

УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

**ОРГАНИЧЕСКАЯ
ХИМИЯ**
**ЗАДАЧИ ПО ОБЩЕМУ КУРСУ
С РЕШЕНИЯМИ**
В ДВУХ ЧАСТЯХ

II

Под редакцией
академика РАН Н. С. Зефирова

Допущено
Учебно-методическим объединением
по классическому университетскому образованию
в качестве учебного пособия
для студентов высших учебных заведений,
обучающихся по специальности
ВПО 020101.65 «Химия»

2-е издание (электронное)



Москва
БИНОМ. Лаборатория знаний
2015

УДК 547
ББК 24.2я73
О-64

Серия основана в 2009 г.

Авторский коллектив:
М. В. Ливанцов, Г. С. Зайцева, Л. И. Ливанцова,
Н. С. Гулюкина, И. Г. Болесов

Органическая химия. Задачи по общему курсу с решениями
О-64 [Электронный ресурс] : учебное пособие : в 2 ч. Ч. II / М. В. Ливанцов [и др.] ; под ред. академика РАН Н. С. Зефирова. — 2-е изд. (эл.). — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 717 с.). — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — (Учебник для высшей школы). — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10".

ISBN 978-5-9963-2594-8 (Ч. II)

ISBN 978-5-9963-2494-1

В учебном издании, составленном на основе многолетнего опыта преподавания органической химии на химическом факультете МГУ им. М. В. Ломоносова, приведено около 1200 задач и вопросов по большинству разделов современного вузовского курса органической химии согласно учебной программе. Особое внимание уделено развитию навыков анализа строения органических соединений и практике оценки влияния структурных факторов на реакционную способность соединений, а также привлечению стереохимических представлений при обсуждении механизмов органических реакций. В пособии 17 глав. Во второй части приведены подробные решения.

Для студентов химических вузов, аспирантов и преподавателей.

УДК 547
ББК 24.2я73

Деривативное электронное издание на основе печатного аналога: Органическая химия. Задачи по общему курсу с решениями : учебное пособие : в 2 ч. Ч. II / М. В. Ливанцов [и др.] ; под ред. академика РАН Н. С. Зефирова. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. — 714 с. : ил. — (Учебник для высшей школы). — ISBN 978-5-94774-758-4 (Ч. II); ISBN 978-5-94774-759-1.

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации

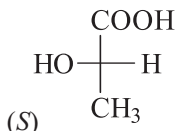
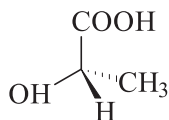
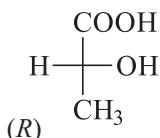
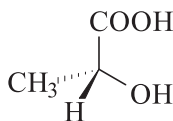
ISBN 978-5-9963-2594-8 (Ч. II)
ISBN 978-5-9963-2494-1

© БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012

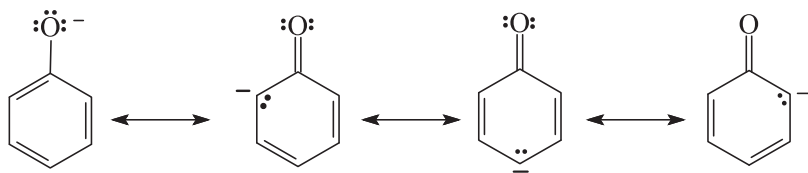
Глава 1

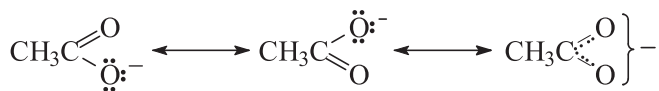
Типы структур. Номенклатура. Стереохимия. Хиральность

- 1.1. а) Молочная кислота, α -оксипропионовая кислота, 2-гидроксипропановая кислота.
б) Оптическая изомерия.

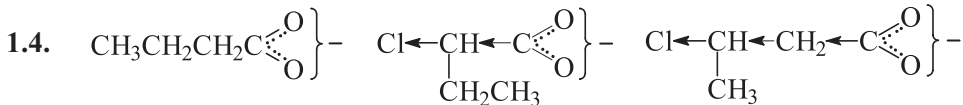


- 1.2. а) Структурные изомеры.
б) Соединения имеют разные брутто-формулы и не являются изомерами; можно говорить лишь о гомологических отношениях в этой паре.
в) Структурные изомеры, относящиеся к разным классам органических соединений: алкенам и циклоалканам.
г) Соединения идентичны.
- 1.3. Кислотные свойства фенолов и карбоновых кислот обусловлены резонансной стабилизацией феноксид- и карбоксилат-анионов, для которых можно написать следующие канонические структуры.

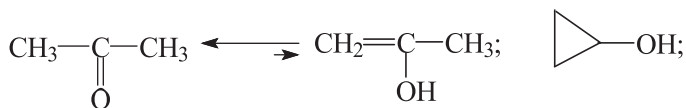
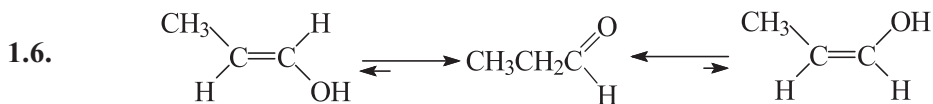
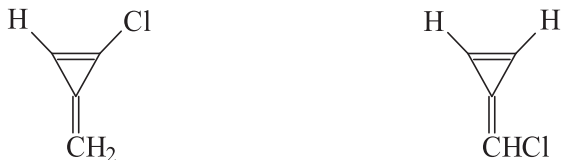
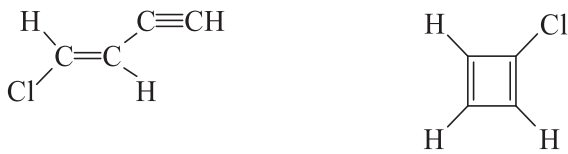




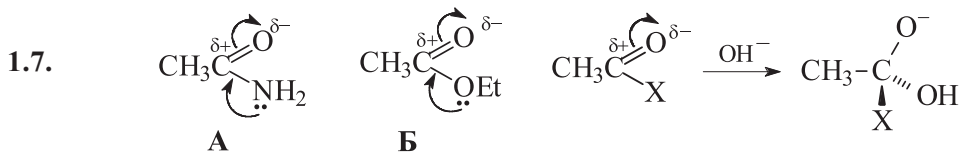
В этоксид-анионе отрицательный заряд локализован на атоме кислорода.



-I-Эффект атомов хлора стабилизирует бутилат-анион, причем в α -положении в большей степени, чем в β -положении.

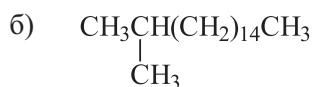
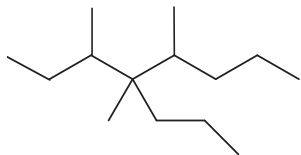


Карбонильных соединений – 2; спиртов – 5; ненасыщенных спиртов – 4; простых эфиров – 3; карбоциклов – 1; гетероциклов – 2; геометрических изомеров – 2. Устойчивы соединения: пропионовый альдегид, ацетон, циклопропанол, метилвиниловый эфир, оксетан, 2-метилоксиран, аллиловый спирт.

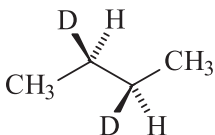


Заряд δ^+ на карбонильном атоме углерода ацетамида меньше, чем на карбонильном атоме этилацетата, благодаря более значительному +M-эффекту NH_2 -группы.

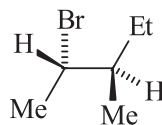
1.8. а)



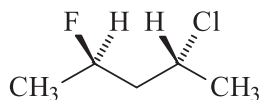
в)



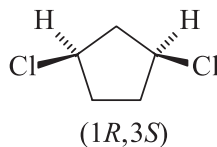
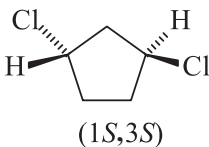
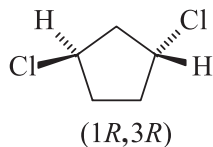
г)



д)



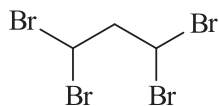
е)



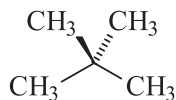
ж)



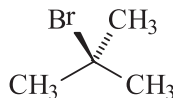
з)



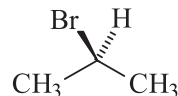
и)



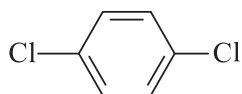
к)



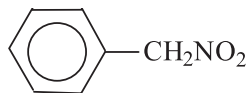
л)

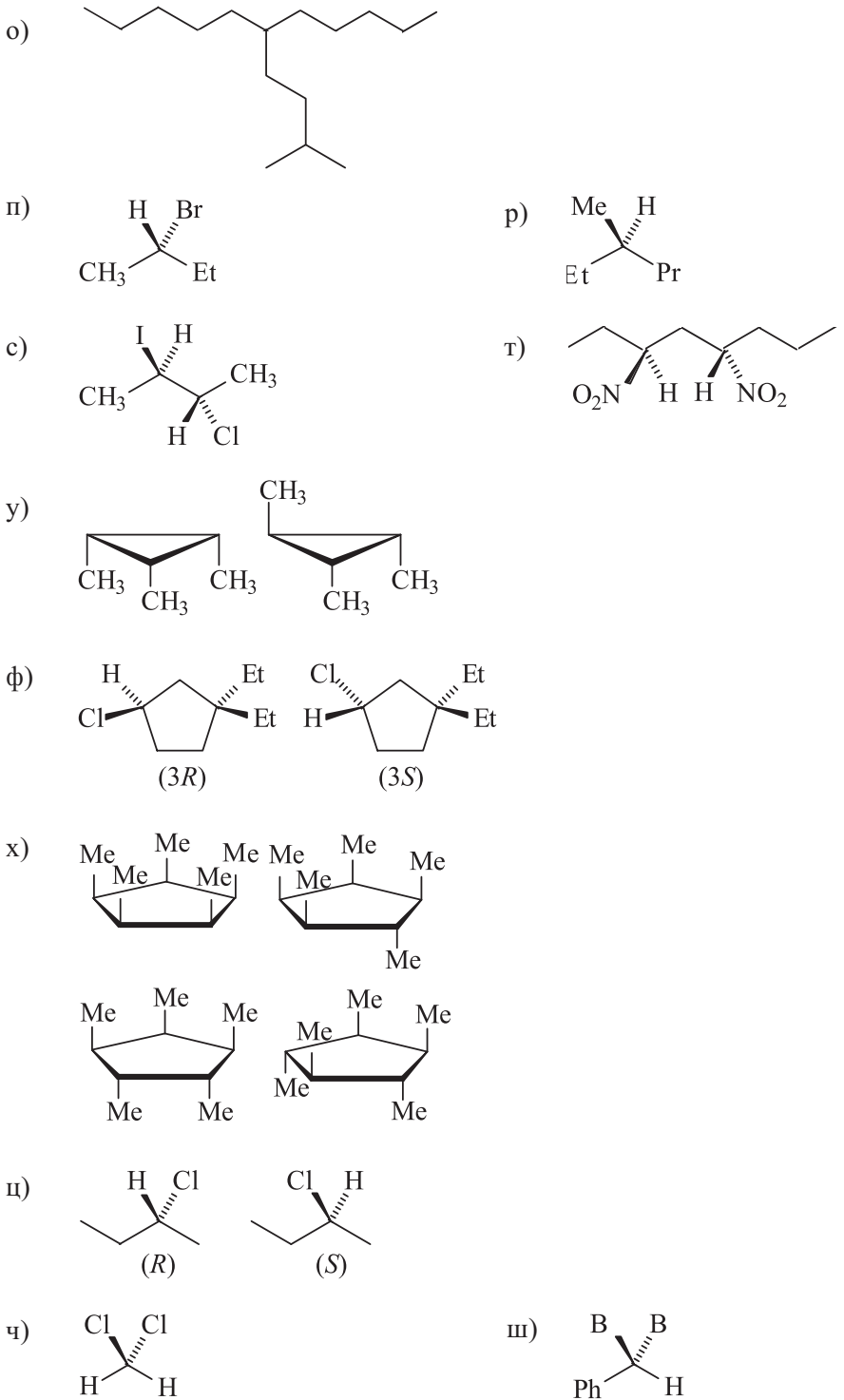


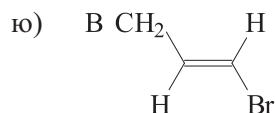
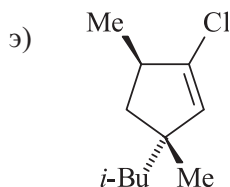
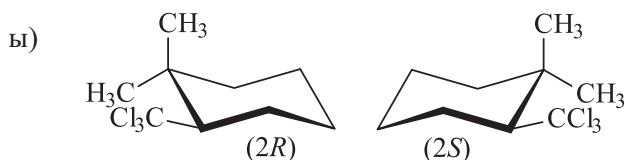
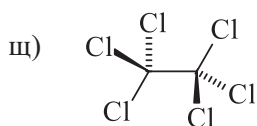
м)



н)

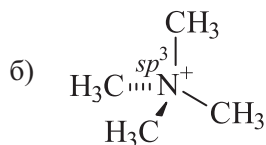
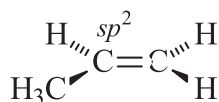


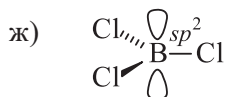
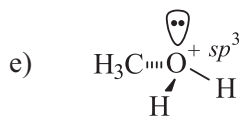
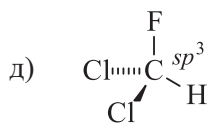
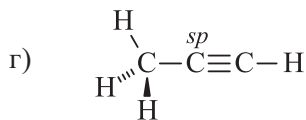
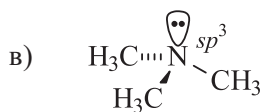




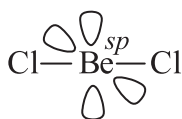
- 1.9. а) 4-Метил-2-хлор-3-этилгексан.
 б) (*E*)-3,4-Диметилнонен-3.
 в) (1*S*,3*S*)-1-*трет*-Бутил-3-изопропилциклопентан.
 г) Фенол.
 д) Анилин.
 е) (2,2-Дихлорциклопропил)бензол.
 ж) 5-Изопропил-2-метил-4-этилнонан.
 з) Циклобутадиеи-1,3.
 и) Циклооктин.
 к) (*S*)-2-Иодпропанол-1.
 л) 1,2-Дихлорпропан.
 м) (1*R*,2*S*)-1-Метил-2-хлорциклопропан.
 н) 3,3-Дихлорциклопропен-1.
 о) Бицикло[1.1.0]бутан.
 п) Трицикло[1.1.0.0^{2,4}]бутан.
 р) Тетрацикло[2.2.0.0^{2,6}.0^{3,5}]гексан (призман).
 с) Пентацикло[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]октан (кубан).
 т) (2*R*,3*S*)-2,3-Дихлорбутан.
 у) (3*R*)-3-Бром-3-метилоктан.
 ф) (2*S*)-1,2-Диод-3-метилбутан.
 х) [(1*R*)-2-Метил-1-нитропропил]бензол.

1.10. а)

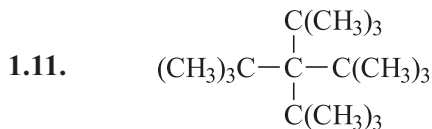
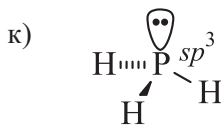
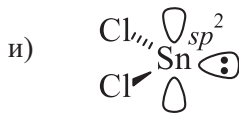
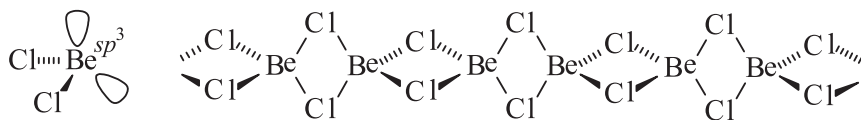




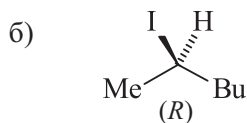
з) В газовой фазе молекула BeCl_2 линейна.



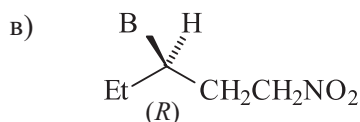
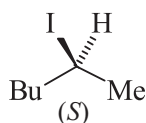
При нормальных условиях атом бериллия в галогенидах находится в sp^3 -гибридном состоянии и характеризуется координационным числом 4. Одна из модификаций BeCl_2 имеет волокнистое строение.



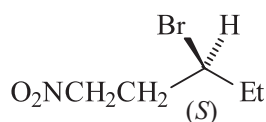
1.12. Хиральны соединения б–д. Энантиомерные пары для этих соединений:

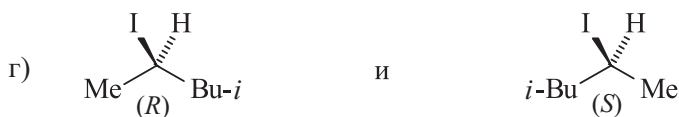


и

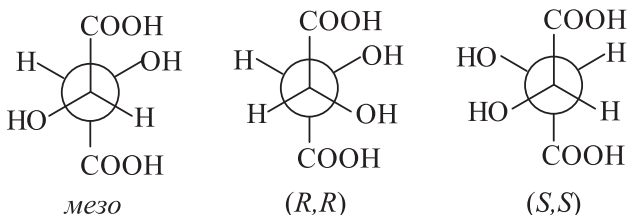


и



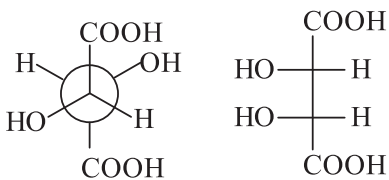


1.13.



1.14.

Мезовинная кислота:

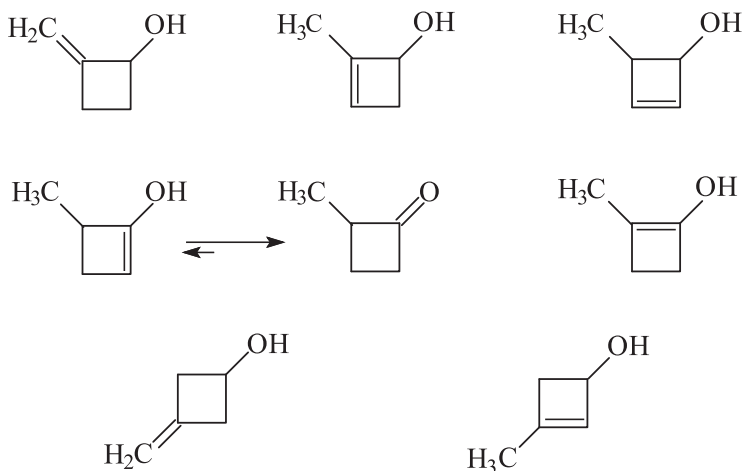


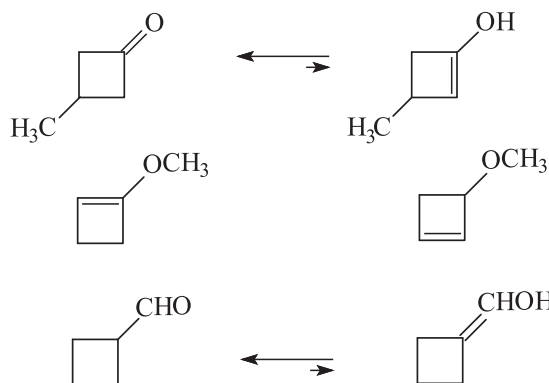
1.15. 1. г и д.

2. б и в.

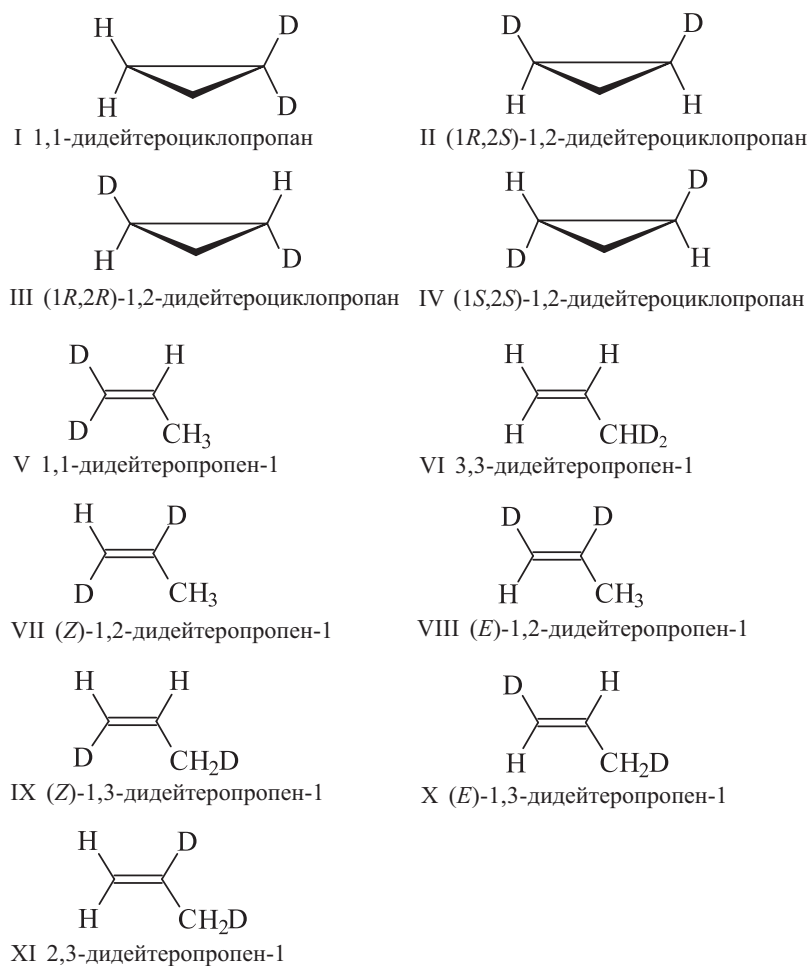
1.16. Электронное строение атома, образование химической связи и молекулярных орбиталей подробно рассмотрены в книгах: Дж. Марч «Органическая химия», Т. 1, М.: Мир, 1987 и Г. Беккер «Введение в электронную теорию органических реакций», М.: Мир, 1977.

