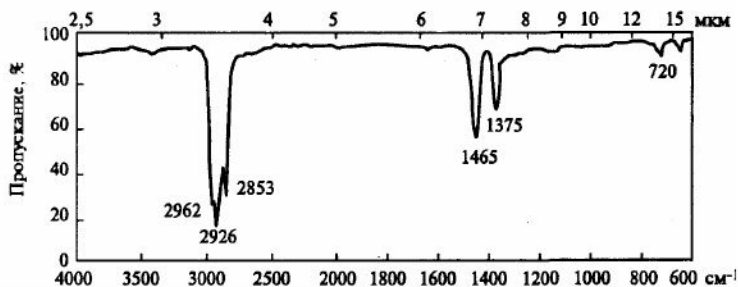


Рис. 19. ИК спектр вазелинового масла

Количество возможных колебаний в молекуле и число полос в ИК спектре поддаются некоторому прогнозированию. В нелинейной молекуле, состоящей из n атомов, возможны $(3n - 6)$ нормальных колебаний, способных поглощать инфракрасное излучение, а в линейной — $(3n - 5)$. Однако из этих колебаний в ИК спектре проявляются в виде полос только те колебания, которые сопровождаются изменением дипольного момента связи. Чем более полярна связь, тем интенсивнее полоса ее валентного колебания. Поэтому в симметрично построенных молекулах валентные колебания связей, например, $C=C$ в этилене, $C\equiv C$ в ацетилене, не наблюдаются в ИК спектре (запрещены по симметрии). В таких случаях для установления наличия кратных связей используется спектроскопия комбинационного рассеяния света (КР спектроскопия). Кроме полос, соответствующих нормальным колебаниям, могут наблюдаться дополнительные полосы с частотами, кратными величинам основных частот, называемые обертонами. Они, как правило, значительно менее интенсивны. В ИК спектре могут проявляться также полосы, являющиеся результатом различных комбинаций сумм и разностей основных полос (составные полосы). В целом ИК спектры органических соединений содержат большой набор различных полос, некоторые из которых не поддаются расшифровке.

Основные области применения ИК спектроскопии для решения спектрохимических задач. Применение колебательной спектро-

скопии для решения различных спектроскопических задач требует глубокого понимания основных закономерностей спектров. В первую очередь это касается отнесения полос к определенным структурным элементам молекулы и знания зависимости изменения частот и интенсивностей от различных факторов. Круг вопросов, связанных с использованием ИК спектроскопии, чрезвычайно широк. ИК спектры молекул интенсивно используются для идентификации, структурно-группового анализа, количественного анализа, для изучения внутри- и межмолекулярных взаимодействий, установления конфигурации молекул, изучения кинетики реакций и т.д.

Идентификация соединений и структурно-групповой анализ.

ИК спектр является тонкой характеристикой вещества и служит критерием для установления идентичности или неидентичности двух соединений, поскольку каждое из них имеет присущий только ему набор полос поглощения, и особенно это относится к области «отпечатков пальцев» ($1300\text{--}700\text{ см}^{-1}$). Характер спектра в этом интервале частот существенно изменяется даже при небольших изменениях в структуре соединения. ИК спектр помогает установить строение нового соединения; он дает информацию о наличии (или отсутствии) тех или иных групп атомов.

Решение различных структурно-химических задач основано на факте характеристичности по частоте. Расчетные и экспериментальные данные показали, что значительное количество основных полос в спектрах разных молекул находится примерно в одних и тех же спектральных интервалах, и их можно связать с колебаниями определенных группировок атомов, которые сравнительно мало меняются за счет влияния соседних атомов и связей молекулы. Характеристическими полосами поглощения обладают также группировки: $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ (1650 см^{-1}), $\text{C}\equiv\text{C}$ ($\sim 2200\text{ см}^{-1}$), $\text{C}=\text{O}$ (1725 см^{-1}), NO_2 (1550 см^{-1} , 1340 см^{-1}), SO_2 (1300 см^{-1} , 1100 см^{-1}), $\text{P}=\text{O}$ (1200 см^{-1}), OH (3600 см^{-1}), NH (3400 см^{-1}) и многие другие. Следовательно, используя данные о характеристичности в совокупности с данными элементного анализа и другими химическими данными, можно определить структуру соединения. Приведем лишь несколько примеров хода рассуждений при анализе инфракрасных спектров различных классов органических соединений. Для расшифровки спектра необходимо сделать наиболее полное отнесение полос поглощения к определенным атомным группировкам, составляющим остов молекулы, пользуясь таблицами характеристических частот (табл. 15 приложения).

Например, соединение имеет брутто-формулу $C_2H_3NO_2$. Из формулы следует, что это ненасыщенное соединение и оно может содержать нитро- или нитритную группу.

Если это нитрит ($CH_2=CH=O=N=O$), то в спектре должна проявиться одна и очень интенсивная полоса, относящаяся к колебанию связи $N=O$ при $\nu = 1680\text{--}1650\text{ см}^{-1}$ (*транс*-форма) или $\nu = 1640\text{--}1625\text{ см}^{-1}$ (*цис*-форма). Для нитрогруппы обязательным условием является наличие двух сильных полос поглощения, обусловленных антисимметричными и симметричными валентными колебаниями. Допустим, что в спектре присутствует полоса поглощения двойной связи $C=C$ (1640 см^{-1}) и интенсивные полосы с $\nu = 1540\text{ см}^{-1}$ и 1350 см^{-1} , которые являются характеристичными для сопряженной нитрогруппы. Следовательно, этому соединению можно приписать структуру нитроэтена $CH=CHNO_2$.

При интерпретации спектров следует обращать внимание не только на положение, но и на интенсивность полос поглощения. Полосы поглощения двойной связи имеют обычно значительно меньшую интенсивность по сравнению с полосами, характерными для полярных групп, что наблюдается и в данном примере.

Расшифровка спектров сравнительно несложных моно- и дизамещенных бензола обычно не вызывает затруднений. Присутствие бензольного кольца лучше всего распознается по наличию полос валентных колебаний: ν_{C-H} 3030 см^{-1} и $\nu_{C=C}$ в области $1600\text{--}1500\text{ см}^{-1}$, а количество и расположение заместителей в кольце изучают обычно в области $1000\text{--}650\text{ см}^{-1}$. Эта область спектра с успехом может быть использована в структурно-групповом анализе. Например, следует определить структуру соединения C_7H_7Br , если в спектре его наблюдаются полосы поглощения в области 3020 , 2938 , 2918 , 1600 , 1493 , 1452 , 1215 , 1110 , 1072 , 1013 и 801 см^{-1} . При установлении структуры соединения следует принять во внимание, что если имеется полоса валентных колебаний в области, характерной для какой-либо группы атомов, то необходимо найти полосы, относящиеся и к другим типам колебаний для данной группы. Наличие в спектре полос при $\nu = 3020$, 2938 и 2918 см^{-1} указывает на присутствие в молекуле $C-H$ -групп, связанных с ароматическим кольцом, что подтверждается наличием полос поглощения, характерных для бензольного кольца (1600 , 1493 см^{-1}). Итак, можно сделать отнесение наблюдаемых в спектре полос, используя таблицу характеристичных частот.

Следовательно, на основании анализа спектральных данных можно сделать вывод, что исследуемое вещество содержит бензоль-

ное кольцо, а группа CH_3 и атом брома находятся в 1,4-положениях. Значит, рассматриваемое соединение является *n*-бромтолуолом.

Интерпретировать спектр не всегда бывает просто. Отдельные полосы могут перекрываться другими полосами, наряду с основной частотой проявляются обертоны других частот. Кроме того, полосы поглощения определенной группы могут заметно смещаться в результате влияния многих факторов. В их число входят не только те, которые изменяют силовую постоянную связей (индукционный эффект, эффект сопряжения, эффект поля), но и такие факторы, как эффект масс, изменение валентных углов, изменение силовых постоянных соседних связей и др. Поэтому, несмотря на то что понятие о характеристичности полос является в спектроскопии одним из фундаментальных, очень важно обращать внимание и на отклонения от характеристичности, которые возможны в результате влияний различных факторов (внутримолекулярных и межмолекулярных) на положение полос поглощения в спектре. Степень отклонения от характеристичности будет являться не чем иным, как мерой изменения свойств указанной группировки атомов под влиянием других связей и атомных группировок данной молекулы.

Рассмотрим те изменения в частотных параметрах нитрогруппы, которые происходят вследствие влияния заместителей, находящихся в α - или β -положениях к нитрогруппе. Частоты колебаний ν_{as} и ν_{s} в нитрометане составляют 1578 см^{-1} и 1390 см^{-1} соответственно; их можно рассматривать в качестве стандартной величины, характеризующей связь NO_2 при отсутствии заметного электронного взаимодействия с другими связями. Сопряжение нитрогруппы с π -электронными системами приводит к закономерному снижению ν_{as} и ν_{s} , а увеличение числа нитрогрупп в молекуле – к значительному увеличению ν_{as} и, наоборот, снижению ν_{s} . Снижение частот в первом случае обусловлено π -электронным влиянием, вследствие чего на кислороде нитрогруппы создается избыточная электронная плотность.

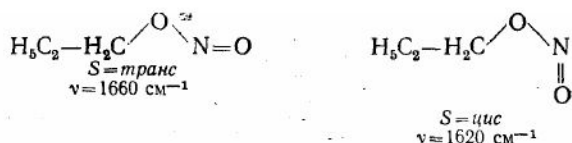
Это приводит к тому, что связь N-O ослабевает. Наблюдаемые сдвиги частот при переходе от CH_3NO_2 к $\text{CH}(\text{NO}_2)_3$ обусловлены изменением силовых параметров нитрогрупп. Так, накопление нитрогрупп у одного атома углерода приводит к перераспределению порядков связей N-O и C-N в группировке C-NO_2 : порядок связи N-O увеличивается, а порядок связи C-N уменьшается; величина расщепления ($\Delta\nu$) при этом увеличивается. Идентификация соединений, содержащих карбонильную группу, обычно не вызывает затруднений, так как в спектрах полоса карбонильного поглощения исключительно

интенсивна ($\epsilon = 300\text{--}2000$ в интервале $1800\text{--}1650\text{ см}^{-1}$). Положение полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы отражает характер ее двоевязанности и обусловлено рядом факторов (геометрия молекулы, масса атомов, индукционные и мезомерные эффекты, стерические факторы и др.).

Следовательно, интенсивность инфракрасных полос поглощения может рассматриваться как приблизительная количественная мера степени ионности химической связи. Таким образом, используя экспериментальные данные как по частоте колебаний, так и по интенсивности полос поглощения можно получить информацию о внутримолекулярных взаимодействиях, т.е. о природе химической связи. Однако следует иметь в виду тот факт, что отсутствие в спектре полос, характерных для некоторых функциональных групп (например, $C=C$, $C\equiv C$, $C=N$), не всегда может служить указанием на их отсутствие, и связывают это обычно с симметрией молекулы. Так, полоса поглощения, характерная для тройной связи (2100 см^{-1}), не проявляется в спектрах симметрично замещенных ацетиленов, что может быть с успехом использовано при определении положения тройной (или двойной) связи.

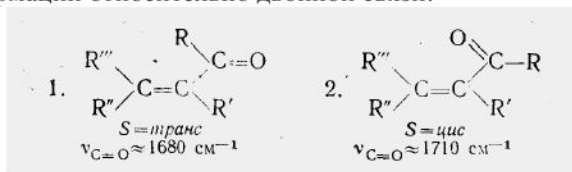
Конфигурация молекул. Геометрические изомеры чрезвычайно трудно идентифицировать методами химического анализа, различие же в пространственном расположении групп приводит к различию в спектрах поглощения.

Так, например, в спектре пропилнитрита четко проявляются две полосы поглощения $\nu_{N=O}$ при 1620 и 1660 см^{-1} . Этот дублет обусловлен существованием двух конформаций:



Соотношение конформеров зависит от температуры: при понижении температуры конформации «замораживаются» и возрастает интенсивность той полосы, которая слабее при обычной температуре.

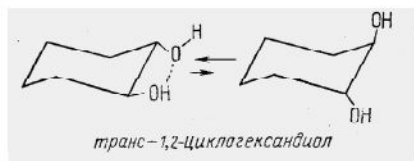
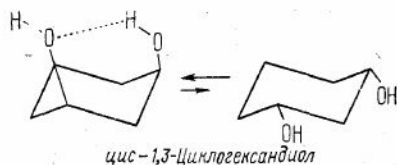
Известно, что для α,β -ненасыщенных кетонов возможны также две конформации относительно двойной связи:



В случае, когда заместители R невелики по объему, кратные связи C=O и C=C для структуры (1) параллельны, а для структуры (2) расположены под углом. Это приводит к тому, что за счет эффекта поля C=O-группы в структуре (2) двойная связь больше поляризуется и интенсивность ее полосы в спектре становится выше, а интенсивность полосы $\nu_{C=O}$ значительно ниже этих же полос в структуре (1). Интенсивности карбонильных полос у соединений в *S-цис*-форме почти всегда составляют меньше половины интенсивности тех же полос соединений, находящихся в *S-транс*-форме. Экспериментально было установлено, что наиболее удобным критерием при стереохимических исследованиях α , β -ненасыщенных соединений является соотношение интенсивностей карбонильной группы и двойной связи $A_{C=O}/A_{C=C} = \tau_i$. Величина τ_i для *транс*-конформации равна 6–9, а для *цис*-конформации значительно ниже – 0,6–3,5. Такое различие значений позволяет с достаточной точностью использовать величину τ_i для определения процентного содержания конформеров. Однако могут появиться и отклонения от этих общих правил вследствие стерических эффектов, ведущих к уменьшению степени сопряжения, или под влиянием полярных групп.

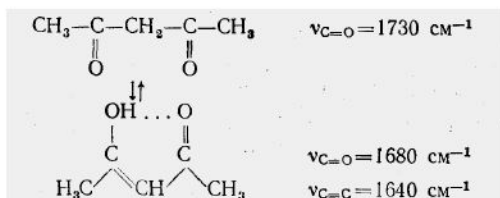
Рассмотрим еще один пример: 1,3-циклогександиол и 1,2-циклогександиол обнаруживают в ИК спектре широкую и интенсивную полосу ν_{OH} около 3450 см^{-1} . Положение и интенсивность этой полосы в обоих случаях практически не изменяются при разбавлении четыреххлористым углеродом. Какие выводы можно сделать о природе колебаний ν_{OH} и стереохимии этих двух соединений?

Положение полосы ν_{OH} при 3450 см^{-1} указывает на ассоциацию за счет образования водородной связи. Независимость этой ассоциации от разбавления может быть следствием образования хелата. Этот факт позволяет предположить конформацию *цис*-1,3-циклогександиола и *транс*-1,2-циклогександиола. Кроме того, следует предположить диаксиальную конформацию в первом случае и диэкваториальную – во втором, поскольку эти две конформации наиболее благоприятствуют образованию хелата:



В настоящее время при выяснении конфигураций полисахаридов пользуются данными их ИК спектров. Изучение ИК спектров свободных моносахаридов показало различие в спектрах поглощения α - и β -изомеров как свободных моносахаридов, так и их метилгликозидов, фенилгликозидов, ацетатов.

Таутомерия молекул. Молекулы одного соединения могут существовать в различных молекулярных формах, и каждая форма должна иметь свой индивидуальный набор полос поглощения. Поэтому всякий сдвиг в таком равновесии, обусловленный изменениями температуры и концентрации или взаимодействием с растворителем, должен отразиться и на спектральных характеристиках. Например, в ацетил-ацетоне:



В спектре ацетилацетона полоса карбонильного поглощения расщеплена на две, причем $\nu = 1680 \text{ см}^{-1}$ интенсивная, а $\nu = 1730 \text{ см}^{-1}$ выступает в виде плеча. Низкочастотная полоса связана с колебанием $\text{C}=\text{O}$ -группы, участвующей в образовании водородной связи. Соотношение интенсивностей этих полос может дать информацию о содержании каждой из этих форм. Наличие енольной формы подтверждается еще и присутствием полос $\nu \text{C}=\text{C}$ (1640 см^{-1}) и νOH ($3400\text{--}3200 \text{ см}^{-1}$).

Водородная связь. Инфракрасная спектроскопия является одним из основных экспериментальных методов определения и изучения меж- и внутримолекулярных водородных связей молекул, поскольку образование водородной связи в общем случае приводит к сдвигу полосы в сторону меньших частот, расширению и увеличению интенсивности полосы, отвечающей валентному колебанию группы, которая участвует в образовании водородной связи. Причем величина, соответствующая сдвигу частот ($\Delta\nu = \nu_{\text{своб}} - \nu_{\text{связ}}$), часто рассматривается в качестве меры прочности водородной связи. Образование водородной связи за счет гидроксильных групп вызывает наибольшее смещение полосы валентного колебания (νOH). Вместо узкой сильной полосы при $\nu = 3600 \text{ см}^{-1}$ (проявление свободной гидроксильной группы) появляется широкая интенсивная полоса в интервале $3400\text{--}3200 \text{ см}^{-1}$. В случае очень сильных водородных связей, например, в карбоновых

кислотах, полосы связанной ОН-группы могут сместиться до 2600–2500 см^{-1} . Образование водородной связи приводит к удлинению связи О–Н, N–Н и др., т.е. уменьшению ее упругости, и частота соответствующего валентного колебания уменьшается (область 3600–3200 см^{-1}). Полосы же, соответствующие деформационным колебаниям, менее чувствительны к образованию водородных связей: частота деформационных колебаний $\delta_{\text{ОН}}$ незначительно увеличивается (область 1400–1250 см^{-1}). Наличие полярной связи С–О вызывает появление интенсивной полосы поглощения в области 1200–1400 см^{-1} , вызванной участием этой группы в скелетных колебаниях.

Водородная связь обычно исследуется путем снятия спектра при нескольких концентрациях в неполярном растворителе. Если записать спектр этанола в четыреххлористом углероде, то при низкой концентрации спирта валентное колебание ОН-группы проявляется в виде резкой полосы при 3640 см^{-1} , т.е. не наблюдается водородной связи. При более высоких концентрациях спирта появляется широкая полоса около 3400 см^{-1} , обусловленная колебаниями ОН-групп, участвующих в образовании водородной связи. Далее, с увеличением концентрации спирта интенсивность полосы «свободных» ОН-групп при 3640 см^{-1} уменьшается, в то время как интенсивность полосы «связанных» ОН-групп увеличивается. Аналогичные эффекты можно обнаружить в растворах многих амидов: наблюдаемая при низких концентрациях резкая полоса свободных NH-групп при 3465 см^{-1} заменяется по мере увеличения концентрации полосой связанных NH-групп при 3300 см^{-1} .

В отличие от межмолекулярной водородной связи внутримолекулярная водородная связь не зависит от концентрации, так как она является свойством индивидуальной молекулы.

Методы инфракрасной спектроскопии нашли применение в исследованиях строения белков и полипептидов. ИК-спектры белков дают картину полос поглощения, характерную для водородной связи (за счет NH-групп). Так, например, ни один из полиглицинов не поглощает выше 3330 см^{-1} , что указывает на способность всех групп NH образовывать в кристаллическом состоянии водородные связи.

Повышение температуры, а, следовательно, скорости движения молекул приводит к разрыву водородных связей. Растворители также влияют на образование водородной связи. Растворители, содержащие электроотрицательные атомы (обычно кислород), сами образуют водородные связи.

Было бы неправильно считать, что данный метод может быть универсальным, поэтому в последнее время все больше входит в

практику комплексное изучение строения соединений различными физическими и физико-химическими методами исследования.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса является наиболее мощным и информативным методом физико-химического исследования органических соединений [3, 7, 25, 27, 40]. Как правило, спектр ЯМР дает гораздо больше информации об органическом соединении, чем другие виды спектров: он дает своеобразную «фотографию» всех протонов, содержащихся в образце, в виде пиков поглощения. Положение сигналов в спектре зависит от положения конкретного протона в молекуле (от химического окружения): под влиянием соседних атомов протон может в большей или меньшей степени экранироваться электронами их внешних валентных оболочек.

Чем сильнее оттянуты электроны от протона, тем в более слабом поле (т.е. левее в спектре) наблюдается его резонансная частота в виде пика поглощения – парамагнитный сдвиг. И наоборот, чем больше экранированы протоны, тем правее в спектре (т.е. в более сильном поле) находится пик поглощения – диамагнитный сдвиг. Для определения положения резонансной линии протона введено понятие химического сдвига этой линии относительно линии эталонного вещества – тетраметилсилана: химический сдвиг 12 эквивалентных протонов ТМС принят равным нулю (в шкале δ).

Величина химического сдвига не зависит от рабочей частоты спектрометра и является константой.

Интенсивность резонансного сигнала всегда пропорциональна числу эквивалентных протонов, обусловивших появление этого сигнала. Поэтому по химическому сдвигу и относительной интенсивности сигналов в спектре ПМР можно сказать, сколько и каких протонов содержится в молекуле органического соединения.

Мультиплетность сигналов дает возможность установить число протонов соседних групп.

Ядерный угловой момент обусловлен вращением ядра вокруг его оси. Этот угловой момент квантован и характеризуется ядерным спиновым числом I , которое может иметь значения $0, 1/2, 1, 3/2, \dots$ в зависимости от типа ядра. Если массовое число (A) нечетное, то спиновое квантовое число I равно $n+1/2$, где n – целое число или 0 . Если массовое число (A) и атомный номер (z) четные, спиновое квантовое число I равно 0 . Если массовое число четное, а атомный номер нечет-

ный, то спиновое квантовое число равно целому числу. Спиновым угловым моментом обладают только те ядра, у которых $I > 0$.

При помещении в магнитное поле ядра с угловым моментом могут принимать $2I + 1$ ориентацией относительно приложенного поля. Каждая из этих ориентаций соответствует определенному энергетическому состоянию ядра.

Для протона $^1\text{H}_1$ энергия ориентации соответствует $\pm\mu_{\text{H}}V_0$, где μ_{H} – магнитный момент протона, V_0 – напряженность магнитного поля. Магнитный момент – постоянная величина для данного типа ядра. Более высокий энергетический уровень для протона характеризуется состоянием $+\mu_{\text{H}}V_0$.

На практике невозможно точно определить абсолютную величину V_0 , поэтому удобнее сравнивать величину V_0 , необходимую для резонанса определенной химической системы, с V_0 для некоторого стандарта. Разность этих величин называется химическим сдвигом, параметр которого δ определяется как $\delta = V - V_0$, стандарт / V_0 , стандарт.

v и $v_{\text{стандарта}}$ имеют очень большие значения, которые лишь немного отличаются от постоянной частоты осциллятора ν_0 , применяемой в спектрометрах ЯМР (обычно от 60 до 400 МГц). Поэтому для удобства химический сдвиг выражают так:

$$\delta = v - v_{\text{стандарта}} / \nu_0 \cdot 10^6$$

Химический сдвиг, определенный таким образом, является безразмерной величиной и выражается в миллионных долях. В качестве стандарта обычно используется ТМС, так как резонанс его протонов происходит в более сильном поле, чем резонанс всех органических протонов обычных типов. Частота ТМС произвольно принята равной 0. Любой протон, резонанс которого наблюдается в более слабом поле, условно имеет положительный химический сдвиг относительно ТМС.

Химический сдвиг зависит от ряда факторов, а именно:

а) от индуктивного эффекта электроотрицательных атомов (влияние, передаваемое по связям), благодаря которому значения δ протонов, например, CH_2 -группы выше, когда группа связана с кислородом, галогеном или азотом, и ниже в том случае, когда она связана с другим атомом углерода (табл. 2.14);

б) от анизотропии соседних связей или функциональных групп (эффект, передаваемый через пространство).

Таблица 2.14

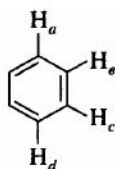
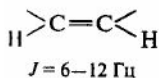
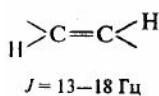
Химический сдвиг δ некоторых протонов

Протон	Химический сдвиг δ , м.д. (приблизительные значения)
$\text{CH}_3-\text{C}(\text{алкил})_3$	0,9
$\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$	1,3
$\text{CH}_3\text{CO}-\text{OR}$	2,3
CH_3 -арил	2,3
CH_3-OR	3,3
$-\text{CH}_2-\text{OR}$	3,4
$-\text{CH}_2-\text{Cl}$	3,6
$-\text{CH}_2-\text{Br}$	4,3
$-\text{CH}_2-\text{NO}_2$	4,7
$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	5,3
H-Ph	7,3
H-OR	0,5–4,5
H_2NR	1,0–5,0
HO_2CR	9,0–13,0

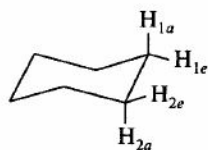
Соотношение площадей полос поглощения непосредственно связано с количеством эквивалентных протонов, вызывающих поглощение. В спектре высокого разрешения этилхлорида пики, соответствующие метильным и метиленовым протонам, расщеплены. Тонкая структура в спектрах высокого разрешения возникает в результате спин-спинового взаимодействия, которое обусловлено различными ориентациями спина одного ядра по отношению к ориентациям спина соседнего протона. Магнитное поле, непосредственно воздействующее на ядро, подвергается действию различных спиновых ориентаций соседних протонов.

Константа спин-спинового взаимодействия. Наряду с химическим сдвигом и мультиплетностью сигнала информацию о строении молекулы дают также константы спин-спинового взаимодействия (КССВ). Расстояние (в м.д. или Гц) между пиками тонкой структуры резонансного сигнала называется константой спин-спинового взаимодействия J . Величина КССВ зависит от взаимодействующих ядер и не зависит от напряженности магнитного поля.

Значения этих констант варьируются в широких пределах (до 20 Гц) и зависят от магнитных свойств взаимодействующих протонов и их расположения в пространстве. Так, КССВ заметно различаются для протонов при двойной связи *цис*- и *транс*-изомеров алкенов, для *орто*-, *мета*- и *пара*-расположенных протонов в ароматическом ядре, а также для протонов, занимающих экваториальное или аксиальное положение в циклоалканах и родственных им соединениях:



$$\begin{array}{l} J_{ab} = 6-10 \text{ Гц} \\ J_{ac} = 1-4 \text{ Гц} \\ J_{ad} = 0-1 \text{ Гц} \end{array}$$



$$\begin{array}{l} J_{1a,2a} = 6-12 \text{ Гц} \\ J_{1a,2e} = 2-5 \text{ Гц} \\ J_{1e,2e} = 2-5 \text{ Гц} \end{array}$$

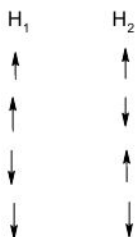
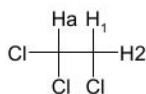
Иллюстрацией притяжения КССВ для определения конфигурации атома С-1 аномерных гликозидов может служить сравнение их спектров ПМР.



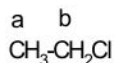
Достаточно сложные спектры α - и β -D-глюкопиранозидов (с одинаковыми R) в основном будут схожими за исключением сигнала протона при атоме С-1. Важно даже не то, что химические сдвиги этих протонов будут несколько различными. Для обоих гликозидов сигнал протона при атоме С-1 представляет собой дублет за счет взаимодействия с протоном при атоме С-2. Но в случае α -аномера $J_{1,2}$ составляет 2–4 Гц (как для аксиально-экваториальной пары), а у β -аномера это значение достигает 8–10 Гц, что характерно для диаксиальной пары протонов.

Количество пиков, наблюдаемых в тонкой структуре поглощения ядра, зависит от количества возможностей спинов взаимодействующих ядер ориентироваться относительно друг друга, давая различные магнитные моменты. На приведенной ниже иллюстрации спиновое состояние $+1/2$ обозначается символом \uparrow , а спиновое состояние $-1/2$ – символом \downarrow . Для приведенной молекулы взаимодействующие с протоном H_d соседние протоны H_1 и H_2 могут иметь следующие комбинации спиновых состояний:

четыре возможные комбинации спиновых состояний



Спин-спиновое взаимодействие передается через связи, разделяющие взаимодействующие ядра. Обычно это взаимодействие осуществляется между ядрами, разделенными тремя или менее связями. Количество пиков в тонкой структуре полосы поглощения определяется по формуле $2nI + 1$, где I – ядерное спиновое квантовое число ядра, вызывающего расщепление, а n – количество этих ядер. Соотношение площадей под пиками тонкой структуры определяется как соотношение коэффициентов бинома $(X+1)^m$, где m равно количеству пиков минус 1. Эти правила могут быть проиллюстрированы на примере:



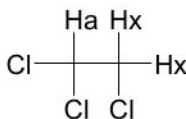
кол-во пиков: (a) = $2nI+1=2*2*1/2+1=3$

соотношение площадей пиков: $(x+1)^2 = x^2+2x+1=1:2:1$

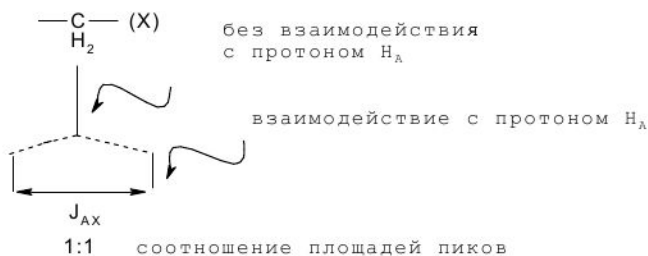
(b) = $2nI+1=2*3*1/2+1=4$

$(x+1)^3 = x^3+3x^2+3x+1=1:3:3:1$

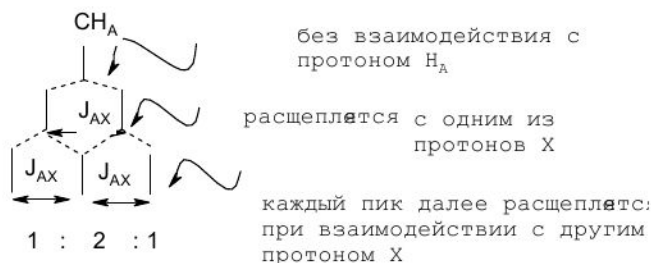
Другой способ анализа спектров основан на использовании диаграмм спин-спинового взаимодействия. Техника этого метода иллюстрируется на примере молекулы 1,1,2-трихлорэтана:



Два типа протонов взаимодействуют с константой взаимодействия J_{AX} . Расщепление сигнала протонов H_x представлено на диаграмме ниже. Высота линии, представляющей пик поглощения, пропорциональна площади пика.



Расщепление протона А с каждым из эквивалентных протонов можно изобразить следующим образом.



Взаимодействие протонов характеризуется с помощью системы обозначений. Буквы А, М и X используются для обозначения химически неэквивалентных протонов, значения химических сдвигов которых сильно различаются. Термин «мультиплетность» используется для характеристики тонкой структуры спектра (табл. 2.15).

Протон, включенный в водородную связь, меньше экранирован, и его сигнал находится в более слабом поле (большие значения δ), чем сигнал несвязанного протона. Быстрое равновесие между протонами, включенными в водородную связь и протонами, не участвующими в образовании водородной связи, приводит к сигналу в спектре в виде синглета.

Положение резонансного сигнала протона зависит от экранирования и дезэкранирования, являющихся следствием индуктивного эффекта, водородной связи и других факторов. Однако, для некоторых типов протонов резонансный сигнал появляется в определенной области ПМР спектра.

Таблица 2.15

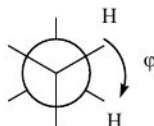
Типы спиновых систем

Система	Пример	Количество протонов, вызывающих поглощение	Мультиплетность пика поглощения
A	$\begin{array}{c} \text{Ha} \\ \\ \text{н.р.} - \text{C} - \text{н.р.} \\ \\ \text{н.р.} \end{array}$	1	синглет
A ₂	$\begin{array}{c} \text{Ha} \\ \\ \text{н.р.} - \text{C} - \text{н.р.} \\ \\ \text{Ha} \end{array}$	2	синглет (эквивалентные протоны не расщепляются друг с другом)
AX	$\begin{array}{c} \text{HaHx} \\ \\ \text{н.р.} - \text{C} - \text{C} - \text{н.р.} \\ \quad \\ \text{н.р.} \quad \text{н.р.} \end{array}$	1 (H _A) 1 (H _X)	дублет дублет
AX ₂	$\begin{array}{c} \text{HaHx} \\ \\ \text{н.р.} - \text{C} - \text{C} - \text{Hx} \\ \quad \\ \text{н.р.} \quad \text{н.р.} \end{array}$	1 (H _A) 2 (H _X)	триплет дублет
AMX	$\begin{array}{c} \text{HaHm Hx} \\ \quad \quad \\ \text{н.р.} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{н.р.} \\ \quad \quad \\ \text{н.р.} \quad \text{н.р.} \quad \text{н.р.} \end{array}$	1 (H _A) 1 (H _M) 1 (H _X)	дублет четыре пика два дублета дублет

* н.р. – нерасщепляющая группа.

Точно так же, как значения δ хим. сдвигов могут использоваться для определения типа протонов, имеющих в молекуле, величина константы спин-спинового взаимодействия может быть использована для подтверждения и объяснения структуры молекулы. Константы спин-спинового взаимодействия зависят от нескольких факторов. Рассмотрим КССВ вицинальных протонов. Полезно использовать следующие общие положения:

1. Величина вицинальной КССВ является функцией двугранного угла φ . Эта зависимость выражается уравнением Карплуса:



$$J = 4,2 - 0,5 \cos\varphi + 4,5\cos 2\varphi$$

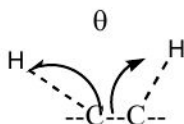
2. Зависимость вицинальной константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) J от электроотрицательности заместителя X ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-X}$) выражается уравнением:

$$J = 7,9 - n0,7(\Delta\chi),$$

где n – число атомов водорода, замещенных на X , $\Delta\chi = \chi_X - \chi_H$, где χ_X и χ_H – электроотрицательности заместителя и атома водорода соответственно.

3. Вицинальная константа спин-спинового взаимодействия J уменьшается с увеличением C-C связи.

4. Вицинальная константа спин-спинового взаимодействия J зависит от величины θ между связями C-C-H :



Если эти углы увеличиваются, то константы спин-спинового взаимодействия уменьшаются.

Спектроскопию ЯМР также часто используют для идентификации индивидуальных диастереомеров. Для определения положения заместителей в углеродной цепи без свободного вращения особенно полезно уравнение Карплуса, которое позволяет определить диэдральный угол между протонами у вицинальных атомов углерода. Уравнение Карплуса, связывающее диэдральный угол θ и константу взаимодействия J_{ab} для двух протонов H_a и H_b , дает типичную кривую Карплуса (рис. 20). На рисунке 21 приведены некоторые константы спин-спинового взаимодействия в декалиновой системе.

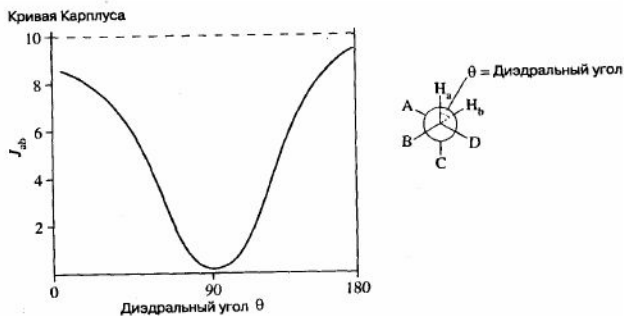


Рис. 20. Кривая Карплуса

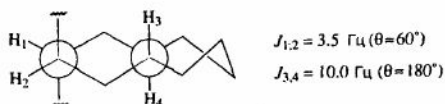


Рис. 21. Константы спин-спинового взаимодействия в декалиновой системе

Спектроскопия ЯМР и соотношение изомеров

Метод ЯМР широко применяется для установления структуры и определения соотношения изомеров, поскольку разные соединения (например, изомеры) можно различить и идентифицировать по химическим сдвигам протонов и константам спин-спинового взаимодействия. Определить соотношение изомеров в смеси можно многими физическими методами, но спектроскопия ЯМР особенно удобна, так как она не приводит к изменениям вещества и соотношение изомеров можно определить без их разделения [3].

Например, с помощью метода ЯМР можно определить соотношение *E*- и *Z*-изомеров в смеси дизамещенных алкенов. Сигналы алкеновых протонов (обычно в области δ 5–7 м. д.) будут различны, их можно интегрировать отдельно и получить соотношение изомеров. Следует отметить, что для *E*-алкена константы спин-спинового взаимодействия (J) протонов больше (табл. 2.16).

Таблица 2.16

Некоторые значения J , типичные для спин-спинового взаимодействия протонов

Взаимодействующие группы	Значения J , Гц
	12–15
СН–СН (свободное вращение)	6–8
СН–СН (в жесткой системе)	0–12 (в зависимости от диэдрального угла, уравнение Карплуса)
 Z-алкен	7–11
 E-алкен	12–18
	9–11

Соотношение двух диастереомеров в смеси также можно определить непосредственно методом спектроскопии ЯМР. Большинство ядер ^1H и ^{13}C в двух диастереомерах магнитно (и химически) неэквивалентны, поэтому сигналы ЯМР более или менее различаются, и соотношение изомеров можно определить интегрированием этих сигналов. Преобладание одного диастереомера относительно другого называют диастереомерным избытком (д. и.)¹ и рассчитывают по формуле

$$\text{д. и.} = \frac{\% \text{ диастереомера А} - \% \text{ диастереомера В}}{\% \text{ диастереомера А} + \% \text{ диастереомера В}} \cdot 100\%$$

Если в смеси присутствует более двух диастереомеров, то определить их соотношение методом ЯМР труднее, особенно для минорных компонентов.

Спектроскопию ЯМР можно использовать для определения соотношения энантиомеров, что позволяет рассчитать энантиомерный избыток (э. и.), применяя следующее выражение:

$$\text{э. и.} = \frac{\% \text{ энантиомера А} - \% \text{ энантиомера В}}{\% \text{ энантиомера А} + \% \text{ энантиомера В}} \cdot 100\%$$

Например, при соотношении двух энантиомеров 90 : 10 энантиомерный избыток составляет 80 %. Определить его можно путем превращения энантиомеров в различные диастереомеры действием подходящего хирального реагента. Сдвигающий реагент, представляющий собой производное парамагнитного металла (например, европия (+3)), способное растворяться в органическом растворителе, ассоциируется с полярными функциональными группами в молекуле, вызывая сдвиг в слабое поле резонансных частот близлежащих протонов. Если лиганд в реагенте хирален, например, в $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (рис. 22), то два энантиомера хирального соединения образуют диастереомерные комплексы со сдвигающим реагентом, что приведет к появлению неэквивалентности сигналов протонов.