1.17.



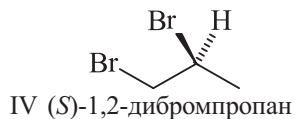
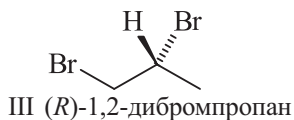
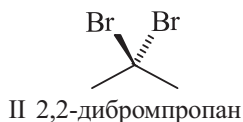
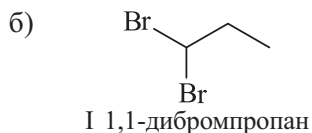


1.18. а)

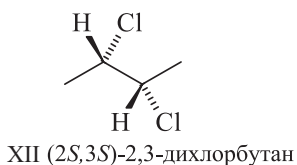
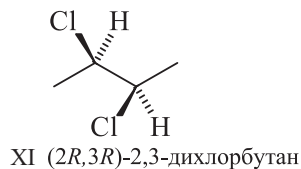
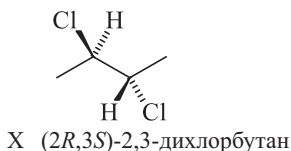
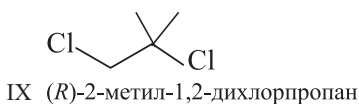
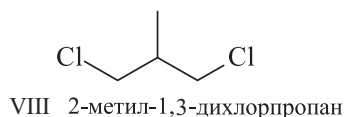
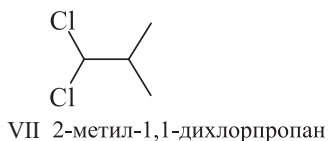
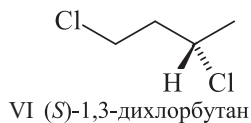
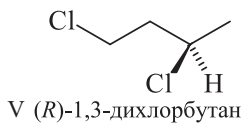
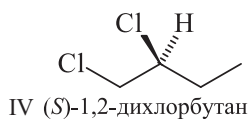
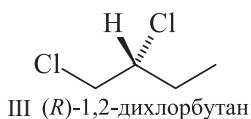
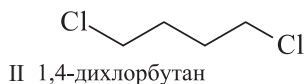
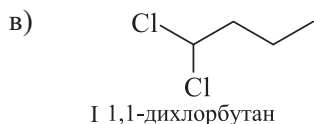


Соединения VII и VIII, а также IX и X являются парами геометрических (*цис-транс*) изомеров. Изомеры III и IV образуют пару

энантиомеров, каждый из которых является диастереомером II. Остальные изомеры являются структурными.



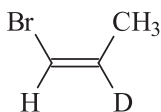
Соединения III и IV – энантиомеры, остальные – структурные изомеры.



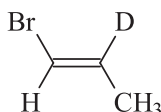
Энантиомерные пары – III и IV, V и VI, XI и XII. Соединения X и XI или XII – пары диастереомеров. Остальные – структурные изомеры.

- 1.19. а) Энантиомеры.
 б) Идентичны.
 в) Идентичны (в обоих случаях атом хлора занимает экваториальное положение).
 г) Конформеры.
 д) Конформеры.
 е) Диастереомеры.
 ж) Структурные изомеры.

- 1.20. а) Два геометрических изомера (пример так называемой π -диастереомерии):

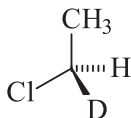


(Z)-1-бром-2-дейтеропропен-1

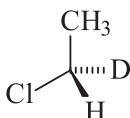


(E)-1-бром-2-дейтеропропен-1

- б) Два оптических изомера (пример энантиомерии, обусловленной наличием центра хиральности):

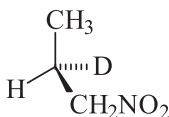


(R)-1-дейтеро-1-хлорэтан

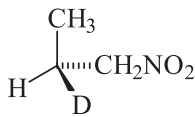


(S)-1-дейтеро-1-хлорэтан

- в) Два оптических изомера (пример энантиомерии, обусловленной наличием центра хиральности):



(R)-1-нитро-2-дейтеропропан



(S)-1-нитро-2-дейтеропропан

- г) 1,2-Диметилциклопропан существует в виде трех конфигурационных изомеров (пример σ -диастереомерии) – пары энантиомеров (*транс*-изомеров) и *мезо*-формы (*цис*-изомера):



(1R,2R)-1,2-диметилциклопропан



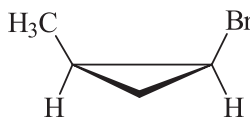
(1S,2S)-1,2-диметилциклопропан

(1*R*,2*S*)-1,2-диметилциклопропан

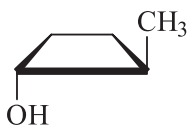
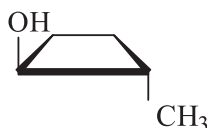
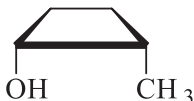
- д) Для 1-бром-2-метилциклопропана возможно существование двух диастереомерных пар энантимеров (пример σ -диастереомерии). Энантимеры *транс*-формы:

(1*R*,2*R*)-1-бром-2-метилциклопропан(1*S*,2*S*)-1-бром-2-метилциклопропан

Для *цис*-формы (диастереомерной *транс*-форме) также возможны два энантиомера:

(1*R*,2*S*)-1-бром-2-метилциклопропан(1*S*,2*R*)-1-бром-2-метилциклопропан

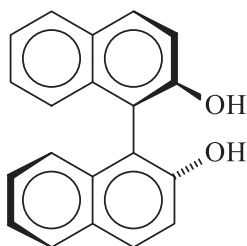
- е) Для 2-метилциклобутанола-1 возможно существование двух диастереомерных пар энантимеров (пример σ -диастереомерии):

(1*R*,2*R*)-2-метилциклобутанол-1(1*S*,2*S*)-2-метилциклобутанол-1(1*R*,2*S*)-2-метилциклобутанол-1(1*S*,2*R*)-2-метилциклобутанол-1

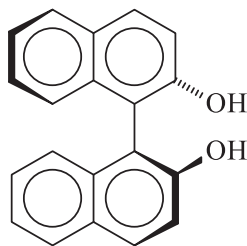
- ж) 3-Диметиламиноциклобутанол-1 существует в виде двух ахиральных диастереомеров – *цис*- и *транс*-изомеров (пример σ -диастереомерии):

*цис*-3-диметиламиноциклобутанол-1*транс*-3-диметиламиноциклобутанол-1

- з) 1,1'-Бинафтол-2 существует в виде двух атропоизомеров (пример аксиальной хиральности):



(R)-1,1'-бинафтол-2



(S)-1,1'-бинафтол-2

- и) 1,1-Дибром-2-тридейтерометил-2-метилциклопропан существует в виде двух энантиомеров (пример энантиомерии, обусловленной наличием центра хиральности – атома С-2):



(2R)-1,1-дибром-2-тридейтерометил-2-метилциклопропан



(2S)-1,1-дибром-2-тридейтерометил-2-метилциклопропан

- к) 1,3-Диметилциклопропен-1 существует в виде двух энантиомеров (пример энантиомерии, обусловленной наличием центра хиральности – атома С-3):

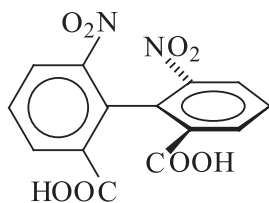


(R)-1,3-диметилциклопропен-1

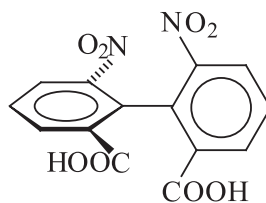


(S)-1,3-диметилциклопропен-1

- л) 6,6'-Динитробифенил-2,2'-дикарбоновая кислота существует в виде двух атропоизомеров (пример аксиальной хиральности):

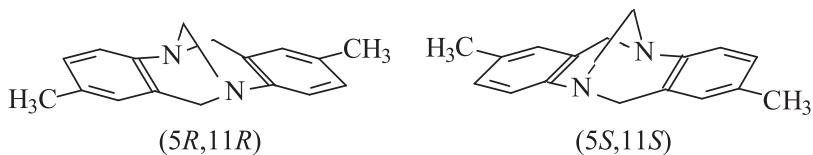


(R)

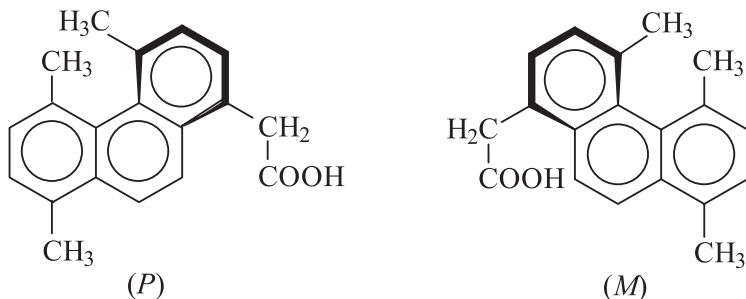


(S)

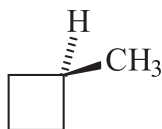
- м) В так называемом основании Трегера центрами хиральности являются атомы азота N-5 и N-11, находящиеся в голове моста жесткой бициклической структуры, что препятствует пирамидальной инверсии. Как следствие, основание Трегера существует в виде двух энантиомеров:



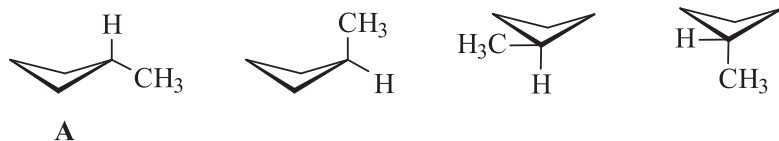
- н) В 4,5-дизамещенных фенантренах расположение ароматических колец в одной плоскости невозможно, вследствие чего молекулы приобретают спиральную структуру. Как следствие, (4,5,8-триметил-1-фенантренил)уксусная кислота существует в виде двух энантиомеров:



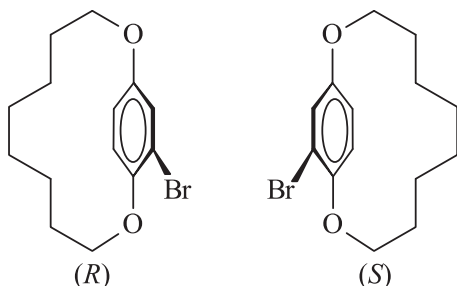
- о) Метилциклобутан, в молекуле которого нет элементов хиральности, существует в виде единственного конфигурационного изомера:



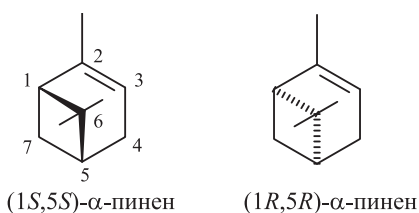
Среди возможных конформационных изомеров метилциклобутана изомер А с псевдоэкваториальным расположением метильного заместителя более устойчив и преобладает в термодинамическом равновесии.



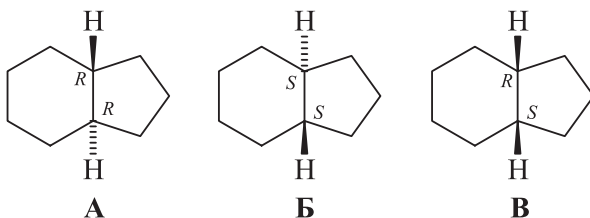
- п) 13-Бром-2,11-диоксабицикло[10.2.2]гексадека-1(14),12,15-триен существует в виде двух атропоизомеров (пример планарной хиральности):



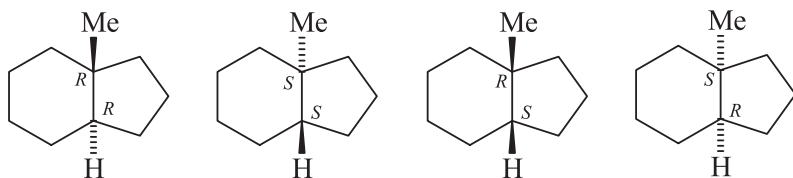
- 1.21. В бициклической молекуле α -пинена имеется два асимметрических атома углерода С-1 и С-5. Замыкание жесткого четырехчленного цикла возможно лишь при совпадении абсолютных конфигураций этих центров хиральности. Как следствие, α -пинен существует в виде двух энантиомеров:



Для бицикло[4.3.0]нонана (гидриндана), содержащего более гибкий пятичленный цикл, известны два энантиомера **А** и **Б**, в каждом из которых конфигурация асимметрических атомов углерода совпадает, и *мезо*-форма **В** с разной конфигурацией хиральных центров:

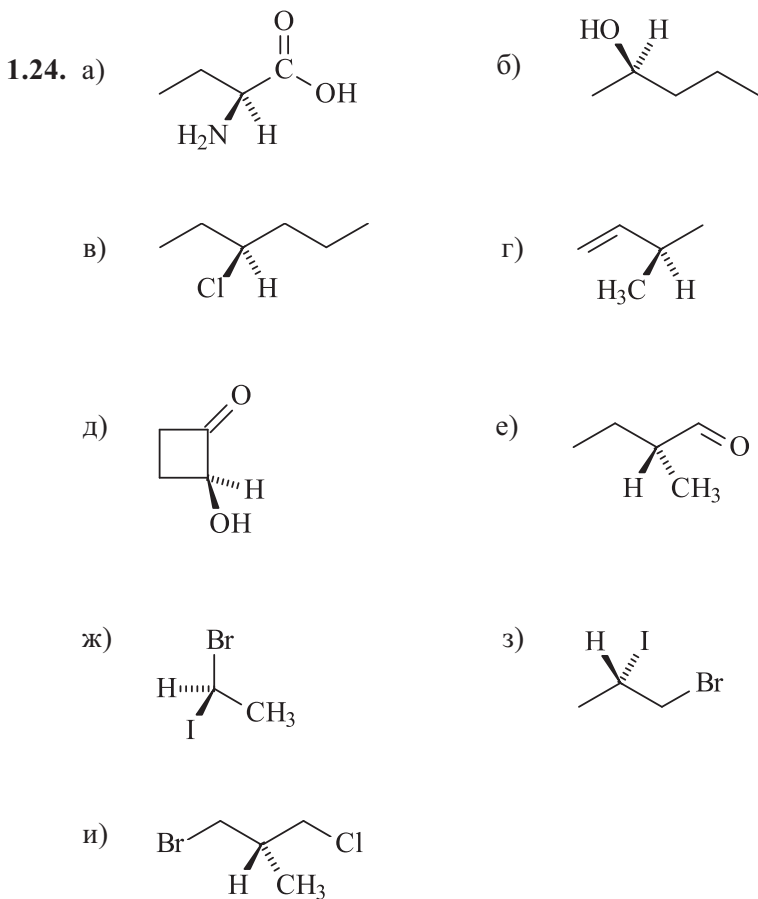


В данном случае число изомеров N меньше ожидаемого ($2^2 = 4$) из-за симметрии молекулы (аналогично изомерам винной кислоты). Достаточно, однако, нарушить симметрию, не меняя числа асимметрических центров, например, введя метильный заместитель к одному узловому атому углерода, как число стереоизомеров станет равно четырем:



1.22. Молекула микомицина содержит 1,3-дизамещенный алленовый фрагмент, и наблюдаемая оптическая активность является следствием аксиальной хиральности.

- | | | | |
|----------|--------------|----|---------------------------|
| 1.23. а) | (<i>R</i>) | б) | (<i>S</i>) |
| в) | (<i>S</i>) | г) | (<i>S</i>) |
| д) | (<i>R</i>) | е) | (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>) |
| ж) | (<i>R</i>) | з) | (<i>R</i>) |
| и) | (<i>S</i>) | к) | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |



- 1.25. а) Молекула хиральна, если она не совмещается со своим зеркальным отражением.
- б) Молекула, совмещающаяся со своим зеркальным отражением, является ахиральной.
- в) Два хиральных стереоизомера, которые относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение, называются энантиомерами.
- г) Рацемическая форма – смесь, состоящая из равных количеств обоих энантиомеров.
- д) Атом углерода, связанный с четырьмя различными неэнантиомерными заместителями, называется асимметрическим.
- е) *мезо*-Формой называется ахиральное соединение, молекула которого построена из равного числа хиральных элементов одинакового строения с противоположной абсолютной конфигурацией. *мезо*-Формы ациклических соединений принадлежат к точечной группе симметрии C_s (имеют плоскость симметрии).
- ж) Плоскость, проходящая через молекулу и делящая ее на две зеркально одинаковые части, называется плоскостью симметрии.
- з) Оптически активными называются соединения, обладающие свойством вращать плоскость колебаний плоскополяризованного света. Оптическая активность является неотъемлемым свойством энантиомерных хиральных молекул.
- и) Удельное вращение $[\alpha]_{\lambda}^t$ вычисляется по формуле:

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{lc},$$

где α (град.) – угол вращения плоскополяризованного света с длиной волны λ , проходящего через раствор данного вещества концентрации c (г/мл), помещенного в поляризметрическую трубку длиной l (дм), измеренный при температуре t . При величине удельного вращения обязательно указывают использованный растворитель и концентрацию, для которой проводилось измерение. Чаще удельное вращение измеряют при 20 °С для монохроматического света с длиной волны 589,3 нм (D -линия натрия); в этом случае вместо численного значения длины волны ставится буква D .

При измерении оптического вращения образца жидкости вместо концентрации c используется плотность d :

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{ld}.$$

- к) Если ахиральная молекула может быть превращена в хиральную путем замены одного заместителя при каком-либо атоме на другой или путем присоединения дополнительного

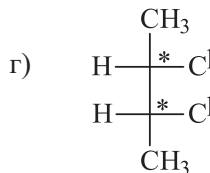
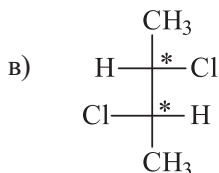
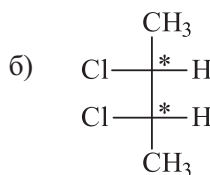
заместителя, то такой атом называется прохиральным центром. Например, в пропионовом альдегиде атомы С-2 и С-1 – прохиральные центры.

- л) Два стереоизомера, не являющиеся энантиомерами, называются диастереомерами.
- м) и н) Диастереомеры, у которых одинаковые (или родственные) заместители находятся на одной или противоположных сторонах стандартной проекционной формулы Фишера, называются *эритро*- или *трео*-формами соответственно.
- о) Рацемический диастереомер, являющийся равномолекулярной смесью энантиомеров, называется *DL*-формой.
- п) Диастереотопными называют энантиотопные группы (или атомы), которые находятся в соединении, имеющем элемент хиральности (в простейшем случае – асимметрический атом).
- р) Если в молекуле каждому атому соответствует эквивалентный атом, причем эти атомы находятся на прямой, проходящей через точку в центре молекулы и равно удалены от нее, то эта точка называется центром симметрии (или центром инверсии).

1.26. 1.

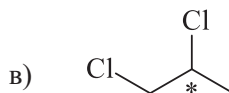
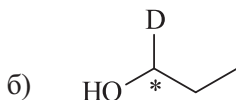
- а) (1*R*,2*R*)-1,2-дихлорбутан б) (1*R*,2*S*)-1,2-дихлорбутан
в) (1*S*,2*S*)-1,2-дихлорбутан г) (1*R*,2*S*)-1,2-дихлорбутан

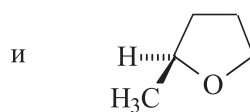
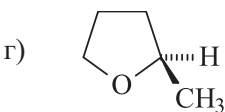
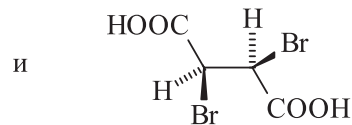
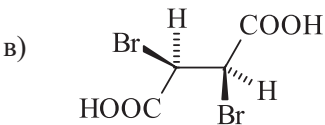
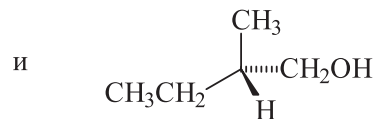
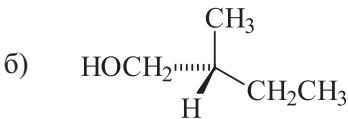
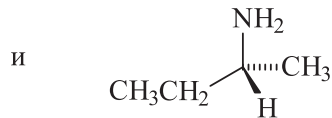
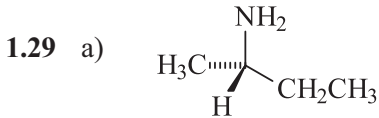
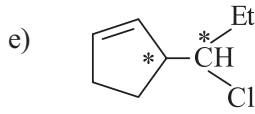
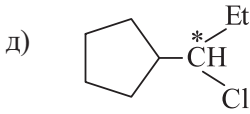
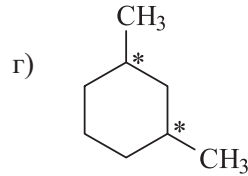
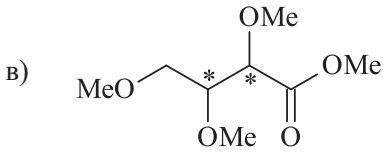
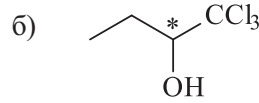
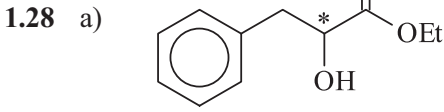
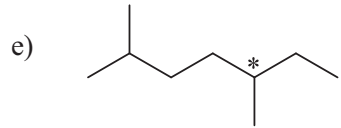
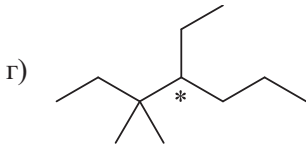
2.

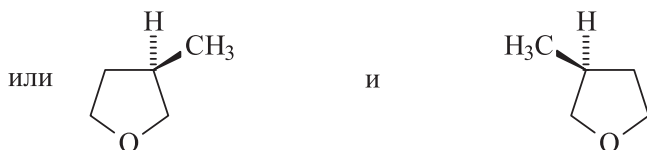


3. Хиральные изомеры а и в являются энантиомерами; ахиральные изомеры б и г идентичны, представляют собой *мезо*-форму и диастереомерны изомерам а и в.

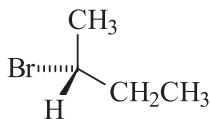
1.27. Следующие соединения могут существовать в оптически активной форме (звездочками отмечены хиральные центры):



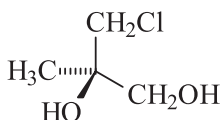




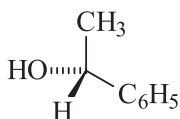
1.30. а) $\text{Br}- > \text{CH}_3\text{CH}_2- > \text{CH}_3- > \text{H}-$



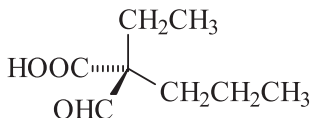
б) $\text{HO}- > \text{ClCH}_2- > \text{HOCH}_2- > \text{CH}_3-$



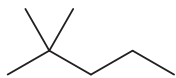
в) $\text{HO}- > \text{C}_6\text{H}_5- > \text{CH}_3- > \text{H}-$



г) $\text{HOOC}- > \text{OHC}- > \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2- > \text{CH}_3\text{CH}_2-$



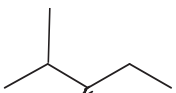
1.31. а)



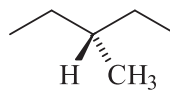
2,2-диметилпентан



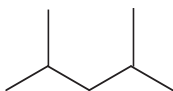
3,3-диметилпентан



(3R)-2,3-диметилпентан

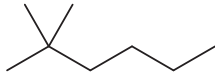


(3S)-2,3-диметилпентан

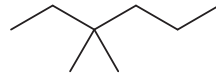


2,4-диметилпентан

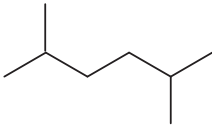
б)



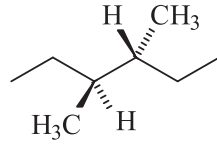
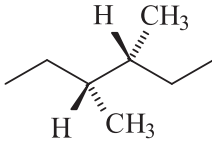
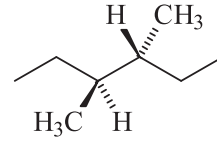
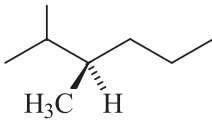
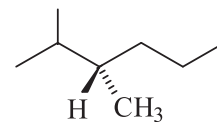
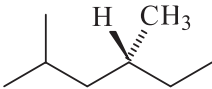
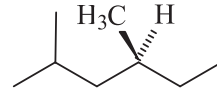
2,2-диметилгексан



3,3-диметилгексан

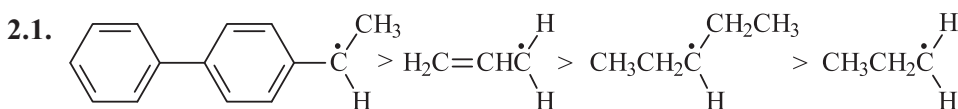


2,5-диметилгексан

 $(3R,4S)$ -3,4-диметилгексан $(3R,4R)$ -3,4-диметилгексан $(3S,4S)$ -3,4-диметилгексан $(3R)$ -2,3-диметилгексан $(3S)$ -2,3-диметилгексан $(4R)$ -2,4-диметилгексан $(4S)$ -2,4-диметилгексан

Глава 2

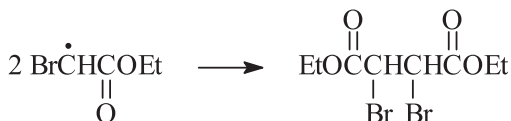
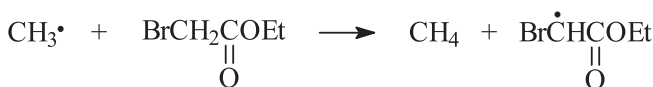
Алифатические углеводороды. Алканы



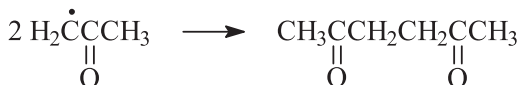
2.2. Иницирование реакции:



Далее для этил-2-бромацетата:



Для ацетона:



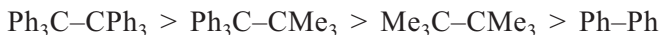
2.3. Хлорирование этилбензола в α -положение можно проводить хлором при кипячении и облучении ртутной лампой. Выход 1-фенил-1-хлорэтана составляет около 60%, при этом наряду с целевым продуктом образуется 15–20% 1-фенил-2-хлорэтана. Несколько более селективно хлорирование протекает при использовании хлористого сульфурила в присутствии инициаторов цепной реакции. Используя 20%-ный избыток этилбензола, 1-фенил-1-хлорэтан можно получить с выходом 85%, хотя и в этом случае получается не очень чистый препарат, содержащий примесь β -изомера.

α -Бромирование алкилароматических соединений протекает более избирательно. В качестве бромирующих агентов можно использовать бром (при облучении) или N-бромсукцинимид (в присутствии инициаторов цепной реакции) в кипящем четыреххлористом углеводе.

2.4. Стабильность свободных радикалов уменьшается в ряду:



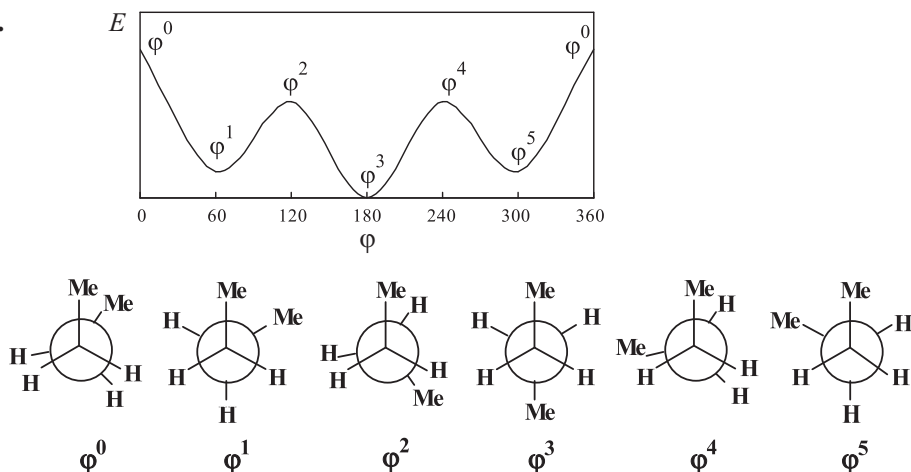
Как следствие, легкость диссоциации на свободные радикалы уменьшается в ряду:



2.5. А: 2 или 6; Б: 4; В: 3 или 5; Г: 1 и 7.

2.6. а, б, г, д

2.7.



2.8. Монохлорирование 2,2,4-триметилпентана приводит к образованию смеси 2,2,4-триметил-1-хлор-, 2,2,4-триметил-3-хлор-, 2,2,4-триметил-4-хлор- и 2,4,4-триметил-1-хлорпентанов. Процентное содержание продуктов можно оценить, выполнив несложные расчеты.

Содержание 2,2,4-триметил-1-хлорпентана:

$$\frac{9 \cdot 1}{15 \cdot 1 + 2 \cdot 4,3 + 1 \cdot 7} \cdot 100\% = 29\%$$

Содержание 2,2,4-триметил-3-хлорпентана:

$$\frac{2 \cdot 4,3}{15 \cdot 1 + 2 \cdot 4,3 + 1 \cdot 7} \cdot 100\% = 28\%$$

Содержание 2,2,4-триметил-4-хлорпентана:

$$\frac{1 \cdot 7}{15 \cdot 1 + 2 \cdot 4,3 + 1 \cdot 7} \cdot 100\% = 23\%$$

Содержание 2,4,4-триметил-1-хлорпентана:

$$\frac{6 \cdot 1}{15 \cdot 1 + 2 \cdot 4,3 + 1 \cdot 7} \cdot 100\% = 20\%$$

При проведении хлорирования при более высокой температуре степень предпочтительности отрыва атома водорода от третичного углерода в сравнении с вторичным и первичным снижается. Так, при 200 °С соотношение между скоростями замещения атомов водорода при первичном, вторичном и третичном атомах углерода составляет 1:3,9:5,1. Как следствие, соотношение образующихся продуктов смещается к статистическому распределению.

Содержание 2,2,4-триметил-1-хлорпентана:

$$\frac{9 \cdot 1}{15 \cdot 1 + 2 \cdot 3,9 + 1 \cdot 5,1} \cdot 100\% = 32\%$$

Содержание 2,2,4-триметил-3-хлорпентана:

$$\frac{2 \cdot 3,9}{15 \cdot 1 + 2 \cdot 3,9 + 1 \cdot 5,1} \cdot 100\% = 28\%$$

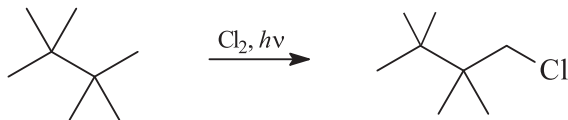
Содержание 2,2,4-триметил-4-хлорпентана:

$$\frac{1 \cdot 5,1}{15 \cdot 1 + 2 \cdot 3,9 + 1 \cdot 5,1} \cdot 100\% = 18\%$$

Содержание 2,4,4-триметил-1-хлорпентана:

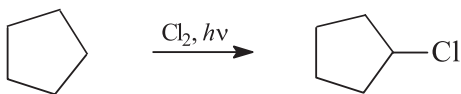
$$\frac{6 \cdot 1}{15 \cdot 1 + 2 \cdot 3,9 + 1 \cdot 5,1} \cdot 100\% = 22\%$$

2.9.



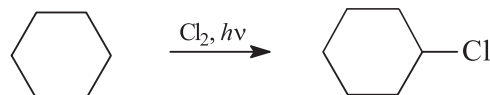
2,2,3,3-тетраметилбутан

2,2,3,3-тетраметил-1-хлорбутан



циклопентан

хлорциклопентан

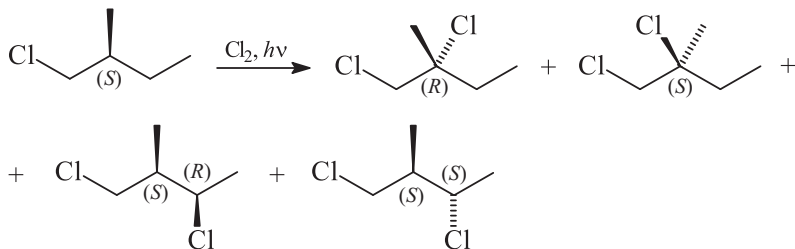


циклогексан

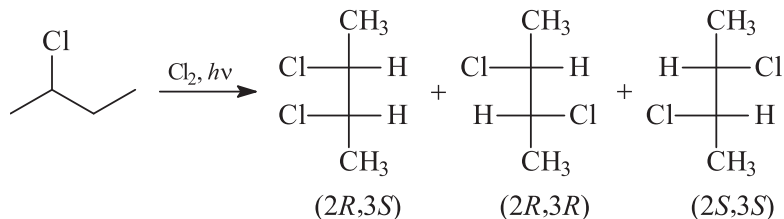
хлорциклогексан

2.10. Метан, этан, 2,2-диметилпропан, 2,2,3,3-тетраметилбутан, циклопентан, циклогексан.

2.11. Алкильные радикалы не сохраняют тетраэдрическую конфигурацию. Как следствие, монохлорирование оптически активного (*S*)-2-метил-1-хлорбутана в положении 2 приводит к рацемическому 2-метил-1,2-дихлорбутану. При хлорировании в положение 3 конфигурация углеродного атома С-2 сохраняется, что приводит к образованию диастереомерной смеси (*2S,3R*)- и (*2S,3S*)-2-метил-1,3-дихлорбутанов:

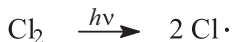


2.12.

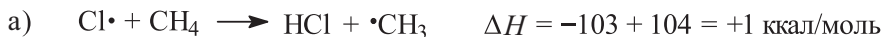


2.13. Наблюдаемое различие в скоростях хлорирования метана и тетрадейтерометана является проявлением первичного кинетического изотопного эффекта и означает, что скоростьюлимитирующей стадией цепного процесса является разрыв связи углерод–водород. Монохлорирование метана происходит по цепному механизму.

Инициирование цепи:



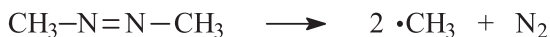
Рост цепи:



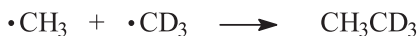
Величины ΔH рассчитаны по справочным данным: энергия связи Н–Сl 103 ккал/моль, Н–СН₃ 104 ккал/моль, Сl–СН₃ 84 ккал/моль, Сl–Сl 58 ккал/моль. Экзотермической стадии б (атака молекулы хлора метильным радикалом) соответствует небольшая энергия активации $E_{\text{акт}} \approx 1$ ккал/моль. Стадия а (отщепление водорода от метана атомом хлора) эндотермическая, характеризуется $E_{\text{акт}} = 4$ ккал/моль

и является скоростьлимитирующей. Как следствие, наблюдается первичный изотопный эффект.

- 2.14.** Фотолитическое или термическое разложение азосоединений $\text{CH}_3\text{N}=\text{NCH}_3$ и $\text{CH}_3\text{N}=\text{NCD}_3$ приводит к образованию молекулярного азота, а также метильного и тридейтерометильного радикалов:



В отсутствие кинетического изотопного эффекта рекомбинация образующихся алкильных радикалов приведет к образованию этана, 1,1,1-тридейтероэтана и гексадейтероэтана в соотношении 9:6:1 (статистическое распределение):



- 2.15.** Главная причина преимущественного разрыва более прочной связи С–Н – стерическая. Углеродный скелет экранирован атомами водорода, которые оказываются более доступными для атаки атомом хлора, чем атомы углерода. Другая причина заключается в том, что отрыв атома водорода энергетически более выгоден. Тепловые эффекты реакций *a–в* определяются суммой соответствующих энергий разрыва и образования связей и могут быть рассчитаны следующим образом:

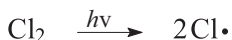
а) $\Delta H = -103 + 98 = -5$ ккал/моль (экзотермическая реакция);

б) $\Delta H = -82 + 98 = +16$ ккал/моль (эндотермическая реакция);

в) $\Delta H = -84 + 88 = +4$ ккал/моль (эндотермическая реакция).

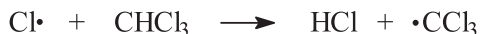
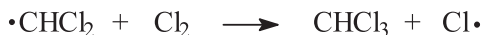
Таким образом, реакция *a* предпочтительнее, поскольку она экзотермична на 5 ккал/моль, в то время как реакции *б* и *в* эндотермичны на 16 и 4 ккал/моль соответственно.

- 2.16.** Инициирование цепи:



Развитие цепи:





Обрыв цепи:



2.17. Иницирование цепи:



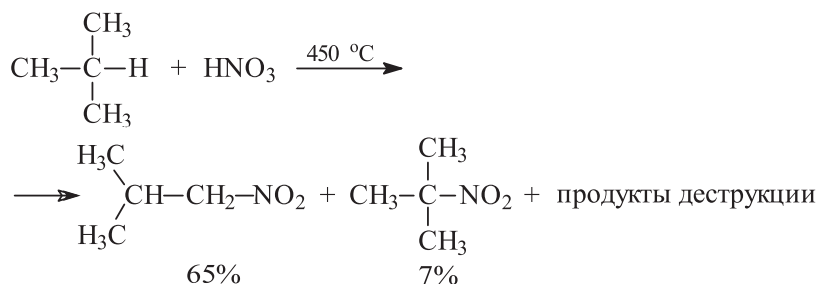
Развитие цепи:



Обрыв цепи:



2.18.

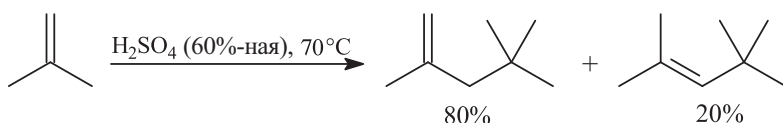


При 450 °С соотношение продуктов нитрования изобутана по первичному и третичному атомам углерода равно:

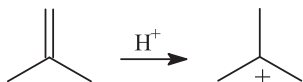
$$\frac{\text{первичный}}{\text{третичный}} = \frac{65}{7} \approx \frac{9}{1},$$

т. е. совпадает со статистическим распределением (9 первичных атомов углерода и 1 третичный). Следовательно, при 450 °С нитрование идет неселективно.

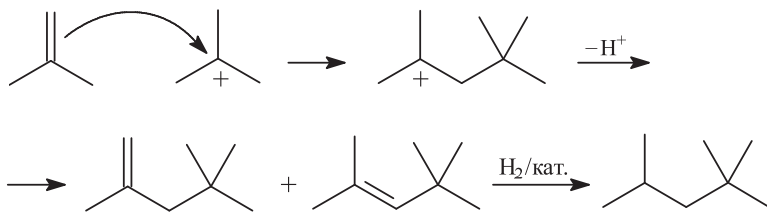
2.19. В присутствии 60%-ной серной кислоты при 70 °С изобутилен димеризуется с образованием изомерных 2,4,4-триметилпентена-1 и 2,4,4-триметилпентена-2:



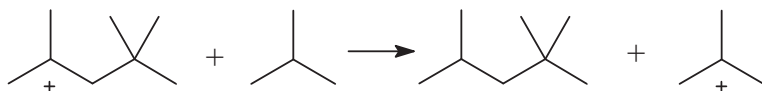
Реакция инициируется протонированием изобутилена:



При электрофильном присоединении образующегося *tert*-бутильного катиона к изобутилену с последующим выбросом протона образуется смесь изомерных продуктов, каталитическое гидрирование которых приводит к 2,2,4-триметилпентану:



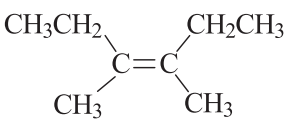
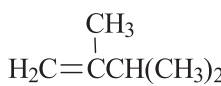
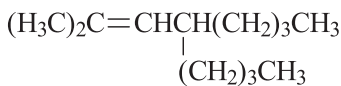
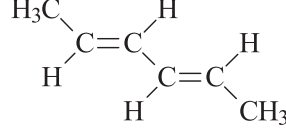
Альтернативный промышленный метод синтеза изооктана основан на реакции каталитического алкилирования изобутана изобутиеном. Эта реакция также инициируется протонированием алкена и представляет собой цепной процесс. *tert*-Бутил-катион присоединяется к изобутилену, как показано на схеме выше. Образующийся триметилпентил-катион превращается в 2,2,4-триметилпентан при отрыве гидрид-иона от изобутана с регенерацией *tert*-бутил-катиона и т. д.:



Глава 3

Алкены, алкины, диены

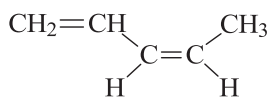
- 3.1. а) (2*Z*,4*S*)-2,4-Дибромпентен-2-диовая кислота.
 б) (5*E*,2*R*)-2-Гидрокси-5-нитрометил-6-фторгептен-5-овая кислота.
 в) 5-Циклопропилиденпентанол-1.
 г) (*E*)-3-Этилгептен-2. д) (*Z*)-3,4-Диметилпентен-2.
 е) (*Z*)-4,5-Диэтил-4-нонен. ж) Пентен-1-ин-4.
 з) 6-Метилциклогексен-2-карбальдегид-1.
 и) 2-Метиленциклопропанкарбонитрил.
 к) 3-Фенилпропин-2-ол-1. л) (2*Z*,4*E*)-Гептадиен-2,4.