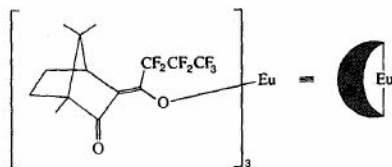


Рис. 22. Трис[3-(гептафторпропилгидроксиметил)-(-)-комфорато]европий (III) $\text{Eu}(\text{hfc})_3$

¹ В отечественной литературе обычно используют термины «диастереомерная чистота» и «энантиомерная чистота».

На рисунке 23 показано взаимодействие сдвигающего реагента, содержащего европий, с двумя энантиомерами хирального карбонильного соединения. Сигналы атомов водорода, указанных стрелками, могут быть в разной степени сдвинуты в область слабого поля под действием парамагнитного переходного металла. Увеличение количества сдвигающего реагента приведет к увеличению количества комплекса в любой данный момент, в результате наблюдаются большие различия в величинах химических сдвигов ($\Delta\delta$).

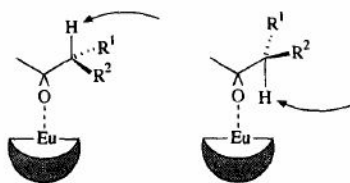


Рис. 23. Взаимодействие $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ с двумя энантиомерами хирального карбонильного соединения

Влияние добавления $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ к раствору рацемического эфира 1 показано на рис. 24 (а, б): в этом случае даже сигналы протонов метильной группы на конце цепи проявляются в различных магнитных полях при комплексообразовании двух энантиомеров эфира с $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

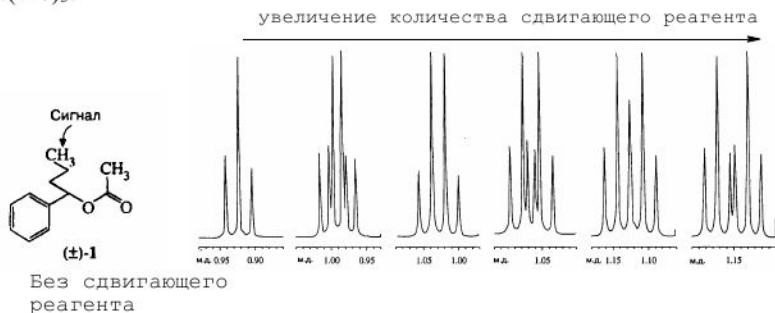


Рис. 24 а. Влияние добавления хирального реагента $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ к раствору (\pm) -1

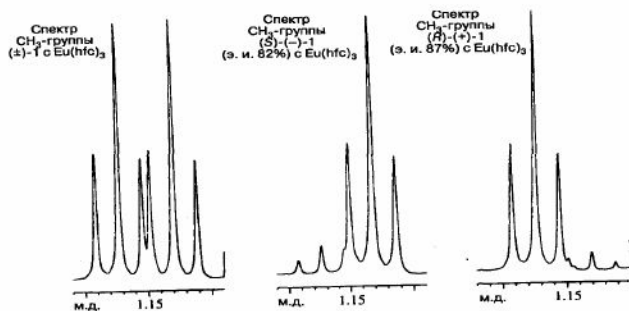


Рис. 24 б. Влияние добавления $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ к растворам, содержащим (±)-**1** и образцы **1**, обогащенные (+)- или (-)-энантиомером

Однако не следует добавлять слишком много сдвигающего реагента, так как это приведет к расширению сигналов в спектре и затруднит определение соотношения энантиомеров.

Таким образом можно анализировать различные соединения, особенно имеющие гетероатом поблизости от стереоцентра. Возможен и другой путь. Смесь энантиомеров может реагировать с оптически чистым веществом, давая новую ковалентную связь; в результате образуются два различных диастереомера, которые имеют различные спектральные характеристики.

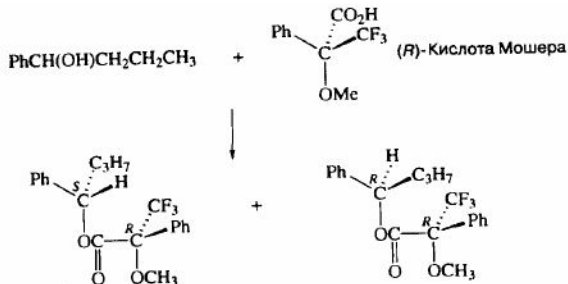


Рис. 25 а. Фенилбутанол реагирует с кислотой Мошера с образованием двух диастереомерных эфиров

Оптически чистые вещества, используемые для этой цели, должны содержать легко идентифицируемые в спектре ЯМР группы. Например, вторичные спирты могут реагировать с кислотой Мошера с образованием соответствующих эфиров (рис. 25 а). По интенсивности

сигналов протонов метоксигруппы в спектре ЯМР ^1H и (или) сигналов CF_3 -группы в спектре ЯМР ^{19}F можно определить соотношение энантиомеров. Спектры ЯМР эфиров (R)- и (S)-1-фенилбутанола-1 с кислотой Мошера приведены на рис. 25 б, в, г.

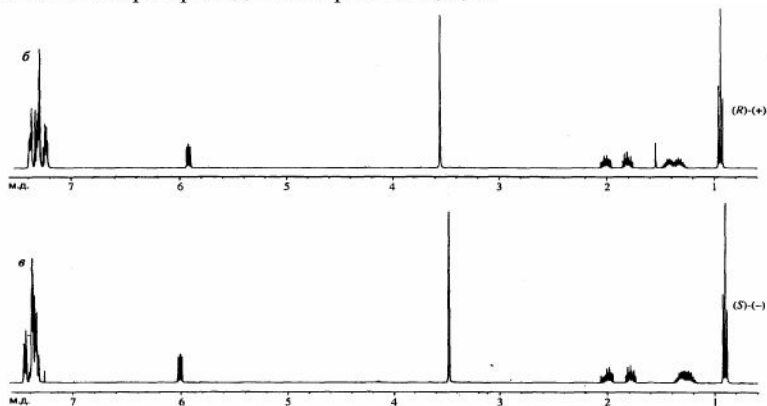


Рис. 25 б – Спектр ПМР эфира (R)-1-фенилбутанола-1 с кислотой Мошера;
в – Спектр ПМР эфира (S)-1-фенилбутанола-1 с кислотой Мошера

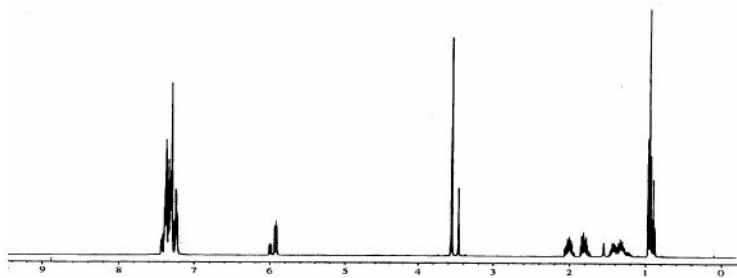
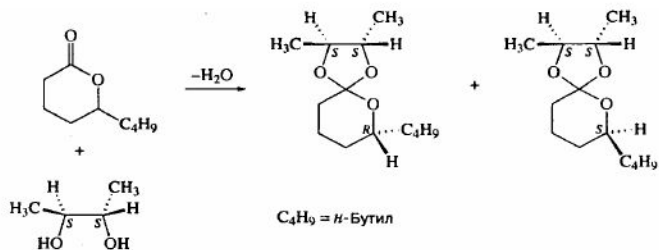


Рис. 25 г. Спектр ПМР смеси эфиров (R)-(+)-(мажорный компонент) и (S)-(-)-1-фенилбутанола-1 (минорный компонент) с кислотой Мошера.

Во втором примере два энантиомера хирального лактона реагируют с энантиомерно чистым диолом с образованием различных *орто*-эфиров. Многие сигналы полученных диастереомерных эфиров различаются в спектре ПМР, по их интенсивности можно определить соотношение изомеров:



Идентификация индивидуальных стереоизомеров методом спектроскопии ЯМР. Идентификацию геометрического изомера или определенного диастереомера можно провести сравнением с известным соединением, строение которого надежно установлено. Если же соединение получено впервые, то для установления его структуры необходимо обратиться к спектроскопии и другим физическим методам. В случае дизамещенных алкенов *цис*- и *транс*-изомеры можно различить методом спектроскопии ЯМР, поскольку константа спин-спинового взаимодействия винильных протонов обычно больше для *E*-изомера ($J_{ab} \approx 15 \pm 3$ Гц), чем для *Z*-изомера ($J_{ab} \approx 9 \pm 2$ Гц) (табл. 14 и рис. 26). Изомеры более замещенных алкенов можно различить, используя ядерный эффект Оверхаузера. Ядерный эффект Оверхаузера (NOESY) отражает взаимодействие через пространство, уменьшающееся с увеличением расстояния (r) между двумя соответствующими ядрами ($\propto 1/r^6$). Используя метод NOESY, можно установить пространственную близость двух групп у двойной связи или в кольце (например, в циклобутане) [3].

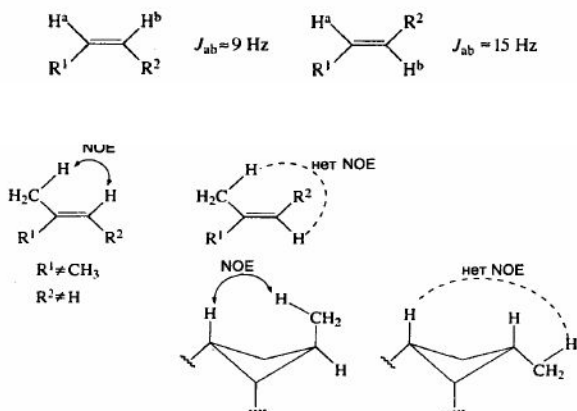
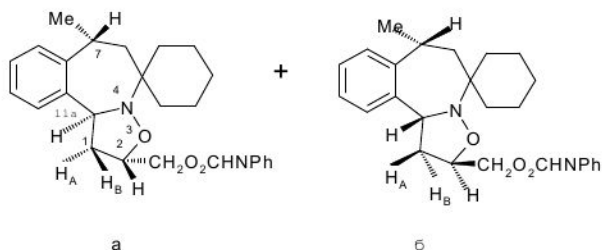


Рис. 26. Ядерный эффект Оверхаузера

Внедиагональные пики в NOESY-спектре появляются в координатах химических сдвигов протонов, пространственно сближенных друг с другом до расстояния 20–30 нм. Так, в реакции аллил-N-фенилкарбамата с N-оксидом 5-метил-4,5-дигидро-3Н-2-бензазепин-3-спироциклогексана образуется смесь двух стереоизомеров, один из которых удалось выделить в индивидуальном виде.



Из приведенного на рисунке 27 спектра одного из стереоизомеров 2-(анилинокарбонилосиметил)-7-метил-1,2,5,6,7,11b-гексагидробензо[с]изоксазоло[2,3-а]азепин-5-спироциклогексана видно, что в спектре NOESY отсутствуют внедиагональные пики взаимодействия пространственно сближенных протонов H^7-H^{11a} , что свидетельствует об образовании в реакции стереоизомера (а) [10].

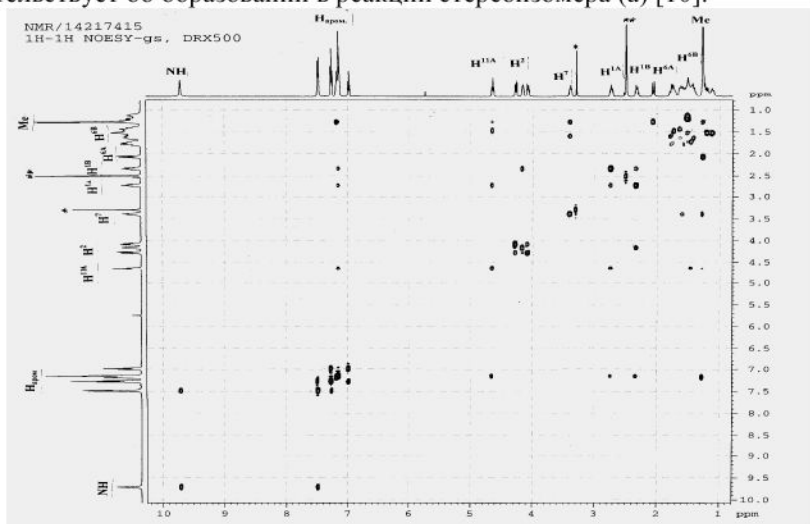


Рис. 27. Двумерный NOESY-спектр 2-(анилинокарбонилосиметил)-7-метил-1,2,5,6,7,11b-гексагидробензо[с]изоксазоло[2,3-а]азепин-5-спироциклогексана (стереоизомера а):

*Сигналы протонов следов воды. ** Сигналы протонов ДМСО

Используя данные спектроскопии ЯМР, в том числе константы спин-спинового взаимодействия и NOESY, можно различить две (или более) диастереомерные структуры. Конечно, данные других спектральных методов (инфракрасной и ультрафиолетовой спектроскопии и масс-спектрометрии), а также рентгеноструктурный анализ могут помочь в доказательстве структуры соединений.

Рассмотрим решение типовых задач по ЯМР спектроскопии.

Задача 1. Проведите отнесение сигналов в спектре ПМР этилацетата $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ (рис. 28) и укажите, чем будет отличаться спектр изомерного ему метилпропионата $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOCH}_3$.

Решение. Основываясь на данных таблицы 2.14, можно по величине химических сдвигов заключить, что сигнал *a* относится к протонам метильной группы фрагмента $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, сигнал *б* укладывается в область химических сдвигов протонов группы $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$, а сигнал *в* соответствует группе CH_2 фрагмента $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$.

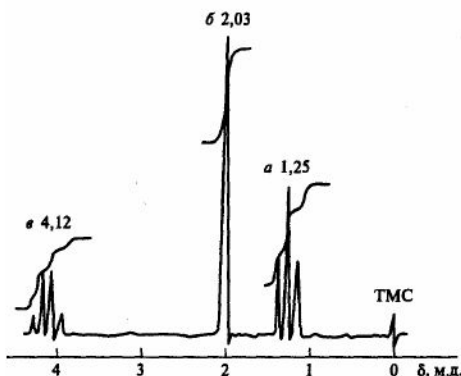


Рис. 28. Спектр ПМР этилацетата

Однако, как видно из таблицы 2.14, области химических сдвигов некоторых фрагментов, например, CH_3COX и CH_3X , перекрываются, поэтому приведенное отнесение лишь не противоречит предполагаемой структуре, но не подтверждает ее полностью. Анализ мультиплетности сигналов в приведенном спектре полностью решает поставленную задачу. Так, протоны ацетильной группы $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$, не взаимодействующие с остальными протонами, дают нерасщепляющийся сигнал – синглет. Таковой в спектре присутствует, это сигнал б. Протоны групп CH_3 и CH_2 этильного радикала оказывают друг на

друга взаимное влияние и дают мультиплетные сигналы системы A_2X_3 : в группе CH_3 каждый протон характеризуется триплетом, так как взаимодействует с двумя протонами группы CH_2 , а протоны группы CH_2 дают сигнал в виде квадруплета вследствие взаимодействия с тремя протонами группы CH_3 . Следовательно, сигнал b принадлежит группе CH_2 , а сигнал a – группе CH_3 этильного радикала. Приведенному отнесению удовлетворяет и интегральная кривая, показывающая соотношений интенсивностей сигналов $a : b : v$, равное $3 : 3 : 2$.

Изомерный этилацетату метилпропионат также содержит метильную и этильную группы. Но в наиболее слабом поле будет наблюдаться сигнал группы CH_3O в виде синглета. Протоны метиленовой группы дадут резонансный сигнал – квадруплет, а протоны метильной группы фрагмента $CH_3CH_2C=O$ – триплет в наиболее сильном поле. Нарисуйте самостоятельно этот спектр, принимая во внимание следующие значения химических сдвигов: 1,2; 2,4 и 3,7 м. д.

Задача 2. Подтвердите с помощью спектра ПМР (рис. 29), что диафенилсульфон (4,4'-диаминодифенилсульфон), широко применяемый как противолепрозное средство, не содержит примеси изомеров.

Решение. Протоны бензольного ядра дают нерасщепленный сигнал только в алкилзамещенных ароматических углеводородах. В большинстве случаев даже для монозамещенных функциональных производных бензола картина ароматической области спектра представляется более сложной, так как протоны *орто*-, *мета*- и *пара*-расположений неэквивалентны, характеризуются своим химическим сдвигом, а главное сложными закономерностями спин-спинового взаимодействия. Неравноценными являются протоны в молекулах нафталина и гетероциклических соединений. В результате этого в спектре наблюдаются мультиплеты систем АВ или АВС, трудно поддающиеся интерпретации по правилам первого порядка. Еще более сложной выглядит ароматическая область спектра *орто*- и особенно *мета*-дизамещенных соединений. В то же время для *пара*-изомеров картина часто упрощается, особенно если отсутствуют дальние взаимодействия.

Строго говоря, протоны H_A и $H_{A'}$ в *пара*-дизамещенных бензолах (как, например, в диафенилсульфоне), будучи структурно эквивалентными, не являются магнитно-эквивалентными, так как они по-разному взаимодействуют с другим конкретным протоном. Тем не менее, система легко распознается благодаря симметрии; при не очень сильном разрешении (когда не улавливаются тонкости дальних

взаимодействий) она, как и система АВ, проявляется в виде искаженных дублетов.

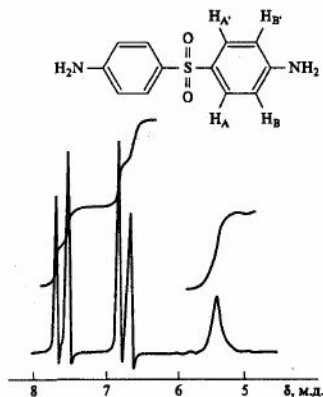


Рис. 29. Спектр ПМР диафенилсульфона

Это и наблюдается в спектре диафенилсульфона, в котором оба ароматических кольца равноценны: сигналы протонов H_A и $H_{A'}$ – 7,7 м. д., H_B и $H_{B'}$ – 6,8 м. д. с $J_{AB} = J_{A'B'} = 9$ Гц, а также группы NH_2 – 5,4 м.д. При наличии в диафенилсульфоне примеси *орто*- или *мета*-изомеров появились бы другие сигналы ароматических протонов с иными химическими сдвигами, в которых картина расщепления была бы намного сложнее, т. е. спектр не был бы таким простым.

Масс-спектрометрия представляет собой метод исследования веществ, основанный на определении массы и относительного количества ионов, образованных из молекул индивидуальных соединений, подвергнутых ионизации [31]. Приборы, позволяющие получить масс-спектры, носят название масс-спектрометров.

История масс-спектрометрии насчитывает около 100 лет. Годом ее рождения можно считать 1901 г., когда немецкий физик В. Кауфман создал первый прототип параболического масс-спектрографа для изучения «катодных лучей», или 1913 г., когда сэр Дж. Томсон впервые спектрально «увидел» изотопы неона, или 1918 г., когда А. Демпстер сконструировал первый магнитный масс-спектрометр с источником для электронной и термической ионизации. На протяжении следующих 50 лет «масс-спектральная наука» оставалась прерогативой исключительно физиков и физикохимиков. Органическая масс-спектрометрия характеризуется полувекковой историей. После Второй

мировой войны возникло понимание, что метод можно использовать не только в качестве прецизионного физико-математического инструмента, но и в качестве удобного способа идентификации достаточно сложных соединений по набору характеристических фрагментных ионов. Знание классических химических реакций органических соединений и привлечение теорий устойчивости органических ионов позволили приписать фрагментам конкретные структуры, сделать обобщения по аналогиям фрагментации внутри классов органических соединений. Традиционно органическая масс-спектрометрия используется для решения двух основных проблем: идентификация веществ и изучение фрагментации ионизированных молекул органических соединений в газовой фазе в ионном источнике. С появлением хромато-масс-спектрометрии, ионно-циклотронного резонанса, систем протока после разряда возможности классического метода значительно увеличились. Сегодня можно проанализировать соединение практически любой сложности. В последние годы широко ведутся исследования биоорганических молекул (полипептиды, белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты), молекулярные массы которых составляют миллионы дальтон. Широко ведутся исследования по анализу микроорганизмов, по моделированию в газовой фазе химических реакций термоллиза, фотоллиза, превращений катализируемых кислотами и основаниями, по изучению каталитических процессов. В связи с этим уместно привести шутливое выражение одного из «отцов» органической масс-спектрометрии Фреда Мак-Лафферти: «Если химическую задачу нельзя решить с помощью масс-спектрометрии, ее вообще нельзя решить».

Наряду с очевидным использованием масс-спектрометрии в органической и биоорганической химии для установления структур соединений хроматомасс-спектрометрия стала сегодня основным методом качественного и количественного определения органических загрязнений в объектах окружающей среды. Современная химическая экология немыслима без этого метода. Изучение метаболизма лекарственных средств и пестицидов в окружающей среде и живых организмах также ведется с активным использованием масс-спектрометрии. Метод незаменим в криминалистических исследованиях и при проведении допинг-контроля на спортивных соревнованиях.

Масс-спектрометрия применяется для решения геохимических и космохимических проблем, задач комбинаторной химии, иммунологии и медицины, при идентификации микроорганизмов и т.д. Масс-спектрометрия имеет явное преимущество перед другими физико-химическими методами, поскольку оперирует простейшими характе-

ристиками вещества: массой молекулы и ее основных фрагментов, а также отношением количеств этих фрагментов.

Говоря о достоинствах масс-спектрометрии, следует, прежде всего, отметить чувствительность, экспрессность, информативность и надежность метода. Для получения достоверного масс-спектра индивидуального соединения даже на рутинном масс-спектрометре достаточно 10^{-9} – 10^{-10} г вещества. При необходимости простого детектирования конкретного соединения в смеси порог обнаружения может быть легко снижен до 10^{-12} – 10^{-14} г. Использование современного оборудования и современных методов ионизации позволяет в некоторых случаях увеличить чувствительность метода еще на несколько порядков. Таким образом, неразрешимая без волшебства традиционная русская задача о «поиске иголки в стоге сена» может быть решена масс-спектрометрически, причем масс-спектрометрический эксперимент сравним с поиском иголки в нескольких миллионах стогах сена. Для получения обычного спектра электронного удара индивидуального соединения необходимо затратить всего 1–2 мин.

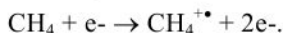
Каждый масс-спектрометр, независимо от деталей конструкции, состоит из следующих основных элементов:

- 1) системы введения вещества в прибор;
- 2) источника ионов, предназначенного для получения положительных ионов из анализируемых веществ;
- 3) масс-анализатора, предназначенного для разделения положительных ионов по массам (вернее, по отношению массы к заряду – m/z);
- 4) детектора и регистрирующего устройства, предназначенного для регистрации количества образующихся ионов различной массы;
- 5) системы, обеспечивающей необходимый вакуум в приборе.

Прежде всего, исследуемое вещество надо ионизировать. Наиболее распространенным методом ионизации в органической масс-спектрометрии является бомбардировка вещества электронами в газовой фазе. Система введения вещества в прибор необходима для перевода исследуемого соединения в газовую фазу и непрерывной подачи его с постоянной скоростью (так называемое мономолекулярное натекание) в источник ионов, где происходит ионизация. В источнике ионов в условиях глубокого вакуума (10^{-5} – 10^{-7} мм рт. ст.) электроны, эммитируемые раскаленным катодом, получают определенную энергию (70 эВ) за счет ускорения между заряженными пластинами. Проходя через разряженный газ, эти электроны сталкиваются с молекулами исследуемого вещества. Как только энергия электронов окажется несколько выше потенциала ионизации (9–12 эВ), становится воз-

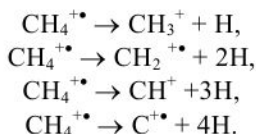
можным процесс ионизации. Потенциалом ионизации называется работа, необходимая для удаления электрона от атома (или молекулы) на бесконечное расстояние (по отношению к атому или молекуле).

Например, при этой энергии процесс взаимодействия электрона с молекулой метана можно изобразить так:

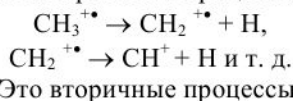


Ион $\text{CH}_4^{+\bullet}$, масса которого с точностью до одного электрона равна молекулярной массе метана, называется молекулярным ионом (M^+).

При энергии бомбардирующих электронов 30–100 эВ происходит не только ионизация, но и разрыв химических связей в бомбардируемой молекуле с образованием положительно заряженных ионов и нейтральных осколков, т.е. наряду с ионизацией в исходной молекуле начинаются процессы диссоциации и образуются так называемые осколочные ионы:



Это первичные процессы.



Совокупность всех процессов, приводящих к образованию ионов различного вида, называется диссоциативной ионизацией. Таким образом, в результате диссоциативной ионизации в источнике образуются положительные ионы с различной массой. Все они выталкиваются электрическим полем из камеры, формируются в пучок и, ускоряясь разностью потенциалов в 2–4 кВ, вылетают в масс-анализатор, в котором ионы тем или иным способом делятся на группы или пучки ионов так, что в каждой из групп содержатся только ионы одной и той же массы (точнее, с одним и тем же отношением массы к заряду). Наиболее широко используемым методом разделения по массам является применение магнитного поля, силовые линии которого перпендикулярны траектории ионов.

В этом случае радиус кривой движения иона (r) при данном ускоряющем напряжении и при напряженности магнитного поля H определяется отношением массы к заряду (m/z):

$$r^2 = 2Um / H^2z$$

Изменяя напряженность магнитного поля H при постоянном ускоряющем напряжении U , можно последовательно подавать на коллектор регистрирующего устройства ионы с той или иной массой. Таким образом осуществляется развертка спектра.

Разделенные по массам в масс-анализаторе ионы принимаются детекторами, а регистрирующие устройства тем или иным способом позволяют оценить относительное количество ионов определяемой массы.

Совокупность относительных значений количества заряженных частиц для каждого из имеющихся значений массы (точнее, m/z) представляет собой полный масс-спектр данного вещества. В зависимости от числа атомов, входящих в состав исследуемого соединения, и от строения его молекулы получают более или менее сложный масс-спектр.

Современный масс-спектрометр – это сложный прибор, включающий в себя ионно-оптическую и высоковакуумную системы, электронную аппаратуру для усиления и измерения ионных токов, питания масс-анализатора и источника ионов. В ряде случаев приборы высшего класса позволяют производить измерение массы ионов с точностью до 0,0001 единицы массы (высокое разрешение). Они снабжены ЭВМ для обработки поступающей информации, что позволяет не только увеличить скорость расчета масс-спектров и обработать большее количество данных, но и расширить аналитические возможности метода.

Высокие значения разрешающей способности не соответствуют реальным значениям молекулярной массы веществ, для которых может быть получен масс-спектр. Существенным ограничением является понижение летучести соединений с ростом молекулярной массы. Как правило, получение масс-спектров соединений с молекулярной массой более 500 затруднительно.

Масс-спектрометрия, особенно в сочетании с хроматографией, – один из наиболее информативных методов исследования структуры вещества. Для получения масс-спектра требуется ничтожно малое количество вещества – около 1 мкг.

Молекулярный ион. Максимальное значение m/z в спектре однородного вещества может иметь молекулярный ион (M^{+*}), масса которого равна молекулярной массе исследуемого вещества. Частица, первоначально образующаяся из молекулы под электронным ударом, является катион-радикалом, содержащим нечетное число электронов. Эта частица содержит или одну одноэлектронную связь или лишь один из электронов неподеленной пары при гетероатоме.

Интенсивность пика молекулярного иона тем выше, чем этот ион стабильнее. Относительная стабильность молекулярного иона связана со стабильностью соответствующей молекулы. Распад молекулярного иона осуществляется всегда значительно легче, так как он менее стабилен по сравнению с исходной молекулой. С ростом длины, и особенно разветвленности цепи углеводородного радикала, увеличивается число вероятных направлений распада молекулярного иона и соответственно уменьшается интенсивность его пика. Значения $I_{\text{отн.}}$ варьируются в широких пределах от значительной (для ароматических соединений и диенов) до исчезающе малой (для спиртов и сильно разветвленных алканов). Так, для высших алифатических спиртов пик молекулярного иона обнаружить не удается.

Показатель ненасыщенности. По молекулярной массе молекулярного иона, точнее, по брутто-формуле можно определить «показатель ненасыщенности» молекулы по водороду, т.е. число пар атомов водорода, которые должны быть удалены из формулы соответствующего предельного ациклического соединения, чтобы получить формулу данного соединения. Этот показатель является суммой числа имеющихся в молекуле двойных связей и циклов, а также удвоенного числа тройных связей.

«Азотное правило». Значение молекулярной массы молекулярного иона дает возможность определить в молекуле нечетное число атомов азота, так как в этом случае молекулярная масса соединения нечетная (например, метиламин – m/z 31). Для молекул, имеющих четное число атомов азота, а также не содержащих этого элемента, значение молекулярной массы всегда четное.

Изотопный состав. На структуру масс-спектра влияет изотопный состав элементов (табл. 2.17, 2.18). Большинство элементов неоднородны по изотопному составу. В частности, углерод состоит из атомов ^{12}C и ^{13}C в соотношении 108 : 1. Следовательно, в масс-спектрах, кроме основного пика M^+ (только ^{12}C), появляется пик $(M+1)^+$, (содержащий ^{13}C). С ростом числа C-атомов в молекуле интенсивность пика $(M+1)^+$ растет пропорционально увеличению вероятности появления атома ^{13}C . Так, если для соединения, содержащего один углеродный атом, соотношение $[M] : [M+1] = 100 : 1,12$, то для вещества, имеющего 20 углеродных атомов, оно равно $100 : (1,12 \times 20) = 100 : 22,4$. Это соотношение позволяет для простых молекул ориентировочно оценить число атомов углерода в молекуле (увеличение интенсивности пика $(M+1)^+$ примерно на единицу с ростом углеводородной цепи на каждый атом углерода). Пусть, например, иону M^+ соответствует

ион $(M+1)^+$, интенсивность которого меньше в 10 раз, тогда можно предположить, что исследуемое соединение содержит около 9–10 углеродных атомов.

Из других элементов, изотопный состав которых существенно отражается на «рисунке» масс-спектра, следует назвать хлор и бром.

Таблица 2.17

Изотопный состав некоторых элементов-органогенов

Элемент	Массовое число M и относительная распространенность, %					
	M	%	M+1	%	M+2	%
H	1	100	2	0,015	–	–
C	12	100	13	1,1	–	–
N	14	100	15	0,37	–	–
O	16	100	17	0,04	18	0,20
F	19	100	–	–	–	–
S	32	100	33	0,80	34	4,4
Cl	35	100	–	–	37	32,5
Br	79	100	–	–	81	98,0
I	127	100	–	–	–	–

Таблица 2.18

Интенсивности пиков изотопных ионов за счет изотопов углерода и водорода (интенсивность пика молекулярного иона принята за 100 %)

Число атомов углерода	Интенсивность*, %		Число атомов водорода	Интенсивность*, %	
	M+1	M+2		M+1	M+2
1	1,1	0,00	7	7,7	0,25
2	2,2	0,01	8	8,8	0,34
3	3,3	0,04	9	9,9	0,44
4	4,4	0,07	10	11,0	0,54
5	5,5	0,12	11	12,1	0,67
6	6,6	0,18	12	13,2	0,08

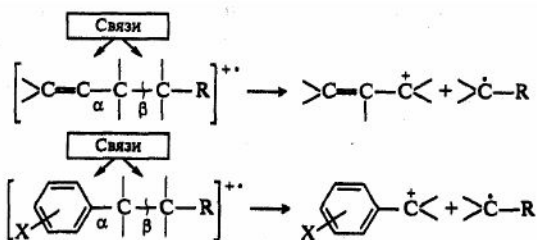
Возможности метода: определение молекулярной массы вещества, установление строения вещества по характеру образующихся фрагментов, количественный анализ смесей, включая определение микропримесей, определение степени чистоты вещества, определение изотопного состава вещества, например, количества атомов дейтерия в молекуле меченого органического соединения.

Идентификация органических соединений. Интерпретация масс-спектра заключается в отнесении основных пиков к определенным фрагментам молекулы и определении на этом основании структуры вещества. Фрагментация происходит за счет гомолитического и гетеролитического разрыва связей и включает перегруппировки, приводящие к образованию новых связей, которые отсутствуют в исходной молекуле. Вероятность фрагментации зависит от энергии соответствующей связи и возможности стабилизации осколочного иона.

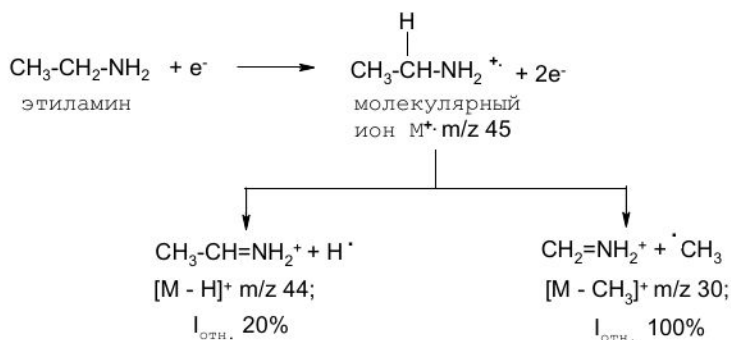
Приступая к интерпретации пиков в масс-спектре, полезно провести прогнозирование вероятных путей фрагментации молекулы на базе ряда следующих общих закономерностей.

1. В насыщенных углеводородных цепях разрыв связи происходит преимущественно у наиболее замещенных атомов углерода, т.е. в соответствии со стабильностью образующихся катионов: третичные > вторичные > первичные. Если структура углеводорода такова, что отщепиться может несколько алкильных радикалов, то максимальным будет пик, обусловленный выбросом относительно наибольшего радикала. Например, для отщепляющихся метильного, этильного и пропильного радикалов интенсивность пиков будет убывать в следующем порядке: $[M - C_3H_7]^+ > [M - C_2H_5]^+ > [M - CH_3]^+$.

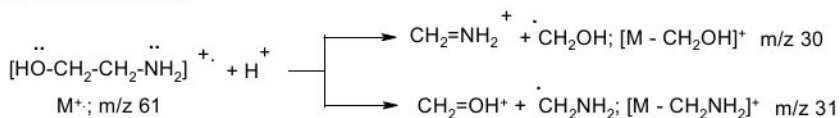
2. В ненасыщенных соединениях происходит разрыв связи, находящейся в β -положении к кратной связи, бензольному кольцу или ароматическому гетероциклу, способствующим стабилизации образующегося катиона:



3. Для соединений, содержащих гетероатом, наиболее вероятным процессом фрагментации является разрыв углерод-углеродной связи у атома углерода, связанного с гетероатомом, с образованием ониевого иона. Например, фрагментация молекулярного иона этиламина, возникающего при потере одного из электронов неподеленной пары атома азота, протекает преимущественно с отщеплением метильного радикала:

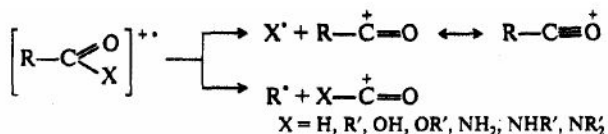


4. Относительная интенсивность фрагментных ионов обусловлена стабильностью образующихся катионов, которая определяется эффективностью делокализации положительного заряда в результирующих осколках. Так, фрагментация молекулярного иона 2-аминоэтанола приводит к образованию «аммониевого» и «оксониевого» катионов:



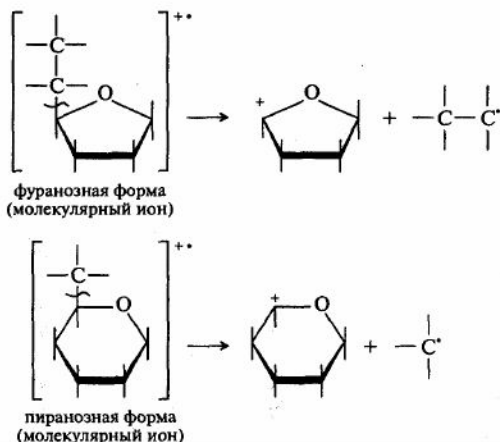
Катион $\text{CH}_2=\text{NH}_2^{\bullet+}$ более стабилен, чем катион $\text{CH}_2=\text{OH}^{\bullet+}$, потому что азот менее электроотрицателен, чем кислород. В масс-спектре 2-аминоэтанола пик с m/z 30 в 10 раз интенсивнее пика с m/z 31. Стабильность «ониевых» ионов соответствующих гетероатомов изменяется в ряду $\text{O} < \text{S} < \text{N}$.

5. Соединения, содержащие карбонильную группу (альдегиды, кетоны, кислоты, сложные эфиры, амиды), претерпевают расщепление с образованием относительно устойчивых ацильных ионов:



6. Для циклических насыщенных соединений характерно отщепление боковой цепи вследствие разрыва α -связи. Это можно использовать, например, для определения по масс-спектру размера оксидно-

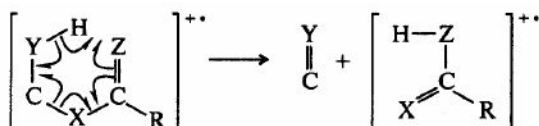
го цикла в моносахаридах, так как для фуранозных и пиранозных форм моносахаридов получаются разные пики фрагментных ионов при отщеплении боковой цепи:



В масс-спектрах многих соединений содержатся также ионы, происхождение которых нельзя объяснить только разрывом связей в молекулярном ионе. Причиной их появления служит внутримолекулярная перегруппировка в процессе фрагментации молекулярного иона. Перегруппировочные ионы усложняют масс-спектр. Для их идентификации можно руководствоваться следующими правилами:

– в результате перегруппировок выделяются небольшие термодинамически стабильные нейтральные молекулы – H_2O , CO , NH_3 , HCN , H_2S , $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ и т.п.;

– перегруппировки, как правило, протекают через шестичленное переходное состояние и зачастую сопровождаются миграцией атомов водорода (перегруппировка Мак-Лафферти).



стрелка \curvearrowright указывает перенос одного электрона

Для осуществления перегруппировки молекула должна иметь соответствующим образом расположенные гетероатом, кратную связь, отщепляемый атом водорода. Перегруппировки обычно встречаются у спиртов, простых и сложных эфиров, альдегидов, кетонов, амидов, алкилбензолов, гетероциклических соединений, виниловых эфиров алкенов.