- 3.2. а)  б) 
 в)  г) 
 д) $\text{H}_3\text{CC}\equiv\text{CC}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)_2$

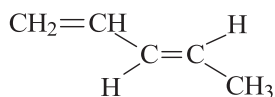
3.3. Для диеновых углеводородов состава C_5H_8 возможно существование шести структурных изомеров (изомеры цепи и изомеры положения двойных связей), двух геометрических и двух оптических изомеров.

- а) Пентадиен-1,2 $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$.
 б) Пентадиен-1,3 $\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{CHCH}_3$.

Для этого диена возможно существование двух геометрических изомеров

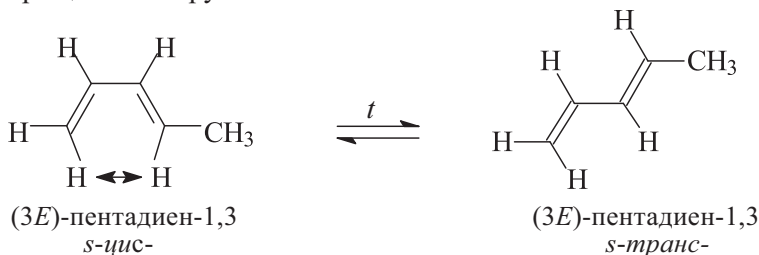


(3*Z*)-пентадиен-1,3

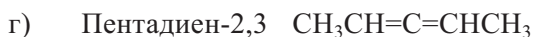


(3*E*)-пентадиен-1,3

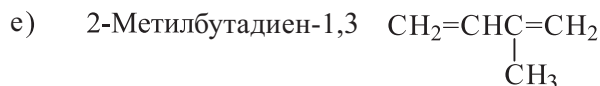
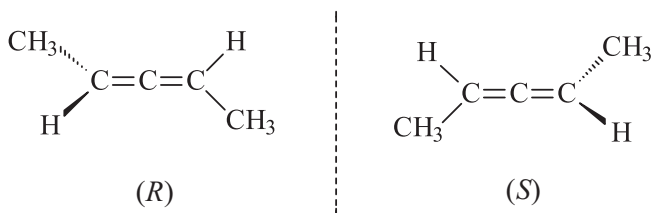
Кроме того, сопряженные 1,3-диены могут находиться в двух планарных конформациях, которые образуются в результате вращения вокруг связи C-2-C-3



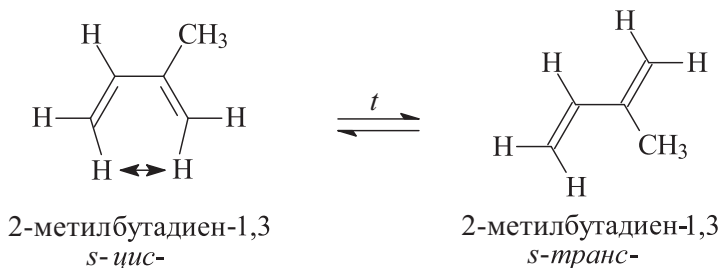
s-транс-Форма более стабильна, так как в ней нет взаимного отталкивания атомов водорода при C-1 и C-3.



Для этого диена возможно существование двух оптических изомеров

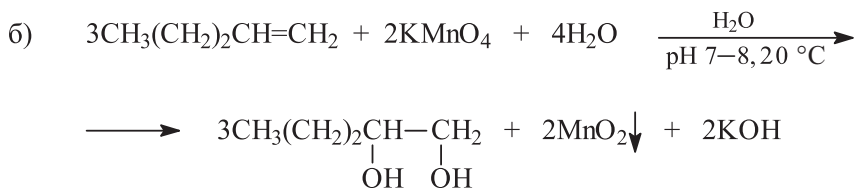
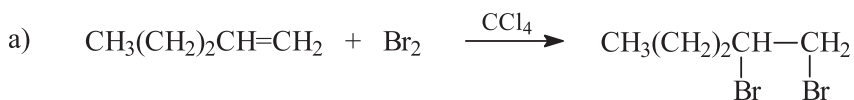


Для данного диена возможно только существование двух конформационных изомеров – *s-цис*- и *s-транс*-:

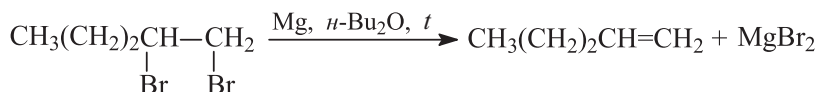


Пентадиен-1,3 и 2-метилбутадиен-1,3 – это сопряженные диены; пентадиен-1,2, пентадиен-2,3 и 3-метилбутадиен-1,2 – кумулированные диены; пентадиен-1,4 – диен с изолированными двойными связями.

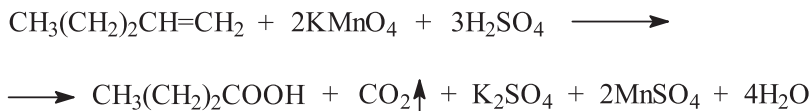
3.4. Пентен-1 качественно можно определить по быстрому обесцвечиванию раствора брома в четыреххлористом углероде а) или по образованию бурого осадка оксида марганца(IV) при встряхивании с водным раствором перманганата калия б).



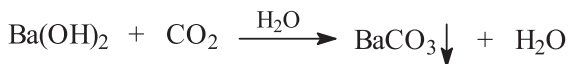
Для количественного определения состава смеси пентена-1 с циклопентаном можно использовать реакцию с бромом. Процентное содержание пентена-1 в смеси можно рассчитать, зная точное количество израсходованного брома или количество образовавшегося 1,2-дибромпентана (выделяют перегонкой в вакууме). При необходимости 1,2-дибромпентан можно снова превратить в пентен-1 действием магния в высококипящем растворителе.



Реакцию с перманганатом калия можно также использовать для количественного определения пентена-1 в смеси с циклопентаном, однако ее необходимо проводить в более жестких условиях.



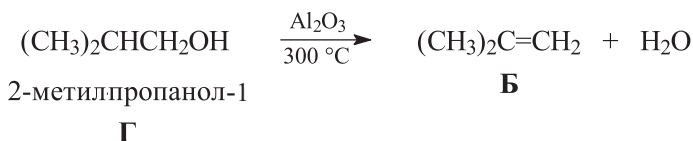
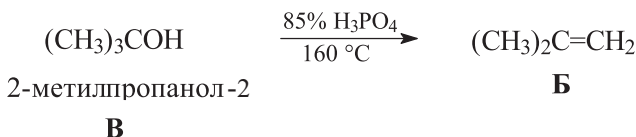
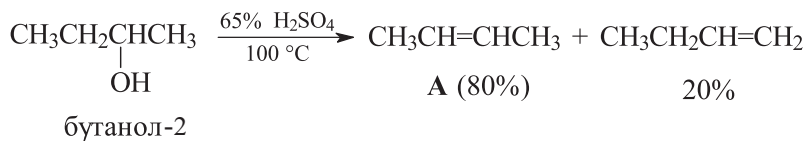
Выделяющийся углекислый газ можно количественно поглотить водным раствором гидроксида бария.



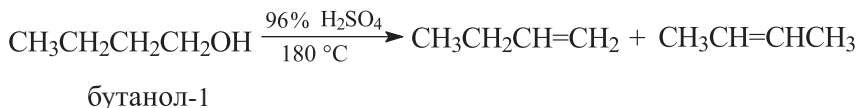
Циклопентан в указанных условиях с бромом и перманганатом калия не реагирует.

3.5. Возможно существование трех структурных изомеров алкенов состава C_4H_8 – бутен-1, бутен-2 и изобутилен (2-метилпропен-1).

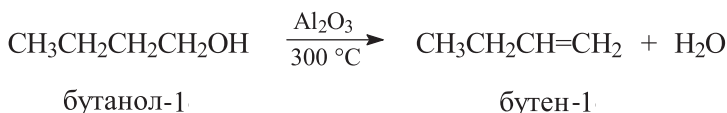
В условии задачи речь идет о двух из них: бутене-2 (**A**) и изобутилене (**B**).



Первичные спирты подвергаются дегидратации в более жестких условиях (концентрированная серная кислота, высокая температура).

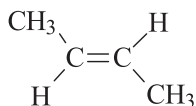


Чистый бутен-1 получают дегидратацией бутанола-1 на нейтральном оксиде алюминия (свободном от кислых примесей).

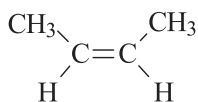


Дегидратация большинства спиртов в кислой среде сопровождается перегруппировками (1,2-миграцией алкильной группы или гидрид иона), приводящими к изменению углеродного скелета или положения двойной связи. Кроме того, дегидратация спиртов является обратимым процессом, что приводит к накоплению в реакционной смеси термодинамически более устойчивых (более замещенных) алкенов. Согласно правилу Зайцева, кислотная дегидратация спиртов и дегидрогалогенирование алкилгалогенидов приводят к образованию преимущественно наиболее замещенных алкенов, независимо от механизмов этих процессов.

Бутен-2 (А) существует в виде двух пространственных изомеров.

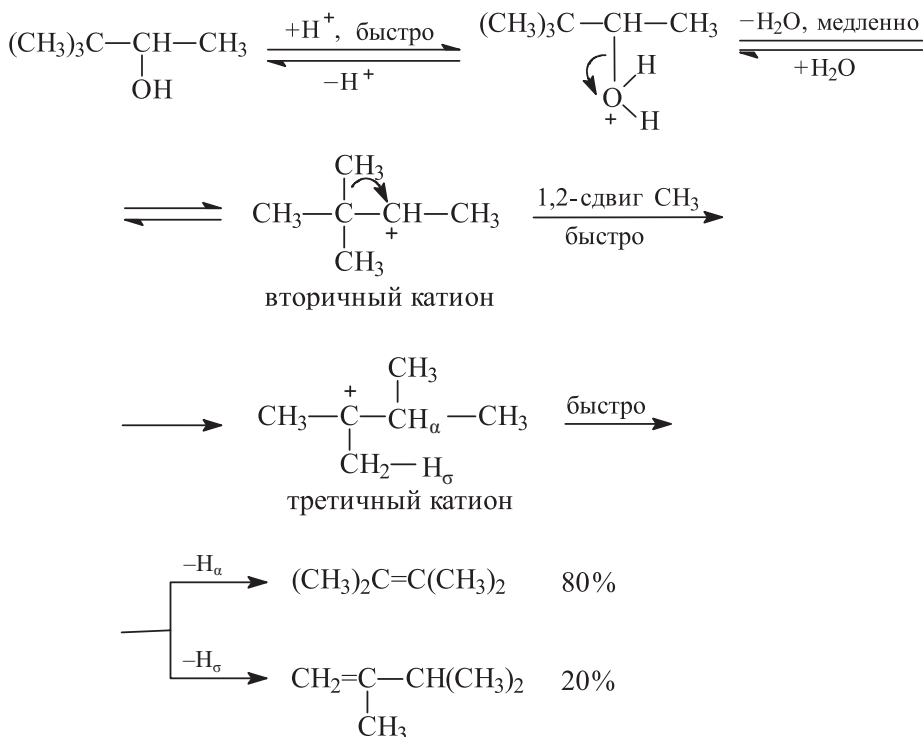


транс-бутен-2
(*E*)-бутен-2)



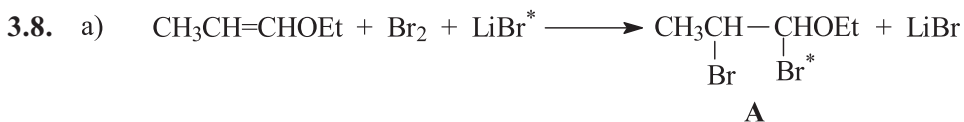
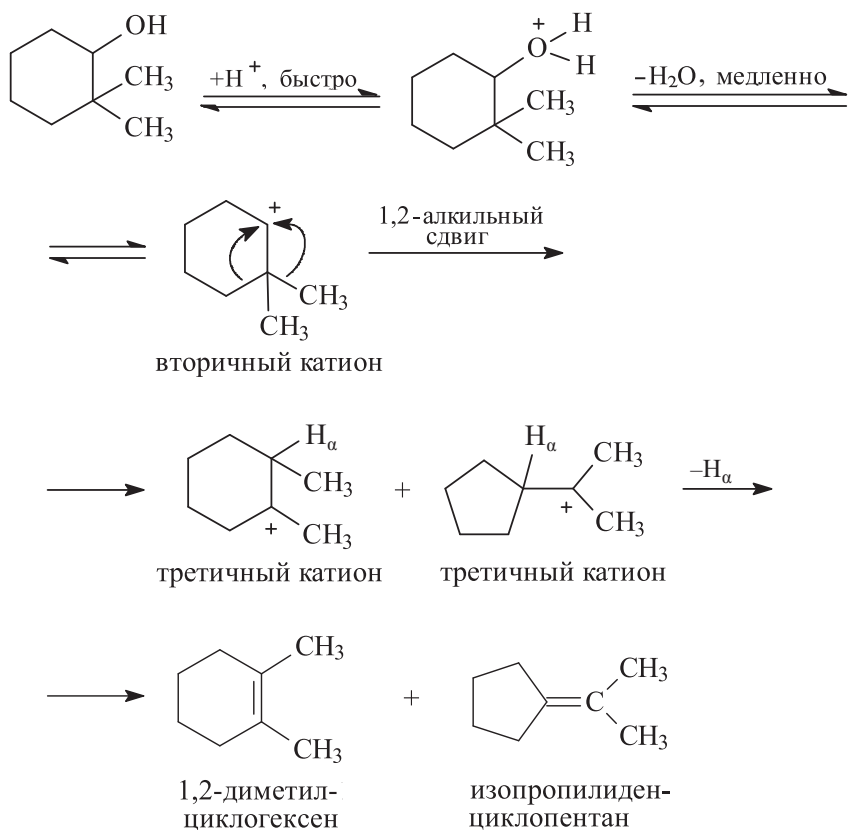
цис-бутен-2
(*Z*)-бутен-2)

3.6. Механизм дегидратации 3,3-диметилбутанола-2 в кислой среде.

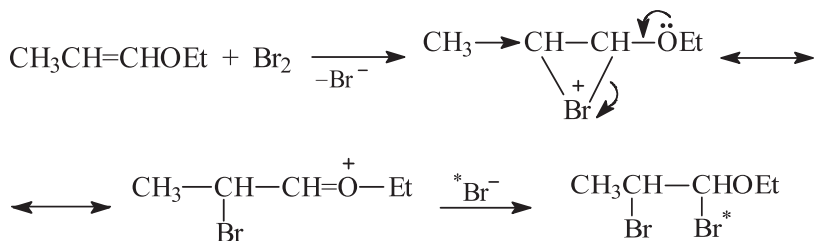


Из представленной схемы видно, что дегидратация 3,3-диметилбутанола-2 в указанных условиях протекает по механизму E1-элиминирования, включающему аниотропную 1,2-миграцию метильной группы, приводящую к образованию устойчивого третичного карбокатиона. Далее атом водорода отщепляется в виде протона под действием присутствующего в реакционной смеси основания – аниона кислоты, которая используется в качестве катализатора, или молекулы воды. В первом случае образуется молекула исходной кислоты – катализатора, а во втором – устойчивый гидроксониевый катион. В таких случаях говорят, что протон уходит «в среду». См. также решение задачи 3.5.

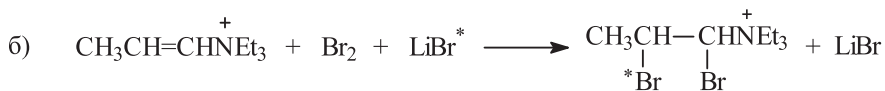
3.7. Катализируемая кислотой дегидратация вторичных спиртов осуществляется по мономолекулярному E1-механизму с участием карбокатионов (см. также решение задачи 3.6).



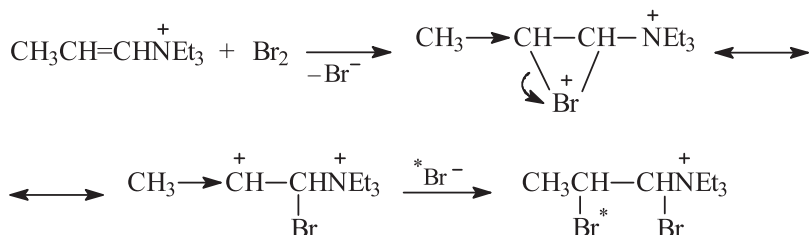
В присутствии большого избытка LiBr^* в основном образуется продукт А.



Этоксигруппа благодаря значительному +M-эффекту в большей степени стабилизирует соседний карбокатион, чем метильная группа, обладающая слабым +I-эффектом.

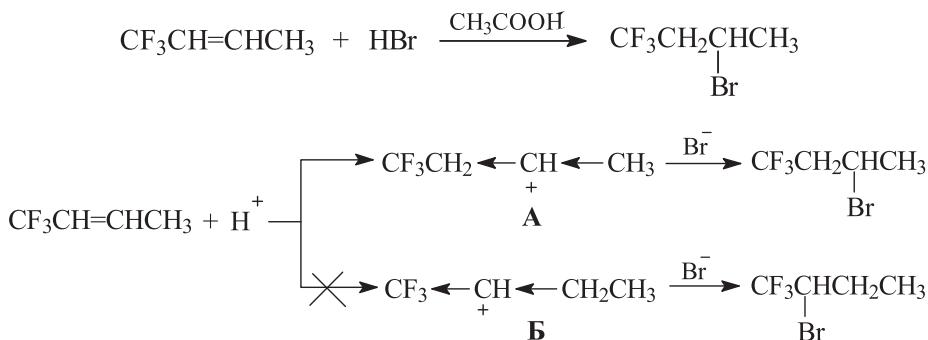


В данном случае меченый атом брома окажется по соседству с CH_3 -группой, так как она из-за +I-эффекта стабилизирует соседний карбокатионный центр. Группа NEt_3 обладает сильным -I-эффектом и дестабилизирует соседний карбокатионный центр.



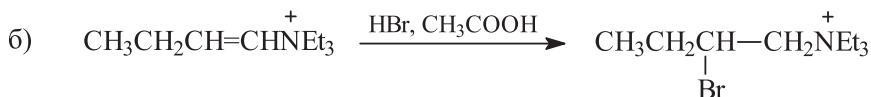
Реакции а и б – это примеры сопряженного электрофильного присоединения. В данном случае роль «внешнего» нуклеофильного агента играет анион *Br^- .

- 3.9. а) Присоединение галогеноводородов к несимметричным алкенам подчиняется правилу Марковникова, согласно которому присоединение электрофилов по кратной связи должно приводить к образованию более устойчивого карбокатиона. Правило Марковникова хорошо согласуется с постулатом Хэммонда: образование более устойчивого карбокатиона предполагает более низкую энергию активации и, соответственно, большую скорость реакции с его участием.

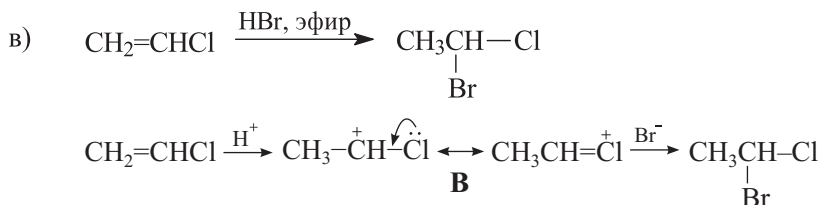


Катион **Б** дестабилизирован значительным -I-эффектом трифторметильной группы.

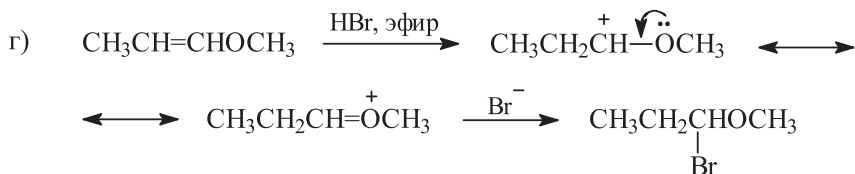
В данном случае для демонстрации правила Марковникова мы формально рассматриваем протон в качестве атакующей электрофильной частицы. На самом деле, в зависимости от строения исходного алкена и условий проведения реакций присоединения реализуется механизм Ad_E2 или Ad_E3 . Кинетические и стереохимические аспекты этих реакций подробно рассмотрены в учебнике [Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П., Органическая химия, М.: Бинوم. Лаборатория знаний, 2007, т. 1, с. 374].



См. решение задачи 3.8, б.

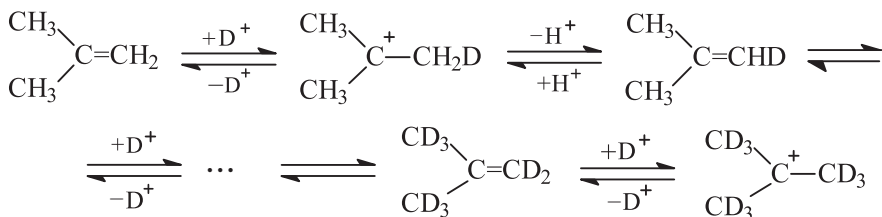


Вторичный катион **B**, стабилизированный +M-эффектом атома хлора, образуется гораздо быстрее, чем альтернативный первичный катион.

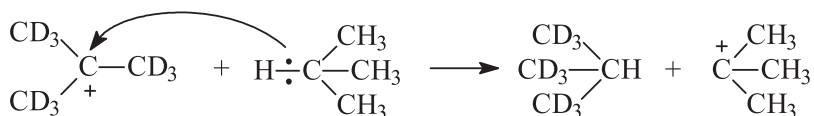


Группа OCH_3 благодаря своему +M-эффекту в существенно большей степени стабилизирует соседний карбокатионный центр, чем CH_3 -группа, обладающая сравнительно слабым +I-эффектом.

3.10. Процесс превращения изобутана в наодейтеоизобутан в указанных условиях включает следующие стадии.

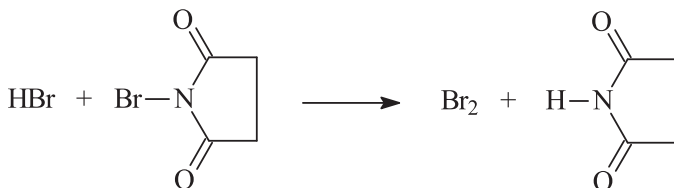
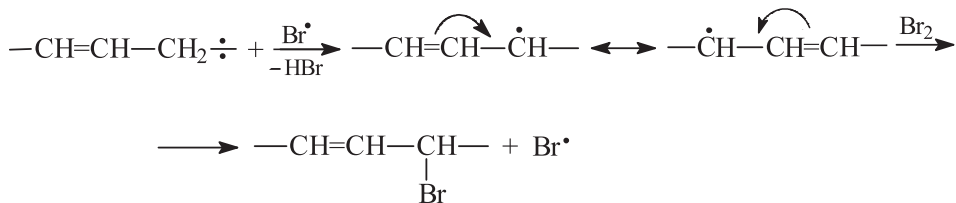
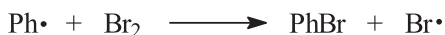
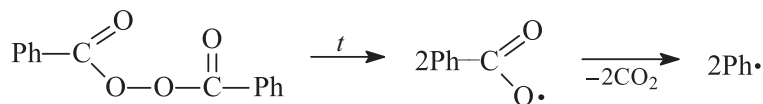


Далее наодейтео-*трет*-бутильный катион реагирует с изобутаном с образованием наодейтеоизобутана и *трет*-бутильного катиона.



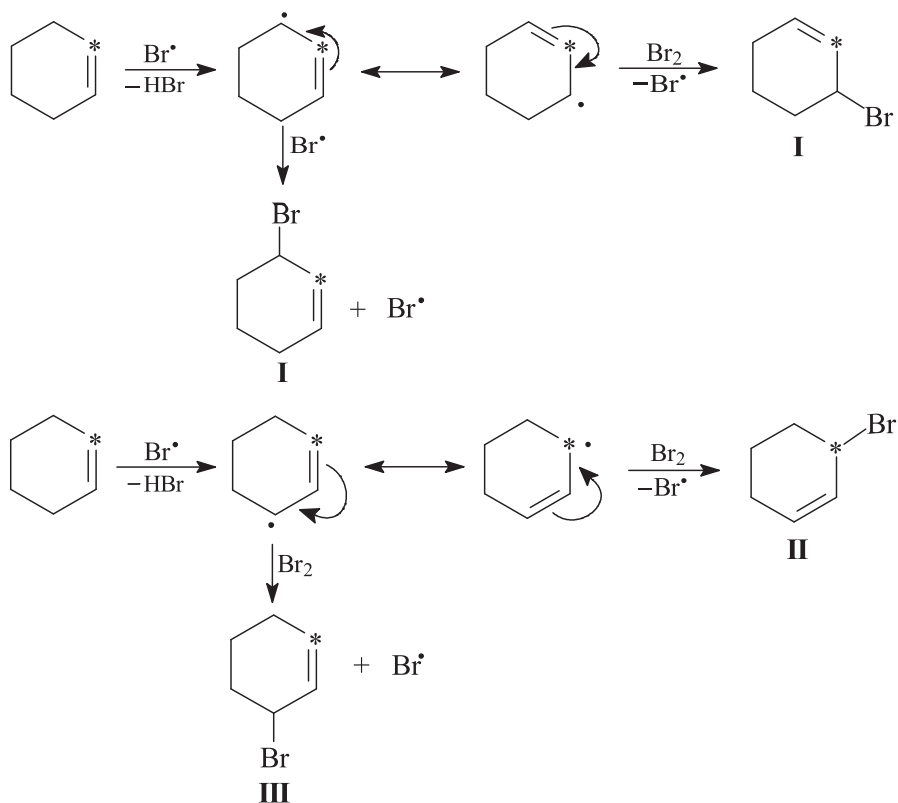
По своей сути это катионный цепной процесс.

3.11. N-Бромсукцинимид используют для аллильного бромирования алкенов. Реакция протекает по радикальному цепному механизму в присутствии перекиси бензоила при нагревании. Коммерческий NBS всегда содержит примесь брома, который окрашивает его в желто-оранжевый цвет. Механизм аллильного бромирования алкенов N-бромсукцинимидом в указанных условиях (бромирование по Циглеру) включает следующие стадии:

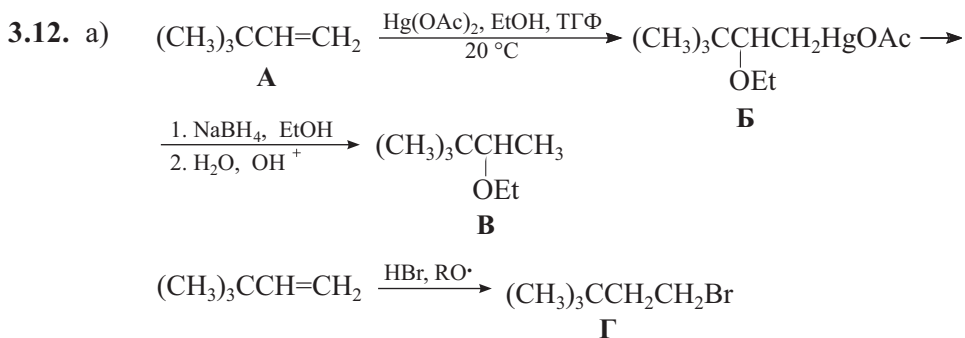


Направление радикального галогенирования в данном случае определяется стабильностью аллильного радикала, образующегося в качестве интермедиата. Аллильное бромирование в указанных условиях осуществляется следовыми количествами брома, что сводит к минимуму процессы ионного и радикального 1,2-присоединения по двойной связи, включающие стадию промежуточного образования короткоживущих интермедиатов.

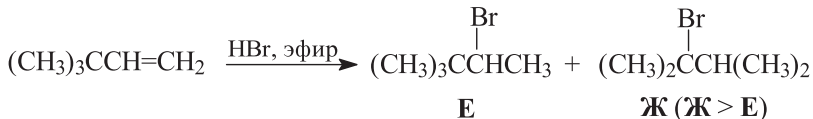
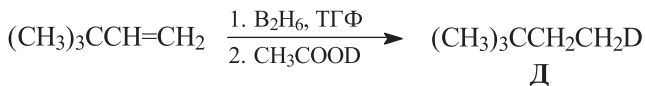
При аллильном бромировании по Циглеру меченого циклогексена образуются три меченых аллилбромида I–III.



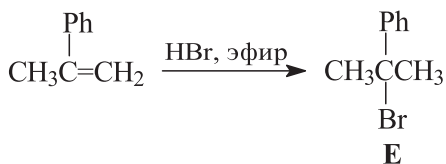
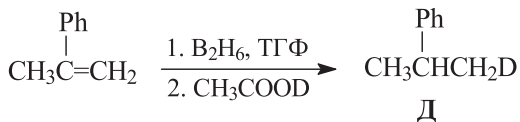
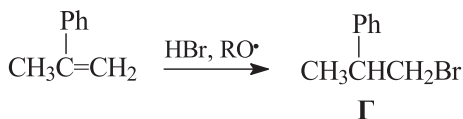
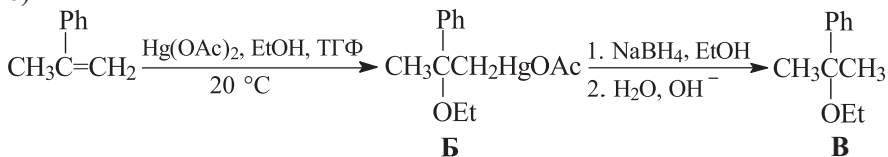
В идеальном случае, когда образование всех трех аллилбромидов равновероятно (то есть все промежуточные аллильные радикалы образуются как независимые частицы), распределение исходной метки будет выглядеть следующим образом: аллилбромиды II и III будут содержать по 25% метки, а аллилбромида I – 50% метки. Реальное распределение метки будет иным.



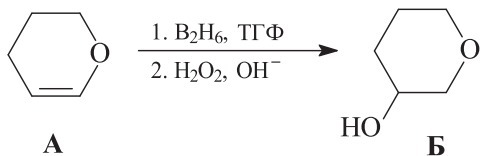
Следует запомнить, что из всех галогеноводородов только бромоводород присоединяется к несимметричным алкенам и алкинам *против правила Марковникова* в присутствии кислорода или гидроперекисей (перекисный эффект Хараши). В случае остальных галогеноводородов энергетический баланс всех стадий данного процесса является невыгодным.



б)

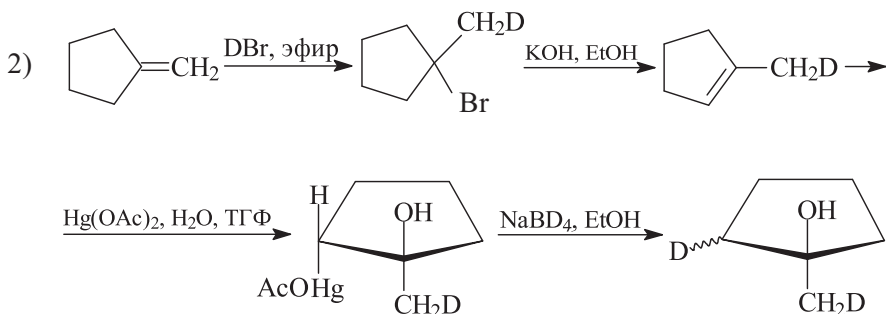
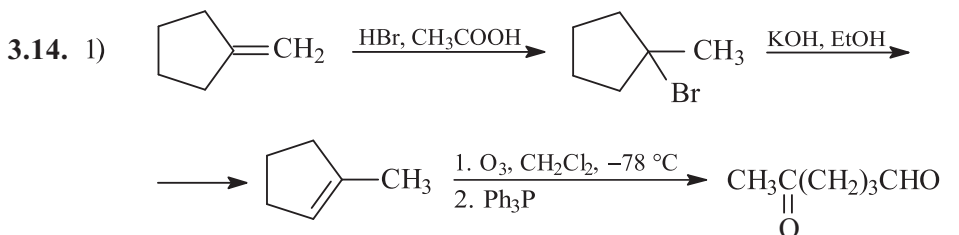
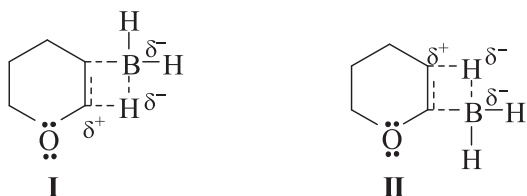


3.13.



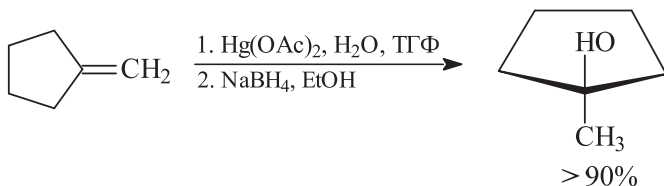
В данном случае высокая региоселективность гидроборирования объясняется исключительно электронными факторами. Теоретически возможно образование двух переходных состояний **I** и **II**, однако переходное состояние **I** характеризуется меньшей энергией

вследствие дополнительной стабилизации положительного заряда +M-эффектом атома кислорода. Продукт гидроборирования представляет собой рацемическую смесь, так как присоединение борана равновероятно с обеих сторон плоскости двойной связи. Последующее окислительное расщепление связи B–C приводит к рацемическому спирту **Б**.

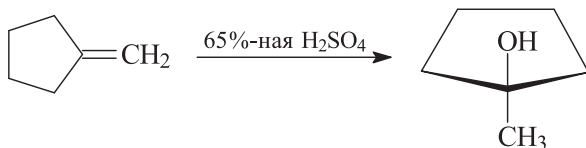


Последняя стадия (демеркурирование) протекает по радикальному механизму и не отличается высокой стереоселективностью, что делает весь процесс гидроксимеркурирования–демеркурирования нестереоспецифичным.

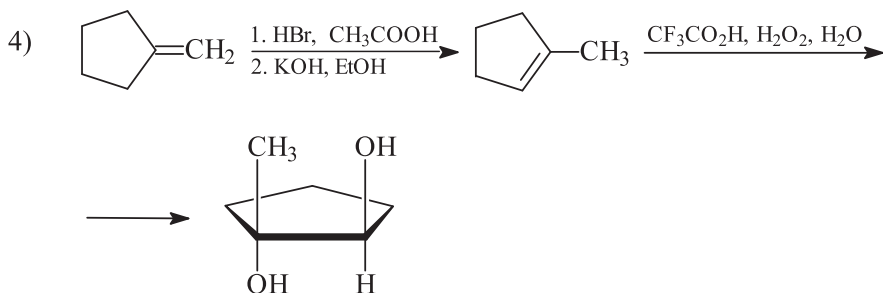
3) *Способ 1*



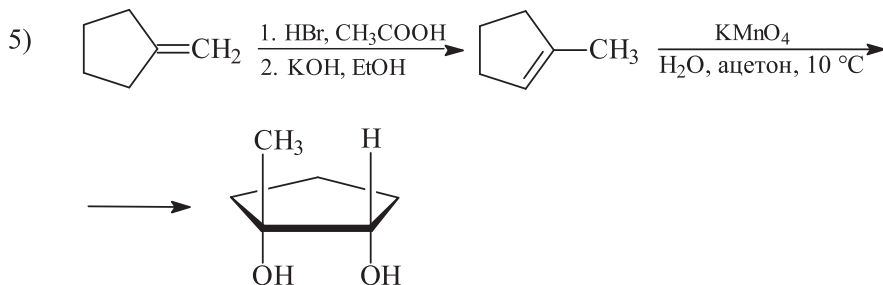
Способ 2



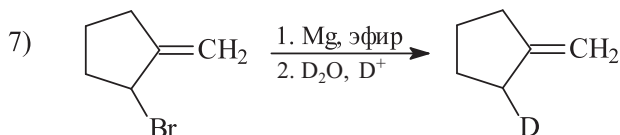
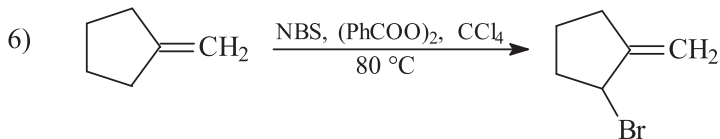
Выходы третичных спиртов, получаемых гидратацией соответствующих алкенов, редко превышают 40–45%.



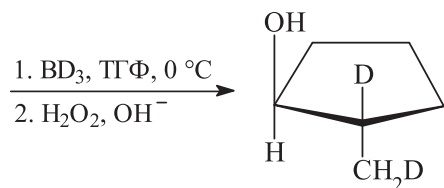
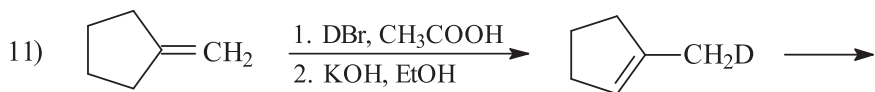
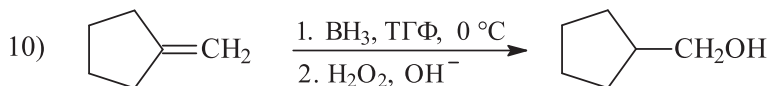
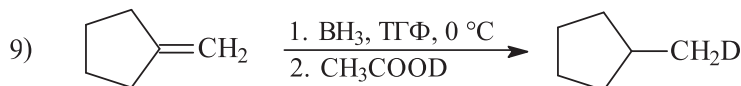
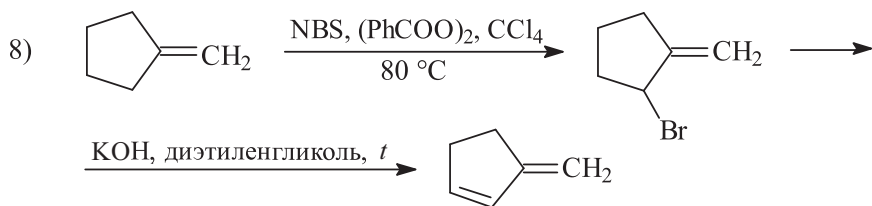
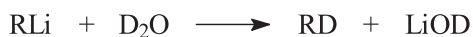
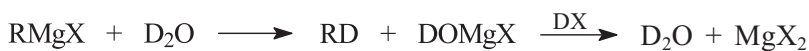
Это пример *анти*-гидроксилирования алкенов по Прилежаеву.



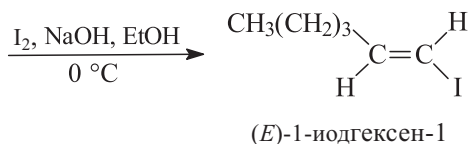
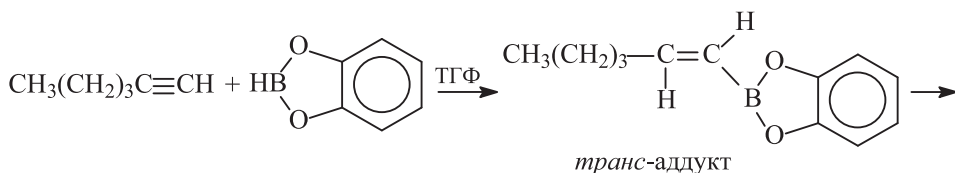
Это пример *син*-гидроксилирования по Вагнеру.



Гидролиз литий- или магниорганических соединений с помощью D_2O – один из лучших методов введения дейтериевой метки.

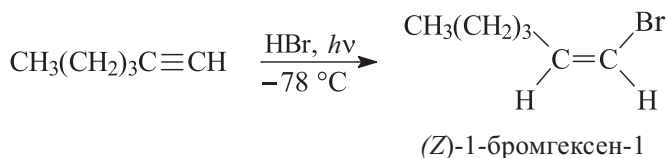


3.15. а) Удобный препаративный способ синтеза *транс*-1-иодалкенов-1 заключается в расщеплении иодом (в присутствии оснований) связи В-С в продуктах гидроборирования терминальных ацетиленов пирокатехинбораном.

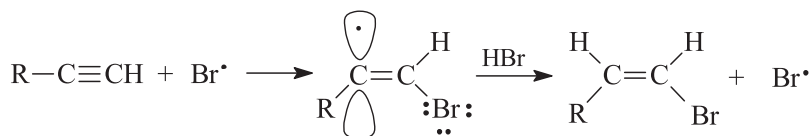


По своей региоселективности данная реакция является косвенным методом присоединения HBr к терминальным ацетиленам против правила Марковникова. Аналогичным способом можно получать и *транс*-1-бромалкены-1.

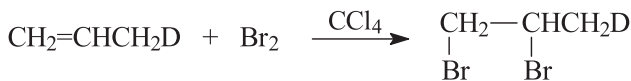
- б) *цис*-1-Бромалкены-1 получают радикальным присоединением бромоводорода к тройной связи терминальных ацетиленов. Региоселективность радикального присоединения HBr в этом случае также соответствует антимарковниковскому присоединению, а его стереоселективность противоположна предыдущему случаю.



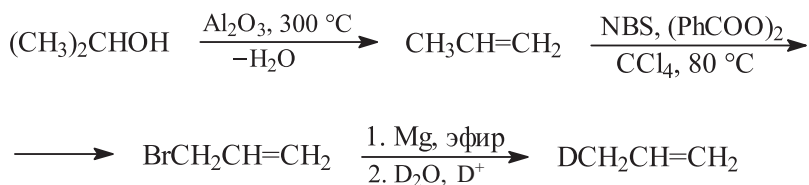
Механизм реакции:



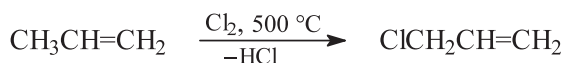
- 3.16. а) 1,2-Дибром-3-дейтеропропан можно получить в одну стадию бромированием 3-дейтеропропена-1.



Синтез 3-дейтеропропена-1 (см. также решение задачи 3.14 пункт 7).

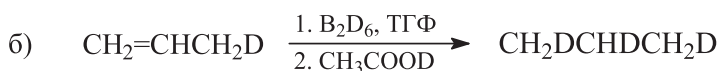


Аллильный реактив Гриньяра с бóльшим выходом получается из аллилхлорида, который в промышленности получают высокотемпературным хлорированием пропилена (хлорированием пропилена по Львову).