При анализе масс-спектра важно обращать внимание на серии фрагментных ионов, отстоящих друг от друга на 14 единиц массы. Эти серии помогают установить класс соединения. Серии фрагментных ионов некоторых классов органических соединений представлены в таблице 2.19.

Таблица 2.19

Серии фрагментных ионов

Класс соединений	Ионы	Значения m/z
Алканы	$[C_nH_{2n+1}]^+$	15, 29, 43, 57, 71, 85
Алкены, циклоалканы	$[C_nH_{2n-1}]^+$	27, 41, 55, 69, 83, 97
Ароматические соединения	$[C_nH_{\leq n}]^+$	38, 39, 50-52, 63-65, 75-78
Спирты, простые эфиры	$[C_nH_{2n+1}O]^+$	31, 45, 59, 73, 87
Тиолы, сульфиды	$[C_nH_{2n+1}S]^+$	33, 47, 61, 75, 89
Амины	$[C_nH_{2n+1}N]^+$	30, 44, 58, 72, 86
Альдегиды, кетоны	$[C_nH_{2n-1}O]^+$	29, 43, 57, 71, 85
Кислоты, сложные эфиры	$[C_nH_{2n-1}O_2]^+$	45, 59, 73, 87

Рассмотрим решение типовых задач по масс-спектрометрии [2].

Задача 1. Определите элементный состав соединения, исходя из интенсивностей изотопных пиков молекулярного иона: 108 (100 %), 109 (7,85 %) и 110 (0,45 %). Рассчитайте степень ненасыщенности этого соединения.

Решение. Пик молекулярного иона дает информацию о том, что молекулярная масса соединения равна 108. Для определения элементного состава следует привлечь данные таблиц 2.17 и 2.18. На основании того, что интенсивность пика $M+2$ меньше 4 %, можно сделать вывод об отсутствии в соединении атомов хлора, брома и серы (см. табл. 2.17) и возможном наличии атомов кислорода и азота. С учетом четной молекулярной массы по «азотному правилу» можно заключить, что атомы азота в составе соединения либо отсутствуют, либо их число может быть равным 2, 4, 6. По интенсивности пика $M+1$ (7,85 %) судим о том, что число атомов углерода равно 7 (см. табл. 2.18). Вклад 7 атомов углерода в интенсивность пика $M+2$ составляет

0,25 %. Можно полагать, что еще 0,2 % интенсивности пика M+2 обусловлено элементом кислородом. Кислород вносит вклад (0,04 %) и в интенсивность пика M+1 (оставшаяся часть интенсивности, равная $7,85 - 7,7 - 0,04 = 0,11$, обусловлена вкладом атомов водорода). Суммарная атомная масса 7 атомов углерода ($12 \cdot 7$) и атома кислорода (16) равна 100. Остальная масса молекулы ($108 - 100$) приходится на атомы водорода. Таким образом, анализируемое соединение имеет состав (молекулярную формулу) C_7H_8O .

Степень ненасыщенности соединений вычисляется следующим образом:

$$n_C - \frac{n_H + n_{Hal}}{2} + \frac{n_N}{2} + 1,$$

где n_C , $n_H + n_{Hal}$, n_N – число атомов углерода, водорода и галогенов, азота соответственно.

Степень ненасыщенности данного соединения равна 4, т.е. $7 - (8/2) + 1$. Единица степени ненасыщенности соответствует одной двойной связи или циклической структуре. Можно полагать, что данное соединение содержит бензольное кольцо, так как наличие трех двойных связей и цикла соответствует степени ненасыщенности, равной 4.

Задача 2. Какой из изомеров состава C_4H_8O – бутаналь или бутанон – имеет масс-спектр, приведенный на рисунке 30?

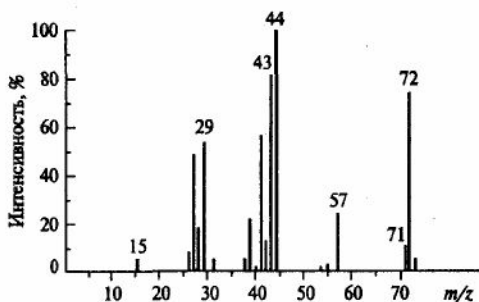
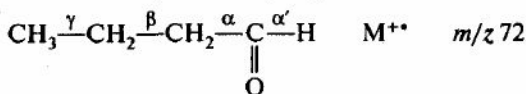


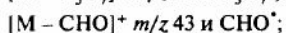
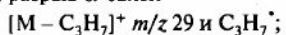
Рис. 30. Масс-спектр соединения C_4H_8O

Решение. В масс-спектре соединения C_4H_8O проявляется серия ионов с массами 29, 43, 57, 71, характерная для альдегидов и кетонов (см. табл. 2.19). Для отнесения данного спектра к альдегиду или кетону нужно представить вероятные пути фрагментации бутанала и бутанона.

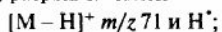
Фрагментация бутанала



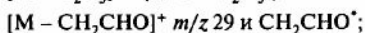
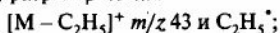
а) разрыв α -связи



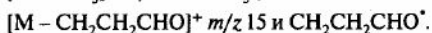
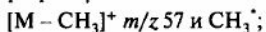
б) разрыв α' -связи



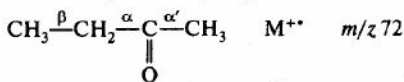
в) разрыв β -связи



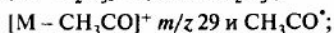
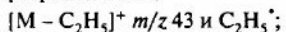
г) разрыв γ -связи



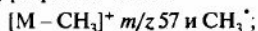
Фрагментация бутанона



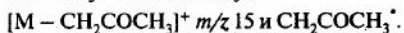
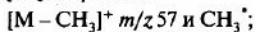
а) разрыв α -связи



б) разрыв α' -связи

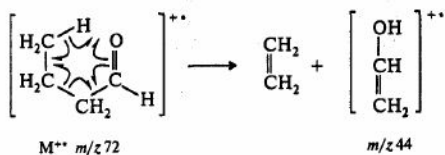


в) разрыв β -связи



Пути фрагментации бутанала и бутанона довольно близки. Отличие состоит в том, что ион $[\text{M}-\text{H}]^+$ с $m/z \ 71$ проявляется только при фрагментации бутанала. Наличие такого пика в масс-спектре, приведенном на рисунке 29, свидетельствует, что этот спектр принадлежит бутаналу. В спектре присутствуют также пики, обусловленные отщеплением алкильных радикалов $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ $m/z \ 57$; $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ $m/z \ 43$ и $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$ $m/z \ 29$.

Происхождение наиболее интенсивного пика с $m/z \ 44$ не связано с разрывом какой-либо из связей в молекуле бутанала. В альдегидах, содержащих четыре и более атома углерода, может происходить перегруппировка Мак-Лафферти, осуществляемая через шестичленное переходное состояние с миграцией δ -водородного атома и расщеплением β -связи углерод – углерод. Для бутанала она приведет к появлению иона с $m/z \ 44$ (стрелка указывает перенос одного электрона).



Для кетонов перегруппировка Мак-Лафферти возможна только в том случае, когда одна из алкильных цепей содержит три или более атома углерода. Таким образом, в результате полной расшифровки пиков можно заключить, что данный масс-спектр соответствует структуре бутанала.

Ограничения метода: сложность получения спектров веществ с большой молекулярной массой (выше 500), невозможность различать изомеры положения двойных связей, сложность обнаружения в ряде случаев пика молекулярного иона в связи с исчезающе малой его интенсивностью.

ГЛАВА 3. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

3.1. Ацилирование (реакции карбоновых кислот и их производных с нуклеофильными реагентами)

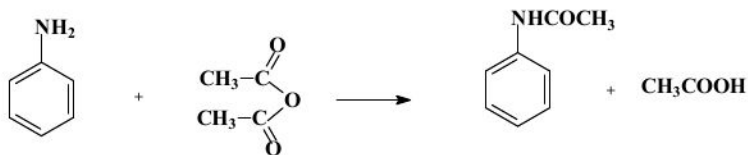
Общая характеристика реакций нуклеофильного замещения у соединений типа $R(CO)X$. Сравнение реакционной способности ацилирующих веществ. Характеристика нуклеофильных реагентов. Схема катализа ацилирующих веществ минеральными кислотами и кислотами Льюиса.

Реакция этерификации. Механизм реакции этерификации, роль кислотного катализатора. Обратимость реакции этерификации, способы смещения равновесия. Влияние строения спирта и кислоты на реакцию этерификации.

Реакции ацилирования спиртов, фенол и аминов хлорангидридами, ангидридами кислот и другими соединениями типа $R(CO)X$.

Методики синтезов

Ацетанилид



Реактивы: анилин – 4,5 мл (4,59 г), уксусный ангидрид – 5,5 мл (5,94 г).

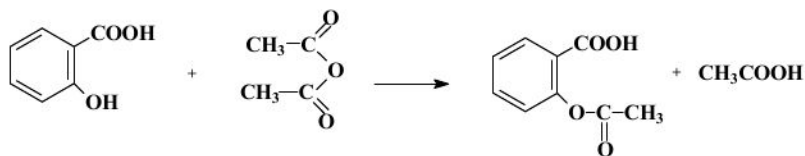
В стакан емкостью 150–200 мл наливают 10 мл воды и 4,5 мл свежеперегнанного анилина, смесь перемешивают стеклянной палочкой. Затем к реакционной смеси приливают 5,5 мл уксусного ангидрида и раствор перемешивают еще 1–2 мин. Выделяется хлопьевидный кристаллический осадок. Для полного осаждения реакционную массу охлаждают. Осадок – ацетанилид отделяют на воронке Бюхнера и перекристаллизовывают из воды. Выход – 5,5 г (80–85 %).

О с т о р о ж н о ! ! ! Уксусный ангидрид огнеопасен и является ЛВЖ класса А II, это пожароопасное соединение. Осторожно с огнем.

О с т о р о ж н о ! ! ! Уксусный ангидрид при попадании на кожу и в дыхательные пути вызывает их ожоги и поражение. Его следует смывать теплой водой.

О с т о р о ж н о ! ! ! Анилин – ядовит при вдыхании и попадании на кожу.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

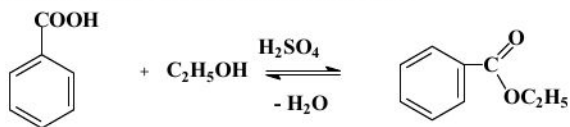


Реактивы: салициловая кислота – 3,2 г, уксусный ангидрид – 4,5 мл (4,86 г), серная кислота (пл. 1,84) – 1–2 капли, толуол – 3 мл (2,61 г).

В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещают 3,2 г салициловой кислоты, 4,5 мл уксусного ангидрида и 1–2 капли концентрированной серной кислоты. Смесь тщательно перемешивают. Затем соединяют с обратным холодильником и реакционную смесь нагревают на водяной бане при 60 °С в течение 1 ч, периодически перемешивая жидкость. После этого повышают температуру бани до 90–95 °С и выдерживают реакционную массу при этой температуре 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры продукт выливают в стакан, содержащий 10 мл холодной воды, хорошо перемешивают выделившуюся кристаллическую ацетилсалициловую кислоту, отделяют на воронке Бюхнера, промывают на фильтре небольшим количеством (3 мл) холодного толуола, высушивают на воздухе между листами фильтровальной бумаги. Выход – 4 г. $T_{пл}$ 133–136 °С (из воды).

О с т о р о ж н о ! ! ! Работу проводить в вытяжном шкафу. Концентрированная серная кислота вызывает ожоги. Пораженное место промойте водой и нейтрализуйте раствором соды.

Бензойноэтиловый эфир (этилбензоат)



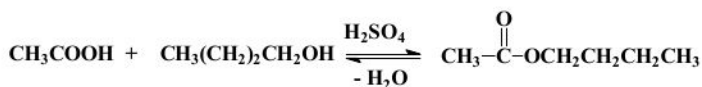
Реактивы: бензойная кислота – 5 г, этиловый спирт (96 %) – 17 мл (13,6 г), концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 2,5 мл, гидрокарбонат натрия – 5 г, диэтиловый эфир – 45 мл, магний сернокислый безводный – 10 г.

В круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную обратным воздушным холодильником, помещают 5 г бензойной кислоты, 17 мл этилового спирта и 2,5 мл концентрированной серной кислоты; смесь нагревают 3 ч на кипящей водяной бане, после чего избыток спирта отгоняют, остаток выливают в 50 мл воды и нейтрализуют гидрокарбонатом натрия. Выделившееся масло извлекают эфиром (3 × 15 мл), эфирный экстракт сушат безводным сульфатом магния или натрия. Эфир отгоняют, остаток перегоняют. Получают бензойноэтиловый эфир. Выход – 5 г. $T_{\text{кип}}$ 212,9 °С при 760 мм рт. ст., n_D^{20} 1,5068.

О с т о р о ж н о !!! Диэтиловый эфир является ЛВЖ. Экстракцию эфиром проводить в вытяжном шкафу при отсутствии по соседству огня или нагретой электроплитки. Отгонку эфира проводите в отсутствие огня с помощью водяной бани, подогретой на стороне до 75–80 °С.

О с т о р о ж н о !!! Эфир токсичен! Вдыхание его паров вредно действует на центральную нервную систему. Работайте с эфиром только в вытяжном шкафу.

Бутилацетат

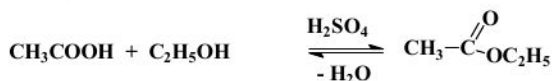


Реактивы: уксусная кислота (ледяная) – 5 мл (5,25 г), *n*-бутиловый спирт – 8 мл (6,45 г), концентрированная серная кислота (пл. 1,84), карбонат натрия, хлорид кальция безводный.

В круглодонной колбе емкостью 50 мл смешивают 5 мл ледяной уксусной кислоты, 8 мл *n*-бутилового спирта и 2 капли концентрированной серной кислоты (пл. 1,84). Колбу соединяют с насадкой Дина – Старка и обратным холодильником. Реакционную смесь нагревают до кипения на песчаной бане (или колбонагревателе) и кипятят примерно 1 ч. Выделяющаяся при реакции вода отгоняется вместе с бутиловым спиртом, с которым она образует азеотропную смесь, попадает в ловушку. В ловушке происходит разделение азеотропной смеси на два слоя. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь переливают в делительную воронку и промывают водой, затем 10%-ным раствором карбоната натрия (до нейтральной реакции по лакмусу) и снова водой. Эфирный слой, содержащий бутилацетат, сливают в сухую коническую колбу, сушат прокаленным хлоридом кальция, фильтруют в перегонную колбу Вюрца и перегоняют, собирая фракцию, кипящую в интервале 123–126 °С. Выход – 6,75 г. $T_{\text{кип}}$ 124–126 °С при 760 мм рт. ст., n_D^{20} 1,3941.

О с т о р о ж н о ! ! ! Уксусная кислота огнеопасна и является легковоспламеняющейся жидкостью. Работайте с нею при отсутствии огня.

Этилацетат



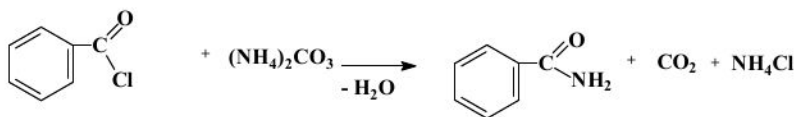
Реактивы: уксусная кислота (ледяная) – 10 мл (10,5 г), этиловый спирт – 11,5 мл (9 г), концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 2,5 мл, карбонат натрия, безводный хлорид кальция, насыщенный раствор хлорида кальция.

В колбу Вюрца, снабженную капельной воронкой и соединенную с нисходящим водяным холодильником, помещают 3 мл этилового спирта и 2,5 мл концентрированной серной кислоты. Содержимое нагревают на масляной бане до 140 °С (термометр в бане) и после достижения этой температуры из капельной воронки начинают медленно прибавлять по каплям смесь 20 мл ледяной уксусной кислоты и 20 мл этилового спирта с такой же скоростью, с какой отгоняется образующийся этилацетат.

После окончания отгонки этилацетата его переносят в делительную воронку и промывают насыщенным раствором карбоната натрия

для удаления непрореагировавшей уксусной кислоты, контролируя индикаторной бумагой. Эфирный слой отделяют и встряхивают его с насыщенным раствором хлорида кальция для удаления непрореагировавшего спирта. После разделения слоев в делительной воронке эфирный слой отделяют, сушат безводным хлоридом кальция и перегоняют из колбы Вюрца на водяной бане, собирая фракцию, кипящую при 75–79 °С. Выход – 10 г. $T_{\text{кип}}$ 77,15 °С, n_D^{20} 1,3724.

Бензамид

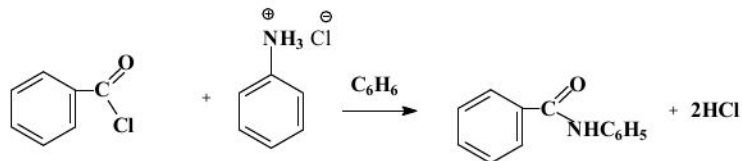


Реактивы: карбонат аммония – 9,6 г, бензоилхлорид – 5 г.

В фарфоровой чашке смешивают 9,6 г измельченного карбоната аммония с 5 г хлористого бензоила, тщательно перемешивают стеклянной палочкой и нагревают на водяной бане под тягой при перемешивании в течение 30 мин. Реакционная масса становится сухой. К ней приливают немного воды (5–1 мл) и нагревают на кипящей водяной бане. При этом следы хлористого бензоила удаляются с парами воды. После охлаждения выпавший бензамид отфильтровывают на воронке Бюхнера и кристаллизуют из воды. Выход – 3 г.

О с т о р о ж н о !!! Бензоилхлорид – сильный лакриматор, раздражает слизистые оболочки. Работать аккуратно, не выливать в раковину. Прежде чем мыть цилиндр, с помощью которого отмеряли бензоилхлорид, нейтрализуйте его остатки аммиаком.

Бензанилид



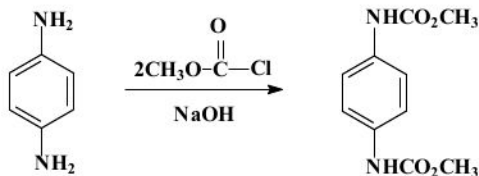
Реактивы: гидрохлорид анилина – 3 г, бензоилхлорид – 3 г, бензол – 20 мл, спирт этиловый.

В круглодонной колбе с обратным холодильником в течение 3 ч кипятят смесь 3 г гидрохлорида анилина, 3 г бензоилхлорида и 15 мл бензола. По истечении этого времени, выпавший амид промывают 5 мл бензола водой и перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход количественный. $T_{\text{пл}}$ бензанилида 162 °С.

О с т о р о ж н о ! ! ! Бензоилхлорид – сильный лакриматор, раздражает слизистые оболочки. Работать аккуратно, не выливать в раковину. Прежде чем мыть цилиндр, с помощью которого отмеряли бензоилхлорид, нейтрализуйте остатки его аммиаком.

О с т о р о ж н о ! ! ! Анилин ядовит при вдыхании и попадании на кожу.

n-Ди(метоксикарбоксамидо)бензол [36]

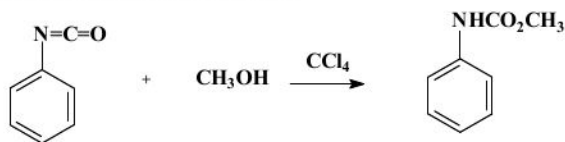


Реактивы: *n*-фенилендиамин – 5,4 г, метиловый эфир хлоругольной кислоты – 8 мл, 2 н раствор гидроксида калия – 50 мл, 4 н раствор гидроксида калия – 25 мл, концентрированная соляная кислота (пл. 1,19), индикатор Конго.

К охлажденной льдом суспензии 5,4 г *n*-фенилендиамина в 50 мл 2 н раствора гидроксида калия при перемешивании добавляют по каплям одновременно из двух воронок 8 мл метилхлорформиата и 25 мл 4 н раствора гидроксида калия. Смесь перемешивают еще 40 мин., осторожно подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислотной реакции по Конго. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат на воздухе и кристаллизуют из ледяной уксусной кислоты. Получают 11 г (97 %) *n*-ди(метоксикарбоксамидо)бензола. $T_{\text{пл}}$ 210 °С. R_f 0,41 (силуфол, этанол – петролейный эфир, 1:1).

О с т о р о ж н о ! ! ! Метилхлорформиат – сильный лакриматор, очень ядовит, его получают в промышленности фосгенированием метанола. Работать только при хорошо действующей вентиляции в вытяжном шкафу!

Метил-N-фенилкарбамат [39]



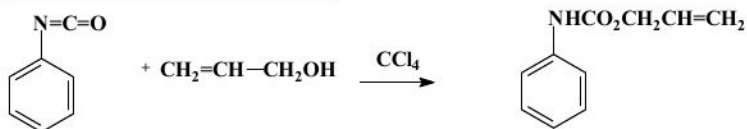
Реактивы: свежеперегнанный фенилизоцианат – 10,9 мл (11,9 г), метиловый спирт – 4,8 мл (3,8 г), четыреххлористый углерод – 25 мл.

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, нагревают 30 мин. смесь 10,8 мл фенилизоцианата, 4,8 мл метанола в 25 мл безводного четыреххлористого углерода. Растворитель удаляют. К остатку добавляют гексан до начала кристаллизации. Перекристаллизацией из гексана получают метил-N-фенилкарбамат с почти количественным выходом. $T_{\text{пл}} 46^\circ\text{C}$.

О с т о р о ж н о ! ! ! Фенилизоцианат – лакриматор, ядовит, чувствителен к влаге воздуха. Работать с фенилизоцианатом только в вытяжном шкафу!

О с т о р о ж н о ! ! ! Метанол – яд!

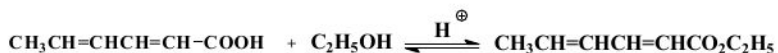
Аллил-N-фенилкарбамат [9]



Реактивы: фенилизоцианат свежеперегнанный (10,9 мл), аллиловый спирт свежеперегнанный (8 мл), четыреххлористый углерод безводный – 25 мл.

Получают по приведенной выше методике. $T_{\text{пл}} 70^\circ\text{C}$ (из гексана).

Этиловый эфир сорбиновой кислоты [4]

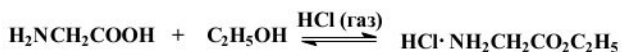


Реактивы: сорбиновая кислота (22,4 г), этанол (96 %) – 20 мл, *n*-толуолсульфокислота (1 г), хлороформ (20 мл), гидрокарбонат натрия.

Смешивают 22,4 г (0,2 моль) сорбиновой кислоты, 20 мл хлороформа или четыреххлористого углерода, 1 г *n*-толуолсульфокислоты и 20 мл (0,35 моль) этилового спирта. Смесь кипятят с обратным холодильником и насадкой Дина – Старка до полного прекращения отделения воды. По окончании реакции смесь охлаждают, отмывают водой кислоту, промывают водным раствором гидрокарбоната натрия, еще раз водой. Растворитель отгоняют. Остаток перегоняют. $T_{\text{кип.}}$ 155,5 °С; 85/20 мм рт. ст., n_D^{20} 1,4951.

О с т о р о ж н о !!! Хлороформ – канцерогенное вещество. Работать аккуратно в вытяжном шкафу.

Хлоргидрат этилового эфира аминокусусной кислоты [19]



Реактивы: аминокусусная кислота (глицин) – 7,5 г, абсолютный этиловый спирт – 200 мл, хлорид натрия – 50 г, серная кислота (разбавленная, 1 : 1) – 50 мл, концентрированная серная кислота.

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 1 л, снабженную шариковым обратным холодильником и трубкой для подвода сухого газообразного хлороводорода, помещают 7,5 г глицина и 200 мл абсолютного этилового спирта. Смесь нагревают на водяной бане до полного растворения глицина. Затем пропускают в раствор сильный ток сухого хлороводорода, получаемого взаимодействием 50 г хлорида натрия и 50 мл разбавленной серной кислоты. Хлороводород предварительно осушают с помощью склянок Тищенко с концентрированной серной кислотой. Пропускание хлороводорода проводят до тех пор, пока поглощение его спиртовым раствором не прекратится (3–5 ч). После этого реакционную смесь нагревают еще в течение 1–1,5 ч, затем горячий раствор выливают в стакан и оставляют стоять при комнатной температуре 12 ч. Когда кристаллизация закончится, хлористоводородную соль этилового эфира аминокусусной кислоты отфильтровывают на воронке Бюхнера и промывают 15 мл абсолютного этилового спирта. Продукт высушивают в фарфоровой чашке при нагревании на водяной бане. Выход – 80 %. $T_{\text{пл}}$ 144 °С.

О с т о р о ж н о !!! Работу с хлороводородом проводите в вытяжном шкафу.

Контрольные вопросы и задания

1. Расположите следующие соединения в порядке увеличения скорости реакции этерификации: метанол, этанол, *n*-пропанол, *трет*-бутанол, изопропанол, фенол.

2. Расположите следующие кислоты в порядке увеличения скорости реакции этерификации: уксусная, муравьиная, пропановая, 2,2-диметилпропановая, 2-метилуксусная, бензойная.

3. Чем объяснить, что константы диссоциации кислот падают в ряду: *m*-хлорбензойная > *n*-хлорбензойная > бензойная кислота?

4. Расположите следующие кислоты в порядке возрастания скорости реакции этерификации метанолом: *n*-нитробензойная, бензойная, *o*-нитробензойная, *m*-хлорбензойная.

3.2. Галогенирование

Галогенирование в алифатическом ряду. Типы реакций нуклеофильного замещения. Механизмы S_N1, S_N2. Стереохимия S_N. Факторы, влияющие на механизм и скорость нуклеофильного замещения (строение субстрата, природа замещаемых групп, нуклеофильная активность реагентов, влияние растворителей). Соотношение основности и нуклеофильности. Амбидентные нуклеофилы. Правило Корнблюма. Принцип жестких-мягких кислот-оснований в реакциях S_N. Побочные реакции элиминирования E1 и E2.

Электрофильный механизм реакций галогенирования в ароматическое ядро. Методы активирования галогена. Условия введение галогена в ароматическое ядро и в боковую цепь. Различия в свойствах галогенпроизводных, содержащих галоген в ароматическом ядре и боковой цепи. Галогенирование производных бензола (толуола, фенола, анилина, нитробензола и нафталина). Правила ориентации (влияние заместителей в ядре на реакционную способность ароматических соединений в реакциях галогенирования и на место вступления второго заместителя).

Методики синтезов

Этилбромид



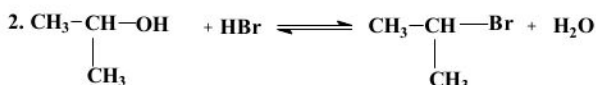
Реактивы: бромид калия – 12 г (или бромид натрия – 10 г), спирт этиловый (95 %) – 7 мл, концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 15 мл.

В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещают раствор 7 мл этилового спирта в 6 мл воды, затем при постоянном перемешивании и охлаждении постепенно приливают 15 мл концентрированной серной кислоты (пл. 1,84), после чего реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и к ней при перемешивании добавляют 12 г тонкорастертого бромида калия (или 10 г бромида натрия). Колбу присоединяют к нисходящему холодильнику. Реакционную смесь нагревают на песчаной бане (осторожно!), пока в приемник с водой не перестанут переходить маслянистые капли, опускающиеся на дно. Бромистый этил отделяют от воды с помощью делительной воронки, сушат хлоридом кальция и перегоняют из колбы Вюрца, собирая в сухой приемник, помещенный в холодную воду. Выход – 8,5 г. $T_{\text{кип.}}$ 38–39 °С при 760 мм рт. ст.

О с т о р о ж н о ! ! ! Концентрированная серная кислота вызывает ожоги кожи. Пораженное место промойте большим количеством воды и нейтрализуйте водным раствором гидрокарбоната натрия.

О с т о р о ж н о ! ! ! Алкилгалогениды при вдыхании их паров ядовиты.

2-Бромпропан [26]



Реактивы: бромид калия – 7,5 г, изопропиловый спирт – 7,5 мл, концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 9,9 мл, хлорид кальция.

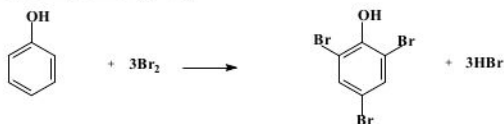
В круглодонную колбу емкостью 150 мл, соединенную с дефлегматором (рис. 4), наливают 7,5 мл изопропилового спирта, 5 мл воды и при перемешивании и охлаждении колбы водой постепенно прибавляют 9,9 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь охлаждают и к ней при перемешивании прибавляют 7,5 г тон-

корастертого бромида калия. Колбу присоединяют к нисходящему холодильнику. В приемник наливают до половины холодной воды так, чтобы конец алонжа был опущен в воду. Смесь нагревают на песчаной бане до тех пор, пока в приемник не перестанут капать маслянистые капли, опускающиеся на дно. Бромистый изопропил отделяют с помощью делительной воронки от воды и сушат хлоридом кальция, после чего переносят в колбу Вюрца и перегоняют на водяной бане. Продукт собирают в сухой приемник, помещенный в холодную воду. Выход – 6 г. $T_{\text{кип.}}$ 59–60 °С при 760 мм рт. ст., n_D^{20} 1,4251.

О с т о р о ж н о ! ! ! Концентрированная серная кислота вызывает обезвоживание и ожог кожи. Пораженное место промойте водой и нейтрализуйте раствором соды.

О с т о р о ж н о ! ! ! Алкилгалогениды при вдыхании их паров ядовиты.

2,4,6-Трибромфенол [18]



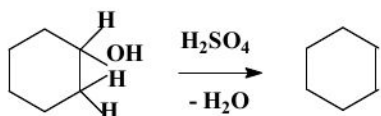
Реактивы: фенол – 2,5 г, бром – 4,3 мл, этиловый спирт (50 %).

В стакане растворяют 2,5 г фенола в 150 мл воды и к раствору при размешивании стеклянной палочкой приливают из капельной воронки насыщенный раствор 4,3 мл брома в воде до тех пор, пока жидкость в стакане не примет желтую не исчезающую окраску. Выпавший белый хлопьевидный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50%-ного водного раствора этилового спирта. Выход – 8,6 г (96 %). $T_{\text{пл}}$ 95–96 °С.

О с т о р о ж н о ! ! ! Фенол ядовит. Работать аккуратно. Бром раздражает дыхательные пути. При сильных отравлениях возможен отек легких. Работать в вытяжном шкафу!

О с т о р о ж н о ! ! ! Бром при попадании на кожу вызывает сильные ожоги. В этом случае необходимо немедленно промыть пораженное место спиртом и смазать 1–2%-ным спиртовым раствором метиленового синего или гиацинвиолета.

Циклогексен [45]



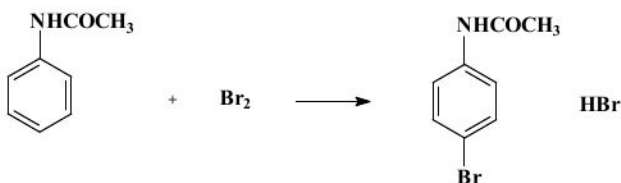
Реактивы: циклогексанол – 40 г, концентрированная серная кислота – 3,92 г, хлорид натрия, безводный хлорид кальция.

Смесь 40 г циклогексанола и 3,92 г концентрированной серной кислоты помещают в круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную нисходящим холодильником, и нагревают на масляной бане при температуре 155–160 °С. Через 2 ч нагревание прекращают. К дистиляту прибавляют хлористый натрий до образования насыщенного раствора. После этого циклогексен отделяют в делительной воронке, сушат безводным хлоридом кальция и перегоняют. Выход – около 70 % от теории. $T_{\text{кип}}$ 84 °С.

О с т о р о ж н о !!! Концентрированная серная кислота вызывает обезвоживание и ожог кожи. Пораженное место промойте водой и нейтрализуйте раствором соды.

О с т о р о ж н о !!! Циклогексен обладает неприятным запахом. Работать в вытяжном шкафу.

n-Бромацетанилид [18]



Реактивы: ацетанилид – 2,5 г, бром – 4,1 г (1,3 мл), этиловый спирт.

В круглодонную колбу наливают 250 мл воды и всыпают 2,5 г измельченного ацетанилида. Колбу закрывают пробкой с двумя отверстиями, через которые вставляют две стеклянные изогнутые под прямым углом трубки. Первая трубка, короткая, соединяется с водо-

струйным насосом, вторая, длинная, доходящая до дна колбы, соединяется со склянкой Вульфа, в которую заливают 4,1 г брома и небольшое количество воды, чтобы бром был покрыт слоем воды.

Собрав прибор, включают насос и пропускают струю с такой скоростью, чтобы ацетанилид в колбе энергично перемешивался. При этом необходимо следить за тем, чтобы пары брома не попадали в насос. Кристаллический ацетанилид постепенно превращается в аморфный хлопьевидный *n*-бромацетанилид, и содержимое колбы окрашивается в желтовато-оранжевый цвет, который должен сохраняться при взбалтывании колбы в течение нескольких минут. Осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают водой и влажный перекристаллизовывают из спирта. Выход – 3 г (75 %). $T_{пл}$ 167–168 °С.

О с т о р о ж н о ! ! ! Работу проводить в вытяжном шкафу.

Контрольные вопросы и задания

1. В каком порядке изменяется подвижность брома в следующих соединениях: 5-бром-2-метилпентан, 3-бром-2-метилпентен-2, 4-бром-2-метилбутен-2?

2. Сравните реакционную способность в реакциях нуклеофильного замещения циклогексилхлорметана и хлористого бензила при различных условиях.

3. Расположите все изомерные хлорбутаны в порядке увеличения их реакционной способности в реакциях S_N2 .

4. Назовите методы синтеза иодистых алкилов.

5. Назовите наиболее общий способ получения фторалканов.

6. Как отличаются по основности метоксид и *трет*-бутоксид калия? В какой среде эти соединения будут проявлять максимальную основность – в соответствующем спирте, диметилсульфоксиде или гексаметилфосфотриамиде?

7. Известно, что сила галоидзамещенных уксусных кислот XCH_2COOH увеличивается в ряду $X=J < Br < Cl < F$, а для *n*-галоидбензойных кислот $XС_6H_4COOH$ наблюдается обратный порядок изменения кислотности. Объясните эти факты.

8. Дифенилбромметан, 2-бром-2-фенилпропан, 2-бром-2-метилпропан и трифенилбромметан нагревают в водной муравьиной кислоте. Расположите указанные бромиды в порядке увеличения скорости замещения галоида. Какие соединения при этом образуются?

9. Расположите приведенные ниже растворители в порядке увеличения их способности сольватировать карбокатионы: гексан, диметилсульфоксид, хлороформ, ацетон, диэтиловый эфир.

10. В каких условиях следует проводить гидролиз бромистого этила и 2-бром-2-метилпропана, чтобы получить спирты с наибольшим выходом?

11. Чем можно объяснить, что в сопоставимых условиях бутилбромид реагирует с C_4H_9SNa в 1830 раз быстрее, чем с C_4H_9ONa , и выход дибутилтиоэфира выше, чем дибутилового эфира?

12. Какой олефин образуется при действии алкоголята натрия на 4-бром-2,2,4-триметилпентан? Объясните причину.

13. Предложите оптимальные условия для превращения изопропилбромида: а) в 2-нитропропан; б) в изопропилнитрит.

14. При нагревании с серной кислотой неопентиловый спирт образует непредельный углеводород, который в результате озонирования превращается в ацетон и ацетальдегид. Предложите структуру этого углеводорода и приведите схему его образования.

15. При обработке оптически активного *эритро*-3-бромбутанола-2 концентрированной бромистоводородной кислотой образуется *мезо*-2,3-дибромбутан. В тех же условиях оптически активный *трео*-3-бромбутанол-2 превращается в *d,l*-2,3-дибромбутан. Объясните эти факты.

16. Укажите предпочтительный механизм, по которому протекают реакции между нижеследующими соединениями (в растворе):

- 1-бром-3-метилпентан и ацетат натрия;
- хлорбензол и водный раствор гидроксида натрия;
- 1-хлор-1-фенилпропан и этиламин;
- n*-бутилбромид и этоксид натрия;
- 2-бром-2-метилпентан и этинид натрия;
- n*-бутилбромид и этилмагнийбромид.

3.3. Нитрование. Нитрозирование

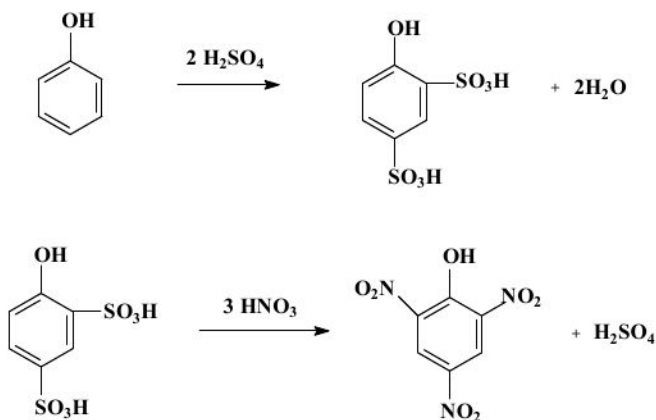
Нитрующие агенты. Роль протонных кислот и растворителей в образовании катиона нитрония. Механизм реакции электрофильного замещения S_E2 в ароматических соединениях. Электронная конфигурация катиона нитрония. Доказательства образования π - и σ -комплексов при реакциях электрофильного замещения. Строение σ -комплекса. Ипсо-замещение, ипсо- σ -комплекс и его свойства. Нитрование бензола (условия введения одной, двух и трех нитрогрупп), нафталина. Особенности нитрования фенолов, анилина. Правила ориентации (влияние заместителей на реакционную способность

ароматических соединений в реакциях нитрования и место вступления второго заместителя). Практическое применение нитросоединений.

Нитрозирующие агенты. Особенности нитрования активированных и неактивированных ароматических соединений.

Методики синтезов

Пикриновая кислота



Реактивы: фенол 12,5 г, концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 34 мл, концентрированная азотная кислота (пл. 1,4) – 35 мл.