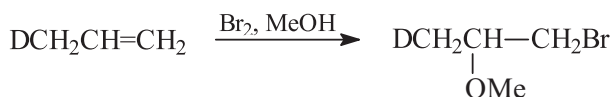


диаллил

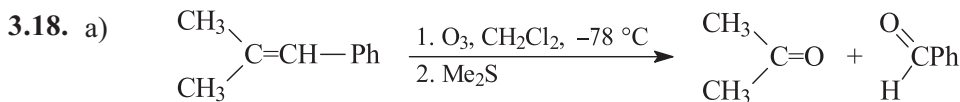
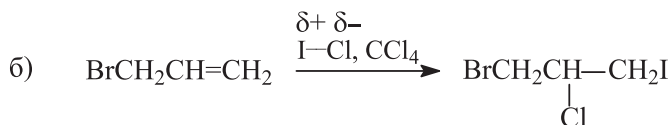
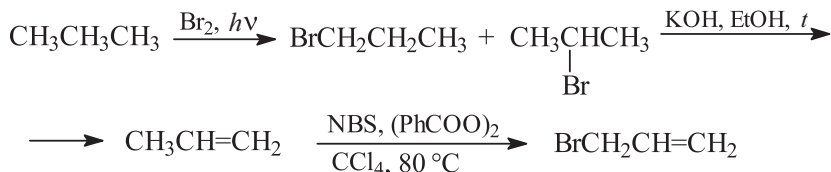
Получение аллилмагниггалогенидов проводят в разбавленном эфирном растворе и используют избыток магния, чтобы свети к минимуму процесс образования диаллила.



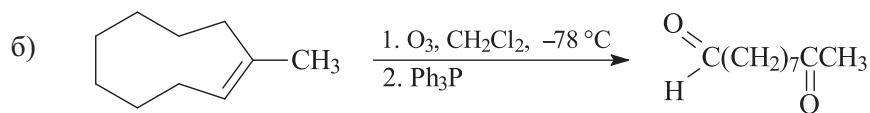
3.17. а) Целевое соединение 1-бром-3-дейтеро-2-метоксипропан можно получить в одну стадию сопряженным присоединением брома в метаноле к 3-дейтеропропену-1.



Получение 3-дейтеропропена-1 см. решение задачи 3.16.

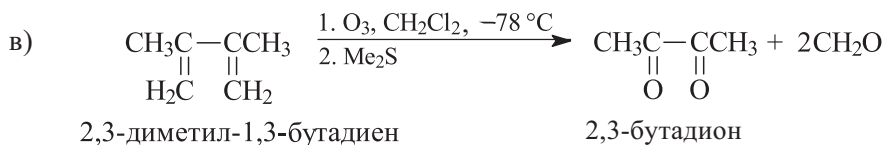


2-метил-1-фенилпропен-1

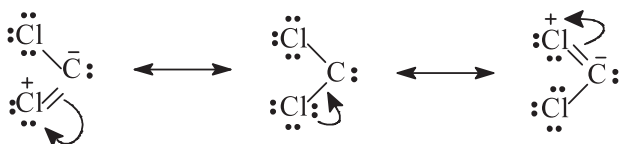


1-метилциклононен-1

9-оксодеканаль

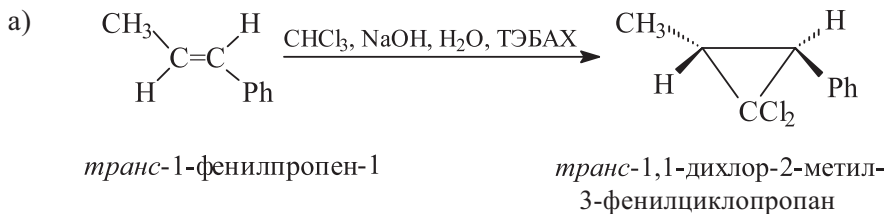


3.19. Для карбенов $:\text{CX}_2$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{OR}$ и т. д.) с заместителями, содержащими неподеленную пару электронов, основным состоянием является синглетное. Стабилизация синглетной формы карбена в данном случае осуществляется из-за наличия неподеленных электронных пар заместителей X .

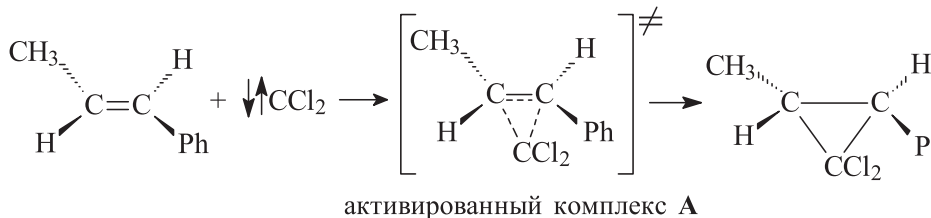


В молекуле синглетного дихлоркарбена две sp^2 -гибридные орбитали атома углерода участвуют в ковалентном связывании с атомами хлора, третья орбиталь занята неподеленной электронной парой (спины электронов противоположны), а четвертая остается вакантной. Валентный угол $\text{Cl}-\text{C}-\text{Cl}$ равен 106° .

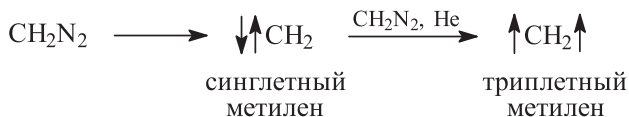
В случае метилена, алкил- и диалкилкарбенов наблюдается обратная картина: триплетная форма стабильнее синглетной.



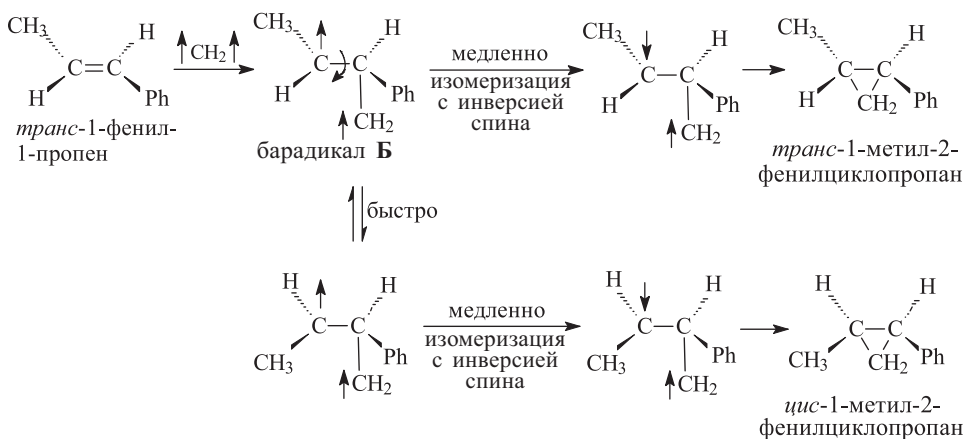
Образующийся в условиях реакции синглетный дихлоркарбен присоединяется по двойной связи алкена. Реакция протекает синхронно (в одну стадию) с промежуточным образованием активированного комплекса **A**, что обеспечивает ее стереоспецифичность (механизм $[2+1]$ -циклоприсоединения).



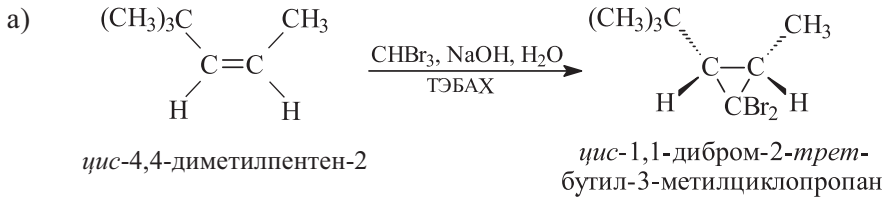
- б) Триpletный метилен $\uparrow\text{CH}_2\uparrow$ является типичным бирадикалом: два неспаренных электрона с параллельными спинами находятся на двух p -орбиталях атома углерода одинаковой энергии (угол $\text{H}-\text{C}-\text{H}$ составляет $135-140^\circ$). Реакции tripletного карбена изучают в газовой фазе при малых концентрациях алкена в присутствии инертного газа, например, гелия.



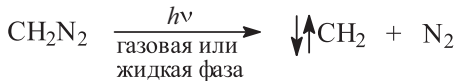
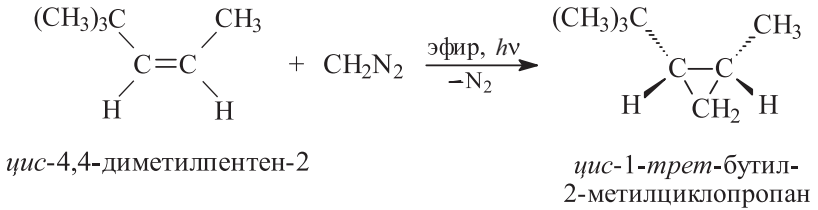
При фотолизе диазометана образуется синглетный карбен, который сталкивается с окружающими молекулами диазометана или гелия, отдает им часть своей энергии и превращается в более устойчивый tripletный карбен. Далее tripletный карбен (бирадикал) присоединяется к алкену по двухстадийному механизму. На первой стадии образуется новый бирадикал **Б**, в котором оба неспаренных электрона также имеют параллельные спины. Внутримолекулярная рекомбинация двух радикальных центров **Б** с образованием молекулы циклопропанового производного предполагает обязательную инверсию спина одного из неспаренных электронов. Инверсия спина – процесс более медленный, чем вращение вокруг связи $\text{C}-1-\text{C}-2$, что делает процесс нестереоспецифичным и приводит к образованию обеих диастереомерных форм циклопропанового производного.



3.20. Подобно дихлоркарбену, дибромкарбен в основном состоянии существует в синглетной форме, что определяет стереоспецифичность его присоединения к алкенам (синхронный механизм $[2+1]$ -циклоприсоединение). См. также решение задачи 3.19.

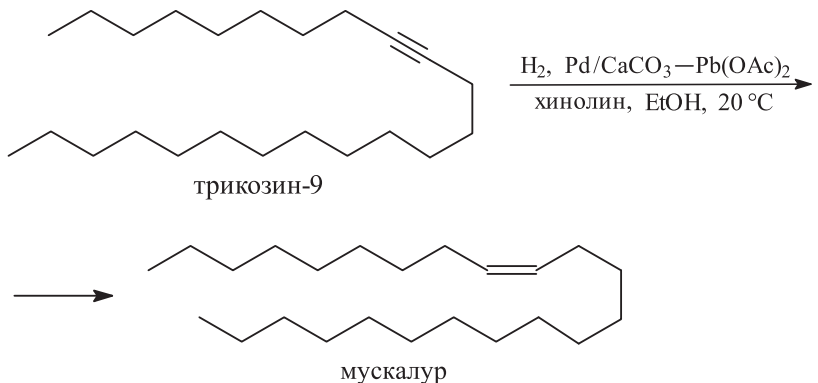


- б) Синглетный метилен $\uparrow\downarrow\text{CH}_2$ генерируют фотолизом диазометана в жидкой фазе в присутствии избытка алкена. В этих условиях он быстро присоединяется к алкену, не успевая превратиться в более устойчивую триплетную форму.

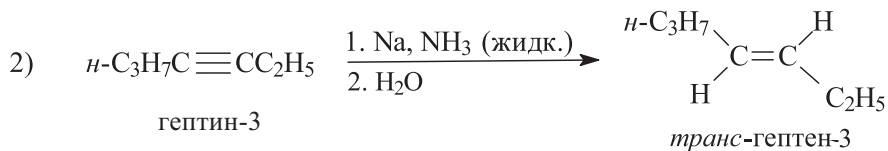
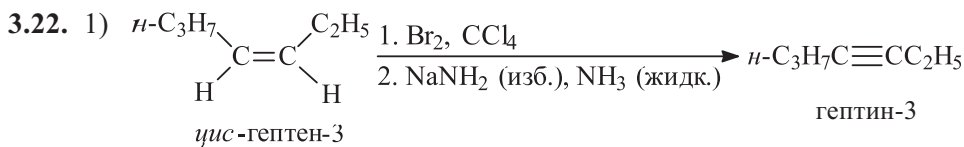
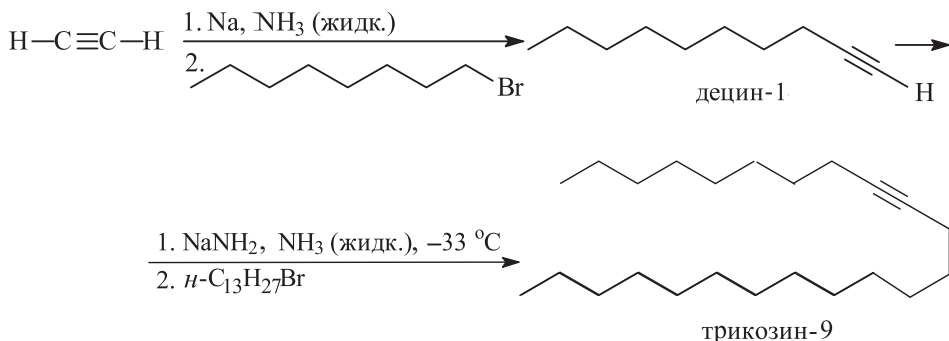


В случае синглетного карбена наблюдается стереоспецифическое присоединение к алкенам по одностадийному (синхронному) механизму, аналогичному механизму присоединения дигалогенкарбенов (см. решение задачи 3.19).

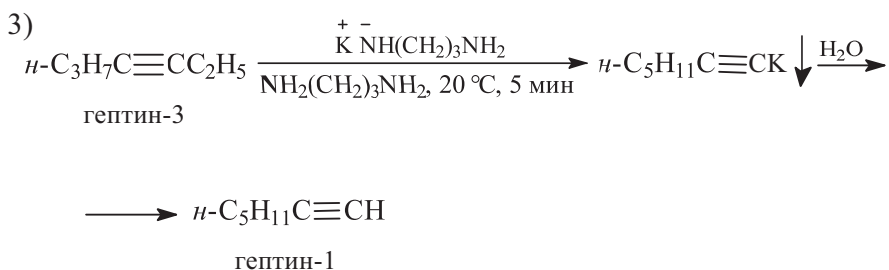
- 3.21. Половой аттрактант домашней мухи мускалур, молекула которого содержит (*Z*)-двойную связь в середине углеродной цепи, можно получить в одну стадию селективным гидрированием трикозин-9 на катализаторе Линдлара.



Получение трикозина-9.

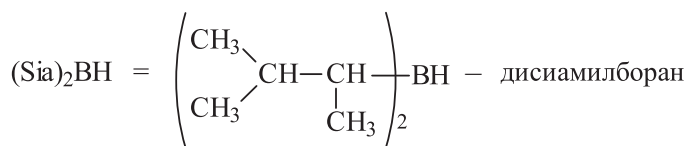
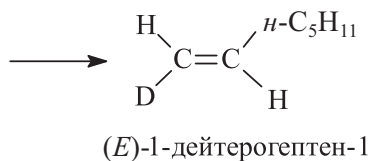
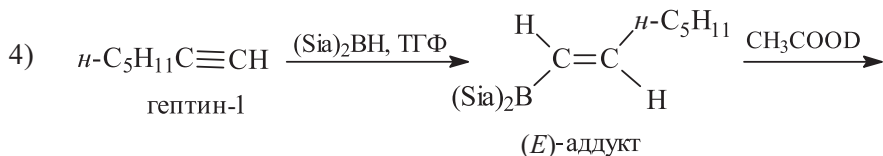


Последовательность реакций, приведенная в пп. 1 и 2, демонстрирует один из способов изомеризации алкенов: превращение *цис*-алкенов в *транс*-алкены и обратно.

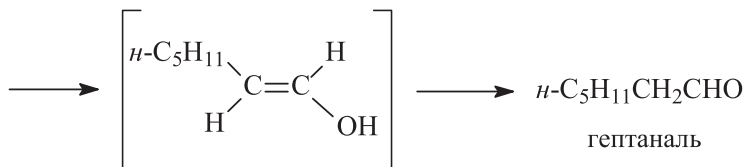
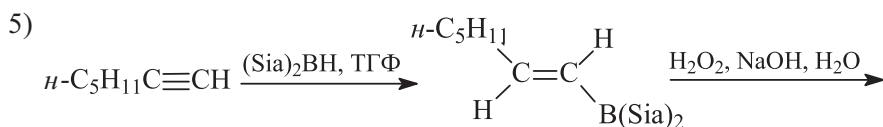


Это способ изомеризации нетерминального (интернального) ацетилена в термодинамически менее стабильный терминальный алкин. Изомеризация осуществляется через серию обратимых ацетилен-алленовых перегруппировок, конечным результатом которых является образование калиевой соли терминального алкина, не растворимой в 1,3-диаминопропане. Кроме монокалийевой соли 1,3-диаминопропана в растворе

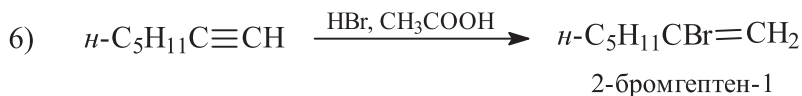
1,3-диаминопропана для этой цели можно использовать монолитиевую соль 1,2-диаминоэтана в растворе 1,2-диаминоэтана, а также гидрид натрия в керосине при высокой температуре. Терминальный ацетилен в свободном виде выделяют после обработки реакционной смеси водой.



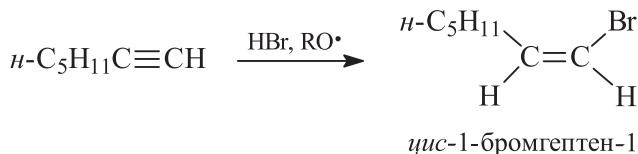
Дисиамилборан – пространственно затрудненный гидроборирующий реагент. Широко используется для регио- и стереоселективного моногидроборирования терминальных ацетиленов.



Нетерминальные ацетилены в указанных условиях превращаются в соответствующие кетоны.



В присутствии перекисей или при облучении HBr присоединяется к терминальным ацетиленам против правила Марковникова.



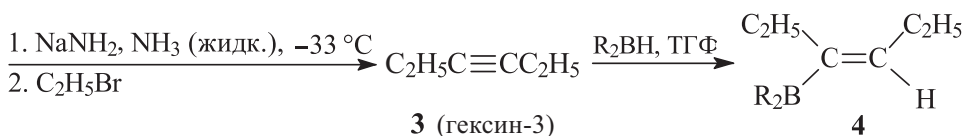
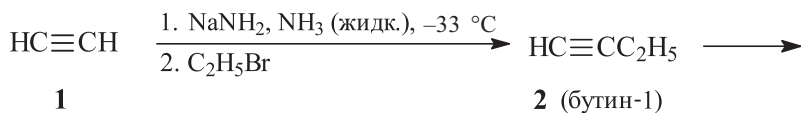
Механизм радикального присоединения HBr к конечным ацетиленам подробно рассмотрен в решении задачи 3.15.

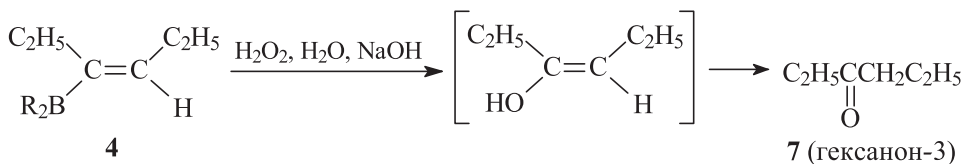
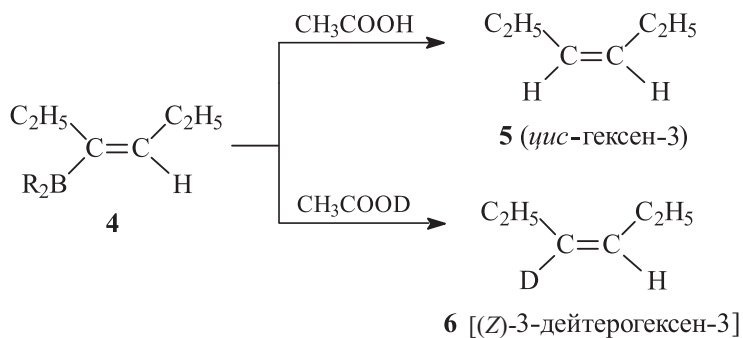


Из реакций 6 и 7 видно, что обе молекулы HBr в отсутствие перекисей присоединяются к концевой тройной связи по правилу Марковникова. При этом оба брома в конечном продукте оказываются у атома С-2.

3.23. Синтез ацетиленов, включающий стадию алкилирования ацетиленид-анионов, осуществляют обычно в двух вариантах: а) ацетилен обрабатывают амидом натрия в жидком аммиаке, а затем алкилируют в этих же условиях алкилгалогенидами (обычно бромидами или иодидами); б) ацетилениды натрия или лития алкилируют алкилгалогенидами в среде апротонного полярного растворителя (ТГФ, ГМФТА, N-метилпирролидона, ДМСО). В случае незамещенного ацетилена обе стадии алкилирования (вариант а), в том числе разноименными алкилгалогенидами, можно осуществить последовательно, не выделяя промежуточный терминальный ацетилен.

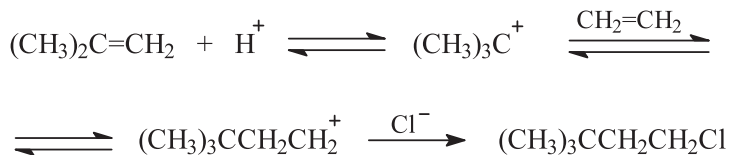
Ацетилениды лития получают действием *n*-бутиллития в растворе ГМФТА/ТГФ ($-20 \dots -30 \text{ }^\circ\text{C}$). Переходы **4**→**5** и **4**→**6** представляют собой пример стереоспецифического восстановления тройной связи до двойной с использованием реакции гидроборирования. В качестве гидроборирующих реагентов можно использовать дисиамилборан, пирокатехинборан, дициклогексилборан и др.





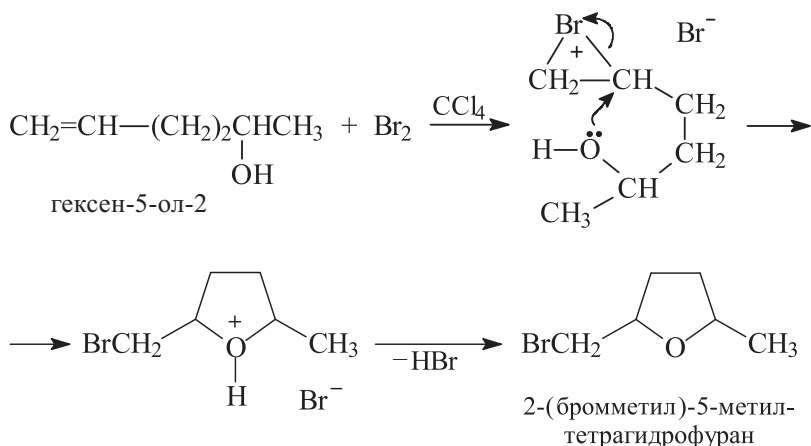
В случае терминальных ацетиленов данная последовательность реакций приводит к альдегидам.

3.24. Механизм присоединения электрофильных реагентов HX ($\text{X} = \text{Hal}$, HSO_4^- и др). включает стадию образования карбокатионов или катионоподобных интермедиатов. В случае изобутилена реакция с HX должна приводить к более стабильному промежуточному третичному карбокатиону и будет осуществляться с заметно большей скоростью, чем в случае этилена. Таким образом, первая стадия обсуждаемой реакции – перенос протона от молекулы HX к молекуле изобутилена, приводящий к образованию устойчивого *tert*-бутильного карбокатиона, который далее реагирует с избытком этилена и хлорид-анионом с образованием 2,2-диметил-4-хлорбутана.

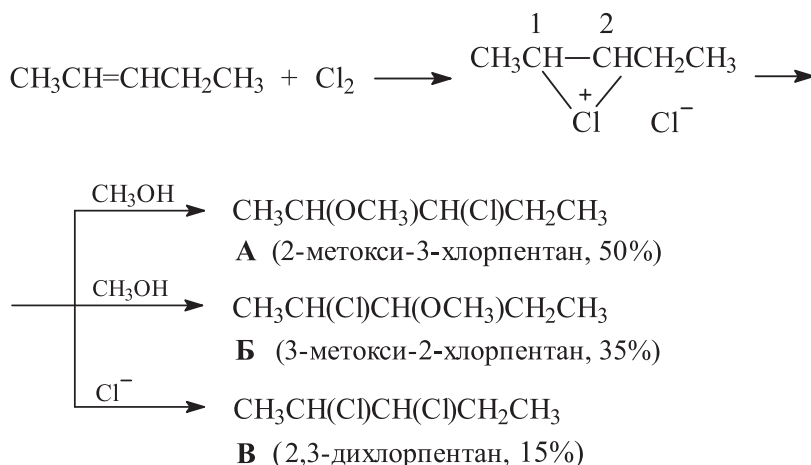


В качестве побочного продукта реакции образуется *tert*-бутилхлорид. Возможно также образование небольших количеств алкилхлоридов более сложного строения за счет процесса катионной олигомеризации.

3.25. Данная реакция – это типичный пример внутримолекулярного сопряженного электрофильного присоединения к двойной связи: роль электрофильного реагента играет молекула брома, роль внутреннего нуклеофила – гидроксильная группа.

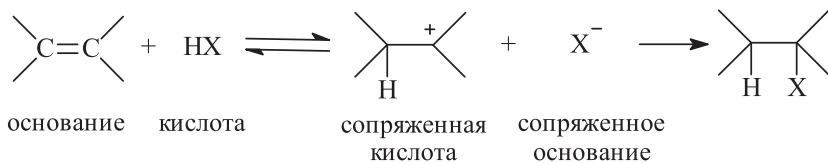


3.26. Соединения **A** и **B** являются продуктами сопряженного электрофильного присоединения хлора к двойной связи в присутствии избытка метанола, а соединение **B** – продукт простого присоединения хлора к алкену.



Анион Cl^- является более сильным нуклеофилом, чем нейтральная молекула метанола, но по условию задачи метанол берется в большом избытке (то есть используется в качестве растворителя), что объясняет преимущественное образование продуктов **A** и **B** по сравнению с продуктом **B**. Атака хлорониевого иона нуклеофилом, например молекулой метанола, пространственно более выгодна по атому углерода C-1, что делает соединение **A** главным продуктом реакции. Электронное влияние метильной и этильной групп (+I-эффект, эффект гиперконъюгации) на соседний карбокатион практически одинаково и в данном случае особой роли не играет.

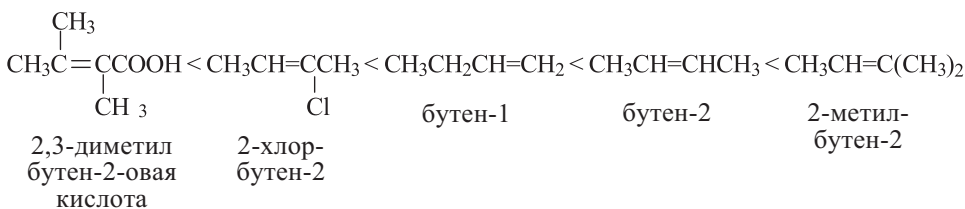
3.27. Присоединение электрофильных реагентов HX ($\text{X} = \text{Hal}, \text{HSO}_4^-$ и др.) к двойной связи по своей сути является примером кислотно-основного взаимодействия, при котором роль основания Льюиса играет алкен.



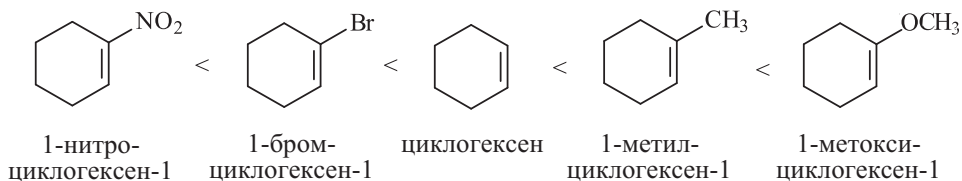
Электронодонорные заместители, обладающие электронными эффектами $+I$, $+M$, $+M > -I$, усиливают основность и нуклеофильность двойной связи и, соответственно, ускоряют процесс электрофильного присоединения.

Электроноакцепторные заместители, обладающие электронными эффектами $-I$ и $-M$, замедляют данные процессы. Другими словами, «нуклеофильные» алкены (содержат электронодонорные заместители при двойной связи) реагируют с электрофилами существенно быстрее, чем «электрофильные» алкены (содержат электроноакцепторные заместители при двойной связи).

а) Группа CH_3 обладает слабым $+I$ -эффектом; группа COOH обладает сильными $-I$ - и $-M$ -эффектами; для атома Cl $-I > +M$.

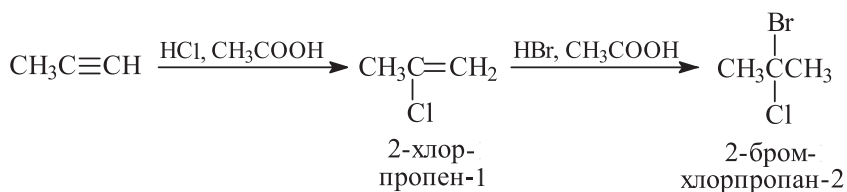


б) Группа NO_2 обладает сильными $-I$ - и $-M$ -эффектами; для атома Br $-I > +M$; группа CH_3 обладает $+I$ -эффектом; для группы CH_3O $+M > -I$.

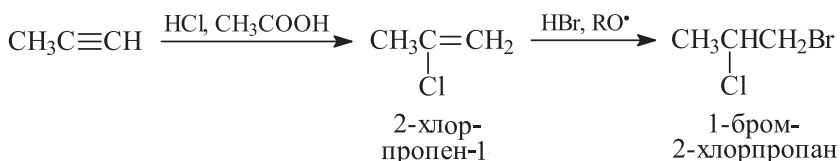


Региоселективность присоединения HX к алкенам определяется правилом Марковникова: см. решение задачи 3.9.

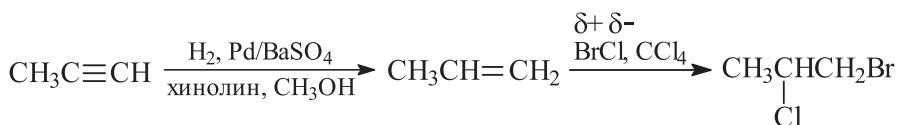
3.28. а) Обе стадии протекают по правилу Марковникова. См. также решение задачи 3.9.



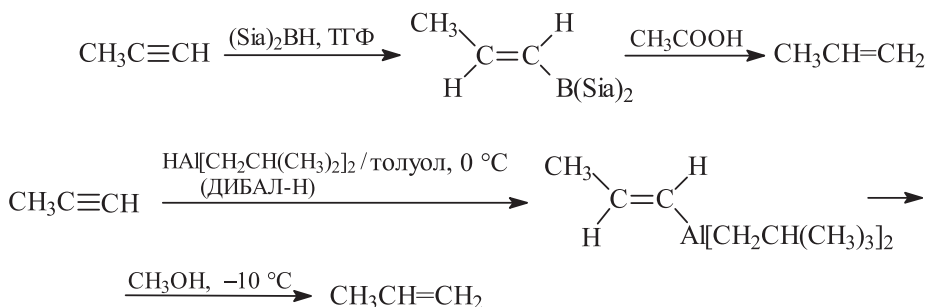
б) *Способ 1.* Первая стадия протекает по правилу Марковникова (механизм ионный), вторая – против правила Марковникова (механизм радикальный).



Способ 2. Для селективного гидрирования алкинов в соответствующие алкены используют катализатор Линдлара, который представляет собой палладий на карбонате кальция или на сульфате бария, дезактивированный специальными добавками. Наиболее часто используют следующие каталитические системы: Pd/CaCO₃/Pb(OAc)₂ (или PbO) и Pd/BaSO₄/хинолин.



Селективное восстановление тройной связи до двойной можно также осуществить с использованием реакций гидроборирования и гидроалюминирования.

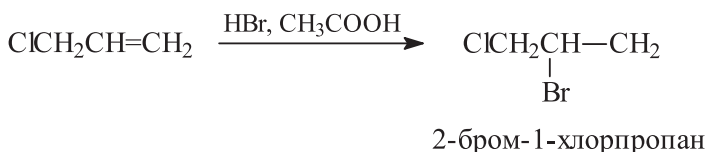


См. также решение задачи 3.23.

- в) Сначала пропин-1 превращают в пропен-1 (см. пункт б решения), который далее хлорируют в аллильное положение по Львову с образованием 3-хлорпропена-1 (аллилхлорида). Присоединение бромоводорода к хлористому аллилу в присутствии гидроперекисей приводит к целевому продукту – 1-бром-3-хлорпропану. Последняя стадия осуществляется по радикальному механизму против правила Марковникова (перекисный эффект Хараша).

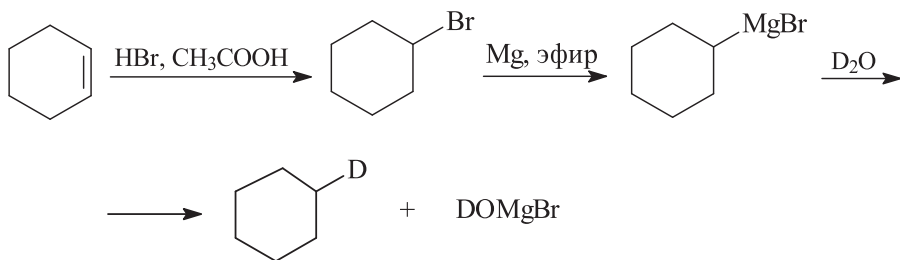


- г) Целевой 2-бром-1-хлорпропан можно получить присоединением бромоводорода по Марковникову к аллилхлориду.

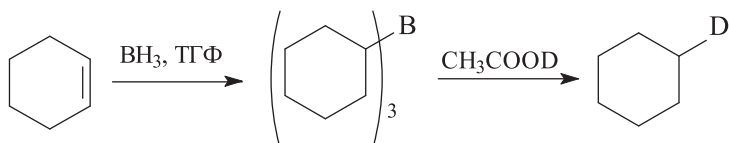


3.29. Получение монодейтероциклогексана.

Способ 1



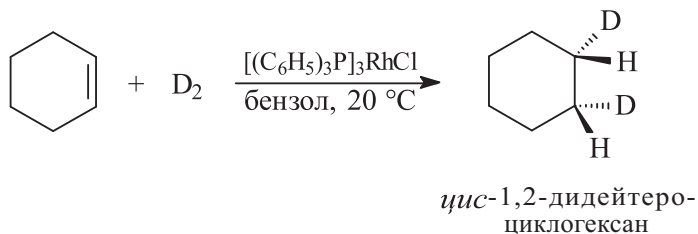
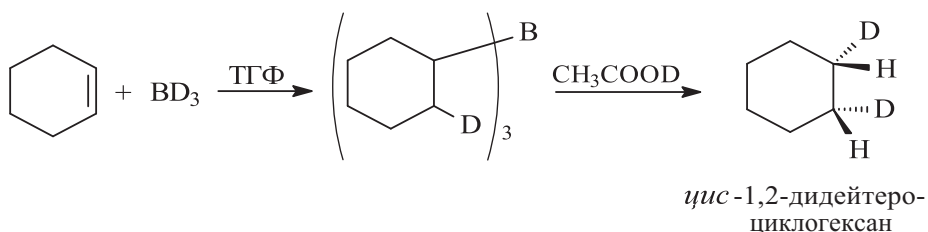
Способ 2



Для гидроборирования циклогексена можно также использовать другие гидроборирующие реагенты: (Sia)₂BH, 9-BBN, пирокатехинборан и др.

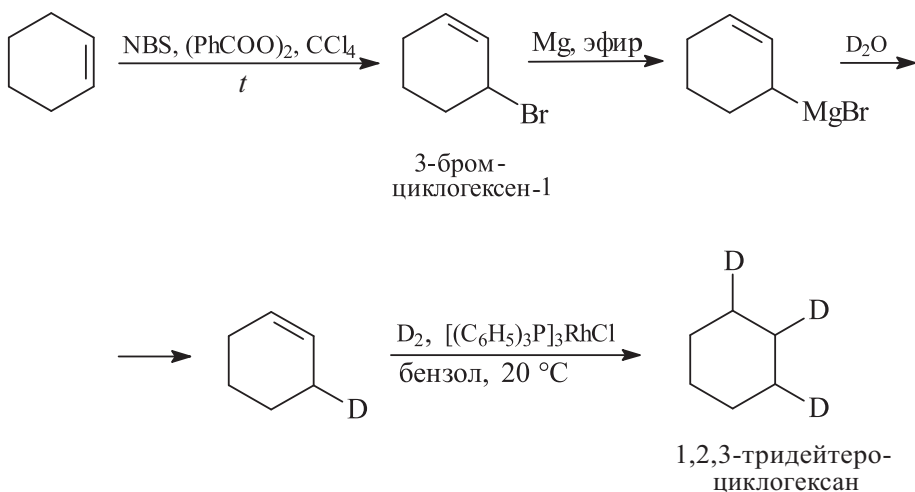
Получение 1,2-дидейтероциклогексана.

Способ 1. В данном случае необходимо использовать катализаторы гомогенного гидрирования, позволяющие проводить процесс в максимально мягких условиях.

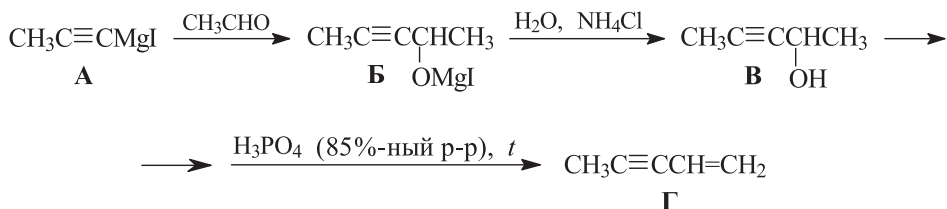
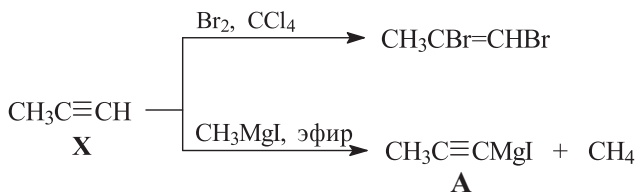
*Способ 2*

Вместо комплекса $\text{BD}_3 \cdot \text{ТГФ}$ можно использовать дейтераналоги других известных гидроборирующих реагентов, которые получают восстановлением галогенборанов литийалюминийдейтеридом.

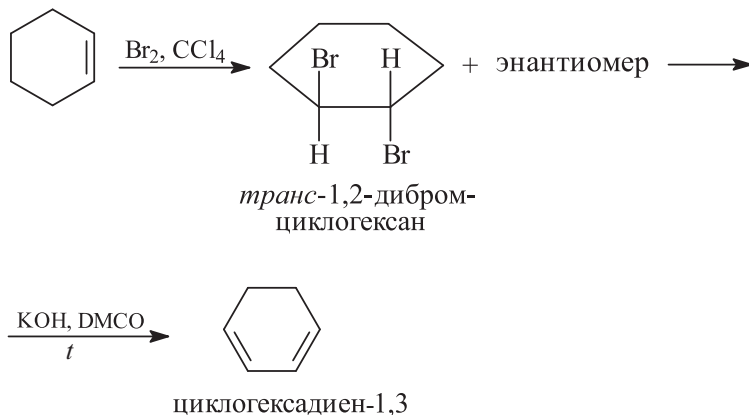
Получение 1,2,3-тридейтероциклогексана.



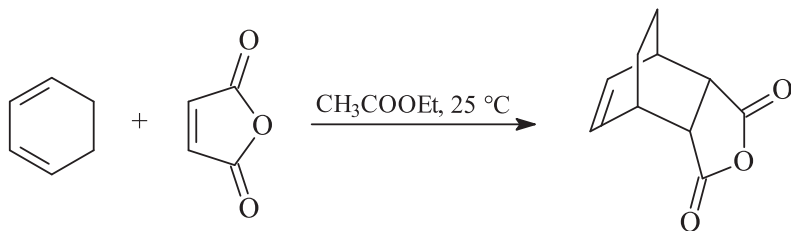
3.30.



3.31. В лабораторных условиях циклогексадиен-1,3 можно получить двойным дегидробромированием *транс*-1,2-дибромциклогексана.



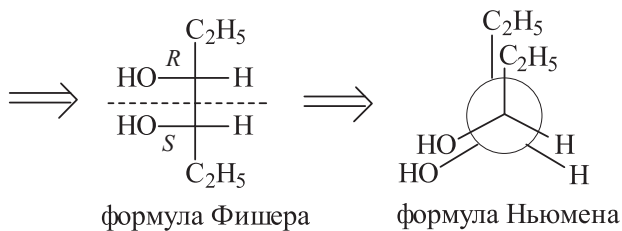
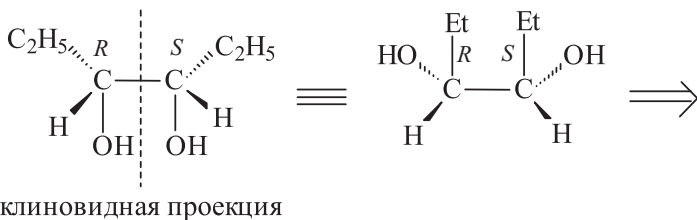
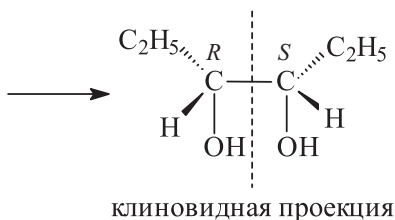
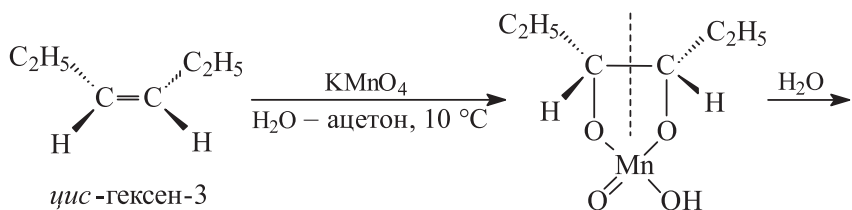
Циклогексадиен-1,3 легко вступает в реакцию Дильса–Альдера (диеновый синтез) с активными диенофилами.