В фарфоровой чашке смешивают 12,5 г фенола с 34 мл концентрированной серной кислоты и смесь нагревают на водяной бане 40 мин. При постепенном размешивании раствор выливают в плоскодонную колбу на 0,5 л с 50 мл холодной воды, охлаждают колбу до 15 °С ледяной водой, затем, продолжая хорошо перемешивать, прибавляют постепенно из капельной воронки 25 мл концентрированной азотной кислоты (пл. 1,4), причем реакционная смесь окрашивается в темно-красный цвет, а температура ее поднимается, и выделяются красные пары оксидов азота. Затем помещают колбу на водяную баню и, прибавляя остальные 10 мл азотной кислоты из капельной воронки, нагревают реакционную смесь в течение 2 ч (температура 60 °С). После охлаждения выделяется пикриновая кислота в виде желтой кристаллической массы. Прибавив к ней воды и размешав, отде-

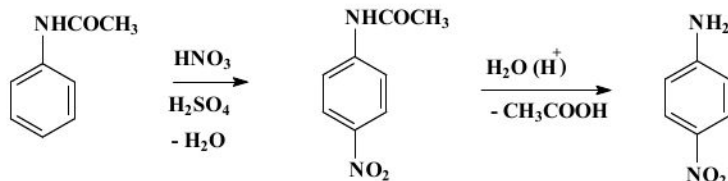
ляют кристаллы на воронке Бюхнера и промывают несколько раз холодной водой, чтобы освободиться от маточного раствора. Пикриновую кислоту перекристаллизовывают из 50%-ного этилового спирта. $T_{пл}$ 122 °С. Выход – 14 г.

Чистая пикриновая кислота образует почти бесцветные призматические кристаллы, горькие на вкус и плавящиеся при 122,5 °С. Пикриновая кислота – взрывчатое вещество. С особенной легкостью взрываются пикраты металлов. Пикриновую кислоту следует хранить в баночке с корковой пробкой. С ароматическими углеводородами, аминами, азотсодержащими гетероциклами образует пикраты с характерными температурами плавления.

О с т о р о ж н о !!! Работу разрешается проводить только в вытяжном шкафу из-за бурного выделения оксидов азота.

О с т о р о ж н о !!! Оксиды азота даже в малых количествах опасны для здоровья. Они вызывают раздражение дыхательных путей и глаз, а также тошноту и головную боль.

n-Нитроацетанилид и *n*-нитроанилин [37]



Реактивы: ацетанилид – 5 г, концентрированная азотная кислота (пл. 1,4) – 2,4 мл, концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 14 мл, серная кислота (25%-ный раствор) – 26 мл, гидроксид натрия (10%-ный раствор).

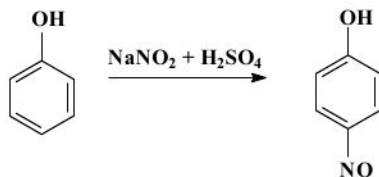
В колбе, снабженной мешалкой и термометром, растворяют 5 г ацетанилида в 10 мл концентрированной серной кислоты при температуре не выше 40 °С. Затем в охлажденный до 5 °С реакционный раствор при постоянном перемешивании приливают смесь 4 мл концентрированной серной и 2,4 мл концентрированной азотной кислоты, наблюдая за температурой, которая не должна быть выше 15 °С. Реакционную смесь выдерживают при этой температуре 45 мин. и

выливают в 250 мл охлажденной льдом воды. Выпавший осадок *n*-нитроацетанилида отфильтровывают и промывают водой, сушат на воздухе. $T_{пл}$ 206–207 °С.

n-Нитроацетанилид помещают в колбу с обратным холодильником и кипятят с 26 мл 25%-ной серной кислоты до полного растворения. Горячий раствор фильтруют и подщелачивают 10%-ным раствором едкого натра. После охлаждения выпавшие кристаллы *n*-нитроанилина отфильтровывают, промывают холодной водой и перекристаллизовывают из воды. Выход – 4 г (78 %). $T_{пл}$ 147–147,5 °С.

О с т о р о ж н о !!! Соблюдайте меры безопасности при работе с концентрированными кислотами.

n-Нитрозофенол [18]



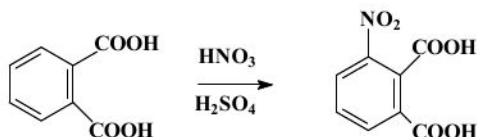
Реактивы: фенол – 2,5 г, нитрит натрия – 2,3 г, концентрированная серная кислота – 1 мл.

В фарфоровый стакан емкостью 100 мл, снабженный мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 22,5 мл воды, растворяют в ней 2,3 г нитрита натрия и прибавляют 2,5 г фенола, расплавленного в 7,5 мл воды. В полученную смесь вводят 30 г измельченного льда и из капельной воронки в течение 1 ч по каплям прибавляют холодный раствор серной кислоты, полученный отделенно смешением 1 мл концентрированной серной кислоты с 3,5 мл воды. Прибавление ведут при энергичном перемешивании и наружном охлаждении реакционной массы льдом и солью, чтобы температура во время реакции была 0 °С. Содержимое перемешивают при этой температуре 2 ч. Нитрозофенол отфильтровывают, промывают холодной водой до нейтральной среды. $T_{пл}$ 133 °С.

О с т о р о ж н о !!! Оксиды азота даже в малых количествах опасны для здоровья. Они вызывают раздражение дыхательных путей и глаз, а также тошноту и головную боль.

О с т о р о ж н о ! ! ! Концентрированная серная кислота вызывает обезвоживание и ожог кожи. Пораженное место промойте водой и нейтрализуйте раствором соды.

3-Нитрофталевая кислота [1]



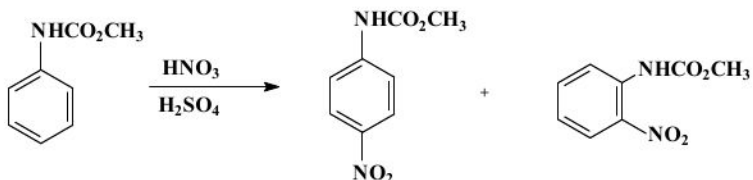
Реактивы: фталевая кислота – 10 г, концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 8,1 мл, концентрированная азотная кислота (пл. 1,4) – 10,1 мл.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещают 10 г фталевой кислоты, смесь 8,1 мл концентрированной серной кислоты и 10,1 мл концентрированной азотной кислоты. Реакционную смесь нагревают 2 ч на кипящей водяной бане; при этом наблюдается энергичное выделение оксидов азота. К концу реакции 3-нитрофталевая кислота начинает выпадать в виде блестящих призм. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 48 мл воды. Раствор охлаждают в бане со льдом и выпавшую через некоторое время (примерно через 1 ч) 3-нитрофталевою кислоту трижды перекристаллизовывают из минимального количества воды, каждый раз охлаждая раствор в бане со льдом. Такой прием позволяет полностью освободиться от примеси 4-нитрофталевою кислоты. Получают 5 г 3-нитрофталевою кислоты (40 % от теории). $T_{\text{пл}}$ 222 °С.

О с т о р о ж н о ! ! ! Оксиды азота даже в малых количествах опасны для здоровья. Они вызывают раздражение дыхательных путей и глаз, а также тошноту и головную боль. Работу выполняйте только в вытяжном шкафу.

О с т о р о ж н о ! ! ! Концентрированная серная кислота вызывает обезвоживание и ожог кожи. Пораженное место промойте водой и нейтрализуйте раствором соды.

Метил-N-(*n*-нитрофенил)карбамат и метил-N-(*o*-нитрофенил)карбамат [11]



Реактивы: метил-N-фенилкарбамат – 3 г, концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 7 мл, концентрированная азотная кислота (пл. 1,4) – 1,6 мл.

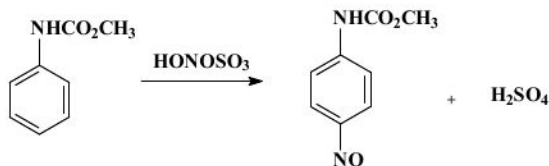
Тонкоизмельченный метил-N-фенилкарбамат 3 г помещают в стакан с 6 мл концентрированной серной кислоты и перемешивают, пока не получится прозрачный раствор; температуру реакционной смеси при этом поддерживают не более 25 °С. Полученный раствор охлаждают смесью льда и соли и постепенно в течение 1 ч, при перемешивании прибавляют по каплям нитрующую смесь, состоящую из 1,6 мл концентрированной азотной кислоты и 1 мл концентрированной серной кислоты, поддерживая температуру реакционной смеси не более 1 °С. После введения всей нитрующей смеси перемешивание продолжают еще 30 мин. и затем реакционную смесь оставляют стоять на холоде в течение 3 ч. Затем раствор выливают в смесь 25 мл воды и 25 г толченого льда. Кристаллический продукт отделяют фильтрованием, промывают на фильтре водой до нейтральной реакции. Полученную смесь двух изомеров сушат на воздухе.

Метил-N-(*o*-нитрофенил)карбамат извлекают кипячением продукта реакции с петролейным эфиром и очищают кристаллизацией из гексана. Выход – 20 % от теории. $T_{\text{пл}}$ 52–53 °С.

Метил-N-(*n*-нитрофенил)карбамат получают кристаллизацией остатка из четыреххлористого углерода. Выход – 80 %. $T_{\text{пл}}$ 179 °С.

О с т о р о ж н о !!! Соблюдайте меры безопасности при работе с концентрированными кислотами.

Метил-N-(*n*-нитрозофенил)карбамат [15]



Реактивы: метил-N-фенилкарбамат – 1,5 г, ледяная уксусная кислота – 20 мл, концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 10 мл, нитрит натрия – 2 г.

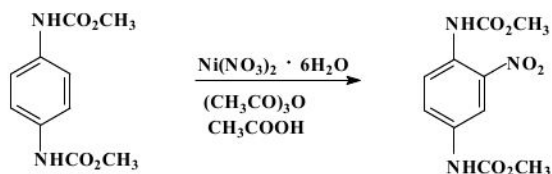
1,5 г метил-N-фенилкарбамата растворяют в 20 мл ледяной уксусной кислоты и добавляют небольшими порциями при температуре ниже 20 °С к нитрозилсерной кислоте. Последнюю получают внесением порциями, не допуская выделения оксидов азота, 2 г нитрита натрия в 10 мл концентрированной серной кислоты, нагреванием смеси до 70 °С и охлаждением во льду. Реакционную массу, полученную после добавления раствора карбамата к нитрозилсерной кислоте, выдерживают при 0 °С в течение 0,5 ч и выливают на толченый лед. Выделившийся метил-N-(*n*-нитрозофенил)карбамат отфильтровывают на воронке Бюхнера, тщательно промывают водой до нейтральной реакции, сушат на воздухе и очищают хроматографированием эфирного раствора на колонке с оксидом алюминия. Получают 1,57 г (65 %) соединения в виде кристаллов светло-зеленого цвета. $T_{\text{пл}}$ 144 °С.

По аналогичной методике с использованием 2,27 г бензил-N-фенилкарбамата получают бензил-N-(*n*-нитрозофенил)карбамат с выходом 73 %. $T_{\text{пл}}$ 155° С.

О с т о р о ж н о ! ! ! Оксиды азота даже в малых количествах опасны для здоровья. Они вызывают раздражение дыхательных путей и глаз, а также тошноту и головную боль. Работу выполняйте только в вытяжном шкафу.

О с т о р о ж н о ! ! ! Концентрированная серная кислота вызывает обезвоживание и ожог кожи. Пораженное место промойте водой и нейтрализуйте раствором соды.

2-Нитро-1,4-ди(метоксикарбоксамидо)бензол [11]

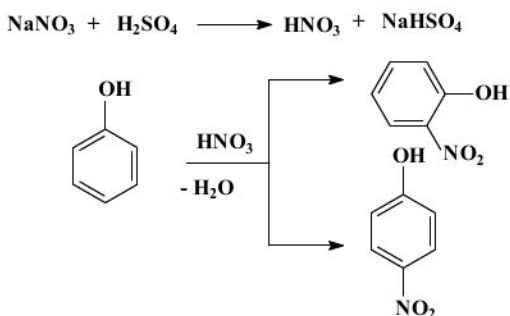


Реактивы: *p*-ди(метоксикарбоксамидо)бензол – 2,24 г, ледяная уксусная кислота – 30 мл, уксусный ангидрид – 10 мл, никель азотно-кислый гексагидрат – 3,3 г.

К суспензии 2,24 г *p*-ди(метоксикарбоксамидо)бензола в 30 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 10 мл уксусного ангидрида и 3,3 г гексагидрата никеля азотнокислого. Реакционную смесь выдерживают при 60 °С в течение 1 ч, затем выливают в ледяную воду. Осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера, сушат на воздухе и кристаллизуют из ледяной уксусной кислоты. Получают 2,3 г (87 %) кристаллов в виде золотисто-желтых игл. $T_{\text{пл}}$ 156 °С.

О с т о р о ж н о !!! Ледяная уксусная кислота вызывает ожоги. Работу выполнять в вытяжном шкафу.

o- и *p*-Нитрофенолы [18]



Реактивы: фенол – 25 г, нитрат натрия – 40 г, концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 27 мл, гидроксид натрия (10%-ный раствор), соляная кислота (10%-ный, 1%-ный растворы), активированный уголь, этиловый спирт.

В круглодонной колбе растворяют при нагревании 40 г нитрата натрия в 100 мл воды. К этому раствору постепенно, при перемешивании добавляют 27 мл концентрированной серной кислоты. Смесь охлаждают до 20 °С.

В химический стакан помещают 25 г фенола, приливают 5 мл воды, нагревают на асбестовой сетке до плавления и по каплям при перемешивании прибавляют к нитрующей смеси с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 20 °С (во избежание образования динитрофенола). Затем колбу с реакционной массой охлаждают холодной водой при частом взбалтывании в течение 2 ч, после чего содержимое выливают в коническую колбу с двойным количеством воды. Через некоторое время отделяется тяжелый маслообразный окрашенный в темный цвет продукт реакции. Верхний водный слой сливают декантацией. Продукт два раза промывают водой, переносят в круглодонную колбу для перегонки с водяным паром (рис. 9) и отгоняют *o*-нитрофенол. Если он будет застывать в холодильнике, то на некоторое время прекращают подачу воды, при повышении температуры *o*-нитрофенол плавится и стекает в приемник. Выпавшие в приемнике желтые кристаллы *o*-нитрофенола отфильтровывают на воронке Бюхнера и сушат между листами фильтровальной бумаги. Выход – 15 г (40 %). $T_{пл}$ 45 °С.

Для выделения *n*-нитрофенола оставшуюся в перегонной колбе смолистую массу после охлаждения отделяют от воды декантацией. К содержимому колбы приливают 100 мл 10%-ного раствора едкого натра, вносят 0,5 г активированного угля, смесь кипятят 5–10 мин и фильтруют через складчатый фильтр. Горячий фильтрат упаривают в фарфоровой чашке на водяной бане до тех пор, пока капля раствора при охлаждении не будет застывать. Содержимое чашки охлаждают и выделившийся *n*-нитрофенол отсасывают на воронке Бюхнера. На фильтре его промывают несколько раз небольшим количеством холодного 10%-ного раствора едкого натра и хорошо отжимают стеклянной пробкой. Затем *n*-нитрофенол переносят в стакан и обрабатывают 10%-ным раствором соляной кислоты, добавляя ее до кислой реакции по индикаторной бумаге и нагревая смесь до кипения в течение 10–15 мин. *n*-Нитрофенол выделяется в виде масла, которое при охлаждении застывает. Водный слой сливают, а *n*-нитрофенол перекристаллизовывают из 1%-ной соляной кислоты. Выход – 4 г (10,8 %). $T_{пл}$ 114 °С.

Контрольные вопросы и задания

1. Расположите в порядке легкости вступления в реакцию нитрования с образованием динитросоединений: бензол, мезитилен, *n*-ксилол и *m*-ксилол.

2. Укажите преимущественное место вступления нитрогрупп при нитровании:

- а) анизола, бензойной кислоты, бензанилида, ацетофенона;
- б) бензальдегида, 3-нитрофенола, *m*-крезола, 4-гидроксibenзойной кислоты.

3. Нитрование ароматических соединений в концентрированной азотной кислоте сильно замедляется при добавлении солей азотной кислоты и ускоряется в присутствии даже небольших количеств серной кислоты. Дайте объяснение этим фактам.

4. Чем объяснить, что пентадейтеронитробензол нитруется смесью азотной и серной кислот с той же скоростью, что и обычный нитробензол?

5. Выход *n*-нитропроизводного при действии нитрующей смеси постепенно увеличивается в ряду следующих соединений: $C_6H_5N^+(CH_3)_3$, $C_6H_5N(CH_3)_2$, $C_6H_5NHCH_3$, $C_6H_5NH_2$. Почему в случае нитрования анилина в кислой среде образуется *n*-нитропроизводного в большем количестве, чем для иона триметиланилиния?

6. При нитровании *m*-нитроанилина в качестве главного продукта реакции получен 3,4-динитроанилин. Объясните течение этой реакции, применяя резонансные структуры σ -комплекса.

7. Расположите следующие соединения в порядке уменьшения их реакционной способности при нитровании: а) ацетаниlid, ацетофенон, толуол, нитробензол; б) нитробензол, бромбензол, бензойная кислота, *m*-ксилол.

8. Какие образуются соединения при нитровании смесью азотной и серной кислот: а) 1-метилнафталина, б) 1-нитронафталина, в) антрацена, г) 2-нафтола?

9. Почему пиридин, энергия сопряжения которого лишь несколько превышает энергию сопряжения бензола, нитруется значительно труднее? В какое положение и почему легче нитруется N-оксид пиридина?

10. Какой способ производства *m*-нитробензолсульфокислоты предпочтительнее: нитрование бензолсульфокислоты или сульфирование нитробензола?

11. При нитровании фенола получилась смесь *o*- и *n*-нитрофенолов и пикриновой кислоты. Каким способом можно разделить эту смесь?

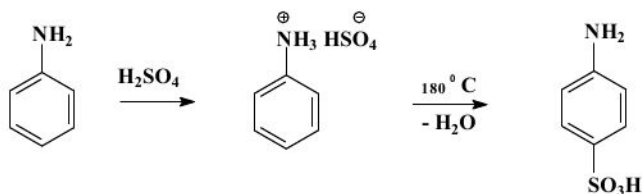
12. Расположите следующие соединения в порядке легкости вступления в реакцию нитрования: бензол, толуол, пиррол, пиридин, пиримидин, анилин, нафталин, бензальдегид.

3.4. Сульфирование

Сульфлирующие агенты. Механизм реакции сульфирования бензола. Обратимость реакций сульфирования. Способы смещения равновесия в сторону увеличения выхода сульфокислоты. Методы выделения сульфокислот из реакционной смеси. Сульфирование бензола, толуола, фенола, анилина, нитробензола, пиридина, нафталина и пиррола. Правила ориентации. Объяснение правил ориентации с позиций статического и динамического подходов. Ориентанты I и II рода. Влияние заместителей на скорость реакции сульфирования. Свойства сульфокислот. Способность сульфогруппы замещаться по электрофильному и нуклеофильному механизмам. Промышленное значение сульфокислот.

Методики синтезов

Сульфаниловая кислота [18]



Реактивы: анилин – 9,3 г, концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 5,5 мл, едкий натр – 4 г, концентрированная соляная кислота (пл. 1,19), активированный уголь.

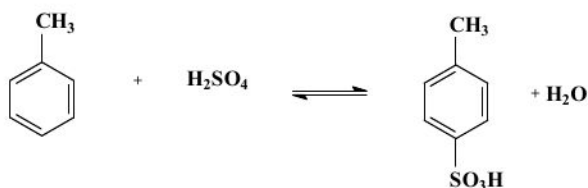
В фарфоровой чашке небольшими порциями смешивают и тщательно растирают анилин с серной кислотой. Полученную соль нагревают на плитке с закрытой спиралью в течение 1–2 ч. Чашка должна

быть расположена на высоте 2–3 см над плиткой. Твердая масса становится серо-фиолетовой. Проба ее при растворении в щелочи не должна выделять анилин в виде капель.

Еще горячую сульфаниловую кислоту измельчают и помещают в раствор 4 г гидроксида натрия в 36 мл воды. Смесь кипятят 5 мин. с активированным углем, фильтруют и фильтрат подкисляют соляной кислотой по Конго красному (до pH 3). Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Продукт сушат между листами фильтровальной бумаги. Выход – 12 г (70 %). $T_{пл}$ 286–288 °С (с разложением).

О с т о р о ж н о !!! Анилин ядовит при вдыхании и попадании на кожу. Работать в вытяжном шкафу.

n-Толуолсульфокислота [18]



Реактивы: толуол – 16 мл, концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 9,5 мл, активированный уголь – 0,5 г.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, снабженную обратным холодильником, помещают толуол и серную кислоту, смесь нагревают до кипения. Слабое кипение толуола поддерживают в течение 1 ч, хорошо перемешивая смесь, для чего колбу встряхивают каждые 2–3 мин. Через 1 ч слой толуола почти исчезает, что служит признаком конца реакции. Теплую реакцию смесь выливают в стакан, в котором находится 50 мл воды; колбу ополаскивают небольшим количеством воды. В раствор добавляют 1 г активированного угля и кипятят под тягой на электроплитке до обесцвечивания. Затем уголь отфильтровывают, а раствор упаривают на водяной бане до 25 мл. После этого его охлаждают льдом до 5–7 °С и насыщают газобразным хлороводородом для осаждения *n*-толуолсульфокислоты.

Выпавшие кристаллы отфильтровывают на воронке Шотта, тщательно отжимают и помещают в эксикатор над концентрированной

серной кислотой. Одновременно в эксикатор ставят стаканчик с твердой щелочью (осторожно) для поглощения хлороводорода. Высушивание продолжается в течение нескольких дней. Выход – 77 %. $T_{пл}$ 104–105 °С. *n*-Толуолсульфокислота образует бесцветные гигроскопические кристаллы моногидрата. Хранить продукт в сухой, плотно закрытой склянке.

Осторожно!!! Толуол ядовит.

Контрольные вопросы и задания

1. Расположите приведенные ниже соединения в порядке уменьшения их активности по отношению к сульфорирующему агенту (SO_3H^+): толуол, этилбензол, бромбензол, нитробензол, анизол, нафталин, антрацен, фенол. Какие продукты образуются в результате моносulfирования?

2. Объясните, почему, если сульфировать фенол концентрированной серной кислотой при 15–20 °С, образуется *o*-фенолсульфокислота, а при 100 °С – *n*-фенолсульфокислота?

3. Объясните, почему при сульфировании хлорбензола 92%-ной серной кислотой не наблюдается кинетический изотопный эффект, а при сульфировании олеумом он есть?

4. Расположите приведенные соединения в ряд по легкости десulfирования:

а) 4-нитробензолсульфокислота, 3-нитробензолсульфокислота, 4-метоксибензолсульфокислота, 4-метоксибензолсульфокислота;

б) 4-бром-3,5-динитробензолсульфокислота, 4-амино-3,5-динитробензолсульфокислота.

5. Сопоставьте по кислотности следующие пары веществ: а) *n*-хлорбензойная кислота и бензолсульфокислота; б) бензолсульфамид и бензамид; в) сульфаниловая кислота и метаниловая кислота.

6. Химическими методами разделить следующие смеси веществ: а) бензолсульфокислота, фенол, бензиловый спирт; б) бензолсульфамид, анилин и бензолсульфокислота; в) бензолсульфокислота, фенол и дифенилоксид.

7. Расположите в порядке увеличения активности в реакции сульфирования следующие соединения: толуол, *m*-нитротолуол, бензол, кумол, хлорбензол.

3.5. Диазотирование. Азосочетание

Строение диазосоединений. Формы диазосоединений в зависимости от реакции среды (нитрозоамин, диазогидрат, гидроксид арилдiazония, соли diaзония). Строение диазокатиона: пространственная конфигурация, предельные структуры, мезоформула.

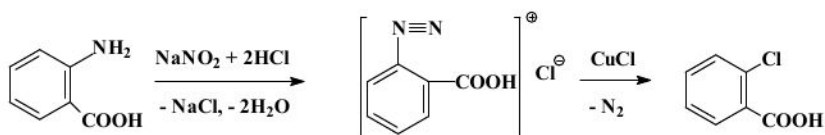
Реакция диазотирования. Диазотирующие агенты (нитрозоацидий – катион, нитрозилхлорид, оксид азота (III), катион нитрозония), сравнение их активности. Механизм реакции диазотирования первичных ароматических аминов. Условия реакции диазотирования. «Прямой и обратный» методы диазотирования. Побочные реакции при диазотировании.

Реакции диазосоединений с выделением азота: реакции замещения диазогруппы на гидроксил, алкоксильную группу, фтор (реакция Шимана), на водород, на хлор, на бром, на цианогруппу (реакция Зандмейера), реакции галогенидов diaзония с алкенами и диенами в присутствии солей меди.

Реакции солей diaзония, идущие без выделения азота. Азосочетание, механизм реакции, условия реакции. Диазо- и азосоставляющие красителей. Азо-гидразонная таутомерия красителей; азоформы и хинонгидразонные формы.

Методики синтезов

o-Хлорбензойная кислота [1]



Реактивы: антралиловая кислота – 13,7 г, концентрированная соляная кислота (пл. 1,19) – 53 мл, нитрит натрия – 8 г, хлорид меди (I) – 10 г.

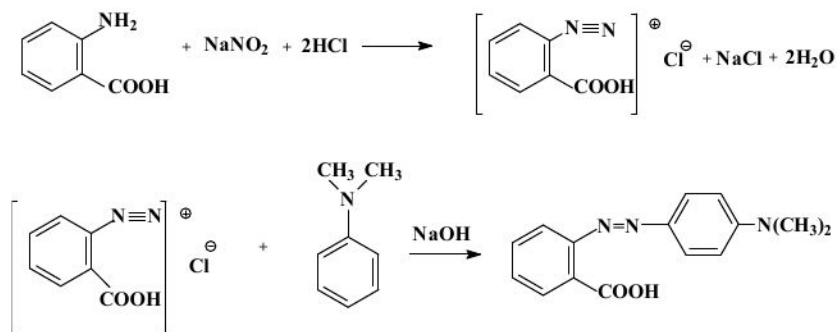
13,7 г антралиловой кислоты размешивают в фарфоровом стакане с 40 мл воды, 28 мл концентрированной соляной кислоты и 20 г льда. Затем при непрерывном перемешивании и наружном охлаждении льдом с солью постепенно прибавляют раствор 8 г нитрита натрия в 40 мл воды. Полученный прозрачный раствор соли diaзония очень

медленно вливают при размешивании в раствор 10 г хлорида меди (I) в 25 мл соляной кислоты. Происходит бурное выделение азота и образование *o*-хлорбензойной кислоты.

По окончании реакции осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и пересаживают из содового раствора. Получается мелкокристаллический продукт с $T_{пл}$ 140–141 °С. Выход – 10 г.

О с т о р о ж н о !!! Диазотирование антралиновой кислоты проводят в вытяжном шкафу во избежание вдыхания токсичных оксидов азота.

Метилловый красный [37]



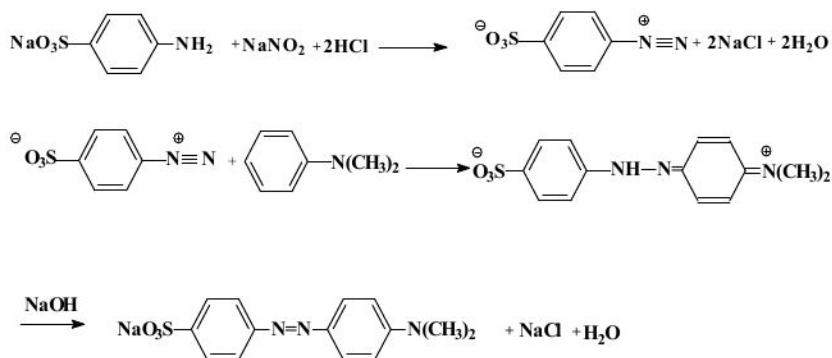
Реактивы: антралиновая кислота – 2 г, гидроксид натрия (8%-ный раствор) – 6 мл, нитрит натрия – 1 г, соляная кислота (8%-ный раствор) – 6 мл, диметиланилин – 1,5 г, соляная кислота (4 %-ный раствор) – 12 мл.

В стакан помещают 6 мл 8%-ного раствора гидроксида натрия и растворяют в нем 2 г антралиновой кислоты, а затем прибавляют раствор 1 г нитрита натрия в 12 мл воды. Полученную смесь охлаждают льдом и приливают к 6 мл 8%-ной соляной кислоты, находящейся в другом стакане. Температура при этом не должна повышаться более чем до 5 °С. Диазораствор перемешивают 10 мин. и при перемешивании же вносят его в фарфоровый стакан с охлажденным раствором 1,5 г диметиланилина в 12 мл 4%-ной соляной кислоты. Примерно через 1 ч раствор нейтрализуют гидроксидом натрия или содой. Затем краситель выделяют в виде натриевой соли путем высаливания хло-

ридом натрия. Полученный продукт отфильтровывают и сушат на фильтровальной бумаге при температуре около 40 °С. Выход – 2,5 г (69 %).

О с т о р о ж н о !!! При проведении реакции диазотирования и работе с солями азотистой кислоты возможно выделение токсичных оксидов азота, которые поражают дыхательные пути. Работу проводите только в вытяжном шкафу.

Метилловый оранжевый (гелиантин) [18]



Реактивы: диметиланилин – 1,5 г (1,56 мл), сульфаниловая кислота – 2,4 г, нитрит натрия – 1,0 г, концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 6 мл, соляная кислота (1 н раствор) – 12 мл, едкий натр.

Раствор 2 г едкого натра в 25 мл воды нагревают и добавляют 2,4 г сульфаниловой кислоты. После растворения всей кислоты должна произойти щелочная реакция (по лакмусу). К полученному раствору прибавляют 1 г нитрита натрия. Раствор охлаждают до 10 °С и при перемешивании вливают в смесь 6 мл концентрированной серной кислоты, 40 мл воды и 50 г толченого льда.

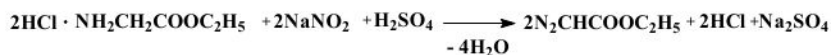
Полученную диазобензолсульфокислоту сочетают с диметиланилином следующим образом.

Растворяют 1,5 г диметиланилина в 12 мл 1 н. соляной кислоты, охлаждают льдом и к раствору приливают полученный раствор диазобензолсульфокислоты. К смеси прибавляют раствор 19 г едкого натра в 12 мл воды до щелочной реакции. Через несколько часов выде-

лившуюся в виде оранжево-красных листочков натриевую соль красителя отделяют на воронке Бюхнера и перекристаллизовывают из небольшого количества воды. Выход – 3,5 г (80 %).

О с т о р о ж н о !!! Концентрированные растворы щелочей вызывают повреждение кожи. Диязотирование проводите только в вытяжном шкафу.

Этилдиазоацетат [19]



Реактивы: хлористоводородная соль этилового эфира аминокусусной кислоты – 17,5 г, нитрит натрия – 10 г, серная кислота (10%-ный раствор), сода (10%-ный раствор), диэтиловый эфир, сода, натрий сернокислый безводный.

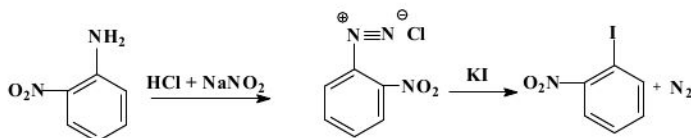
17,5 г хлористоводородной соли этилового эфира аминокусусной кислоты растворяют в 17,5 мл воды и к полученному добавляют кристаллический углекислый натрий до тех пор, пока проба этого раствора не перестанет давать реакцию на присутствие HCl. Проба выполняется следующим образом: в пробирку наливают немного раствора соли и добавляют небольшое количество холодного раствора нитрита натрия. Если позеленения раствора не происходит, то HCl в растворе отсутствует. Затем его охлаждают до 0 °С и помещают в делительную воронку. Приливают раствор 10 г нитрита натрия в 10 мл воды, а сверху к объединенному раствору добавляют 10 мл диэтилового эфира. Под слой эфира пипеткой вводят 5 мл 10%-ного раствора серной кислоты. Встряхивают содержимое воронки. Образующийся диазоуксусный эфир переходит в эфирный слой. Последний отделяют и нейтрализуют 10%-ным раствором соды. Оставшийся водный слой вновь помещают в делительную воронку, вводят 10 мл диэтилового эфира, охлаждают растворы до 0 °С и добавляют 5 мл 10%-ной серной кислоты. Указанную операцию повторяют несколько раз – до тех пор, пока при прибавлении серной кислоты в эфирный слой не станет переходить азотистая кислота, окрашивая его в зеленый цвет.

Эфирные экстракты соединяют, нейтрализуют еще раз содой и сушат над безводным сульфатом натрия. Содовые вытяжки также объединяют и экстрагируют эфиром. Из объединенных эфирных вы-

тяжек отгоняют большую часть эфира на водяной бане, нагретой до 40 °С (не выше!). Остаток эфира отгоняют в вакууме и тут же вводят в реакцию.

О с т о р о ж н о ! ! ! Работу проводите в вытяжном шкафу. При экстракции диэтиловым эфиром соблюдайте правила противопожарной безопасности.

o-Нитроидбензол [1]

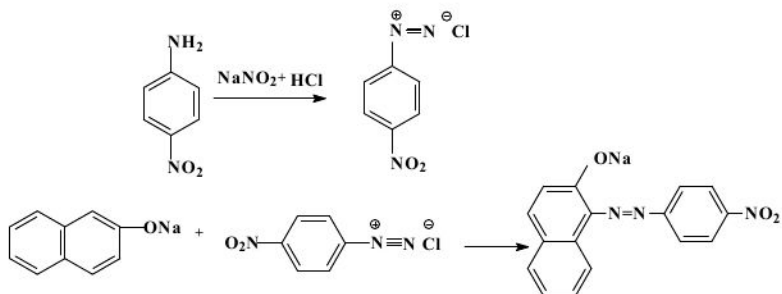


Реактивы: концентрированная соляная кислота (пл. 1,19), *o*-нитроанилин – 6,5 г, нитрит натрия – 4 г, карбамид, иодид калия – 9,3 г, насыщенный раствор иодида калия.

В стакане емкостью 100 мл нагревают при перемешивании стеклянной палочкой смесь 10 мл воды, 10 мл концентрированной соляной кислоты и 6,5 г *o*-нитроанилина. Последний при этом почти полностью растворяется. Продолжая перемешивание, охлаждают раствор до комнатной температуры; охлаждение сопровождается выпадением мелкокристаллического оранжевого осадка. Затем прибавляют 15 г толченого льда, охлаждают до 0 °С в бане со смесью льда и соли и постепенно при перемешивании добавляют раствор 4 г нитрита натрия в 7 мл воды, следя за тем, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 5 °С. Через 20–30 мин. к полученному раствору соли диазония прибавляют мочевины до прекращения выделения газа, затем фильтруют и к фильтрату постепенно при перемешивании приливают раствор 9,3 г иодида калия в 12,5 мл воды. При этом происходит бурная реакция, сопровождающаяся выделением азота и выпадением темно-бурого осадка. По окончании реакции осадок отфильтровывают, промывают на фильтре горячим насыщенным раствором иодида калия (при этом он становится желтым), водой и высушивают на воздухе. Получают 10 г (80 % от теории) *o*-нитроидбензола с $T_{пл}$ 49–50 °С.

О с т о р о ж н о ! ! ! Диазотирование проводите в вытяжном шкафу.

n-Нитроанилиновый красный [19]



Реактивы: *n*-нитроанилин – 1,4 г, концентрированная соляная кислота (пл. 1,19) – 4,5 мл, нитрит натрия – 0,8 г, β-нафтол – 1,45 г, уксуснокислый натрий – 1,2 г.

1,4 г *n*-нитроанилина растворяют в кипящей смеси 4,5 мл концентрированной соляной кислоты и 4,5 мл воды. Горячий раствор выливают в 10 г мелкого льда или снега. Смесь диазотируют, приливая при перемешивании раствор нитрита натрия (0,8 г нитрита натрия в 2,5 мл воды) до положительной пробы на иодкрахмальную бумагу (моментальное посинение). На это уходит почти весь раствор нитрита.

В полученный раствор диазосоли вводят раствор 1,2 г уксуснокислого натрия в 1,5 мл воды и затем при охлаждении льдом и перемешивании вводят раствор 1,45 г β-нафтола, 0,4 г гидроксида натрия и 20 мл воды. Через 0,5 ч полученный осадок ярко-красного цвета отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход – 3,5 г.

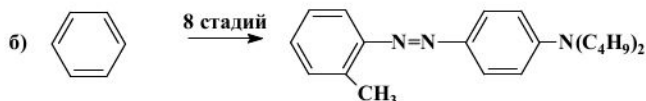
О с т о р о ж н о ! ! ! Диазотирование проводите в вытяжном шкафу.

Контрольные вопросы и задания

1. Напишите реакции взаимодействия с азотистой кислотой следующих соединений: C₂H₅NH₂, C₆H₅N(C₂H₅)₂, (C₂H₅)₃N, C₆H₅NH₂, C₆H₅NHCH₃.

2. Какие из перечисленных соединений будут легче вступать в реакцию азосочетания с хлористым фенилдиазонием: диметиланилин, толуол, бензол, нитробензол?

3. Осуществите превращения, назовите все продукты:



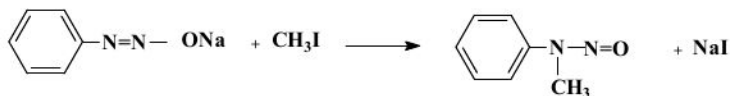
4. Почему при замещении диазогруппы на гидроксил с получением фенолов обычно в качестве исходного препарата используют сульфаты, а не бромиды и хлориды фенилдиазония?

5. Известно, что спирты реагируют с солями диазония двояко: с образованием алкоксипроизводных (эфиров фенолов) или с замещением диазогруппы на водород (спирт при этом окисляется до альдегида). Как будет изменяться соотношение продуктов обеих реакций, если в *para*-положении к диазогруппе в исходной соли арилдиазония будут находиться группы $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$? Поясните ваш ответ.

6. Как изменится выход алкоксипроизводного при взаимодействии хлористого фенилдиазония с этиловым, пропиловым и аллиловым спиртами?

7. Как реагируют галогениды диазония с алкенами и диенами в присутствии солей меди?

8. Как объяснить, что при взаимодействии метилиодида с диазотатами серебра и натрия образуются различные продукты реакции:



9. Почему диазотирование очень слабых аминов ведут в концентрированной серной кислоте?

10. Почему диазотирование аминов в разбавленной соляной кислоте ускоряется при добавлении бромида натрия?

11. Аминобензолсульфо-кислоты, а также аминафталинсульфо-кислоты для диазотирования вначале растворяют в растворе карбоната натрия, смешивают с раствором нитрита натрия, и полученный раствор приливают к разбавленной соляной кислоте со льдом. Почему в этом случае необходим такой порядок смешения реагентов?

12. Предложите условия проведения реакции диазотирования *m*-нитроанилина, 2,4-динитроанилина, *n*-толуидина и сульфаниловой кислоты.

13. Скорость азосочетания солей диазония с аминами и фенолами в сильной степени зависит от pH среды. Так, они с достаточной скоростью сочетаются с аминами при $\text{pH} \approx 3-6$, а с фенолами при $\text{pH} \approx 8-10$. Чем обусловлено снижение скорости азосочетания при $\text{pH} > 10$? Почему диазосоединения плохо сочетаются или даже вовсе не сочетаются с фенолами при $\text{pH} < 8$, и аминами при $\text{pH} < 3$?

14. Хлорид фенилдиазония вступает в реакцию с фенолом, но не реагирует с анизолом. Хлорид 2,4-динитрофенилдиазония реагирует с анизолом, а хлорид 2,4,6-тринитрофенилдиазония сочетается с 1,3,5-триметилбензолом. Объясните эти данные.

15. Расположите соли арилдиазония $n\text{-R-C}_6\text{H}_4\text{N}_2^+\text{Cl}^-$ ($\text{R}=\text{NO}_2, \text{CN}, \text{NHCOCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{COOC}_2\text{H}_5, \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{COCH}_3$) в порядке убывания их реакционной способности по отношению к кипящему этанолу.

3.6. Конденсация

Альдольная и кротоновая конденсация альдегидов и кетонов в щелочной среде; механизм реакции; метиленовая и карбонильная компоненты. Связь между структурой карбонильных соединений и реакционной способностью. Смешанная конденсация альдегидов и кетонов.

Конденсация ароматических альдегидов с алифатическими альдегидами или кетонами в присутствии водных растворов щелочей (конденсация Кляйзена – Шмидта).

Конденсация ароматических альдегидов с ангидридами карбоновых кислот в присутствии оснований (реакция Перкина). Катализаторы. Конденсация альдегидов и кетонов с дикарбоновыми кислотами и их производными в присутствии оснований (реакция Кневенагеля). Сравнение реакций Кневенагеля с реакцией Перкина.

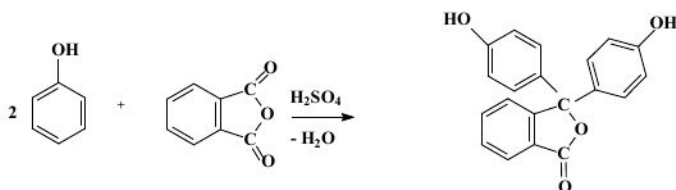
Реакции конденсации сложных эфиров (конденсация Кляйзена). Внутри- и межмолекулярные конденсации. Реакция Дикмана. Конден-

сация сложных эфиров между собой; синтез ацетоуксусного эфира. Строение ацетоуксусного эфира, кето-енольная таутомерия, факторы, определяющие стабилизацию енольной формы. Кетонное и кислотное расщепление ацетоуксусного эфира и его применение в органическом синтезе.

Конденсация сложных эфиров с кетонами (получение β-дикетонов), с другими веществами, содержащими подвижные атомы водорода (нитрилами) и т.д. Синтезы на основе малонового и ацетоуксусного эфиров. Бензоиновая конденсация.

Методики синтезов

Фенолфталеин [37]



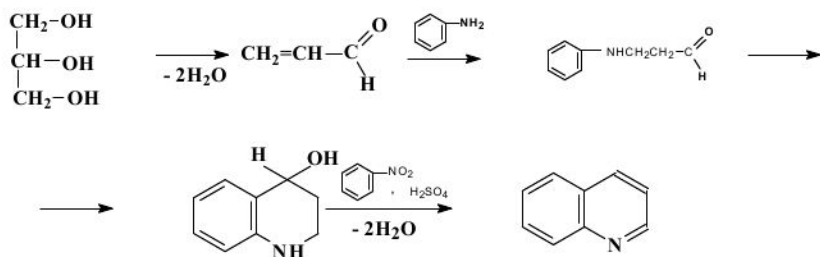
Реактивы: фталевый ангидрид – 2,5 г, фенол – 5 г, концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 1 мл, гидроксид натрия (5%-ный раствор), уксусная кислота, концентрированная соляная кислота (пл. 1,19), этиловый спирт, активированный уголь.

В высокий фарфоровый тигель помещают смесь 2,5 г фталевого ангидрида и 5 г фенола с 1 мл концентрированной серной кислоты и нагревают в течение 3 ч на песчаной бане при 125–130 °С (термометр в плаве). Жидкость периодически перемешивают. Горячую смесь выливают в стакан с 50 мл воды и кипятят до исчезновения запаха фенола. Во избежание разбрызгивания жидкость нужно все время перемешивать. Раствору дают охладиться, после чего фильтруют на воронке Бюхнера, стараясь по возможности не переносить осадок на фильтр. Осадок, находящийся в стакане и частично на фильтре, промывают два раза небольшими порциями холодной воды (декантацией), растворяют в небольшом количестве теплого 5%-ного раствора едкого натра и фильтруют. Темно-красный фильтрат подкисляют уксусной кислотой, прибавляют 1–2 капли соляной кислоты и оставляют на ночь. Выпавший осадок фенолфталеина отфильтровывают и сушат.

Выход – 2 г. Для получения чистого фенолфталеина полученный продукт растворяют при нагревании приблизительно в 10 мл спирта, кипятят с активированным углем, горячий раствор разбавляют восьмикратным количеством воды при перемешивании, фильтруют, нагревают фильтрат в фарфоровой чашке на водяной бане для удаления значительной части спирта и оставляют стоять в течение 30 мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают на воздухе. Выход фенолфталеина ~ 1 г. $T_{пл}$ 261 °С, возгоняется.

О с т о р о ж н о !!! Работать в вытяжном шкафу.

Хинолин [37]



Реактивы: гептагидрат сульфата железа (II) – 1,5 г, глицерин – 25,5 г, концентрированная серная кислота (пл. 1,84), анилин – 6,6 г, нитробензол – 5,1 г, едкий натр (40%-ный раствор) – 31,5 мл, нитрит натрия (10%-ный раствор), диэтиловый эфир.

В круглодонную колбу на 0,5 л вносят реактивы в следующем порядке: 1,5 г гептагидрата сернокислого железа, 25,5 г глицерина, 6,6 г анилина, 5,1 г нитробензола и 12 г концентрированной серной кислоты. Смесь тщательно перемешивают и, соединив колбу с обратным холодильником, нагревают на сетке до начала кипения, после чего нагревание прекращают, так как реакция идет с достаточным повышением температуры и кипятят еще в течение 2,5 ч. После этого смеси дают охладиться до 100 °С, переливают в 1,5-литровую колбу, ополаскивают реакционную колбу небольшим количеством воды и отгоняют непрореагировавший нитробензол с водяным паром. Перегонку продолжают до тех пор, пока в дистиллят не перестанут переходить маслянистые капли. Прекратив перегонку, в колбу осторожно

вливают 31,5 мл 40%-ного раствора едкого натра и вновь пропускают сильную струю пара, отгоняя весь хинолин вместе с непрореагировавшим анилином. Дистиллят подкисляют 5,4 мл концентрированной серной кислоты, охлаждают до 5 °С и приливают 10%-ный раствор нитрита натрия до появления реакции на свободную азотистую кислоту (проверяют иодкрахмальной бумагой). При этом анилин диазотируется, а хинолин как третичное основание остается без изменения. Реакционную смесь нагревают на водяной бане до прекращения выделения азота, причем полученное из анилина диазосоединение разлагается с образованием фенола.

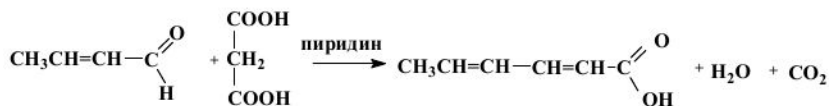
Смесь подщелачивают концентрированным раствором едкого натра и выделившийся в свободном состоянии хинолин отгоняют с водяным паром. Дистиллят экстрагируют эфиром и сушат эфирный раствор кусочками твердого едкого натра. Высушенный эфирный раствор переливают в перегонную колбу, отгоняют эфир на водяной бане, заменяют водяной холодильник воздушным и, нагревая колбу небольшим пламенем горелки, перегоняют хинолин. Выход – 6 г. $T_{\text{кип.}}$ 238 °С.

О с т о р о ж н о ! ! ! Работу производите в вытяжном шкафу.

О с т о р о ж н о ! ! ! Анилин и нитробензол – яды. Работайте с этими веществами аккуратно. При попадании на кожу рук тщательно вымойте руки с мылом.

О с т о р о ж н о ! ! ! Диэтиловый эфир – легковоспламеняющаяся жидкость. Работу с эфиром проводите с соблюдением правил противопожарной безопасности.

Сорбиновая кислота [54]



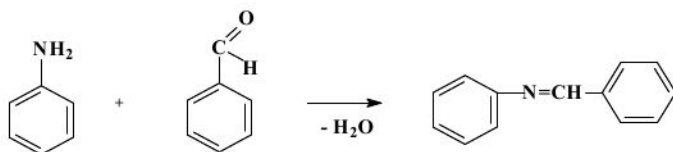
Реактивы: кротоновый альдегид – 93,2 мл, малоновая кислота – 120 г, пиридин – 122 мл, концентрированная серная кислота (пл. 1,84) – 42,5 мл.

В круглодонную колбу емкостью 1 л помещают смесь 93,2 мл кротонового альдегида, 120 г малоновой кислоты и 122 мл пиридина.

Смесь нагревают в течение 3 ч с обратным холодильником на кипящей водяной бане. Затем содержимое колбы охлаждают льдом и при взбалтывании прибавляют к нему раствор 42,5 мл концентрированной серной кислоты в 100 мл воды. Большая часть сорбиновой кислоты выделяется сразу; остальное количество получают после сильного охлаждения раствора в бане со льдом в течение 3 ч. Кислоту отфильтровывают на пористом стеклянном фильтре, промывают небольшим количеством холодной воды и тут же перекристаллизовывают из 250 мл кипящей воды. Фильтрат выдерживают в течение ночи в холодильнике. Получают 36–41 г бесцветных кристаллов с $T_{пл}$ 134 °С.

О с т о р о ж н о ! ! ! Работу проводят в вытяжном шкафу.

Бензальанилин [37]

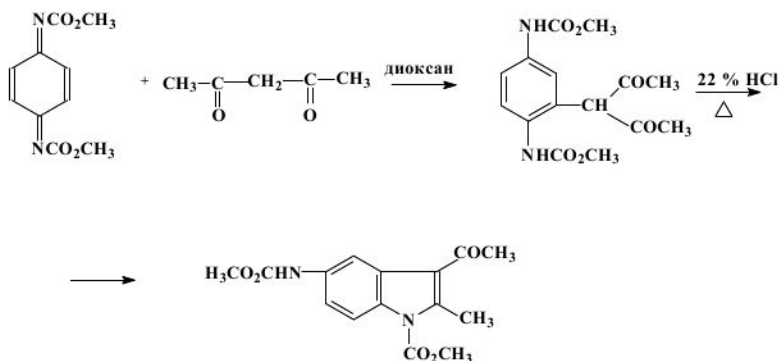


Реактивы: бензальдегид – 5 мл, анилин – 4,5 мл, спирт этиловый – 12 мл.

В стакан емкостью 100 мл помещают 4,5 мл анилина и 5 мл бензальдегида. Через несколько секунд начинается реакция, протекающая с выделением тепла и воды. Массе дают отстояться в течение 15 мин., а затем при хорошем перемешивании ее выливают в стакан, в котором находится 12 мл спирта. Раствор оставляют на 10 мин. при комнатной температуре, а затем в течение 30 мин. охлаждают ледяной водой. Полученную кристаллическую массу отделяют на воронке Бюхнера, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из 85%-ного спирта. Выход – 6–7 г. $T_{пл}$ 52–53° С (из спирта).

О с т о р о ж н о ! ! ! Анилин – ядовитое соединение. Попадание его паров в органы дыхания и проникновение через кожные покровы вредно для здоровья человека!

3-Ацетил-5-метоксикарбоксамидо-1-метоксикарбонил-2-метилиндол [13]

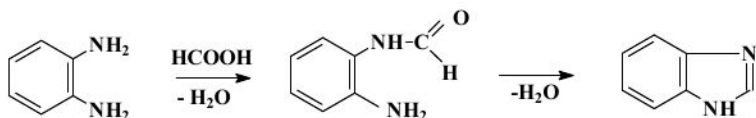


Реактивы: N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимин – 1,11 г, безводный диоксан – 5 мл, ацетилацетон – 0,46 мл, метоксид натрия – 0,02 г, уксусная кислота, соляная кислота (22%-ный раствор) – 20 мл.

В плоскодонную колбу с пришлифованной пробкой помещают 1,11 г N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимина в 5 мл безводного диоксана, 0,02 г метоксида натрия и 0,46 мл ацетилацетона. Смесь выдерживают при комнатной температуре 6 ч, добавляют 2 капли ледяной уксусной кислоты и выливают в 50 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отделяют, промывают на фильтре водой, переносят в круглодонную колбу на 100 мл с помощью 22%-ной соляной кислоты, соединяют колбу с обратным холодильником и кипятят 1,5 ч. Кристаллический продукт отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты. Выход – 94 % от теории. T_{пл} 233 °С.

О с т о р о ж н о !!! Диоксан – опасная жидкость. Яд группы 2, первой группы пожароопасности. Возможно, обладает канцерогенной активностью. Работать в вытяжном шкафу, соблюдая правила личной гигиены.

Бензимидазол [55]

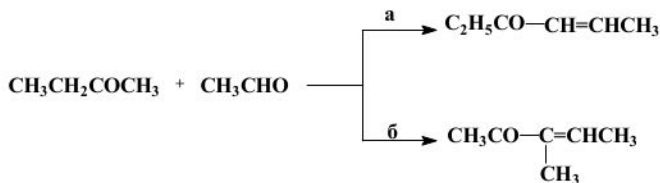


Реактивы: *o*-фенилендиамин – 1 г, безводная муравьиная кислота – 2 мл.

В колбе с обратным холодильником нагревают смесь 1 г *o*-фенилендиамина с 2 мл безводной муравьиной кислоты, затем в горячем виде выливают в фарфоровую чашку и избыток муравьиной кислоты удаляют нагреванием смеси при перемешивании стеклянной палочкой на песчаной бане. Остаток при охлаждении затвердевает. Продукт перекристаллизовывают из воды. $T_{пл}$ 167 °С.

Контрольные вопросы и задания

1. Какие конденсирующие агенты основного характера применяются для проведения сложноэфирной конденсации? Назовите не менее шести таких агентов и расположите их по силе конденсирующего действия.
2. Почему для проведения сложноэфирной конденсации этилацетата можно использовать этоксид натрия или амид натрия, а для конденсации этилизобутирата приходится брать трифенилметилнатрий?
3. При конденсации альдегидов с метилалкилкетонами образуются два продукта реакции, например:



Как можно преимущественно направить реакцию: по пути (а) или (б)?

4. Как получить ацетонщавелевый эфир, какими свойствами он обладает?
5. Что получится при проведении конденсации Кляйзена с ниже указанными соединениями (напишите реакции):

- а) метиловый эфир β -фенилпропионовой кислоты;
- б) этиловый эфир изомаляной кислоты;
- в) метиловый эфир 3-метилпентадионовой кислоты;



е) этиловый эфир адипиновой кислоты (внутримолекулярная конденсация).

6. На основе ацетоуксусного эфира получите указанные ниже кетоны и кислоты; те же кислоты получите, исходя из малонового эфира:

- а) 2-пентанон, 2,4-пентадион, 4-оксопентановую кислоту;
- б) 4-метил-2-пентанон, метил-втор-бутилкетон, α -метилвалериановую кислоту;
- в) 2,7-октадион, этилбутилкетон, глутаровую кислоту.

7. Каково основное направление следующих реакций:

- а) $C_6H_5CH_2CN + C_4H_9CHO \rightarrow$ (в присутствии CH_3ONa);
- б) $CH_2=CHCOCH_3 + CH_2(COOC_2H_5)_2 \rightarrow$ (в присутствии CH_3ONa);
- в) $C_2H_5NO_2 + CH_3CHO \rightarrow$ (в присутствии $NaOH$).

8. В трех пробирках находятся 1,1-, 2,2-, 1,3-диметоксипропаны. Каким способом можно идентифицировать каждое из указанных соединений?

9. В каком порядке изменяется скорость расщепления кислотами следующих соединений: диэтиловый эфир, ортоэтилацетат, диэтил-ацеталь уксусного альдегида?

10. Как можно получить следующие вещества:

- а) коричную кислоту;
- б) пентен-3-он-2;
- в) бензилацетон;
- г) 5-фенилпентадиен-2,4-овую кислоту;
- д) 1,2-дифенилэтилен?

11. На диэтиловый эфир адипиновой кислоты последовательно действовали этоксидом натрия, металлическим натрием, метилиодидом. Часть полученного продукта подвергли кислотному расщеплению, а часть – кетонному расщеплению. Напишите схемы реакций.

12. Что произойдет при действии раствора этиоксида натрия на этилизовалерат; изопропилпропионат; этилизообутират; изомаляный альдегид, бензальдегид? Написать уравнения реакций.

13. В чем особенность альдольно-кетоновой конденсации бензальдегида и ацетальдегида; между молекулами ацетальдегида?

14. Напишите реакцию альдольно-кетоновой конденсации:

а) формальдегида и метилэтилкетона;

б) *n*-бромбензальдегида и ацетона.

3.7. Окисление

Окисление соединений по кратным углерод-углеродным связям. Окисление алкенов без расщепления углеродного скелета: получение α -окисей (окисление надкислотами); получение α -гликолей цис-конфигурации (реакция Вагнера). Механизм и условия проведения реакции Вагнера. Реакция озонирования. Окисление алкенов с разрывом кратной связи.

Окисление спиртов. Окисление спиртов до карбонильных соединений. Окисляющие агенты, их характеристика. Способы защиты альдегидов от дальнейшего действия окислителей. Каталитическое дегидрирование спиртов. Окисление первичных спиртов в карбоновые кислоты.

Окисление карбонильных соединений. Окисление альдегидов в карбоновые кислоты. Окислители. Реакция серебряного зеркала. Окисление кетонов. Правило Попова.

Окисление ароматических соединений без расщепления ядра. Синтез хинонов. Окислители. Окисление ароматических соединений с расщеплением ядра. Озонолиз ароматических соединений. Окисление нафталина (α -нитронафталина, α -нафтиламина) кислородом воздуха. Окисление боковых цепей в ароматических соединениях до карбонильных и карбоксильных групп.

Методики синтезов

Адипиновая кислота [37]



Реактивы: циклогексанол – 5,3 мл, концентрированная азотная кислота азотная кислота (пл. 1,4) – 20 мл.

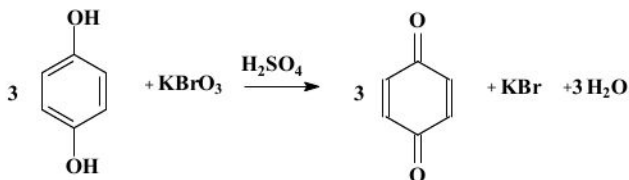
В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой, наливают 20 мл концентрированной азотной кислоты и нагревают до сильного кипения. К кипящей кислоте через капельную воронку по каплям прибавляют 5,3 мл циклогексанола. **Внимание!!!** Добавлять циклогексанол только после закипания азотной кислоты, так как в противном случае может произойти взрыв. Тотчас же начинается энергичная реакция, сопровождающаяся обильным выделением оксидов азота. К концу реакции скорость прибавления циклогексанола можно увеличить. После того как весь циклогексанол прибавлен, реакцию смесь кипятят еще 10–15 мин., а затем еще горячей переливают в стеклянный стакан. Выделившуюся после охлаждения кристаллическую адипиновую кислоту отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают на фильтре 2 мл холодной воды и сушат на воздухе. Получают 3,5 г адипиновой кислоты. Перекристаллизация из воды. $T_{пл}$ 151–152 °С.

О с т о р о ж н о !!! Работу разрешается проводить только в вытяжном шкафу из-за бурного выделения оксидов азота.

О с т о р о ж н о !!! Оксиды азота даже в малых количествах опасны для здоровья. Они вызывают раздражение дыхательных путей и глаз, а также тошноту и головную боль. Раздражение проходит через 15–60 мин., однако через несколько часов начинается кашель с пенящимися ржаво-красными выделениями, затрудняется дыхание, возникает отек легких, что создает угрозу жизни. В этом случае необходимо немедленно обратиться в медпункт.

О с т о р о ж н о !!! Азотная кислота сильно разъедает кожу. Если она разлита на столе, ее следует разбавить водой и нейтрализовать содой. Нельзя вытирать воспламеняющимся материалом (тряпкой, фильтровальной бумагой).

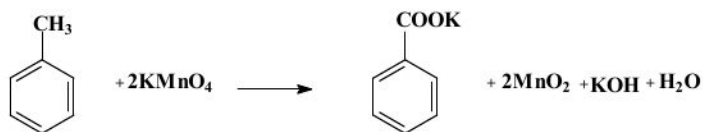
n-Бензохинон [1]



Реактивы: бромат калия – 5,5 г, серная кислота (5%-ный раствор) – 5 мл, гидрохинон – 10 г.

В круглодонную колбу емкостью 200 мл вносят 100 мл воды, 5,5 г бромата калия и 5 мл 5%-ного раствора серной кислоты (как катализатор). При перемешивании прибавляют 10 г гидрохинона. В реакционную смесь помещают термометр и нагревают на водяной бане до 50 °С. При этом твердые вещества растворяются, и начинается реакция с образованием в качестве промежуточного продукта почти черного кристаллического хингидрона. Через 10–15 мин. реакция окисления заканчивается. Черный цвет реакционной массы изменяется в ярко-желтый цвет *п*-бензохинона. В случае, если этого не происходит, следует добавить еще около 0,5 г бромата калия. Реакционную массу охлаждают до 0 °С, отделяют выпавший *п*-бензохинон фильтрованием, промывают на фильтре небольшим количеством ледяной воды и сушат на воздухе между листами фильтровальной бумаги. Выход – 9,5 г. $T_{пл}$ 115,7 °С.

Бензойная кислота [18]



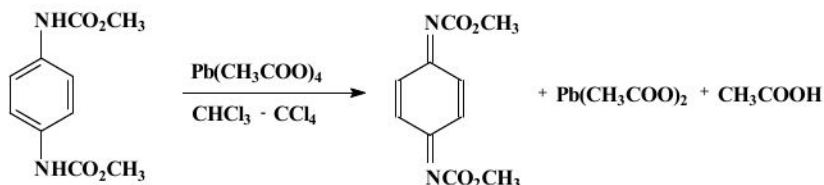
Реактивы: толуол – 3,4 мл, перманганат калия – 10,5 г, концентрированная соляная кислота (пл. 1,19) – 4,5 мл, щавелевая кислота, этиловый спирт.

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, в течение 10 мин. кипятят 10,5 г измельченного перманганата калия в 100 мл воды. Затем через холодильник к раствору окислителя добавляют 3,4 мл толуола и продолжают кипятить смесь на песчаной бане в течение 2–3 ч. Если к моменту окончания реакции раствор не обесцветится, к нему добавляют 1 мл спирта или 0,2 г щавелевой кислоты. После обесцвечивания раствора меняют обратный холодильник на прямой, отгоняют 50–60 мл воды, охлаждают смесь до 50–60 °С, на воронке Бюхнера отфильтровывают диоксид марганца и промывают его дважды горячей водой по 5 мл.

Полученный раствор калиевой соли бензойной кислоты взбалтывают с 0,3 г активированного угля и отфильтровывают на складчатом фильтре. Фильтрат нагревают до кипения, убирают нагрев, добавляют 4,5 мл концентрированной соляной кислоты до кислой реакции ($\text{pH} \approx 1$) и постепенно охлаждают. Выделившуюся из раствора бен-

зойную кислоту отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход – 3 г (68 %). $T_{пл}$ 120–121 °С.

***N,N'*-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимин [36]**



Реактивы: *n*-ди(метоксикарбоксамидо)бензол – 2,5 г, тетраацетат свинца – 5 г, хлороформ безводный – 25 мл, четыреххлористый углерод безводный – 50 мл, гидрокарбонат натрия (5%-ный раствор), глицерин, магний серноокислый безводный.

В трехгорлой колбе, снабженной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и отверстием для загрузки реагентов, к суспензии 2,5 г *n*-ди(метоксикарбоксамидо)бензола в смеси 25 мл безводного хлороформа и 50 мл безводного четыреххлористого углерода при интенсивном перемешивании добавляют порциями 5 г тетраацетата свинца. Реакционную смесь выдерживают при перемешивании и нагревании при 40 °С в течение 40 мин. К фильтрату добавляют две кали глицерина и отфильтровывают от осадка. Фильтрат промывают дважды по 50 мл водой и раствором гидрокарбоната натрия (2 × 50 мл). Органический слой сушат безводным сульфатом магния. Растворитель удаляют на ротационном испарителе. Остаток кристаллизуется при добавлении гексана. Перекристаллизацией из гексана получают кристаллы светло-желтого цвета с $T_{пл}$ 104–105 °С. Выход – 64 %.

О с т о р о ж н о !!! Хлороформ и четыреххлористый углерод – токсичные растворители. Хлороформ – канцерогенное вещество. Работать в вытяжном шкафу, соблюдая правила личной гигиены.

О с т о р о ж н о !!! Тетраацетат свинца – яд, руками не трогать. Хранить вещество следует в бюксе с притертой пробкой, так как оно чувствительно к влаге воздуха.

Щавелевая кислота [18]



Реактивы: сахар – 5 г, концентрированная азотная кислота (пл. 1,4) – 29 мл.

В конической колбе нагревают 5 г растертого в порошок сахара с 29 мл концентрированной азотной кислоты. Как только начнется выделение бурых паров оксидов азота, нагревание прекращают. Реакция окисления самопроизвольно протекает еще некоторое время. Затем, когда выделение бурых паров заканчивается, жидкость выливают в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане до объема 35–40 мл. При охлаждении из раствора выкристаллизовывается щавелевая кислота. Ее отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Выход – 2 г (25 %). Щавелевая кислота кристаллизуется с двумя молекулами воды, $T_{\text{пл}}$ кристаллогидрата 101,5 °С.

О с т о р о ж н о !!! Работу проводить в вытяжном шкафу. При проведении реакции выделяются оксиды азота, которые поражают и разрушают легочные ткани.

О с т о р о ж н о !!! Концентрированная азотная кислота вызывает ожоги кожи, ее пары при вдыхании вызывают поражение легких.

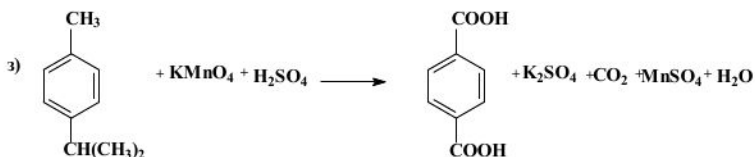
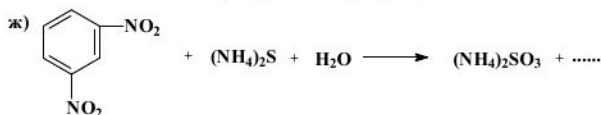
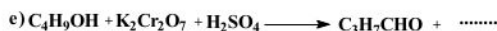
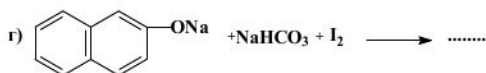
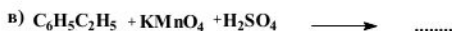
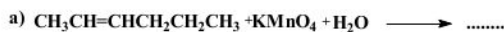
Контрольные вопросы и задания

1. Какая связь между понятиями: способность к окислению и нуклеофильность или электрофильность? Какая связь между силой окисляющего действия реагентов и их нуклеофильностью или электрофильностью?

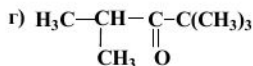
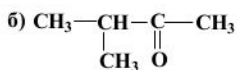
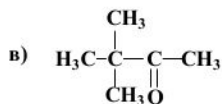
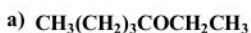
2. Установите структуру вещества $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_4$, 1 моль которого при действии металлического натрия выделяет 2 моль водорода, а при действии иодной кислоты (или тетраацетата свинца) образует только один продукт $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$. Это последнее вещество реагирует с динитрофенилгидразином, а при окислении дает вещество $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_4$, легко теряющее углекислый газ при нагревании.

3. Определите степень окисления атома углерода в следующих соединениях: метан, хлороформ, уксусный альдегид, нитрометан, уксусная кислота, бензол, бензойная кислота, тиофенол, нитробензол.

4. Уравняйте следующие окислительно-восстановительные реакции методом электронного баланса:



5. Укажите преимущественное направление реакции окисления кетонов, имеющих различное строение:



6. Какие соединения образуются при окислении спиртов: бензильного и циклогексанола? Напишите уравнения реакций.

7. При окислении двухатомного спирта получены триметилуксусная кислота и метилизопропилкетон. Напишите структурную формулу спирта.

8. Окислением каких спиртов можно получить следующие соединения: а) этил-*трет*-бутилкетон; б) 3,3-диметилбутаналь; в) ацетонил-ацетон?

9. В чем сходство и различие окислителей пероксида свинца и тетраацетата свинца?

10. Расположите приведенные ниже углеводороды в порядке легкости окисления кислородом в присутствии катализатора: нафталин, бензол, антрацен, пентацен, фенантрен.

11. Расположите следующие соединения в порядке легкости окисления, подберите для каждого соединения окислитель: метанол, бензиловый спирт, аллиловый спирт, фенол, *изо*-пропанол, *трет*-бутанол.

12. Нормальный потенциал редокс-системы E° 1,2-бензохинона равен 0,79 В; 1,4-бензохинона – 0,70 В; 1,2-нафтохинона – 0,56 В; 1,4-нафтохинона – 0,47 В. Какой из хинонов является более сильным окислителем?

3.8. Восстановление

Восстановление соединений по кратным углерод-углеродным связям действием иодистоводородной кислоты, натрием в спирте, натрием в жидком аммиаке, амальгамами металлов.

Восстановление спиртов до углеводов.

Восстановление карбонильной группы в альдегидах и кетонах. Восстановление по Клемменсену. Восстановление карбонильной группы натрием в спирте, натрием и влажным эфиром, цинком и щелочью, комплексными гидридами металлов. Окислительно-восстановительные реакции карбонильных соединений. Реакция Меервейна – Пондорфа, Канницаро, Родионова, Тищенко.

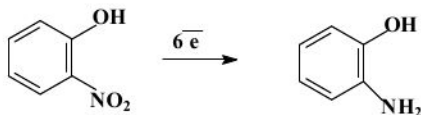
Восстановление карбоновых кислот и их производных. Восстановление карбоновых кислот и их производных до альдегидов. Сухая перегонка солей карбоновых кислот. Метод Розенмунда. Восстановление карбоновых кислот и их производных до спиртов. Реакция Буво – Блана.

Восстановление азот- и серосодержащих соединений.

Методики синтезов

o- или *n*-Аминофенол (электрохимическое восстановление)

[26]



Реактивы: *o*- или *n*-нитрофенол – 5 г, гидроксид натрия (11%-ный раствор) – 250 мл, насыщенный раствор хлорида магния.

В круглодонную колбу наливают 100 мл 11%-ного раствора едкого натра и растворяют в нем 5 г *o*-нитрофенола. Патрон размером 43 × 120 мм пропитывают насыщенным раствором хлорида магния, слегка просушивают, помещают в стакан со 150 мл 11%-ного раствора едкого натра, а затем осторожно наливают в патрон щелочной раствор *o*-нитрофенола. В стакан и патрон погружают электроды, соединив их с источником постоянного тока, так, чтобы электрод в патроне был катодом (рис. 31). Патрон фиксируют таким образом, чтобы поверхность электролита в стакане и патроне была на одном уровне.

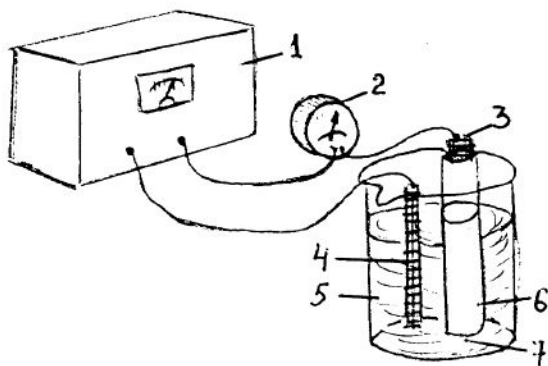
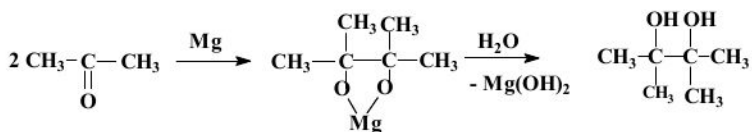


Рис. 31. Прибор для электрохимического восстановления:
1 – источник постоянного тока, 2 – амперметр, 3 – катод (железная сетка),
4 – анод (железная сетка), 4 – раствор NaOH (3 моль/л), 5 – стакан,
6 – *o*-нитрофенол в растворе NaOH, 7 – патрон

Через собранную ячейку пропускают ток силой 4–5 А до тех пор, пока на катоде не начнут выделяться пузырьки водорода, что свидетельствует об окончании восстановления. Катодит, находящийся в патроне, с помощью вакуума перемещают в круглодонную колбу и при 10–15 °С подкисляют его ледяной уксусной кислотой до отсутствия щелочной реакции на фенолфталеин. Выпавший из раствора о-аминофенол отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды или петролейного эфира. $T_{пл}$ 173 °С. Выход – 3 г (80 %).

Пинаконгидрат [1]



Реактивы: ацетон – 28 мл, магний (порошок) – 3 г, иодная ртуть – 2 г, бензол – 30 мл.

В круглодонную колбу, снабженную длинным обратным водяным холодильником, помещают магниевый порошок, иодную ртуть и сильно встряхивают. Затем в колбу наливают 30 мл безводного бензола. Через холодильник начинают приливать ацетон, сначала 1/4 часть. Если реакция не начинается, погружают колбу на короткое время в теплую воду и, как только реакция началась, быстро приливают остальной ацетон.

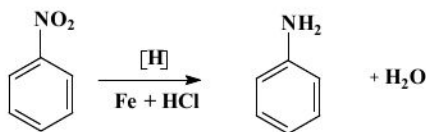
Если реакция протекает слишком бурно, колбу помещают в баню с холодной водой и выдерживают, пока кипение смеси не прекратится, а затем нагревают на водяной бане, поддерживая равномерное кипение реакционной смеси. Через полчаса после начала кипения дают реакционной массе охладиться, затем, сняв холодильник, энергично встряхивают ее, при этом образовавшийся пинаколят магния оседает на дно. Вновь присоединив холодильник, продолжают нагревание и приливают 20 мл воды. При частом перемешивании нагревают колбу еще 0,5 ч, затем охлаждают смесь приблизительно до 50 °С и отфильтровывают осадок гидроксида магния. Последний нагревают с 40 мл бензола в течение 10 мин. и снова отделяют фильтрованием. Объединенные фильтраты переносят в колбу Вюрца, отгоняют половину растворителя. Остаток в перегонной колбе выливают в 20 мл воды, хорошо перемешивают и охлаждают до 0 °С. Выделившийся пи-

наконгидрат отделяют, промывают бензолом и кристаллизуют из горячей воды. Выход – 9 г. $T_{пл}$ 47 °С.

О с т о р о ж н о !!! Бензол является легковоспламеняющимся веществом. Отгонку бензола производите с соблюдением правил противопожарной безопасности.

О с т о р о ж н о !!! Работать с солями ртути с особой аккуратностью, соблюдая правила личной гигиены. Отходы в раковину не выливать. После работы тщательно вымыть руки с мылом.

Анилин [18]



Реактивы: нитробензол – 10 мл, железные опилки – 19 г, концентрированная соляная кислота (пл. 1,19) – 66,6 г, гидроксид натрия (40%-ный раствор), хлорид натрия, гидроксид натрия твердый – 1 г, диэтиловый эфир.

В круглодонной колбе с обратным воздушным холодильником смешивают 10 мл нитробензола и 19 г железных опилок. Затем небольшими порциями приливают 56 мл концентрированной соляной кислоты, все время встряхивая содержимое колбы. Если реакция идет слишком бурно, реакционную смесь охлаждают в водяной бане. После прибавления всей соляной кислоты колбу нагревают на кипящей водяной бане 0,5 ч при периодическом встряхивании. Об окончании реакции восстановления судят по исчезновению запаха нитробензола. Горячую смесь осторожно нейтрализуют 40%-ным раствором едкого натра до щелочной реакции и из этой же колбы отгоняют с водяным паром анилин (рис. 9). Перегонку ведут до тех пор, пока дистиллят не станет совсем прозрачным.

Из полученного раствора анилин выделяют насыщенным хлоридом натрия (на 100 мл раствора прибавляют 20 г соли). Анилин отделяют в делительной воронке, а оставшийся в водном растворе экстрагируют диэтиловым эфиром (см. 2.3). Эфирную вытяжку прибавляют к анилину и высушивают кусочками твердого гидроксида натрия. Отгоняют эфир, анилин перегоняют с воздушным холодильником (см.

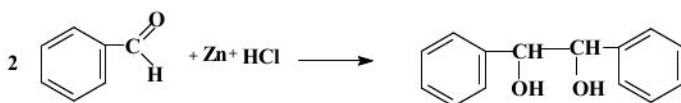
рис. 5), собирая фракцию с $T_{\text{кип.}}$ 182–184 °С. Выход – 9 г (90 %). $T_{\text{кип.}}$ 184,4 °С, n_D^{20} 1,5863.

О с т о р о ж н о !!! Нитробензол – токсичное вещество, не допускайте выделения его паров в атмосферу. Работу проводить только в вытяжном шкафу.

О с т о р о ж н о !!! Анилин – яд. Вдыхание его паров и попадание на кожу опасно для здоровья.

О с т о р о ж н о !!! Эфир – легковоспламеняющееся и токсичное вещество. Вдыхание его паров поражает центральную нервную систему. Экстракцию эфиром проводите в вытяжном шкафу при отсутствии огня и нагретой электроплитки. Отгонку эфира проводите на водяной бане, подогретой в стороне до 75–80 °С.

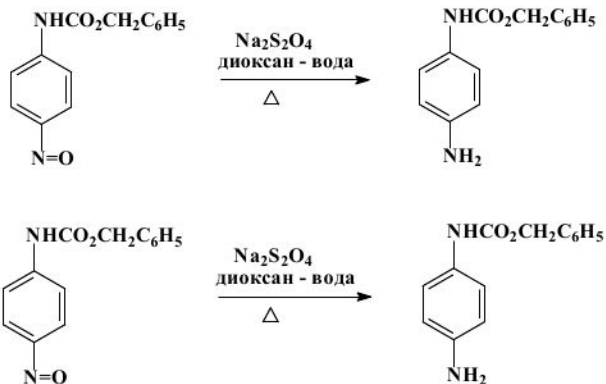
Гидробензоин (1,2-дифенил-1,2-этандиол) [1]



Реактивы: бензальдегид (свежеперегнанный) – 3,1 мл, цинковая пыль – 1,5 г, концентрированная соляная кислота – 4,3 мл, этиловый спирт (95 %) – 8,5 мл.

В круглодонную трехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, наливают раствор 3,1 мл свежеперегнанного бензальдегида в 4 мл 95%-ного этилового спирта. К раствору прибавляют 4,5 г цинковой пыли и при перемешивании постепенно из капельной воронки прибавляют спиртовой раствор соляной кислоты, приготовленный заранее из 2,5 мл 95%-ного этилового спирта и 4,3 мл концентрированной соляной кислоты. Скорость приливания спиртового раствора соляной кислоты регулируют так, чтобы температура реакционной массы была 45–50 °С (термометр время от времени вставляют в реакционную смесь вместо капельной воронки). Реакция восстановления заканчивается примерно через 1 ч. Затем реакционную массу выливают в воду. Выпавший осадок гидробензоина отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход – 2 г. $T_{\text{пл}}$ 138–139 °С.

Бензил-N-(*n*-аминофенил)карбамат [15]

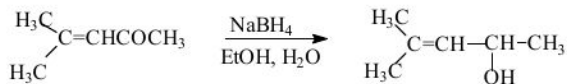


Реактивы: бензил-N-(*n*-нитрозофенил)карбамат – 1,8 г, диоксан – 50 мл, дитионит натрия – 4,5 г.

К суспензии 1,8 г бензил-N-(*n*-нитрозофенил)карбамата в смеси 50 мл диоксана и 50 мл воды добавляют 4,5 г дитионита натрия и кипятят 0,5 ч. Раствор охлаждают, добавляют 100 мл воды. Выпавший осадок отделяют фильтрованием, промывают на фильтре водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из этанола. Выход – 87 % от теории. $T_{пл}$ 219 °С.

О с т о р о ж н о !!! Диоксан токсичен. Работать в вытяжном шкафу.

4-Метилпентен-3-ол-2 [50]



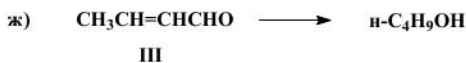
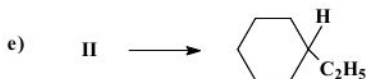
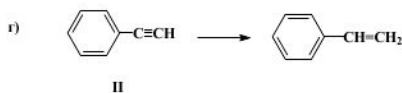
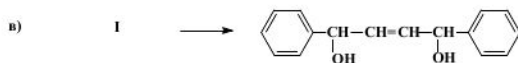
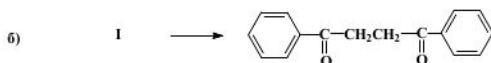
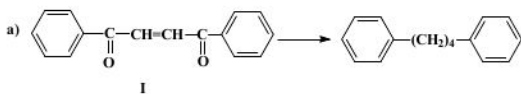
Реактивы: боргидрид натрия – 3,7 г, 4-метилпентен-3-он-2 (мезитилоксид) – 17,7 г, этанол – 60 мл.

В плоскодонную колбу помещают 90 мл смеси этанол-вода (2 : 1), добавляют несколько капель 10%-ного раствора гидроксида натрия и

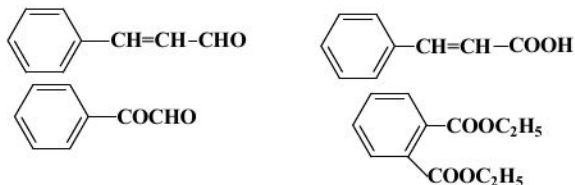
вносят 3,7 г (0,1 моль) боргидрида натрия. Раствор нагревают до 60–70 °С при перемешивании с помощью магнитной мешалки, прибавляя по каплям 17,7 г (0,18 моль) 4-метилпентен-3-она-2 (мезитилоксида). При той же температуре перемешивание продолжают в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляют водой, продукт реакции экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные экстракты промывают водой, сушат сульфатом натрия. Эфир удаляют на ротонном испарителе, и остаток перегоняют, собирая фракцию с $T_{\text{кип.}} 138\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$. Получают 13,9 г (77 %) 4-метилпентен-3-ола-2, $n_D^{20} 1,4310$.

Контрольные вопросы и задания

1. Как осуществить следующие превращения:

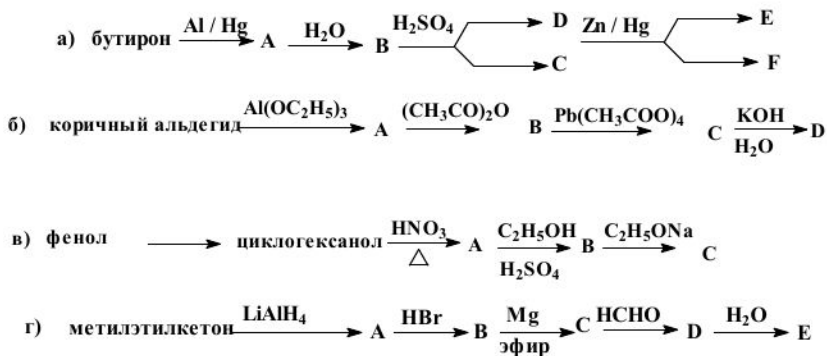


2. Можно ли варьировать последовательность восстановления кратных связей и функциональных групп в следующих соединениях:



Какими методами нужно для этого воспользоваться?

3. Написать уравнения реакций:



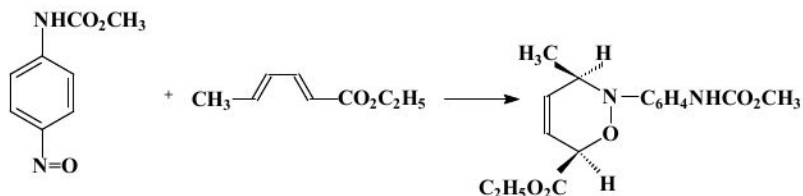
3.9. Циклоприсоединение

Классификация реакций циклоприсоединения. Диеновый синтез (реакция Дильса – Альдера). Условия и компоненты реакции. Общие закономерности диенового синтеза: конфигурация диенов, «цис-принцип», структурная направленность, эндо-экзо-ориентация. Механизмы реакции. Синтетическая значимость реакций диенового синтеза.

1,3-Дипольное циклоприсоединение (дцп). Наиболее распространенные 1,3-диполи и дипольрофилы, их реакционная способность. Закономерности реакций дцп. Регио- и стереоселективность реакций. Значение реакций дцп как важного метода построения пятичленных гетероциклов.

Методики синтезов

3-Метил-(*n*-метоксикарбониламино)фенил-6-этоксикарбонил-3,6-дигидро-1,2-оксазин [14]



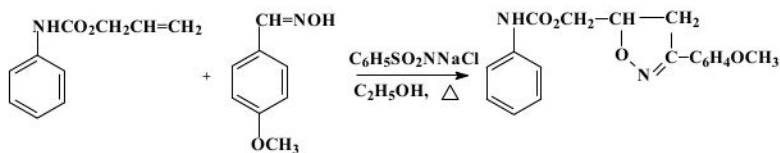
Реактивы: метил-N-(*n*-нитрозофенил)карбамат – 2,9 г, этиловый эфир сорбиновой кислоты – 2,3 мл, дихлорметан – 30 мл, диэтиловый эфир, этиловый спирт.

К раствору 2,9 г метил-N-(*n*-нитрозофенил)карбамата в 30 мл дихлорметана прибавляют 2,3 мл этилового эфира сорбиновой кислоты. Смесь выдерживают при 25 °С до образования осадка. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 10 мл диэтилового эфира и дважды кристаллизуют из этанола. Выход – 1,8 г. $T_{пл}$ 167 °С.

О с т о р о ж н о !!! Дихлорметан – токсичное вещество. Работайте в вытяжном шкафу.

О с т о р о ж н о !!! При работе с диэтиловым эфиром соблюдайте правила противопожарной безопасности.

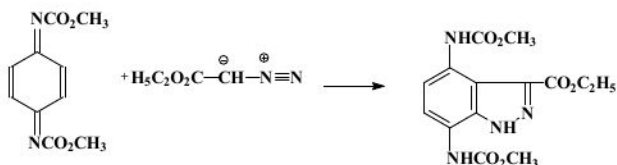
3-(*n*-Метоксифенил)-5-(*N*-фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазолин [9]



Реактивы: оксим *n*-метоксибензальдегида – 0,20 г, аллил-N-фенилкарбамат – 0,24 г, тригидрат хлорамина Б – 0,37 г, абсолютный этанол – 25 мл, метиленхлорид – 40 мл, гидроксид натрия (1 н. водный раствор) – 50 мл, сульфат магния безводный, диэтиловый эфир.

Смесь 0,24 г аллил-*N*-фенилкарбамата, 0,20 г оксима *n*-метоксибензальдегида и 0,37 г тригидрата хлорамина Б в 25 мл абсолютного этанола кипятят 6 ч, отделяют от осадка, растворитель удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают метиленхлоридом (2 × 20 мл). Экстракт промывают водой (2 × 30 мл), 1 н. водным раствором гидроксида натрия (2 × 25 мл) и сушат безводным сульфатом магния. После удаления растворителя получают продукт, который промывают на фильтре диэтиловым эфиром (10 мл) и кристаллизуют из смеси хлороформ – петролейный эфир, 1 : 2. Выход – 92 %. $T_{пл}$ 143 °С.

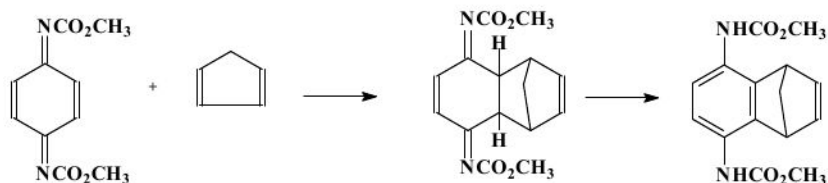
4,7-Диметоксикарбоксамидо-3-этоксикарбонилиндозол [12]



Реактивы: *N,N'*-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимин – 2,2 г, хлороформ – 25 мл, эфирный раствор этилового эфира диазоуксусной кислоты – 40 мл, этанол.

К раствору 2,2 г *N,N'*-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимина в 25 мл хлороформа прибавляют при 0 °С 40 мл эфирного раствора этилдиазоацетата, полученного из 2 г хлористоводородной соли этилового эфира аминоксусной кислоты. Смесь выдерживают при 0 °С в течение 8 ч. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток кристаллизуется. Перекристаллизацией из этанола получают 2,8 г бесцветных кристаллов. $T_{пл}$ 213 °С (с разложением).

5,8-Ди(метоксикарбоксамидо)-1,4-дигидро-1,4-метанонафталин [34]

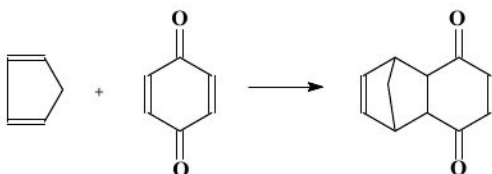


Реактивы: N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимин – 2 г, безводный бензол – 20 мл, свежеперегранный циклопентадиен – 0,59 г, гексан, диэтиловый эфир, метанол, соляная кислота.

К раствору 2 г N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимина в 20 мл безводного бензола добавляют 0,59 г свежеперегрannного циклопентадиена, и после выдержки в течение 5 ч растворитель удаляют в вакууме, к остатку добавляют гексан до начала кристаллизации. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из диэтилового эфира. Получают слегка желтоватые кристаллы 5,8-ди(метоксикарбонилимино)-1,4,9,10-тетрагидро-1,4-метанонафталина. Выход – 2,2 г. $T_{пл}$ 112–113 °С. Перекристаллизацией последнего соединения из этанола в присутствии следов соляной кислоты (рН 3,3) получают с почти количественным выходом 5,8-ди(метоксикарбоксамидо)-1,4-дигидро-1,4-метанонафталин в виде белого порошка. $T_{пл}$ 192 °С.

О с т о р о ж н о ! ! ! Бензол является ЛВЖ и канцерогенным веществом.

Аддукт бензохинона и циклопентадиена [1]

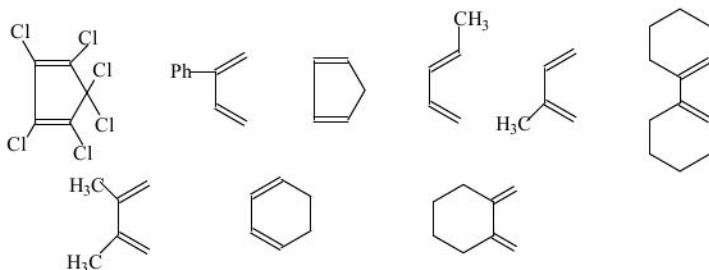


Реактивы: бензохинон – 1 г, этиловый спирт – 2 мл, циклопентадиен – 0,6 г.

Суспензию 1 г бензохинона в 2 мл спирта охлаждают льдом и солью и добавляют 0,6 г циклопентадиена, также предварительно охлажденной смесью льда и соли. Жидкость разогревается и становится почти бесцветной, хинон переходит в раствор. При охлаждении выпадает 1,35 г (85 % от теории) бесцветного аддукта. $T_{пл}$ 77–78 °С.

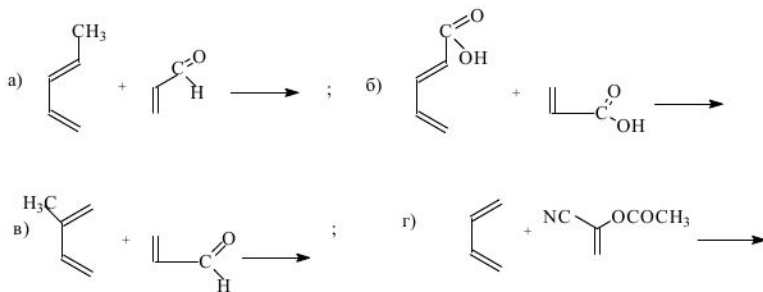
Контрольные вопросы и задания

1. Расположите следующие диены в порядке увеличения их активности в реакции с малеиновым ангидридом:

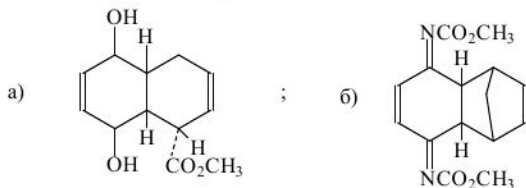


2. Известно, что гексахлор-1,3-бутадиен из-за стерических отталкиваний между атомами хлора принимает исключительно *gash*-конформацию (изобразите ее в проекции Ньюмена), в которой двугранный угол между двумя одинаковыми фрагментами составляет $101,9^\circ$ [17]. Может ли такой диен вступать в реакцию Дильса – Альдера?

3. В соответствии с принципом структурной направленности диенового синтеза напишите, какой аддукт преимущественно образуется в следующих реакциях (назовите его):



4. Предложите синтез следующих соединений:



5. Напишите формулы и названия продуктов циклоприсоединения стирола к следующим соединениям: а) фенилазиду, б) бензонитрилметилимину.

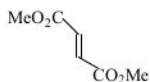
6. Диметилловый эфир бицикло [2,2,1]-гептен-2-дикарбоновой-5,6 кислоты (диметилкарбат) применяется в качестве репеллента против кровососущих двукрылых. Используя циклопентадиен в качестве исходного продукта, предложите синтез диметилкарбата.

7. Дифенилдиазометан присоединяется к олефинам с образованием пиразолинов. Константы скорости реакции для некоторых олефинов приведены ниже:

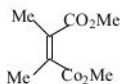
	$10^5 k_2$
$H_2C=CHBu-n$	очень медленно
$H_2C=CHPh$	1,4
$H_2C=CHCN$	434
$H_2C=CHCO_2Et$	707
$MeCH=CHCO_2Et$	2,5
$PhCH=CHCO_2Et$	1,3



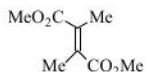
69



2450



1,6

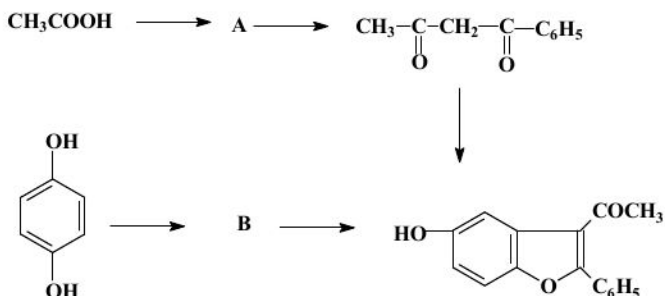


13,9

Назовите факторы, определяющие скорости реакций, и, учитывая их изобразите структуры переходных состояний.

ВАРИАНТЫ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ СИНТЕЗОВ

Вариант 1

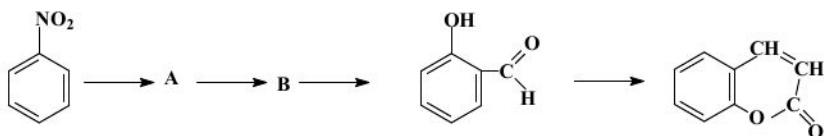


Опишите методики синтезов промежуточных и конечного продуктов, укажите побочные процессы на всех стадиях.

Какими качественными реакциями можно определить наличие функциональных групп в полученном соединении (назовите его)?

Литература [1, 4, 48, 58].

Вариант 2



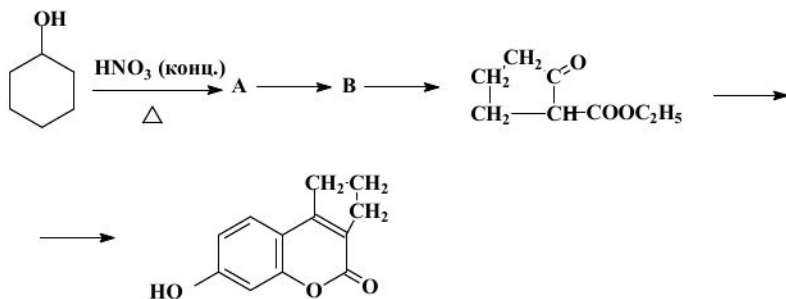
Опишите методики синтезов промежуточных и конечного продуктов.

Основой, каких природных и биологически активных соединений является продукт этих превращений?

Приведите механизм реакции $\text{B} \rightarrow$ салициловый альдегид.

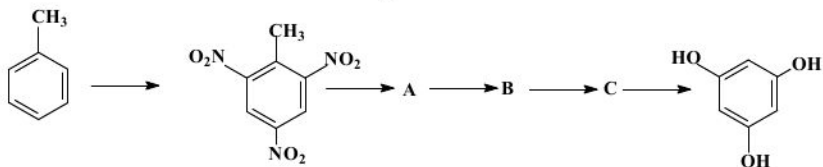
Литература [17, 20, 24, 30, 41, 43, 48].

Вариант 3



Опишите методики синтезов промежуточных и конечного продуктов. Рассмотрите механизм реакции B \rightarrow 2-карбэтоксикиклопентанон. Литература [1, 4, 32].

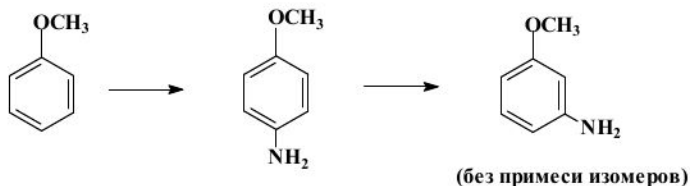
Вариант 4



Опишите методики синтезов промежуточных и конечного продуктов, укажите побочные реакции на всех стадиях. Предложите альтернативный путь синтеза флюороглуцина, оцените его эффективность.

Литература [4, 33, 39, 57].

Вариант 5

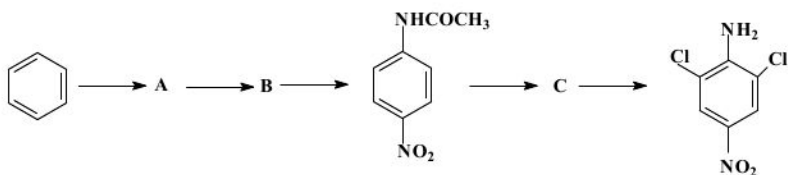


Опишите методики синтезов промежуточных и конечного продуктов, укажите побочные реакции на всех стадиях.

Предложите альтернативный путь синтеза 3-аминоанизола, оцените его эффективность.

Литература [18, 33, 39, 57].

Вариант 6

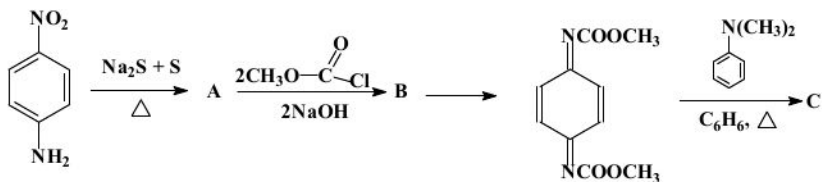


Опишите методики синтезов промежуточных и конечного продуктов, укажите побочные процессы на всех стадиях.

Изобразите теоретический спектр ЯМР ^1H продукта реакции.

Литература [1, 27, 40].

Вариант 7



Установите строение продукта превращений C по данным спектра ЯМР ^1H (рис. 32) и данным элементного анализа: C 62,97 %; H 6,12 %; N 12,24 %. Напишите уравнения протекающих реакций. Какими реагентами еще можно воспользоваться для восстановления *p*-нитроанилина?

Литература [25, 27, 35, 36, 40, 42].

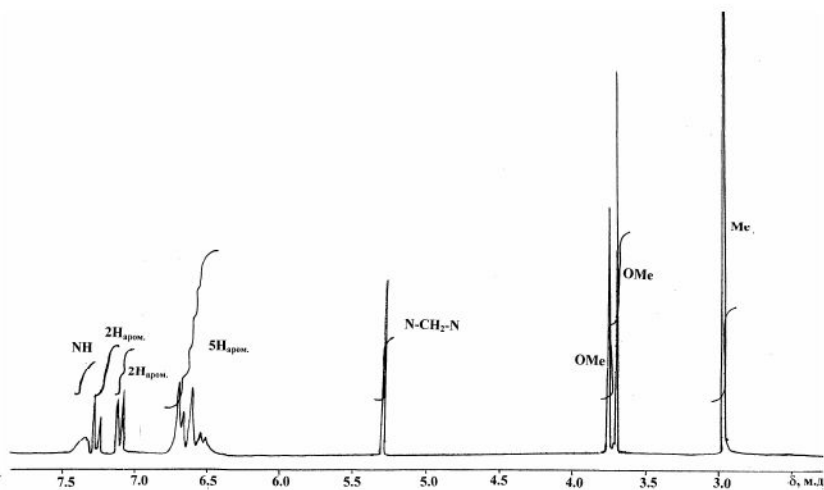
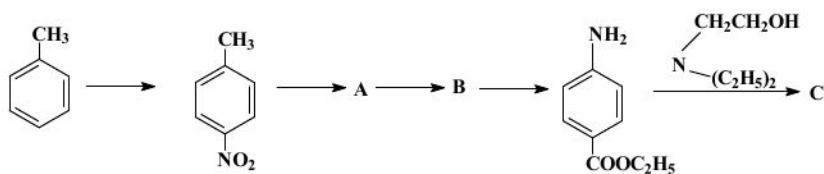


Рис. 32. Спектр ЯМР ^1H соединения С

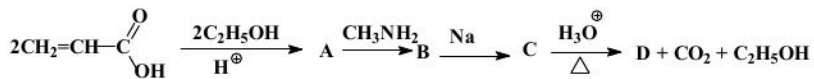
Вариант 8



Каким строением обладает соединение С? Опишите методики синтезов промежуточных и конечного продуктов. Какими реакциями можно определить наличие функциональных групп в полученном соединении? Укажите побочные реакции, протекающие на всех стадиях.

Литература [8, 24, 48].

Вариант 9



Установите строение продукта реакции D, если при этом известны следующие данные: элементный анализ: С 63,7 %, Н 9,80 %, N 12,4 %; электронный спектр: $\lambda_{\text{макс.}}(\epsilon)$ 243 (77) нм; ИК и масс-спектры представлены на рисунке 33.

Напишите уравнения протекающих реакций, укажите побочные процессы, протекающие на всех стадиях.

Литература [7, 27, 57].

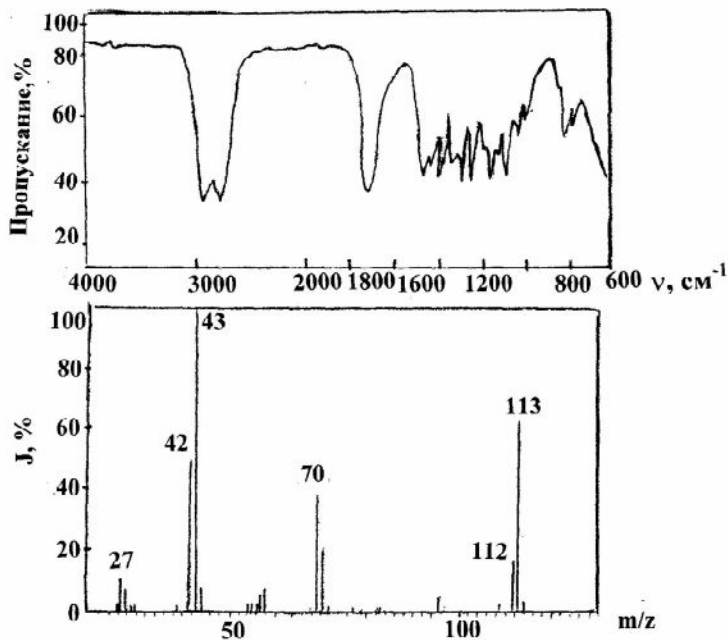
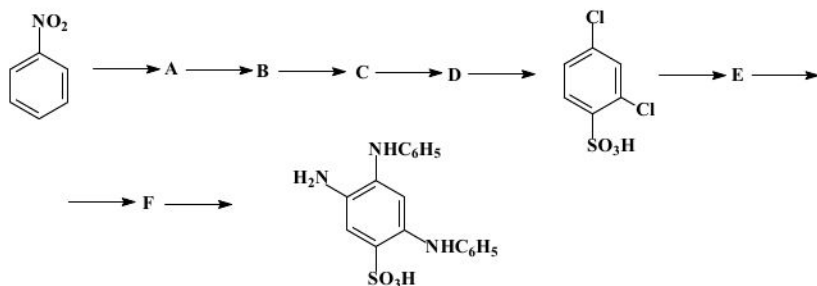


Рис. 33. ИК и масс-спектры соединения D

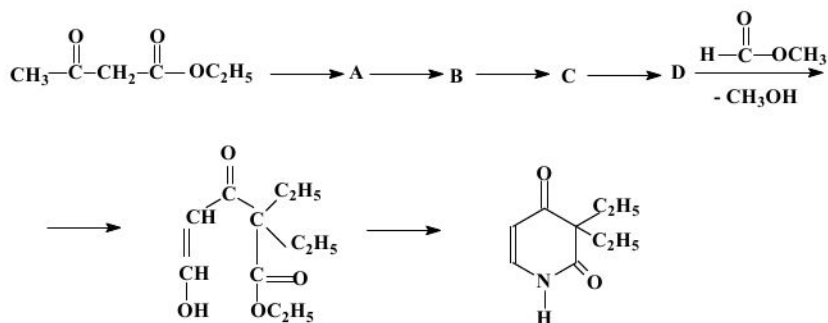
Вариант 10



Опишите методики синтезов промежуточных и конечного продуктов, укажите побочные процессы на всех стадиях.

Литература [20, 57].

Вариант 11

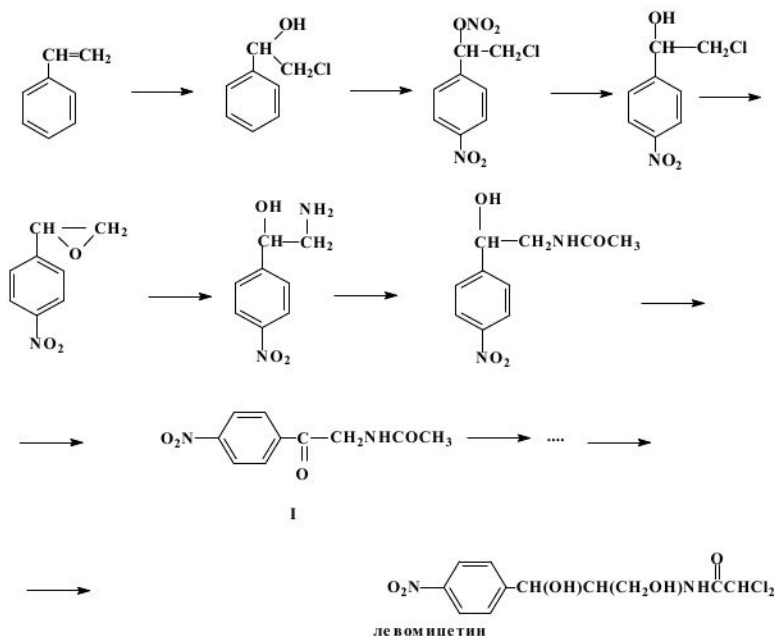


Опишите методики синтезов промежуточных и конечного продуктов реакций, укажите побочные процессы, протекающие на всех стадиях. Изобразите теоретический спектр ЯМР ^1H продукта реакции (назовите его).

Литература [4, 27].

Вариант 12

n-Нитро- α -ацетиламиноацетофенон (1) является исходным продуктом в производстве синтетического антибиотика – левомицетина. Ниже приведена схема его получения из стирола.



Предложите реакции, которые позволяют осуществить синтез *n*-нитро- α -ацетиламиноацетофенона (1) по приведенной схеме.

Литература [1, 5, 24, 39, 41].

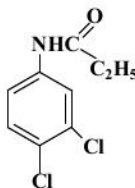
Вариант 13

Проказа является инфекционным заболеванием, вызываемым микобактериями. Средства, применяемые для ее лечения, эффективны также в случае лечения туберкулеза. Типичное противолепрозное средство – 4,4'-диаминодифенилсульфон (диафенилсульфон) синтезируют из хлорбензола и хлорсульфоновой кислоты. Предложите схему синтеза препарата.

Литература [5, 39].

Вариант 14

3,4-Дихлоранилин является исходным продуктом для получения пропанида, применяющегося в качестве активного гербицида для борьбы с просовидными сорняками.



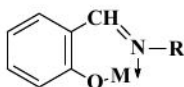
пропанид

Предложите синтез 3,4-дихлоранилина из промышленно доступных веществ: а) *n*-нитрохлорбензола, б) *o*-дихлорбензола. Поскольку синтезы 3,4-дихлоранилина основаны на введении новых заместителей в ароматическое кольцо, в котором уже имеются два заместителя (Cl, NO₂ и Cl, Cl), объясните влияние последних на протекание реакций синтеза. Дайте химическое название пропаниду.

Литература [5, 20, 39, 41].

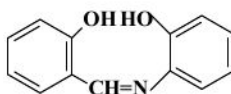
Вариант 15

Благодаря способности ряда производных салицилового альдегида образовывать с катионами металлов (M) шестичленные хелатные циклы типа

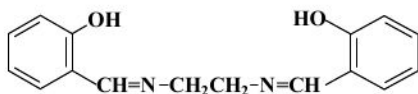


Следующие соединения нашли применение в качестве реагентов на металлы:

1. Оксим салицилового альдегида.
2. N-(2'-Гидроксифенил-1'-метилен)-2-гидроксианилин



3. N,N'-бис-(2'-Гидроксифенил-1'-метилен)этилендиамин

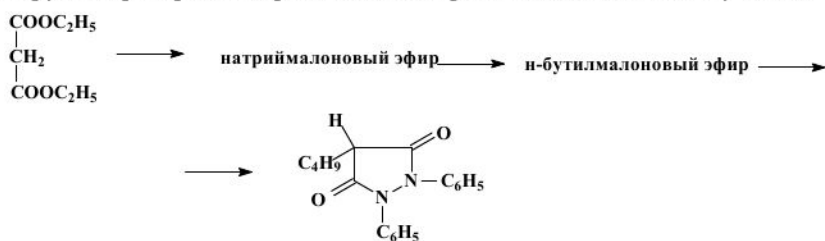


Предложите два метода получения салицилового альдегида из фенола и *o*-крезола. Синтезируйте вышеприведенные реагенты на металлы из салицилового альдегида.

Литература [5, 41].

Вариант 16

Бутадион (1,2-дифенил-4-*n*-бутилпиразолидиндион-3,5) относится к группе препаратов пиразола. Ниже приведена схема его получения.

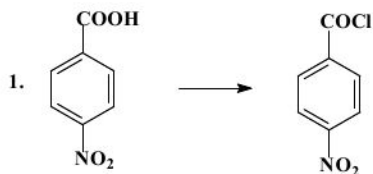


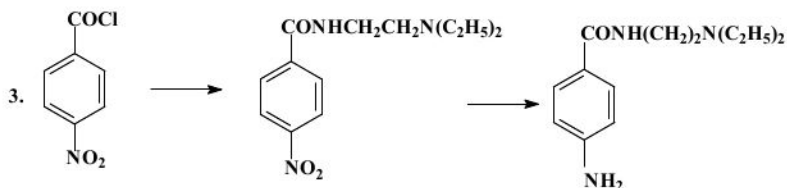
Осуществите синтез бутадиона по приведенной схеме.

Литература [4, 5, 24].

Вариант 17

Новокаинамид (β -диэтиламиноэтиламид *n*-аминобензойной кислоты) служит противоаритмическим средством и применяется при различных расстройствах сердечного ритма. Предложите реакции, позволяющие осуществить его синтез по схеме:





Литература [4, 5].

Вариант 18

Ниже приведена схема производства N,N-диэтиламида *m*-толуиловой кислоты (репеллент):

m-ксилол → *m*-метилбензойная кислота → хлорангидрид *m*-метилбензойной кислоты → N,N-диэтиламида *m*-толуиловой кислоты.

Предложите реакции, позволяющие реализовать этот способ получения. Какой побочный продукт может образоваться на первой стадии?

Литература [5, 20, 57].

ТЕМАТИКА СЕМИНАРСКИХ ЗАНЯТИЙ

1. Цели органического синтеза. Проблема селективности органических реакций и способы управления селективностью.

2. Планирование синтеза сложных органических веществ. Ретро-синтетический анализ в планировании многостадийного синтеза. Реагенты. Эквиваленты. Синтоны.

3. Образование С–С связей: ключевая тактическая проблема органического синтеза.

4. Взаимопревращения функциональных групп. Защитные группы в органическом синтезе.

5. Циклоприсоединение как метод построения циклических структур.

6. Перегруппировки в органическом синтезе.

7. Нуклеофильное ароматическое замещение водорода – прямой метод аминирования аренов и гетаренов. Окислительное аминирование. Викариозное аминирование.

8. Успехи применения катализаторов межфазного переноса в органическом синтезе.

9. Применение микроволнового излучения в органическом синтезе.

10. Химические и физико-химические методы идентификации органических соединений.

11. Современные успехи органического синтеза соединений с «топологической» связью, «аномальных» структур, биологически активных веществ (лекарственных препаратов для лечения СПИДа, рака, атеросклероза).

12. Успехи супрамолекулярной химии и химии самоорганизующихся молекул.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Агрономов А. Е. Лабораторные работы в органическом практикуме / А. Е. Агрономов, Ю. С. Шабаров. – М. : Изд-во Москов. ун-та, 1971. – 230 с.
2. Артемьева Н. Н. Руководство к лабораторным занятиям по органической химии / Н. А. Артемьева, В. Л. Белобородов, С. Э. Зарабян, А. А. Кост, А. П. Лузин, В. Е. Ручкин, И. А. Селиванова, Н. А. Тюкавкина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Дрофа, 2002. – 384 с. – ISBN 5-7107-7274-6.
3. Бакстон Ш. Введение в стереохимию органических соединений / Ш. Бакстон, С. Робертс ; пер. с англ. В. М. Демьянович. – М. : Мир, 2005. – 311 с. – ISBN 5-03-003734-9.
4. Беккер Х. Органикум / Х. Беккер и др.; пер. с нем. – М. : Мир, 1992. – Т. 1. – 487 с. – ISBN 5-03-001965-0 ; Т. 2. – 474 с. – ISBN 5-03-001966-9.
5. Беляев Е. Ю. Практическая органическая химия. Задачи и упражнения : учеб. пос. / Е. Ю. Беляев. – Красноярск : Изд-во Краснояр. ун-та, 1996. – 440 с.
6. Бочков А. Ф. Органический синтез. Наука и искусство / А. Ф. Бочков, В. А. Смит ; пер. с англ. – М. : Мир, 2001. – 573 с. – ISBN 5-03-0033807.
7. Браун Д. Спектроскопия органических веществ / Д. Браун, А. Флорид, М. Сейнзбери. – М. : Мир, 1992. – 300 с. – ISBN 5-03-002111-6.
8. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии / Вейганд-Хильгетаг ; пер. с 3-его нем. изд. ; под ред. Н. Н. Суворова. – М. : Химия, 1969. – 944 с.
9. Великородов А. В. Взаимодействие аллил-N-фенилкарбамата с оксимами аренкарбальдегидов в присутствии N-натрийбензолсульфонилхлорамида / А. В. Великородов, В. Б. Мочалин // Журнал органической химии. – М. : Российская академия наук. – 2001. – Т. 37, вып. 1. – С. 93–96. – ISSN 0514-7492.
10. Великородов А. В. Взаимодействие аллил-N-фенилкарбамата с N-оксидом 5-метил-4,5-дигидро-3H-2-бензазепин-3-спироциклогексана / А. В. Великородов, Ф. И. Зубков, В. Б. Ковалев // Журнал органической химии. – М. : Российская академия наук. – 2005. – Т. 41, вып. 7. – С. 1115–1116. – ISSN 0514-7492.
11. Великородов А. В. Изучение реакций нитрования алкил-N-фенилкарбаматов / А. В. Великородов, Т. Н. Максимова, В. Б. Моча-

лин // Химия и хим. технология. – Иваново : Издательство Ивановского государственного химико-технологического ун-та. – 1992. – Т. 35, вып. 9. – С. 16–22.

12. Великородов А. В. Реакции N,N'-диметоксикарбонил-п-бензохинондиимина с некоторыми 1,3-диполями / А. В. Великородов, А. Н. Белоконов, Т. Н. Максимова, В. Б. Мочалин // Химия и хим. технология. – Иваново : Изд-во Ивановского химико-технологич. ун-та. – 1994. – Т. 37, вып. 10–12. – С. 23–28.

13. Великородов А. В. Синтез карбаматных производных индола / А. В. Великородов, В. Б. Мочалин // Журнал органической химии. – М. : Российская академия наук. – 1998. – Т. 34, вып. 10. – С. 1555–1558. – ISSN 0514-7492.

14. Великородов А. В. Синтез некоторых карбаматных производных 1,2-оксазина / А. В. Великородов // Журнал органической химии. – М. : Российская академия наук. – 2000. – Т. 36, вып. 8. – С. 1242–1244. – ISSN 0514-7492.

15. Великородов А. В. Синтез С-нитрозоалкил-N-арилкарбаматов и их некоторые реакции / А. В. Великородов // Журнал органической химии. – М. : Российская академия наук. – 2000. – Т. 36. – Вып. 2. – С. 256–262. – ISSN 0514-7492.

16. Воскресенский И. П. Техника лабораторных работ / И. П. Воскресенский. – М. – Л. : Химия, 1964. – 551 с.

17. Георгиевский В. П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В. П. Георгиевский, Н. Ф. Комиссаренко, С. Е. Дмитрук. – Новосибирск : Наука, 1990. – 333 с.

18. Гитис С. С. Практикум по органической химии. Органический синтез / С. С. Гитис, А. И. Глаз, А. В. Иванов. – М. : Высш. шк., 1991. – 303 с. – ISBN 5-06-000668-9.

19. Голодников Г. В. Практические работы по органическому синтезу / Г. В. Голодников. – Л. : Изд-во Ленинград. ун-та, 1966. – 310 с.

20. Горелик М. В. Основы химии и технологии ароматических соединений / М. В. Горелик, Л. С. Эфрос. – М. : Мир, 1992. – 640 с. – ISBN 5-7245-0679-3.

21. Гороновский И. Т. Краткий справочник по химии / И. Т. Гороновский, Ю. П. Назаренко, Е.Ф. Некряч. – 5-е изд. – Киев : Наукова думка, 1987. – 829 с.

22. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист ; пер. с англ. ; под ред. М. А. Юровской. – М. : Мир, 1996. – 464 с. – ISBN 5-03-003103-0.

23. Дядченко В. П. Введение в ретросинтетический анализ : сб. метод. мат-лов для студ. / В. П. Дядченко, А. Н. Андресюк, М. В. Ливанцов. – М. : МГУ, 2002. – 166 с.
24. Евстигнеева Р. П. Тонкий органический синтез / Р. П. Евстигнеева. – М. : Химия, 1991. – 184 с. – ISBN 5-7245-05505-3.
25. Ионина Б. И. ЯМР спектроскопия в органической химии / Б. И. Ионина, Б. А. Ершов, А. М. Кольцов. – М. : Высш. шк., 1971. – 264 с.
26. Исаакс Н. Практикум по физической органической химии / Н. Исаакс ; пер. с англ. – М. : Мир, 1972. – 291 с.
27. Казицина Л. А. Применение УФ, ИК и ЯМР спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицина, Н. Б. Куплетская. – М. : Химия, 1983. – 272 с.
28. Ким А. М. Органическая химия : учеб. пос. / А. М. Ким. – 2-е изд., испр. и доп. – Новосибирск : Сиб. унив. изд-во, 2001. – 814 с. – ISBN 5-94087-017-1.
29. Костиков Р. Р. Конструирование органических молекул / Р. Р. Костиков, Т. В. Мандельштам, В. В. Разин // Современные проблемы органической химии. – Л. : Химия, 1982. – Вып. 7. – С. 4–35.
30. Кузнецова Г. А. Кумарины и фурукумарины / Г. А. Кузнецова. – Л. : Наука, 1967. – 248 с.
31. Лебедев А. Т. Масс-спектрометрия в органической химии / А. Т. Лебедев. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 493 с. – ISBN 5-94774-052-4.
32. Левина В. Я. Практические работы по органической химии : учеб. пос. / В. Я. Левина, В. Р. Скварченко, Ю. С. Шабаров. – М. : Изд-во Москов. ун-та, 1978. – 248 с.
33. Маки Р. Путеводитель по органическому синтезу / Р. Маки, Д. Смит. – М. : Мир, 1985. – 352 с.
34. Максимова Т. Н. N,N'-диметоксикарбонил-*p*-бензохиондимиин в диеновом синтезе / Т. Н. Максимова, А. В. Великородов // Журнал органической химии. – М. : Российская академия наук, 1987. – Т. 23, вып. 12. – С. 2628–2629. – ISSN 0514-7492.
35. Максимова Т. Н. Взаимодействие *n*-замещенных ароматических аминов с метиловым эфиром хлоругольной кислоты / Т. Н. Максимова, Н. П. Штонда, А. В. Великородов, О. В. Хабарова // Химия и хим. технология. – Иваново : Изд-во Иванов. гос. химико-технологич. ун-та, 1987. – Т. 30, вып. 2. – С. 132–133.
36. Максимова Т. Н. Синтез и реакционная способность N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохиондимиина / Т. Н. Максимова,

А. В. Великородов // Журнал органической химии. – М. : Российская академия наук, 1986. – Т. 22, вып. 5. – С. 1092–1093. – ISSN 0514-7492.

37. Малина Ю. Ф. Практикум по органической химии : учеб. пос. / Ю. Ф. Малина, О. А. Шаврыгина. – М. : Изд-во МИТХТ им. М. В. Ломоносова, 1975. – 165 с.

38. Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов : в 4 т. / Дж. Марч ; пер. с англ. под ред. И. П. Белецкой. – М. : Мир, 1987–1988.

39. Межфазный катализ. Химия, катализаторы и применение / под ред. Ч. М. Старкса ; пер. с англ. ; под ред. В. И. Бетанели. – М. : Химия, 1991. – 160 с. – ISBN 5-7245-0227-5.

40. Миронов В. А. Спектроскопия в органической химии / В. А. Миронов, С. А. Янковский. – М. : Химия, 1985. – 232 с.

41. Несмеянов А. Н. Начала органической химии / А. Н. Несмеянов, Н. А. Несмеянов. – М. : Химия, 1970. – Кн. 2. – 824 с.

42. Общая органическая химия. Азотсодержащие соединения / пер. с англ. ; под ред. Н. К. Кочеткова, А. И. Усова. – М. : Химия, 1982. – Т.3. – 736 с.

43. Общая органическая химия. Кислородсодержащие соединения / пер. с англ. ; под ред. Н. К. Кочеткова, А. И. Усова. – М. : Химия, 1982. – Т. 2. – 856 с.

44. Онищенко А. С. Диеновый синтез / А. С. Онищенко. – М. : Изд-во АН СССР, 1963. – 649 с.

45. Основной практикум по органической химии / пер. с нем. д-ра хим. наук В. М. Потапова. – М. : Мир, 1973. – 208 с.

46. Охлобыстин О. Ю. Перенос электрона в органических реакциях / О. Ю. Охлобыстин. – Ростов-на-Дону : Изд-во Ростов. ун-та, 1974. – 118 с.

47. Панорама современной химии России. Современный органический синтез // Сборник обзорных статей / под ред. Д. Л. Рахманкулова. – М. : Химия, 2003. – 516 с. – ISBN 5-7245-1227-0.

48. Полюдек-Фабини Р. Органический анализ / Р. Полюдек-Фабини, Т. Бейрих. – Л. : Химия, 1981. – 622 с.

49. Рабинович В. А. Краткий химический справочник / В. А. Рабинович, З. Я. Хавин. – Л. : Химия, 1978. – 392 с.

50. Репинская И. Б. Избранные методы синтеза органических соединений : учеб. пос. / И. Б. Репинская, М. С. Шварцберг. – Новосибирск : Изд-во Новосиб. ун-та, 2000. – 284 с. – ISBN 5-7615-0204-6.

51. Реутов О. А. Органическая химия : учеб. для студ. вузов : в 4 ч. / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – Ч. 3. – 544 с. – ISBN 5-94774-112-1
52. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. Вводный курс / П. Сайкс ; пер. с англ. – М. : Химия, 2000. – 176 с. – ISBN 5-7245-1094-4.
53. Свойства органических соединений : справочник / под ред. А. А. Потехина. – Л. : Химия, 1984. – 520 с.
54. Синтезы органических препаратов / пер. с англ. – М. : Изд-во ИЛ, 1952. – Сб. 3. – 582 с.
55. Титце Л. Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории / Л. Титце, А. Айхер ; пер. с нем. ; под ред. Ю. А. Алексеева. – М. : Мир, 1999. – 704 с. – ISBN 5-03-002940-0.
56. Уолтон Дж. У. Защитные группы в органической химии / Дж. У. Уолтон, К. Б. Бартон ; под ред. Дж. Мак Оми. – М. : Мир, 1976. – 391 с.
57. Эфрос Л. С. Химия и технология ароматических соединений в задачах и упражнениях / Л. С. Эфрос, И. Я. Квитко. – Л. : Химия, 1984. – 416 с.
58. Яхонтов Л. Н. Синтетические лекарственные средства / Л. Н. Яхонтов, Р. Г. Глушков. – М. : Медицина, 1983. – С. 118–121.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1

Нуклеофильные синтоны и их синтетические эквиваленты



Нуклеофильный синтон	Синтетический эквивалент
R^{\ominus}	RmgHal , RLi , R_2Cd , RNa и др.
Ar^{\ominus}	ArMgHal , ArLi , ArH
$\text{RCH}=\text{CH}^{\ominus}$	$\text{RCH}=\text{CHMgHal}$, $\text{RCH}=\text{CHLi}$
$\text{RC}\equiv\text{C}^{\ominus}$	$\text{RC}\equiv\text{CMgHal}$, $\text{RC}\equiv\text{CNa}$
$\text{C}\equiv\text{N}^{\ominus}$	KCN , NaCN
COOH^{\ominus}	KCN , NaCN
$\text{R}^{\ominus}\text{C}^{\oplus}\text{PPH}_3$	$\text{R}_2\text{CHBr} + \text{PPh}_3$ (реакция Виттига)
$\text{C}^{\ominus}=\text{O}$ H	
$\text{C}^{\ominus}=\text{O}$ R	
$\text{R}^{\ominus}\text{C}-\text{C}^{\ominus}=\text{O}$ R	$\text{R}-\text{CH}-\text{C}^{\ominus}=\text{O}$ R
$\text{R}^{\ominus}\text{C}-\text{C}^{\ominus}=\text{O}$ R	$\text{R}-\text{CH}-\text{C}^{\ominus}=\text{O}$ R
$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2^{\ominus}$	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5$
$\text{R}-\text{CH}^{\ominus}-\text{C}^{\ominus}=\text{O}$ OR	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{C}^{\ominus}=\text{O}$ OR
$\text{R}-\text{CH}^{\ominus}-\text{NO}_2$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{NO}_2$
RS^{\ominus}	RSH , RSNa

Таблица 2

Электрофильные синтоны и их синтетические эквиваленты

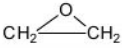
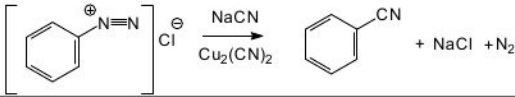
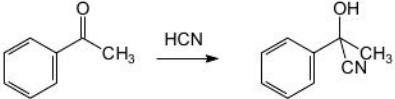
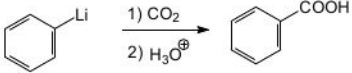
Электрофильные синтоны	Синтетические эквиваленты
R^{\oplus}	RX , где $X=Cl, Br, I, OSO_2R, R^+AlCl_4^-, OH$
$HOCH_2CH_2^{\oplus}$	
Ar^{\oplus}	ArX , где $X=Br, I, N_2^+$
$R-C^{\oplus}(=O)$	$R-COHal, (RCO)_2O, RCO_2R, RC\equiv N$
$H-C^{\oplus}(=O)$	$H-C(=O)OR, CH(OR)_3$
$H-C^{\oplus}(OH)_2$	$H-C(=O)H$
$R-C^{\oplus}(OH)_2$	$R-C(=O)R$
$COOH^{\oplus}$	CO_2
$CH_2=C^{\oplus}(H)C(=O)R$	$H_2C=C(H)C(=O)R$
$CH_2=C^{\oplus}(H)C(=O)OR$	$H_2C=C(H)C(=O)OR$
NO_2^{\oplus}	$HNO_3 + H_2SO_4$
Cl^{\oplus}	$Cl_2 + FeCl_3$
Br^{\oplus}	$Br_2 + FeBr_3$
CH_2Cl^{\oplus}	$CH_2O + HCl + ZnCl_2$
SO_3H^{\oplus}	H_2SO_4, SO_3
CH_2OH^{\oplus}	$CH_2O + H^+$
ArN_2^{\oplus}	$[ArN_2]^{\oplus} Hal^{\ominus}$

Таблица 3

Некоторые методы удлинения углеродного скелета

Реакция	Пример
Функционализация с удлинением цепи на один атом углерода	
Образование нитрилов	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br} \xrightarrow[\text{SN}2]{\text{NaCN}} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN} + \text{NaBr}$ 
Образование циангидринов	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \xrightarrow{\text{HCN}} \text{H}_3\text{C}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CN}$ 
Карбоксилирование металлорганических соединений	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr} \xrightarrow[2) \text{H}_3\text{O}^{\oplus}]{1) \text{CO}_2} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ 
Оксиметилирование металлорганических соединений	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr} \xrightarrow[2) \text{H}_3\text{O}^{\oplus}]{1) \text{CH}_2\text{O}} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ $\text{HC}\equiv\text{CMgBr} \xrightarrow[2) \text{H}_3\text{O}^{\oplus}]{1) \text{CH}_2\text{O}} \text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$
Синтез Арндта – Эйлера	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl} \xrightarrow[2) \text{Ag}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}]{1) \text{CH}_2\text{N}_2} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH} + \text{AgCl} + \text{N}_2$
Карбонилирование алкенов и алкинов	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]{\text{CO}} (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{COOH}$ $\text{HC}\equiv\text{CH} \xrightarrow[\text{NH}_3]{\text{Ni}(\text{CO})_4, \text{H}_2\text{O}} \begin{cases} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH} \\ \text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOR} \\ \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CONH}_2 \end{cases}$
Сложноэфирная конденсация с эфирами угольной, муравьиной кислот	$\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \xrightarrow[2) (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{CO}]{1) \text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}} \text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$ $\text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5 \xrightarrow[2) \text{HCOOC}_2\text{H}_5]{1) \text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}} \text{HC}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$

Альдольно-кратоновая конденсация с формальдегидом	
Удлинение углеродной цепи на один или несколько атомов углерода	
Реакция Вюрца	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \xrightarrow{\text{Na}} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
Реакция Вюрца – Фиттига	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Br} + \text{C}_2\text{H}_5\text{Br} \xrightarrow{\text{Na}} \text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_5$
Реакция Кольбе	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COONa} \xrightarrow{\text{электролиз}} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
Реакция алкилирования по Фриделю –Крафтсу	
Реакция ацилирования по Фриделю –Крафтсу	
Алкилирование алкинов	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CH} \xrightarrow[2) \text{C}_2\text{H}_5\text{Br}]{1) \text{NaNH}_2} \text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CC}_2\text{H}_5$
Димеризация алкинов	$\text{HC}\equiv\text{CH} \xrightarrow[\text{NH}_4\text{Cl}]{\text{CuCl}_2} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$
Димеризация алкенов	$\text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}_2 \xrightarrow{60\% \text{H}_2\text{SO}_4} \text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}_2 + \text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_3$
Алкилирование β-дикарбонильных соединений	$\text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 \xrightarrow[2) \text{C}_2\text{H}_5\text{Br}]{1) \text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}} \text{C}_2\text{H}_5-\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow[2) \text{C}_2\text{H}_5\text{Br}]{1) \text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}} \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$
Ацилирование β-дикарбонильных соединений	$\text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 \xrightarrow[2) \text{CH}_3\text{COCl}]{1) \text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}} \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow[2) \text{CH}_3\text{COCl}]{1) \text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}} \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$
Реакция магнийорганических соединений с: а) альдегидами	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr} \xrightarrow[2) \text{H}_3\text{O}^{\oplus}]{1) \text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}} \text{CH}_3\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{CH}_3$

<p>б) кетонами</p> <p>в) сложными эфирами, галогенангидридами</p> <p>г) галогеналканами</p>	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr} \xrightarrow[2) \text{H}_3\text{O}^\oplus]{1) \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3} \text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr} \xrightarrow[2) \text{H}_3\text{O}^\oplus]{1) \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}} \text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ <p style="text-align: center;">X=Hal, OR</p> $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr} \xrightarrow{\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
<p>Термическое разложение солей карбоновых кислот</p>	$(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca} \xrightarrow{\Delta} \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 + \text{CaCO}_3$
<p>Конденсация альдегидов и кетонов с:</p> <p>а) альдегидами и кетонами (альдольно-кратоновая)</p> <p>б) сложными эфирами</p> <p>в) ангидридами (реакция Перкина)</p> <p>г) нитроалканами (реакция Генри)</p> <p>д) углеводородами</p> <p>е) алкинами (реакция Фаворского)</p> <p>ж) β-дикарбонильными соединениями (реакция Кневенагеля)</p>	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \xrightarrow{\text{H}^\oplus (\text{HO}^\ominus)} \text{CH}_3-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \longrightarrow \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \xrightarrow[\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}]{\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \xrightarrow[2) \text{H}_3\text{O}^\oplus]{1) (\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}, \text{CH}_3\text{COONa}} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOOH}$ $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \xrightarrow[\text{HO}^\ominus]{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{NO}_2$ $\text{C}_6\text{H}_6-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \xrightarrow[\text{HO}^\ominus]{\text{Cyclopentadiene}} \text{Cyclopentadiene}=\text{CHC}_6\text{H}_5$ $\text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \xrightarrow[2) \text{H}_3\text{O}^\oplus]{1) \text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CNa}} \text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{C}\equiv\text{CH}$ $\text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 \xrightarrow[(\text{CH}_3)_3\text{N}]{\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}\begin{matrix} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
<p>Сложноэфирная конденсация Клайзена</p>	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5 \xrightarrow{\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}} \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$
<p>Реакция Михаэля</p>	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow[2) \text{CH}_2=\text{CHCN}]{1) \text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}} \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

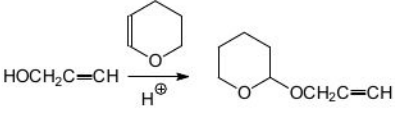
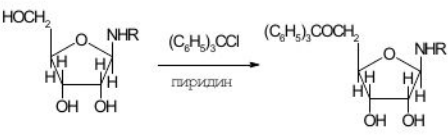
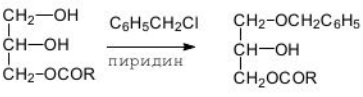
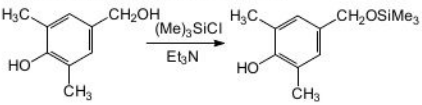
Таблица 4

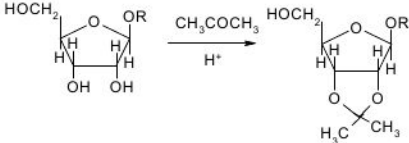
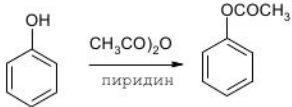
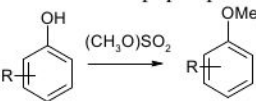
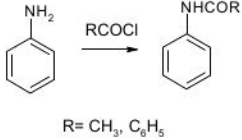
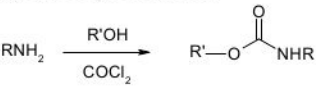
Некоторые методы уменьшения длины углеродной цепи

Реакции	Пример
Декарбоксилирование карбоновых кислот: а) реакция Дюма б) α -замещенных кислот, термическое декарбоксилирование в) реакция Хундликера г) Перегруппировка Гоффмана	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COONa} \xrightarrow[\text{CaO}]{\text{NaOH}} \text{CH}_3\text{CH}_3 + \text{Na}_2\text{CO}_3$ $\text{XCH}_2\text{COOH} \xrightarrow{t^0} \text{XCH}_3 + \text{CO}_2,$ где X = RCO, -NO ₂ , -CN, -COOR и др. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOAg} \xrightarrow[\text{CCl}_4]{\text{Br}_2} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br} + \text{CO}_2 + \text{AgBr}$ $\text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2 \xrightarrow[2\text{NaOH}]{\text{Br}_2} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 + \text{CO}_2 + \text{NaBr} + \text{H}_2\text{O}$
Декарбонилирование замещенных карбоновых кислот	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow{t^0} \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 + \text{CO}_2$
Крекинг углеводов	$\text{C}_8\text{H}_{18} \xrightarrow{t^0} \text{C}_4\text{H}_{10} + \text{C}_2\text{H}_6 + \text{C}_2\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_{12} + \text{C}_6\text{H}_{14}$
Окисление углеводов: а) алкенов б) алкинов в) алкиларенов	$\text{CH}_3-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}=\text{C}-\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{H}^\oplus]{\text{KMnO}_4} \text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$ $\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{H}^\oplus]{\text{KMnO}_4} \text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{H}^\oplus]{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7} \text{C}_6\text{H}_5\text{COOH} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$
Окисление кетонов	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{H}^\oplus]{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7} \text{C}_6\text{H}_5\text{COOH} + \text{CH}_3\text{COOH}$
Окисление третичных спиртов	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{C}}(\text{CH}_3)_2 \xrightarrow[\text{H}^\oplus]{\text{KMnO}_4} \text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
Деалкилирование алкилароматических соединений	$\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2 \xrightarrow[\text{t}^0]{\text{AlCl}_3} \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3) + \text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\text{C}}=\text{CH}_2$

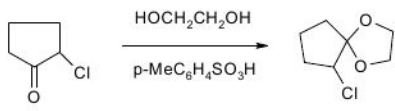
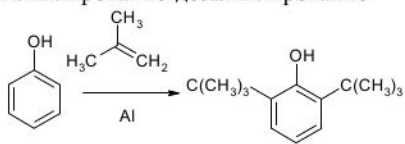
Таблица 5

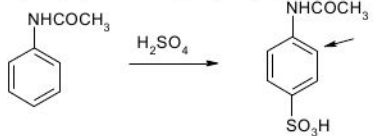
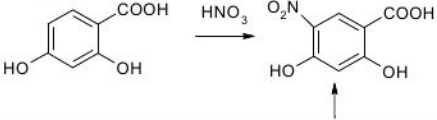
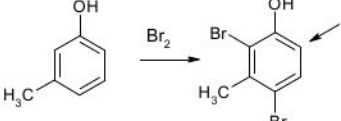
Защитные группы

Защищаемая функция	Тип защитной группы	Способ удаления	Применение
Связь Н-О спиртов и фенолов	<p>Тetraгидропирановые эфиры</p> 	Гидролиз разбавленной кислотой	Защита спиртов при реакциях с металлоорганическими реагентами
	<p>Трифенилметилловые эфиры</p> 	Гидролиз горячей водной АсОН	Защита первичных спиртов при реакциях в щелочной среде, по отношению к окислителям
	<p>Бензильные эфиры</p> 	Каталитическое гидрирование (H2/Pt), натрий в жидком аммиаке	Защита первичных спиртов при реакциях в щелочной среде, по отношению к окислителям
	<p>Триметилсилиловые эфиры</p> 	Горячий водный спирт, разбавленные кислоты	Защита спиртов, фенолов при нагревании, по отношению к окислителям

	<p>Изопропилиденные производные</p> 	<p>Гидролиз разбавленной кислотой</p>	<p>Защита углеводов при реакциях с нуклеофильными реагентами, по отношению к окислителям</p>
	<p>Эфиры карбоновых кислот</p> 	<p>Гидролиз в щелочной (легче), кислой средах</p>	<p>Применяют при нитровании, окислении фенолов, спиртов</p>
	<p>Метилвые эфиры фенолов</p> 	<p>Кипячение с раствором HCl, HBr, HI</p>	<p>Применяют при окислении, нитровании замещенных фенолов</p>
<p>Связь Н-N аминов</p>	<p>Ацилирование первичных и вторичных аминов</p>		
	<p>а) ацетилирование, бензоилирование</p>  <p>R = CH₃, C₆H₅</p> <p>б) карбобензоксиды, карбо-<i>трет</i>-бутоксипроизводные</p>  <p>где R' = C₆H₅CH₂, <i>трет</i>-Bu</p>	<p>Щелочной, кислотный гидролиз</p> <p>Каталитическое гидрирование (H₂/Ni)</p>	<p>Применяют в реакциях окисления, ацилирования, алкилирования, нитрования</p> <p>Защита аминокислот при синтезе пептидов</p>

	<p>в) фталоильные производные</p> $\text{RNH}_2 + \text{C}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{C}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{O}_2\text{NR}$ <p>г) <i>n</i>-толуолсульфонильные производные</p> $\text{RNH}_2 \xrightarrow{\text{NaOH}} \text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NHR}$	<p>Щелочной гидролиз, действие $\text{NH}_2\text{-NH}_2$</p> <p>Действие Na в жидком аммиаке, щелочной гидролиз</p>	<p>Защита аминогруппы аминокислот при синтезе пептидов</p> <p>Защита аминогруппы аминокислот при синтезе пептидов</p>
	<p>Бензилирование</p> $\text{RNH}_2 \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N}]{\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}} \text{RNHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	<p>Действие Na в жидком аммиаке</p>	<p>Защита аминогруппы аминокислот при синтезе пептидов</p>
	<p>Трифенилметилирование (третичная защита)</p> $\text{RNH}_2 \xrightarrow[\text{Me}_3\text{N}]{(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CCl}} \text{RNHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	<p>Водная AcOH, HCl в CHCl_3</p>	<p>Защита аминогруппы аминокислот при синтезе пептидов</p>
	<p>Образование шиффовых оснований первичных аминов</p> $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{H}^+]{\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}} \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{CHC}_6\text{H}_5$	<p>Разбавленная HCl при комн. температуре</p>	
<p>Группа $\text{C}=\text{O}$ альдегидов и кетонов</p>	<p>Образование ацеталей, кеталей</p> $\text{CH}_2\text{-(OH)-CH(OH)-C(=O)H} \xrightarrow[\text{H}^+]{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} \text{CH}_2\text{-(OH)-CH(OH)-C(OC}_2\text{H}_5)_2$	<p>Кислотный гидролиз</p>	<p>Защитные группы устойчивы к щелочам, металлорганическим соединениям, окислению</p>

	<p>Образование циклических ацеталей и кеталей</p> 	Кислотный гидролиз	Защитные группы устойчивы к щелочам, металлоорганическим соединениям, окислению, гидрирующим агентам
	<p>Образование семикарбазонов</p> $R_2CO \xrightarrow[H^+]{H_2N(CO)NHNH_2} \begin{matrix} R \\ \\ C=N-NH(CO)NH_2 \\ \\ R \end{matrix}$	Кислотный гидролиз	Защитные группы устойчивы к гидролизу металлов. Применяют для защиты стероидов, углеводов
	<p>Образование шиффовых оснований</p> $C_6H_5CHO \xrightarrow[H^+]{C_6H_5NH_2} C_6H_5CH=N-C_6H_5$	Кислотный гидролиз	
Связь О-Н карбоновых кислот	<p>Образование сложных эфиров</p> $RCOOH \xrightarrow[H^+]{C_2H_5OH} RCOOC_2H_5$	Кислотный, щелочной гидролиз	В результате не проявляются кислотные свойства карбоновых кислот
Связи С-Н в ароматических соединениях	<p>Алкилирование-деалкилирование</p> 	Кислотное дезалкилирование (кислоты Льюиса, Н-кислоты и др.)	Блокирование определенных положений в ароматическом ядре

<p>Сульфирование-десульфирование*</p> 	<p>Действие 57%-ной H₂SO₄</p>	<p>Например, синтез <i>o</i>-нитроанилина, <i>o</i>-бромфенола и др.</p>
<p>Нитрование*</p> 	<p>Восстановление, дезаминирование</p>	<p>Например, синтез 2-хлоррезорцина</p>
<p>Галогенирование*</p> 	<p>Каталитическое гидрирование (H₂/Ni, Pd)</p>	

* Места дальнейшей электрофильной атаки показаны стрелкой.

Таблица 6

Растворители и адсорбенты, наиболее часто применяемые в жидкостной адсорбционной хроматографии

Разделяемая смесь	Растворитель	Адсорбент
Хиноны	бензол, н-гексан, этанол, ацетон, метанол	оксид алюминия, кизельгур
Амины, амиды	петролейный эфир, бензол, четыреххлористый углерод, диэтиловый эфир	силикагели, оксид алюминия
Нитро- и нитрозосоединения	бензол, петролейный эфир, хлористый метилен	тальк, гидроксид кальция, силикагели, оксид алюминия
Сульфокислоты	вода	оксид алюминия
Аминокислоты	вода, метанол, хлороформ, диэтиловый эфир	активированный уголь, силикагели, оксид алюминия, диоксид титана, крахмал

Альдегиды и кетоны	петролейный эфир, бензол, диэтиловый эфир, четыреххлористый углерод	оксид алюминия, оксид магния, тальк, силикагели
Галогенпроизводные углеводородов	пентан, изооктан, петролейный эфир, четыреххлористый углерод	силикагели, активированный оксид алюминия
Фенолы	петролейный эфир, бензол, диэтиловый эфир, этанол	оксид кальция, оксид алюминия
Гетероциклические соединения	бутанол, хлороформ, диэтиловый эфир, ацетон, этанол, петролейный эфир	оксид алюминия, гидроксид кальция, крахмал, силикагели, тальк

Таблица 7

Элюотропный ряд Траппе

Растворитель	ϵ	Растворитель	ϵ
Вода	80,0	Диэтиловый эфир	4,4
Метанол	31,2	Хлористый метилен	2,2
Этанол	25,8	Бензол	2,3
<i>n</i> -Пропанол	22,8	Толуол	2,3
Ацетон	21,5	Трихлoэтилен	3,4
Дихлорэтан	10,4	Четыреххлористый углерод	2,2
Диоксан	8,9	Циклогексан	2,0
Этилацетат	6,1	Петролейный эфир	
Амилацетат	5,1	(фракция, 35–50 °С)	1,9
Хлороформ	5,2		

Примечание. Наиболее часто применяемые в адсорбционной хроматографии растворители расположены в порядке убывания десорбирующей способности с полярных адсорбентов. Десорбирующая способность растворителей, хотя и не строго, но зависит от их диэлектрической проницаемости (ϵ).

Таблица 8

Предельные температуры нагрева на банях, °С

Вещество, смеси	Предельная температура, °С
Вода	98
Глицерин	220
Серная кислота	250
Силиконовая жидкость	250
Парафин	300
Песок	400
Сплавы металлов	600
Смесь 55 % масс. долей нитрат а калия и 45 % масс. долей нитрата натрия	600

Таблица 9

Охлаждающие смеси из воды или снега с одной солью

Соль	А, г	Охлаждение $\Delta t, ^\circ\text{C}$	В, г	Криогидратная точка, °С
CaCl_2	126,9	23,2	42,2	-55
KCl	30	12,6	30	-11,1
MgCl_2	-	-	27,5	-33,6
NaCl	36	2,5	30,4	-21,2
NaNO_3	75	18,4	59	-18,5
NH_4Cl	30	18,4	25	15,8
NH_4NO_3	60	27,2	45	-17,3

Примечание. Смесь А г соли со 100 г воды при 0–15 °С дает снижение температуры на $\Delta t, ^\circ\text{C}$. Смесь В г соли со 100 г льда или снега дает снижение до криогидратной точки.

Таблица 10

Низкотемпературные бани

Система	°С	Система	°С
Этиленгликоль – CO_2	-15	Четыреххлористый углерод	-23
<i>o</i> -Ксилол – N_2	-29	– N_2	
Ацетонитрил – CO_2	-42	Четыреххлористый углерод	-23
Хлороформ – N_2	-63	– CO_2	-72
Хлороформ – CO_2	-61	Этанол – CO_2	-77
Бутилацетат – N_2	-77	Ацетон – CO_2	-94
Гептан – N_2	-91	Гексан – N_2	-98
Толуол – N_2	-95	Метанол – N_2	

Таблица 11

Высушивающая способность различных веществ при 25 °С

Высушивающее вещество	Количество водяных паров в 1 дм ³ воздуха, мг
P ₂ O ₅	0,000025
Mg(ClO ₄) ₂ (ангидрон)	0,0005
Силикагель	0,001
КОН (плавленый)	0,002
Mg(ClO ₄) ₂ × 3H ₂ O	0,002
H ₂ SO ₄ (безводная)	0,003
CaSO ₄ × 0,5H ₂ O	0,004
NaOH (плавленый)	0,16
CaO	0,2
CaCl ₂ (гранулированный)	0,25
ZnCl ₂	0,8
CuSO ₄ (безводный)	1,4

Таблица 12

Вещества для высушивания газов

Газ	Высушивающее вещество	Газ	Высушивающее вещество
CH ₄	H ₂ SO ₄ (конц.), CaCl ₂ , P ₂ O ₅	HBr	CaBr ₂
C ₂ H ₄	H ₂ SO ₄ (конц., охлажденная)	HCl	CaCl ₂
CO	H ₂ SO ₄ (конц.), CaCl ₂ , P ₂ O ₅	HI	CaI ₂
CO ₂	H ₂ SO ₄ (конц.), CaCl ₂ , P ₂ O ₅	H ₂ S	CaCl ₂
Cl ₂	CaCl ₂	N ₂	H ₂ SO ₄ (конц.), CaCl ₂
H ₂	CaCl ₂ , P ₂ O ₅	NH ₃	CaO, КОН+CaO
NO	Ca(NO ₃) ₂	SO ₂	H ₂ SO ₄ (конц.), P ₂ O ₅
O ₂	H ₂ SO ₄ (конц.), CaCl ₂ , P ₂ O ₅		

**Твердые осушители для различных классов
органических соединений**

Класс соединения	Следует применять	Нельзя применять
Углеводороды	CaCl_2 , Na_2SO_4 , MgSO_4 , Na металлический	
Галогенпроизводные углеводородов	$\text{CaCl}_2\text{Na}_2\text{SO}_4$, MgSO_4	Металлический натрий (Взрыв!!!)
Спирты	K_2CO_3 , Na_2SO_4 , MgSO_4 , CuSO_4 , CaO	Na металлический, CaCl_2
Альдегиды и кетоны	Na_2SO_4 , MgSO_4 , K_2CO_3	NaOH , KOH , CaO
Амины	NaOH , KOH , K_2CO_3 , CaO	CaCl_2
Кислоты, сложные эфиры	Na_2SO_4 , MgSO_4	NaOH , KOH , CaO , Na металлический
Простые эфиры	CaCl_2 , Na_2SO_4 , MgSO_4 , CaO , BaO , Na металлический	
Нитросоединения	CaCl_2 , Na_2SO_4	NaOH , KOH , Na металлический
Фенолы	Na_2SO_4	
Основания азотистые (легкоокисляющиеся)	CaCl_2	

Приготовление разбавленных растворов кислот и щелочей

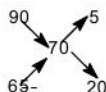
H_2SO_4		HNO_3	
Требуемая концентрация	Кол-во конц. H_2SO_4 , мл	Требуемая концентрация	Кол-во конц. HNO_3 , мл
25 %	16,7	25 %	31,7
10 %	6,1	10 %	11,6
5 %	2,9	5 %	5,7
2 н	5,6	2 н	13,9
1 н	2,8	1 н	7,0

HCl		NH_4OH	
Требуемая концентрация	Кол-во конц. HCl , мл	Требуемая концентрация	Кол-во конц. аммиака, мл
25 %	64,2	25 %	-
10 %	23,9	10 %	42,2
5 %	11,7	5 %	21,5
2 н	16,7	2 н	15,0
1 н	8,3	1 н	7,5

Примечание. Приготовление 100 мл разбавленных растворов кислот и щелочей основаны на расчетах и с учетом того, что концентрированная серная кислота является 96%-ной, концентрированная соляная кислота – 37%-ной, концентрированная азотная кислота – 65%-ной, раствор аммиака – 37%-ным в расчете на аммиак.

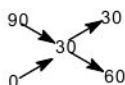
ПРАВИЛО КРЕСТА. Применение правила креста для приготовления растворов заданной концентрации или плотности поясняется следующими примерами:

1. Даны 90%-ный и 65%-ный растворы. Необходимо приготовить 70%-ный раствор.

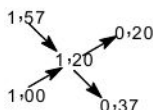


Из этой записи следует, что необходимо смешать 5 частей по массе 90%-ного раствора с 20 частями по массе 65%-ного раствора.

2. Даны 90%-ный раствор и чистый растворитель. Необходимо приготовить 30%-ный раствор.



3. Дан водный раствор плотностью 1,57 г/мл. Необходимо приготовить раствор с плотностью 1,20 г/мл.



Следует смешать 20 ч. по массе раствора с плотностью 1,57 г/мл с 37 частей по массе воды.

Примечание. Применение правила креста для растворов с заданной плотностью допустимо только в том случае, если плотность растворов линейно изменяется с изменением концентрации, что не всегда соблюдается (например, раствор аммиака и уксусной кислоты). Неточные результаты можно получить также при расчетах с растворами, концентрация которых выражена в объемных долях в том случае, если не соблюдается правило аддитивности при смешивании (например, смеси воды и этанола).

Таблица 15

Характеристические групповые частоты органических соединений

Соединения	Типы колебаний	Диапазон частот, см ⁻¹	Интенсивность
Алканы, цикло- алканы	Валентные С—Н		
	асимметричные	2962–2926	с-ср
	симметричные	2872–2853	с-ср
	Деформационные С—Н		
	асимметричные	1485–1430	ср
	симметричные	1380–1340	с
Алкены	Валентные С=C	1680–1600	пер
	Валентные =С—Н	3100–3000	ср
	Концевая винильная группа =СН ₂		
	асимметричные	3100	ср
	симметричные	3000	ср
	Деформационные =С—Н	1000–800	с
	Z-диастереомеры	Деформационные =С—Н	730–650
E-диастереомеры	Деформационные =С—Н	980–900	с
Алкины	Валентные С≡С	2300–2100	пер
	Валентные ≡С—Н	3333–3267	с
	Деформационные ≡С—Н	700–610	с

Арены монозамещенные <i>o</i> -дизамещенные <i>m</i> -дизамещенные <i>n</i> -дизамещенные	Валентные Сар...Сар	~1600, ~1580 ~1500, ~1450	ср, пер
	Валентные Сар-Н	3100-3000	пер
	Деформационные Сар-Н	900-675	с, пер
	Деформационные Сар-Н	710-690	с, пер
	Деформационные Сар-Н	770-730	с, пер
	Деформационные Сар-Н	770-735	с, пер
	Деформационные Сар-Н	710-690	с, пер
Спирты первичные вторичные третичные	Свободные валентные О-Н	3650-3580	пер
	Связанные валентные О-Н	3550-3200	пер
	Валентные С-О	~1050	с
	Деформационные О-Н	1350-1260	с
	Валентные С-О	~1100	с
	Деформационные О-Н	1350-1260	с
	Валентные С-О	~1150	с
Деформационные О-Н	1410-1310	с	
Фенолы	Свободные валентные О-Н	3650-3580	пер
	Связанные валентные О-Н	3550-3200	пер
	Валентные С-О	1200	с
	Деформационные О-Н	1410-1310	с
Простые эфиры алифатические алкилариловые виниловые	Валентные С-О-С		
	асимметричные	1150-1085	с
	асимметричные	1275-1200	с
	симметричные	1075-1020	с
	асимметричные	1225-1200	с
симметричные	1075-1020	с	
Тиолы, тиофенолы	Валентные S-Н	2600-2550	сл
Сульфоксиды	Валентные S=O	1070-1030	с
Сульфоны	Валентные SO ₂		
	асимметричные симметричные	1350-1300 1160-1140	с с
Сульфоновые кислоты	Валентные SO ₂		
	асимметричные симметричные	1260-1150 1080-1010	с с
Амины первичные	Свободные валентные N-Н		
	асимметричные симметричные	~3500 ~3400	ср ср
	Связанные	3400-3250	с

вторичные алифатические ароматические	Свободные валентные N-H	3450–3300	ср
	Связанные	3350–3200	с
	Деформационные N-H	1650–1550	с, ср
	Валентные C-N	1220–1020	сл
	Валентные C-N	1360–1280	с
Соли аминов	Валентные NH в RN^+H_3	~3000	с
	Валентные NH в $R_2N^+H_2$ и R_3N^+H	2700–2250	с
Азосоединения	Валентные N=N	1630–1575	пер
Диазосоединения	Валентные $-N^+ \equiv N$	2300–200	пер
Нитросоединения алифатические	Валентные NO_2		
	асимметричные	1570–1500	с
	симметричные	1370–1300	с
	асимметричные	1570–1550	с
	симметричные	1380–1370	с
С-нитрозосоединения	Валентные N=O	1600–1500	с
N-нитрозосоединения	Валентные N=O	1500–1430	с
О-нитрозосоединения <i>транс</i> -форма <i>цис</i> -форма	Валентные N=O	1680–1650	с
	Валентные N=O	1625–1610	с
Нитрилы	Валентные $C \equiv N$	2260–2220	ср
Имины, оксимы	Валентные C=N	1690–1630	пер
Альдегиды алифатические α, β -ненасыщенные ароматические	Валентные C=O	1740–1720	с
		1705–1680	с
		1715–1695	с
	Валентные C-H	2900–2820	сл
		2775–2700	сл
Кетоны алифатические алкилариловые диариловые 1,4-хиноны	Валентные C=O	1725–1705	с
		1700–1680	с
		1670–1660	с
		1690–1660	с
Карбоновые кислоты	Валентные связанных ОН	2700–2500	сл
	Валентные C=O	1725–1700	с

алифатические α,β -ненасыщенные ароматические		1715–1690 1700–1680	c c
Соли карбоновых кислот	Валентные C=O асимметричные симметричные	1610–1650 1450–1400	c c
Функциональные производные карбоновых кислот <i>Сложные эфиры</i> алифатические α,β -ненасыщенные и ароматические <i>Амиды</i>	Валентные C=O	1750–1735 1730–1717	c c
<i>Ангидриды</i>	Валентные C=O (I амидная полоса) Свободные валентные NH Связанные валентные NH Деформационные NH (II амидная полоса) Валентные C=O асимметричные симметричные Валентные C-O	1700–1630 3500–3400 3350–3140 1620–1510 1870–1800 1790–1740 1130–900	c ср ср c c c c
<i>Галогенангидриды</i> <i>Галогенпроизводные</i>	Валентные C=O Валентные C-F Валентные C-Cl Валентные C-Br Валентные C-I	1810–1750 1400–1000 800–600 600–500 ~500	c c c c c

Свойства некоторых неорганических соединений* [21, 49]

№ п/п	Соединение	M	Внешний вид	d_4^{20}	T. пл., °C	T. кип., °C (мм рт. ст.)	Растворимость
1.	Азотная кислота	63,01	бл. ж.	1,513	-41,6	83	∞ в
2.	Ацетат натрия	82,03	бл. мн.	1,53	324	—	р.в.: 36,3 ⁰ , 46,5 ²⁰ , 170 ¹⁰⁰ ; р.эт.
3.	Бром	159,81	кр.-бур. ж.	3,102 ²⁵	-7,25	59,2	р.в.: 3,58 ²⁰ ; х.р.эт.эф., хлф.
4.	Бромид калия	119,00	бл. кб.	2,75 ²⁵	730	1380	р.в.: 65,2 ²⁰ , 103,3 ¹⁰⁰ ; р.эт. 0,54 ²⁵ ; м.р. эф.
5.	Бромид натрия	102,89	бл. кб.	3,21	755	1390	р.в.: 80,1 ⁰ , 90,8 ²⁰ , 121,2 ¹⁰⁰ ; р.эт.: 2,32 ²⁰ , мет. 16,8 ²⁰ ; м.р. ац.
6.	Бромат калия KBrO ₃	167,00	бл. триг.	3,27 ^{17,5}	370 (разл.)	—	р.в.: 6,87 ²⁰ , 50,00 ¹⁰⁰ ; м.р.эт., н.р. ац.
7.	Боргидрид натрия	37,80	—	—	—	—	р.в. 55 ²⁰ ; р. мет. 16,4 с разл.
8.	Гидроксид калия	56,11	бел. ромб.(α) кб.(β), гигр. бл. ромб.	2,12 ²⁵	380	1320	р.в.: 112,4 ²⁰ , 162,5 ⁸⁰ ; р. мет. 55 ²⁸ ; эт. 38,7 ²⁸ ; н.р.эф.
9.	Гидроксид натрия	40,00	расплав.	2,13	320	1378	р.в.: 108,7 ²⁰ , 129 ⁴⁰ , 337 ¹⁰⁰ х.р.эт., мет., глиц., н.р.эф. ац.
10.	Гидрокарбонат натрия	84,01	бл. мн.	2,16	разл.> 50	—	р.в.: 9,6 ²⁰ , 12,7 ⁴⁰ , 24,3 ¹⁰⁰ ; р.эт. 1,2 ^{15,5} , глиц. 7,9 ²⁰
11.	Дитионит натрия Na ₂ S ₂ O ₄	174,10	бел. пор.	—	—	—	р.в. 24,1 ²⁰
12.	Дихромат калия	294,18	ор.-кр. трикл. или мн.	2,68	395	разл.> 610	р.в.: 12,5 ⁰ , 25,9 ⁴⁰ , 100,0 ¹⁰⁰ ; н.р.эт.
13.	Дихромат натрия, дигидрат	298,00	кр. мн.	2,52	357 (бв.)	разл.> 400	р.в.: 180 ²⁰ , 211 ⁴⁰ , 355 ⁸⁰ ; м.р.эт.
14.	Железо	55,85	серебр.-сер.	7,874 ²⁰	1539	2870	н.р. в., ац., ш., эф., реаг. кисл.
15.	Йодид калия	166,00	металл. кб.	3,115	686	1320	р.в. 144,5 ²⁰ , 159,7 ⁴⁰ , 206,7 ¹⁰⁰ р.эт. 1,88 ²⁵ ; мет. 15,1 ²⁰ ; глиц. 50,6 ²⁰ ; м.р. эф.

16.	Иодид ртуты (II)	454,40	кр. тетраг. или желт. ромб.	6,36 (тетраг.) 6,09 (ромб.)	259	353	р.в. $0,004^{17,5}$, р.эт. $2,19^{25}$, мет. $3,16^{19,5}$, аш. $2,1^{25}$, эф., бzl., диокс., пир., хлф., CCl_4 , KI
17.	Карбонат аммония	96,09	бц. кб.	—	разл. 58	—	р.в. 100^{15} , реаг. гор. в., н.р. эт.
18.	Карбонат натрия	105,99	бел. пор.	2,53	852	—	р.в.: $21,8^{20}$, $48,8^{40}$, х.р. глиц., м.р. эт., н.р. аш.
19.	Карбонат натрия, декагидрат	286,14	бц. мн.	$1,446^{17}$	32,5	—	р.в., н.р. эт.
20.	Магний	24,3	серебр.-бел. блест. металл, гекс.	$1,74^{20}$	651	1107	н.р. хол. в., ш., сл. реаг. гор. в., реаг. кисл., молями NH_4
21.	Нитрат никеля (II), гексагидрат	290,80	з. трикл., распыльв.	$2,037^{22}$	56,7	136,77	р.в.: $87,6^{20}$, $104,9^{40}$, 176^{100} , р. эт.
22.	Нитрат натрия $NaNO_3$	84,99	бц. триг.	2,26	307	разл. 380	$0,036^{25}$, мет. $0,41^{25}$, пир. $0,35^{25}$, н.р. аш.
23.	Нитрит натрия $NaNO_2$	69,00	бц. или желтов. ромб.	2,17	271	разл. > 320	р.в.: $82,9^{20}$, $95,7^{40}$, 160^{100} , х.р. эт., пир.
24.	Олово	118,69	сер. металл, кб.(α) или бел. блест. металл, тетраг.(β)	$5,85(\alpha)$, $7,29^{20}(\beta)$	231,9	2620	н.р. в., реаг. HCl, H_2SO_4 , HNO_3 , гор. конц. ш.
25.	Перманганат калия	158,03	темно-фиол. ромб.	2,70	разл. > 200	—	р.в.: $6,36^{20}$, $12,5^{40}$, $25,0^{65}$, пир., реаг. эт.
26.	Серная кислота	98,07	бц. вязк. ж. или мн.	1,8305	10,31	279,6 разл.	∞ в., реаг. эт.
27.	Сульфат магния	120,36	бц. ромб., распыльв.	2,66	1127 разл.	—	р.в.: $35,1^{20}$, $44,7^{40}$, $50,2^{100}$, р. эт. $0,025^{15}$, мет. $3,5^{20}$, эф. $1,16^{18}$, н.р. аш.
28.	Сульфат натрия	142,04	бц. ромб.	2,70	884	—	р.в.: $19,2^{20}$, $48,4^{40}$, $42,3^{100}$, р. мет. $2,46^{20}$, эт. $0,44^{20}$, глиц.
29.	Сульфат железа (II), гептагидрат	278,01	гол.-з. мн.	$1,898^{18}$	64	300 (-7H ₂ O)	р.в.: $26,3^{20}$, $40,1^{40}$, $43,7^{80}$

30.	Тетраацетат свинца $Pb(CH_3COO)_4$	433	бц. иг.	–	–	–	разл. в., разл. на воздухе
31.	Хлорид натрия	58,44	бц. кб.	2,165	801	1465	р.в.: 35,9 ⁴⁰ , 39,4 ¹⁰⁰ , р. эт. 0,0625 ²⁵ , мет. 1,31 ²⁵ , глиц., н.р. ац., эф. р.в.: 74,5 ²⁰ , 158 ¹⁰⁰ , р. мет. 29,2 ²⁰ , эт. 25,8 ²⁰ , м.р. ац. 0,01 ²⁰
32.	Хлорид кальция	110,99	бц. ромб., расплав.	2,512 ²⁵	772	1600	
33.	Хлорид меди (I) Cu_2Cl_2	198,00	бц. кб.	3,7	430	1212	м.р. в., реаг. HCl, NH ₄ OH, н.р.
34.	Хлорид олова (II)	–	–	–	–	–	ац., эф.
35.	Хлорид цинка	189,60 136,29	бел. ромб. бц. триг., расплав.	3,95 ²⁵ 2,91 ²⁵	247 318	670 732	реаг. в., р. эт., эф., ац. 55,6 ¹⁸ р.в. 367 ²⁰ , х.р. эф. р. эт.: 100 ^{2,5} , ац. 43,5 ¹⁸
36.	Цинк	65,38	серебр.-бел. металл, гекс.	7,133	419,5	906,2	н.р.в. реаг. кисл., щ.

*Условные обозначения: ац. – ацетон, бв. – безводный, бел – белый, бзл. – бензол, блест. – блестящий, бц. – бесцветный, гекс. – гексагональный, гитр. – гитроскопический, глиц. – глицерин, диокс. – диоксан, ж. – жидкость, жидкий, желт. – желтый, желтов. – желтоватый, з. – зеленый, иг. – иглы, игольчатый, кб. – кубический, крист. – кристаллы, лед. – ледяной, ледяная, металл – металлический, мн. – моноклинный, м.р. – мало растворимо, н.р. – нерастворимо, ор. – оранжевый, пир. – пиридин, пл. – пластинки, пор. – порошок, пр. – призмы, р. – растворимо, разб. – разбавленный, разл. – разлагается, расплв. – расплывающийся, распл. – расплавленный, реаг. – реагирует, ромб. – ромбический, св. – светл., сер. – серый, серебр. – серебристый, сл. – слабо, тв. – твердый, тетраг. – тетрагональный, тол. – толугол., триг. – тригональный, трикл. – триклинный, фиол. – фиолетовый, хлф. – хлороформ, хол. – холодный, х.р. – хорошо растворимо, щ. – щелочь, шел. – щелочной, эт. – этанол, эф. – диэтиловый эфир, ∞ – растворимо во всех соотношениях.

Свойства некоторых органических соединений [21, 49, 53]

№ п/п	Соединение	M	Внешний вид, d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	T, пл., °C	T, кип., °C (мм рт. ст.)	Растворимость
1.	Анилин	93,13	бц. масл. ж., 1,02173	1,5863	-5,89	184,4 ; 68,3 ¹⁰	р.в.: 3,4 ²⁰ , 6,4 ⁹⁰ лигр., ∞ эт., эф., ал., бzl., CCl ₄ н.р. хлф., эф., х. р. эт., р.в. 18 ¹⁵
2.	Анилина гидрохлорид	129,6	бц. лист. или иг., 1,2215 ⁴	-	198	245	
3.	Антралиновая кислота	137,14	бц. ромб. лист., 1,412 ²⁵	-	146- 147 возг.	-	р.в. 0,35 ¹⁴ , 90% эт. 10,7 ^{9,6} , эф. 16 ^{6,8} , бzl. 1,8 ^{11,4} , х.р. гор. хлф., эт., пир.
4.	Ацетанилид	135,17	бц. ромб. лист. из в., 1,0261	-	114,3	304	х.р. эт. 36,9, хлф. 13,6, ал., эф., р.в.: 0,56 ²⁵ , 18 ¹⁰⁰ , м.р. бzl., тол., кс.
5.	Ацетон	58,08	бц. ж., 0,7908	1,3591	-93,35	56,24	∞ в., эт., эф., бzl., хлф.
6.	Ацетилсалициловая ки- слота	180,16	бц. иг. или пл. из в.	-	136,5, разл. 140	-	м.р. в. 0,25, бzl., р. гор. в., ш., эф. 3,57, хлф. 5,9, 90% эт. 20
7.	Аллиловый спирт	58,08	бц. ж., остр. запах, 0,8540 ²⁵	1,4135 ²⁵	-	97	∞ в., эт., эф.
8.	Адипиновая кислота	146,15	бц. мн. крист., 1,360 ²⁵	-	153	265 ¹⁰⁰	м.р. хол. в. 1,5 ¹⁵ , эф. 0,6 ¹⁵ , р. гор. в., х.р. эт., н.р. укс. лигр.
9.	Ацетилацетон	100,12	бц. или жел- тов. ж., 0,9721 ²⁵	1,4541 ¹⁷	-23 (енол- 9)	139 ⁷⁴⁶	р.в.: 15 ³⁰ , 34 ⁸⁰ , ∞ эт., эф., ал., хлф., бzl.
10.	Аллил-N- фенилкарбамат	176	бц. крист. из гекс.	-	72	-	х.р. эт., хлф., бzl., м.р. гекс. пестр. эф.

№ п/п	Соединение	M	Внешний вид, d ₄ ²⁰	mp ²⁰	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	Растворимость
11.	3-Ацетил-5-метоксикарбонил-2-метоксикарбонил-2-о-Аминофенол	304,13	бл. крист. из лед. укс.	-	233	-	р. гор. укс., диокс., м.р. гор. эт., ал.
12.	н-Аминофенол	109,14	бл. пл. или иг., 1,328 ²⁵	-	174	-	р.в. 1,9 ⁰ , эт. 4,4 ⁰ , м.р. эф., бzl.
13.	н-Аминофенол	109,14	бл. лист.	-	186-187	-	р.в. 1,1 ⁰ , эт. 4,5 ²⁰ , н.р. бzl., хлф., х.р. гор. эт.
14.	Аминоуксусная кислота	75,07	бл. мн. крист.	-	262 с разл.	-	р.в. 25,3 ⁵ , эт. 0,043 ²⁵ , н.р. эф.
15.	Бензойная кислота	122,12	бл. мн. лист. или иг., 1,2659 ¹⁵	1,53974	122,4	249	м.р. в. 0,27 ¹⁸ , литр., р. гор. в. 2,2 ⁷⁵ , ал., бzl., ССл, мет., х.р. эт. 47,1 ¹⁵ , эф. 40 ¹⁵ , гор. бzl.
16.	Бутанол-1	74,12	бл. ж., 0,8098	1,39931	-89,53	117,25	р.в. 9 ¹⁵ , бzl., ∞ эт., эф., х.р. ал.
17.	Бензальдегид	106,13	бл. ж., горько-миндальн. запах, 1,0415 ¹⁵	1,5450	-26	179,0	м.р. в. 0,33, х.р. ал., бzl., литр., р. ж NH ₃ , ∞ эф., эт.
18.	Бензол	78,12	бл. ж. или ромб. пр., 0,8790	1,50112	5,533	80,103	р.в. 0,082 ²² , ∞ эт., эф., ал., хлф., укс.
19.	<i>трет</i> -Бутанол	74,12	бл. ж. или ромб. пр., 0,7887	1,3878	25,5	82,2-82,8	∞ в., эт., эф.
20.	Бензойноэтиловый эфир	150,18	бл. ж., 1,0468	1,5057	-34,6	213; 87 ¹⁰	р. эт., ал., хлф., пстр., ∞ эф.
21.	Бутилцетат	116,16	бл. ж., 0,8825	1,3941	-76,8	126,5	м.р. в. 0,5 ²⁵ , ∞ эт., эф., р. ал
22.	<i>н</i> -Бромцетанилд	214	бл. крист. из изоропанола	-	167	-	р. гор. изоропанол
23.	2-Бромпропан	123,00	бл. ж., 1,310	1,4285 ¹⁵	-89	197,2; 71,0 ⁹	р.в. 0,32, р. эт., эф.

№ п/п	Соединение	M	Внешний вид, d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	T. пл., °C	T. кип., °C (мм рт. ст.)	Растворимость
24.	Бензамид	121,15	бц. мн. крист., 1,0792 ¹³⁰	-	132,5- 133,5	290	р.в.: 0,58 ¹² , 1,35 ²⁵ , эт. 17, эф., бзл., х.р. гор. в., CCl ₄ , гор. бзл. разл. в., ∞ эф., р. бзл., CS ₂
25.	Бензоилхлорид	140,57	бц. дым. ж., 1,2122	1,5537	-0,6	197,2; 71,0 ⁹	
26.	Бензил-N- фенилкарбамаг	227	бц. крист. из гекс.	-	78	-	х.р. эт., хлф., эф., р. гор. петр., гекс., н.р. в.
27.	Бензил-N-(<i>n</i> - нитрофенил)карбамаг	256	зеленов. крист.	-	155	-	р. эт., хлф., р. лед. укс., диокс., м.р. эфир, н.р. в., р. ш.
28.	<i>n</i> -Бензохинон	108,10	желт. мн. пр. из в., 1,318	-	115,7	-	р. гор. в., эт., эф., гор. лигр., м.р. а, петр.
29.	Бензимидазол	118,14	ромб. пл из в.	-	170,5	>360	м.р. в., н.р. бзл., лигр., эф., х.р. гор. в., эт., разб. HCl, разб. щ.
30.	Бензил-N-(<i>n</i> - аминофенил)карбамаг	242	бц. крист.	-	219	-	р. гор. эт., х.р. диокс., н.р. эф. петр.
31.	Бензальанилин	181	б. крист.	-	52	-	р. укс., диокс., хлф., р. гор. 85% эт.
32.	Глицерин	92,09	бц. сироп. ж., 1,2604	1,4729	20	290 с разл.	∞ в., эт., м.р. эф., н.р. бзл., хлф., петр., CCl ₄
33.	Гидрохинон	110,12	бц. гекс. пр. из в., 1,358	-	169- 171	285-287	р.в. 5,9 ¹⁵ , эф., х.р. гор. в., эт., аш., ∞ CCl ₄ , н.р. бзл.
34.	Гидробензоин	214	бц. крист.	-	138- 139	-	р. гор. эт., н.р. хол. в.
35.	α-D(+)-Глюкоза	180,16	крист. из в., 1,5620 ¹⁸	-	146 (об.)	-	х.р. в.: 32,3 ⁰ , 82 ²⁵ , м.р. 80% эт. 2, р. гор. эт., н.р. аш.
36.	Гексан	88,16	бц. ж., 0,6548 ²⁵	1,37506	-95,34	68,742	о.м.р. в. 0,014 ¹⁵ , х.р. эт. 50 ³⁰ , р. эф., хлф.
37.	Диэтиловый эфир	74,12	бц. ж. или ромб. крист., 0,7135	1,3526	-116,3	35,6	р.в. 6,5 ²⁰ , х.р. эт., аш., хлф., бзл., лигр.

№ п/п	Соединение	М	Внешний вид, d_4^{20}	n_D^{20}	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	Растворимость
38.	N,N-Диметиланилин	121,19	желт. ж., 0,9557	1,5582	2,45	194,15; 77 ¹³	м.р. в., р. эт., эф., ац., бzl., х.р. хлф.
39.	<i>п</i> - Ди(метоксикарбоксамидо)бензол	224,12	бл. крист. из лед. укс.	-	210	-	р. гор. лед укс., эт., м.р. бzl. хлф., н.р. петр., эф.
40.	Диоксан	88,10	бл. ж., 1,03375	1,4224	11,8	101,32	∞ в, эт., эф., ац., бzl., укс.
41.	Дихлорметан	84,94	бл. ж., 1,3255	1,4337	-96,7	40,1	р. в. 2, ∞ эт., эф.
42.	N,N'-Диметоксикарбонил- <i>п</i> - бензохинондимин	222,12	желт. иг. крист.	-	104	-	х.р. хлф., эт., бzl., диокс., р. эф., СС ₄ , м.р. гор. гекс., петр.
43.	4,7-Диметоксикарбоксамидо-3- этоксикарбонилпидазол	336	бл. крист.	-	213 с разл.	-	р. гор. эт., н.р. в.
44.	5,8- Ди(метоксикарбоксамидо)1,4- дигидро-1,4-метанофталин	288	бел. пор.	-	192	-	р. гор. мет., эт., хлф., н.р. гекс., петр., м.р. эф.
45.	Крононовый альдегид	80,09	бл. ж., резк. запах, ликри- матор, 0,848	1,4366	-69	102,2	р. в. 18,1 ²⁰ , ∞ эт., эф., бzl., тол., х.р. ац.
46.	Карбамид	60,05	бл. тетр. пр. из в. или эт., 1,335	1,484 ²⁵	132,7	-	х.р. в. 104,7 ²⁰ , эт. 20 ²⁰ , глиц. 50 ²⁰ , м.р. эф., н.р. бzl., хлф.
47.	Метил- <i>N</i> -(<i>п</i> - нитрофенил)карбамаг	196	крист.	-	179,5	-	р. гор. эт., СС ₄ , н.р. петр., гекс., в. м.р. эф.
48.	Метил- <i>N</i> -(<i>о</i> - нитрофенил)карбамаг	196	светл.-желт. крист.	-	53	-	р. гор. гекс., петр., эф., н.р. в.

№ п/п	Соединение	М	Внешний вид, d_{20}^{20}	n_D^{20}	Т. пл., °С	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	Растворимость
49.	Метил-N-(<i>n</i> -нитрозофенил)карбамаг	180	зеленов. крист.	-	144	-	м.р. эф., х.р. хлф., бэл, эт., н.р. в.
50.	4-Метилпентен-3-он (мезитилоксид)	98,15	бц. ж.	1,4484 ¹³	-59	130	р.в. 3,0 ²⁰ , р. эт., эф.
51.	4-Метилпентен-3-ол-2	100,01	бц. ж.	1,4310	-	138-140	р. эф., хлф.
52.	3-Метил-(<i>n</i> -метоксикарбонил)фенил-6-этоксикарбонил-3,6-дигидро-1,2-оксазин	320	бц. крист. из эт.	-	167	-	х.р. хлф., диокс., м.р. эт., н.р. в., гекс., петр.
53.	3-(<i>n</i> -Метоксифенил)-5-(<i>N</i> -фениламинокарбоксиметил)-2-изоксазолин	326	бц. крист.	-	143	-	р. хлф., CH ₂ Cl ₂ , м.р. CCl ₄ , эф., н.р. в., гекс., петр.,
54.	Малоновая кислота	104,06	бц. трикл. крист., 1,631 ¹⁵	-	135,6 с	140 разл.	р.в.: 73,5 ²⁰ , 92,6 ⁵⁰ , эт. 57 ²⁰ , эф. 5,75, н.р. бэл, х.р. пир.
55.	Муравьиная кислота	46,03	бц. ж., резк. запах, 1,2196	1,3714	разл. 8,25	100,7	∞ в., эт., эф., глиц., р. бэл., тол., х.р. ац.
56.	Метилхлорформат	94,5	бц. ж., резк. запах, оч. сильн. лакри-магор	1,2298	-	-	∞ эф., гекс., хлф., эт., реаг. с в.
57.	Метил-N-фенилкарбамаг	151	бц. крист. из гекс.	-	47	-	р. эт., хлф., бэл, эф., р. гор. гекс., петр., н.р. в.
58.	Метанол	32,04	бц. ж., 0,792	1,3312	-97,8	64,7	∞ в., р. хлф., эт., эф.
59.	Нитробензол	123,12	бц. или желт. масл. ж., горько-миндальн. запах, 1,2082 ¹⁵	1,55257	5,76	210,9	м.р. в. 0,8 ⁸⁰ , х.р. эт., эф., р. бэл. ац.

№ п/п	Соединение	M	Внешний вид, d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	T, пл., ° C	T. кип., °C (мм рт. ст.)	Растворимость
60.	<i>o</i> -Нитрофенол	139,12	бл.-желт. мн. иг. из эт. или эф., 1,485	1,5723 ⁵⁰	45,3-45,7	214,5	р.в.: 0,21, 1,08 ¹⁰⁰ , эт. 46 ²⁵ , х.р. эф., ац., бзл., хлф., р. тол.
61.	<i>m</i> -Нитрофенол	139,12	желт. мн. пр., 1,479	-	114,9-115,6	разл. 279	р.в. 1,6 ²⁵ , эт. 189,5 ²⁵ , хлф., пир., тол., гор. бзл.
62.	<i>n</i> -Нитрозофенол	126,12	св.-желт.	-	133	разл. 144	м.р. хол. в. р. гор. в., х.р. эт., эф., ац., гор. лигр., ш.
63.	<i>o</i> -Нитроанилин	138,13	ор. ромб. иг. из эт., 1,442 ¹⁵	-	74-76	284	р.в. 0,126 ²⁵ , эт.: 15,8 ¹⁵ , 27,87 ²⁵ , бзл. 20,8 ²⁵ , х.р. эф., ац.
64.	<i>n</i> -Нитроацетанилид	180,01	св.-желт. крист.	-	215	-	м.р. 50% эт.
65.	<i>n</i> -Нитроанилин	138,13	желт. мн. иг. из эт., 1,424	-	146,7	331,73	р.в.: 0,08 ¹⁹ , 2,2 ¹⁰⁰ , бзл. 0,579 ²⁵ , эф. 4,39, тол., ац., х.р. мет.
66.	3-Нитрофталевая кислота	211	блест. пр.	-	222	-	м.р. в.
67.	2-Нитро-1,4-ди(метоксикарбоксамидо)бензол	269	желт крист. из ац.	-	156	-	р. гор. ац. эт., х.р. диокс., н.р. гекс., петр.
68.	<i>o</i> -Нитродбензол	249	желт. крист.	-	49-50	-	-
69.	β -Нафтол	144,17	бл. мн. лист., 1,28	-	123-124	286	р.в. 0,074 ²⁵ , эт. 12,5 ²⁵ , эф. 76,9 ²⁵ , хлф., м.р. СС ₄ , гор. лигр.
70.	Оксим <i>n</i> -метоксибензальдегида	151	-	-	62	-	р. эт., н.р. в.
71.	Пикриновая кислота	229,11	желт. ромб. лист. из в., 1,763 ²⁵	-	122,5	~ 200 разл.	р.в.: 1,4 ²⁰ , 6,8 ¹⁰⁰ , эт. 4,91, эф. 1,43, бзл, мет., укс., х.р. ац.
72.	2-Пропанол	60,09	бл. ж., 0,7851	1,3776	-89,5	82,40	∞ в., эт., эф., р. ац., х.р. бзл.

№ п/п	Соединение	M	Внешний вид, d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	T. пл., ° C	T. кил., °C (мм рт. ст.)	Растворимость
73.	Пиридин	79,11	бл. ж., характерн. неприятн. запах, 0,9819	1,5095	-41,8	115,3	∞ в., эт., эф., р. бзл., хлф., ац.
74.	Сахароза	342,30	бл. мн. крист., 1,5879 ¹⁵	-	185-186	-	х.р. в.: 179 ⁰ , 487 ¹⁰⁰ , м.р. эт. 0,9, мет., н.р. эф.
75.	Салициловая кислота	138,13	мн. бл. иг. из в., 1,443 ²⁰	1,5204 ¹⁵⁷	159	211 ²⁰	м.р. в.: 0,18 ²⁰ , 1,76 ⁷⁵ , р. эт. 39,2 ¹⁵ эф., хлф., гор. бзл.
76.	Сульфаниловая кислота	173,20	бл. крист. из в., 1,485 ²⁵	-	280-300	-	р.в.: 0,8 ¹⁰ , 1,0 ²⁰ , 6,67 ¹⁰⁰ , м.р. эт., эф.
77.	Сорбиновая кислота	112,13	бл. иг из в., разб. эт., бзл.	-	134	153 ⁵⁰	м.р. хол. в. 0,16, х.р. гор. в., р. эт. 14,5, эф. 5,0, ац. 9,2, укс. 12
78.	Толуол	92,4	бл. ж., 0,86694	1,49693	-95	110,626	∞ эт., эф., р. хлф., лед. укс., ац., лигр.
79.	<i>n</i> -Толуолсульфокислота	172,20	мн. лист. или пр., гир. пл.	-	35 (бв.)	185-187 ^{0,1}	х.р. в., р. эт., эф.
80.	<i>n</i> -Толуолсульфинат натрия	214,2	бл. иг. из в.	-	разл.~340	-	р.в., м.р. эт.
81.	2,4,6-Трибромфенол	330,8	бл. иг. из эт.	-	95-96	282-290	х.р. эт., р. эф., гор. бзл., хлф.
82.	Уксусная кислота	60,05	бл. ж., резк. характ. запах, 1,0492	1,3720	16,75	118,1	∞ в., эт., эф., ац., бзл.
83.	Уксусный ангидрид	102,09	бл. ж., резк. запах, 1,082	1,3904	-73,1	140	р.в. 13,6 с разл., р. бзл., хлф., ∞ эф.
84.	Углерод четырехлористый	153,82	бл. ж., 1,5954	1,4607	-22,87	76,76	м.р. в. 0,08 ²⁵ , ∞ эт., эф., бзл., хлф., р. ац.

№ п/п	Соединение	M	Внешний вид, d ₂₀ ²⁰	n _D ²⁰	T. пл., °C	T. кил., °C (мм рт. ст.)	Растворимость
85.	Фенол	94,12	бл. крист., ха- рактерн. запах, 1,0576 ⁴¹	1,5426 ⁴¹	40,9	181,75	р.в.: 6,7 ¹⁶ , ∞ ⁶⁶ , х.р. эт., эф., ац., хлф., глищ., ССl ₄
86.	Фталевый ангидрид	148,12	бл. иг., 1,527	-	131,6	возг.	о.м.р. хол. в., разл. гор. в., м.р. эф., р. эт., гор. бзл.
87.	Фталевая кислота	164,14	бл. ромб. крист. из в., 1,593	-	200 с разл.	-	р.в.: 0,57 ²⁰ , 18 ⁸⁹ , эт. 11,7 ¹⁸ , мет. 25,6 ^{21,4} , н.р. хлф.
88.	Фурфурол	96,09	бл. ж., запах ржаного хлеба, 1,1598	1,5261	-36,5	161,7	р.в.: 8,3 ²⁰ , 19,9 ⁹⁰ , ∞ эт., эф., р. бзл., хлф., х.р. ац.
89.	<i>n</i> -Фенилендиамин	108,14	бл. мн. крист. из в. или эт., пл. из эф.	-	147,0	267 возг.	р.в. 3,8 ²⁴ , эт., эф., хлф., гор. бзл.
90.	<i>o</i> -Фенилендиамин	108,14	кор.-кр. крист. из хлф.	-	103,8	256-258 с разл.	х.р. гор. в 733 ⁸¹ , эт., эф., р. хлф., бзл.
91.	Фенилизотианат	119,13	бл. ж, резк. за- пах, 1,095	1,5362	-31,3	165,6	разл. в., эт., х.р. эф., ац., хлф., бзл.
92.	Фенолфталеин	318,33	бел. пор., 1,300	-	261	-	р.в. 0,18 ²⁰ , р. эт., эф.
93.	Хлороформ	119,38	бл. ж., харак- терн. сладков. запах, 1,488	1,4450	-63,5	61,15	р.в. 1 ¹⁵ , ∞ эт., эф., лигр., р. бзл., ац.
94.	Хлорамин Б тригидрат	267,68	желтов. крист. пор.	-	180- 185 (разл. со взы- вом)	-	р.в. (1:20), эт. (1:25), м.р. эф., хлф.

№ п/п	Соединение	М	Внешний вид, d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	T _{пл} , °С	T _{квп} , °С (мм рт. ст.)	Растворимость
95.	<i>o</i> -Хлорбензойная кислота	156,6	мн. пр. из в., аш., 1,544	-	142	возг.	р. бзл., гор. в., гор. петр., эт.
96.	Хинолин	129,17	бц. гигр. иг., камфорн. запах, 0,9624	1,4650 ²²	25,15	161,1	р.в. 5,67 ¹⁵ , эт., эф., ∞ эт., эф., аш., бзл.
97.	Циклогексанол	100,16	бц. гигр. иг., камфорн. запах, 0,9624	1,4650 ²²	25,15	161,1	р.в. 5,67 ¹⁵ , эт., эф., ∞ бзл.
98.	Циклопентадиен	66,11	бц. ж., харак- терн. запах, 0,80475 ¹⁹	1,4446 ¹⁹	-85	41	н.р. в., ∞ эт., эф., бзл.
99.	Циклогексен	82,15	бц. ж., резк. запах, 0,81096	1,4465	-103,5	82,979	н.р. в., х.р. эт., эф., аш., бзл., лигр., СС ₄
100.	Щавелевая кислота	90,04	бц. мн. крист. из в.	-	189,5 (бв.)	-	р.в.: 10 ²⁰ , 16,9 (бв.), н.р. бзл., хлф., петр.
101.	Этанол	46,07	бц. ж., жгучий вкус, харак- терн. запах, 0,7893	1,3611	-114,5	78,39	∞ в., эф., хлф., укс., мет., бзл., глищ. и др. орг. раств.
102.	Этилацетат	88,10	бц. ж., харак- терн. запах, 0,901	1,3728	-83,6	77,15	р.в. ~ 7,66 ¹⁵ , ∞ эт., эф., хлф., х.р. аш., бзл.
103.	Этиловый эфир амино- уксусной кислоты, хлор- гидрат	139,5	бц. крист.	-	144	-	р.в., н.р. эф.
104.	Этилбромид	108,97	бц. ж., 1,4555	1,42386	-125,5	38,4	р.в.: 1,08 ⁰ , 0,96 ^{17,5} , ∞ эт., эф., хлф.
105.	Этилсорбат	140,2	бц. ж., 0,9506	1,4951	-	195,5; 85 ²⁰	р. эт., эф., хлф., н.р. в.
106.	Этилдизоцетат	114,10	лимонно-желт. масл. ж., 1,0852 ^{17,6}	1,4588 ^{17,6}	-24	143	м.р. в., р. эт., эф., бзл., хлф.