3.32. Синтез интернальных (неконцевых) алкинов из ацетилена и алкилгалогенидов, а также их селективное превращение в соответствующие *цис*- и *транс*-алкены подробно описаны в решениях задач 3.22 и 3.23.

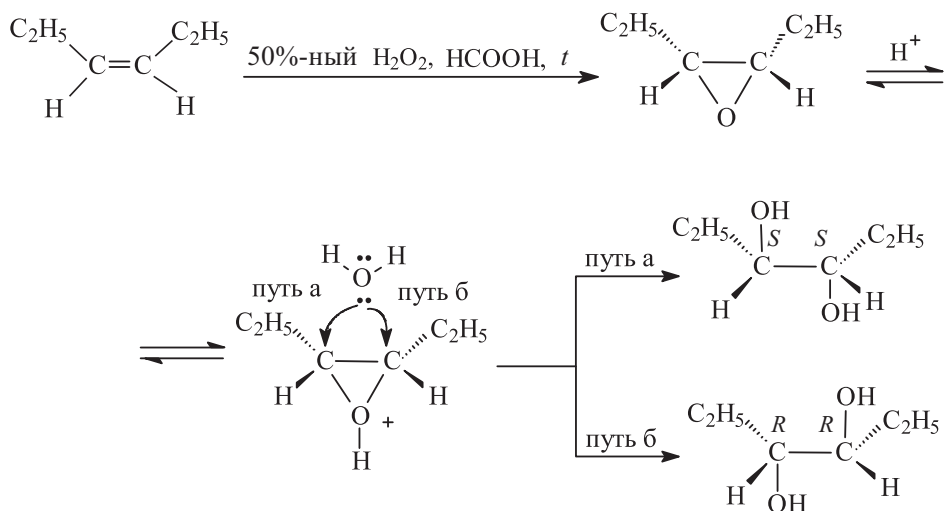
Окисление алкенов до 1,2-диолов перманганатом калия в водной среде (0–5 °С, pH = 7,5–8) называется реакцией Вагнера или *син*-гидроксилированием по Вагнеру. На первой стадии реакции образуется циклический эфир марганцевой кислоты, который затем быстро гидролизуется до соответствующего диола. Стереохимический результат обеих стадий окисления по Вагнеру определяется геометрией исходного алкена.

- а) В случае *цис*-гексена-3 промежуточный циклический эфир марганцевой кислоты и конечный 1,2-гликоль являются *мезо*-формами.



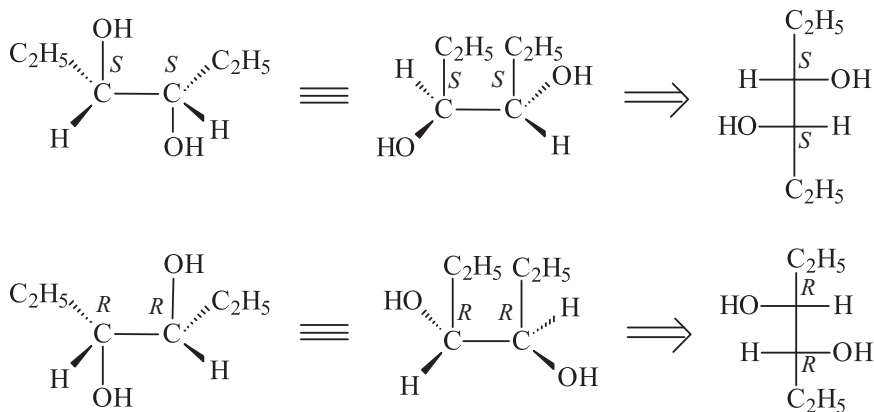
Из приведенной схемы видно, что переход от клиновидных проекций к формулам Фишера и формулам Ньюмена можно легко осуществить через энергетически невыгодную полностью заслоненную конформацию.

Стереохимический результат взаимодействия *цис*-гексена-3 с 50%-ным раствором пероксида водорода в муравьиной кислоте при слабом нагревании (*анти*-гидроксилирование по Прилежаеву) иной.



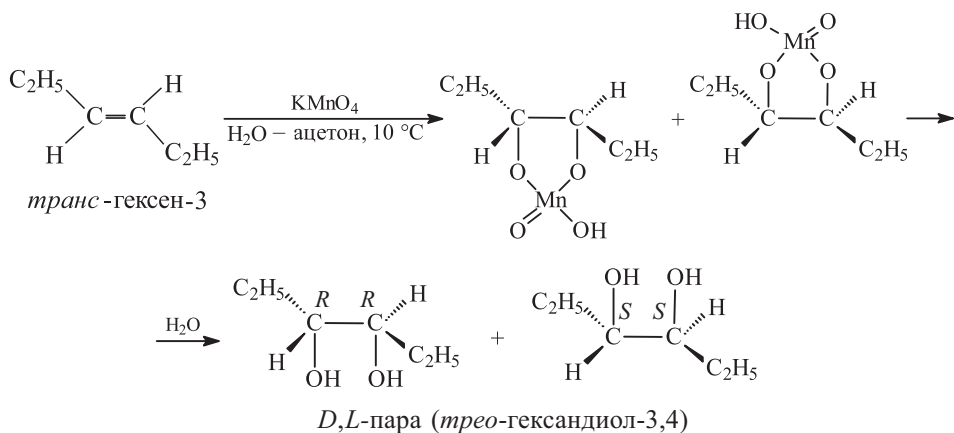
В этом случае образуется рацемическая форма гександиола-3,4 (*D,L*-пара).

Переход от клиновидных проекций к проекциям Фишера.

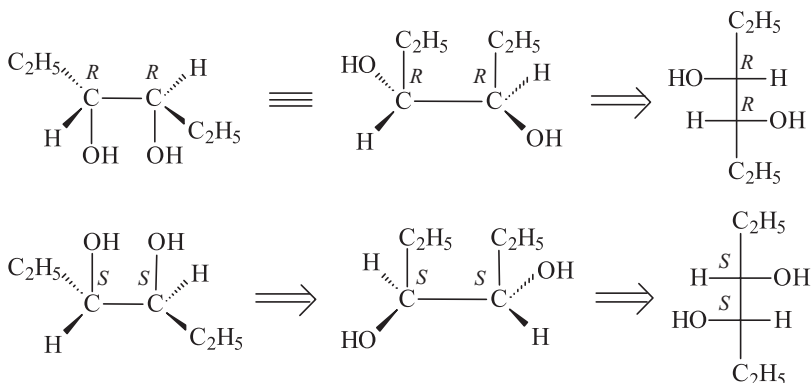
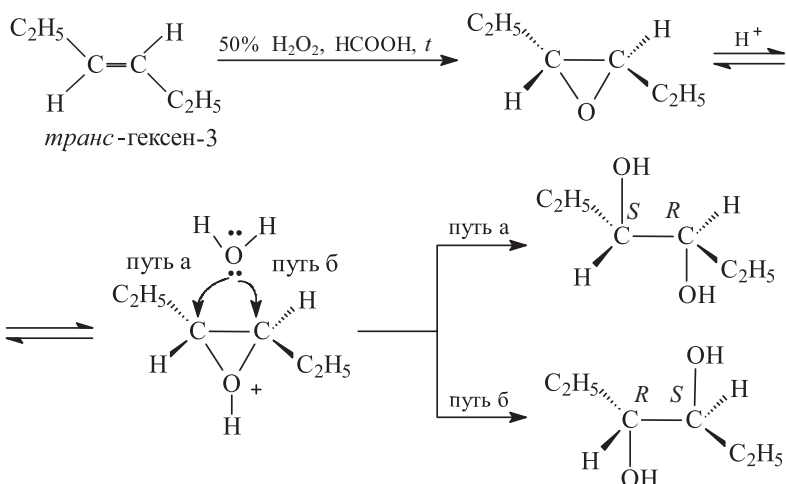


Согласно *эритро-трео*-номенклатуре в результате *анти*-гидроксилирования *цис*-гексена-3 образуется смесь (1 : 1) энантиомеров *трео*-формы гександиола-3,4.

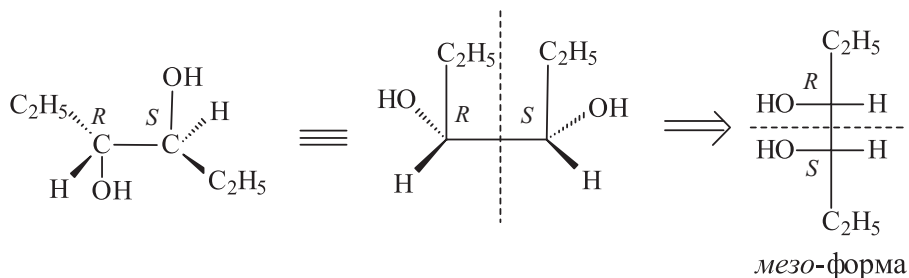
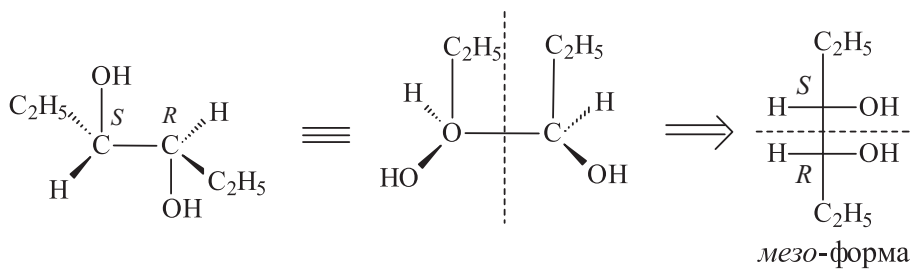
- б) В случае *транс*-гексена-3 стереохимический результат *син*- и *анти*-гидроксилирования обратный по отношению к *син*- и *анти*-гидроксилированию *цис*-гексена-3.

син-Гидроксилирование *транс*-гексена-3:

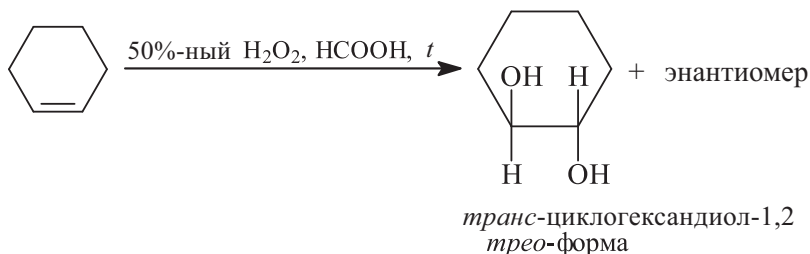
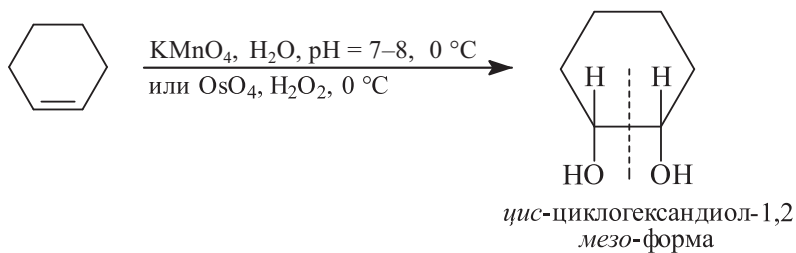
Переход к формулам Фишера:

*анти*-Гидроксилирование *транс*-гексена-3:

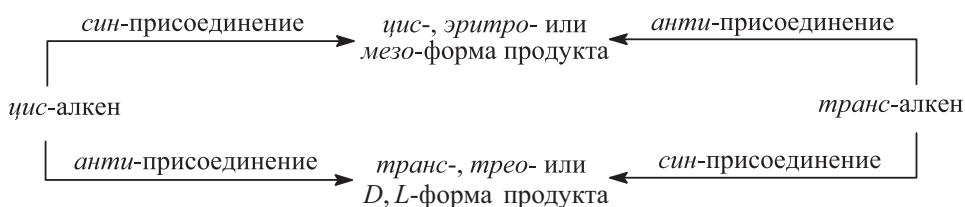
Переход к формулам Фишера:



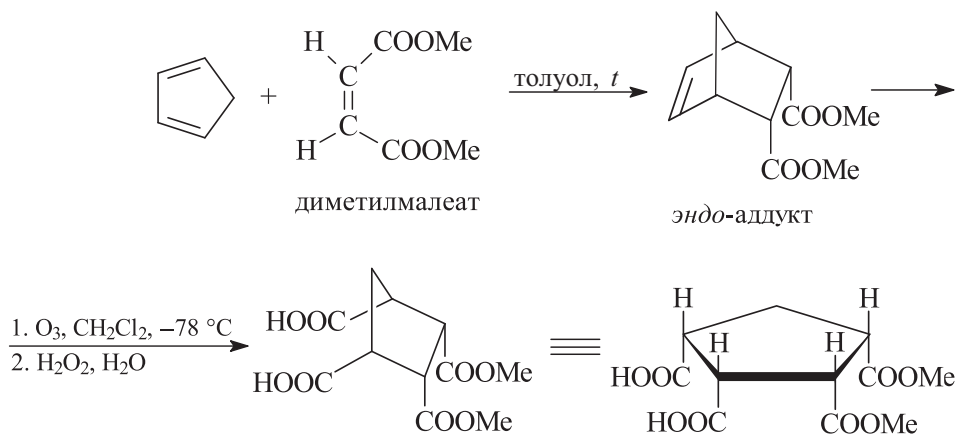
В случае циклических алкенов, например циклогексена, при *син*-гидроксилировании образуется *цис*-циклогександиол-1,2 (мезо-форма), а при *анти*-гидроксилировании – *транс*-циклогександиол-1,2 (смесь энантимеров *трео*-формы).



В общем случае взаимосвязь между стереохимической структурой исходного алкена и образующегося продукта *син*- или *анти*-присоединения по двойной связи наглядно отражается следующей схемой.



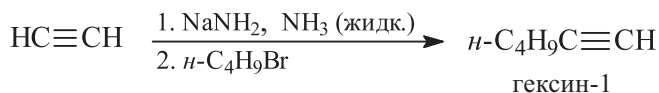
3.33. Имея циклопентадиен и диметилвый эфир малеиновой кислоты, на первой стадии синтеза целевого соединения проводят реакцию Дильса–Альдера. Далее двойную связь в полученном *эндо*-аддукте расщепляют окислительным озонлизом.



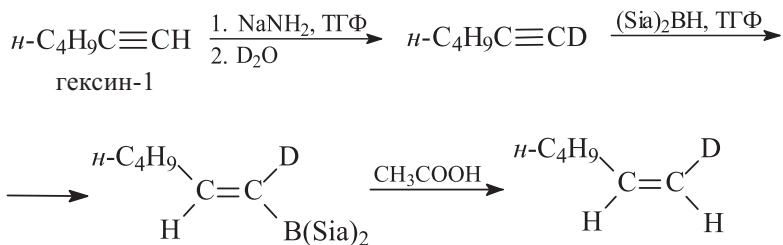
В конечном продукте две карбоксильные и две метоксикарбонильные группы располагаются по одну сторону плоскости цикlopentanового кольца, то есть все они находятся в *цис*-положении относительно друг друга.

3.34. Пропионовый альдегид в качестве единственного продукта при восстановительном озонлизе (1. O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; 2. Me_2S) может образоваться только из изомерных гексенов-3. *D, L*-Гликоль образуется при *син*-гидроксилировании по Вагнеру (KMnO_4 , H_2O , $\text{pH} = 7-8$, 0°C) *транс*-гексена-3 или при *анти*-гидроксилировании *цис*-гексена-3 по Прилежаеву (H_2O_2 , CH_3COOH , H_2O). См. также решение задачи 3.32.

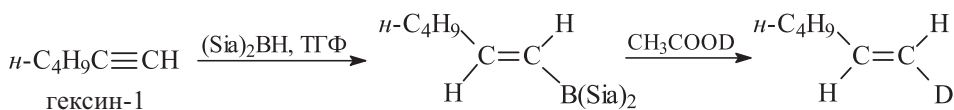
3.35. На первой стадии необходимо получить гексин-1, который затем можно превратить в целевые (*Z*)- и (*E*)-изомеры 1-дейтерогексена-1 и 2-дейтерогексен-1.



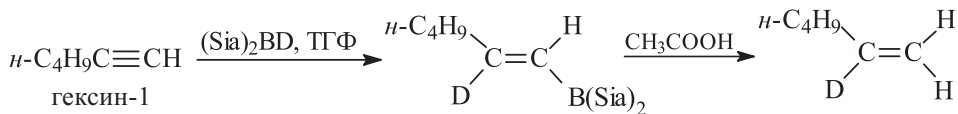
Получение (Z)-1-дейтерогексена-1:



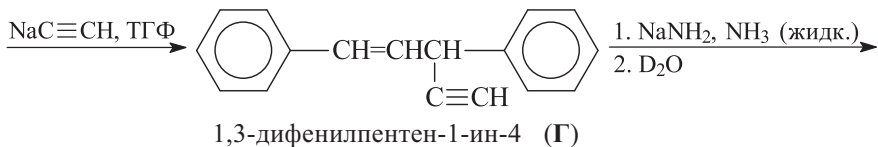
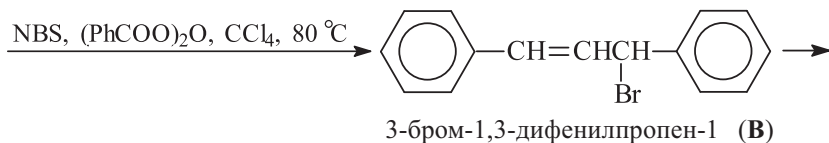
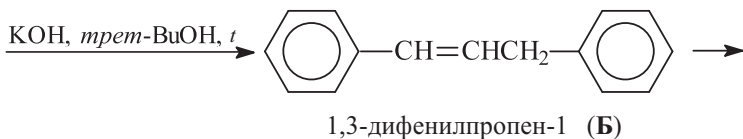
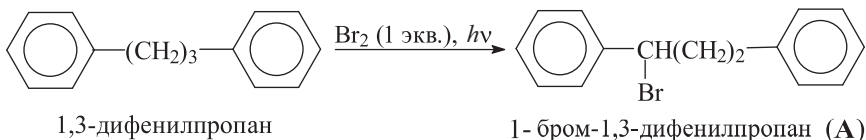
Получение (E)-1-дейтерогексена-1:

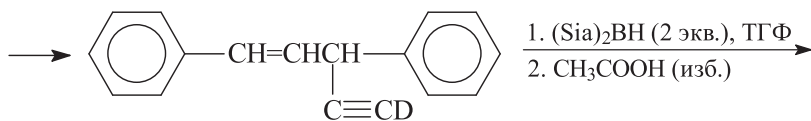
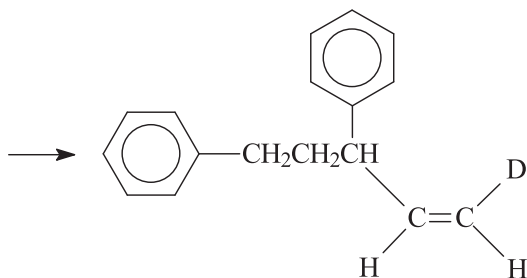


Получение 2-дейтерогексена-1:



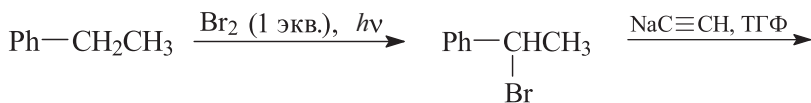
3.36



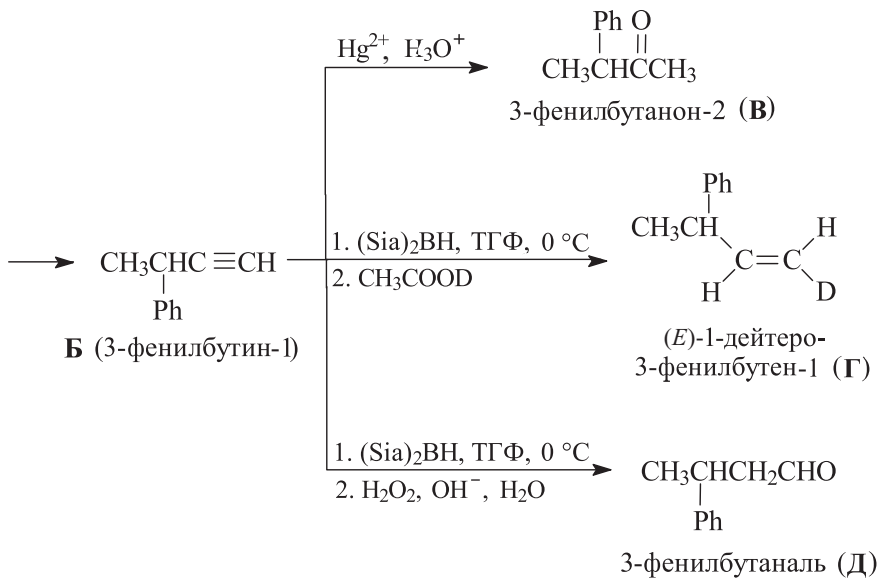
5-дейтеро-1,3-дифенил-
пентен-1-ин-4 (Д)

(Z)-1-дейтеро-3,5-дифенилпентен-1 (Е)

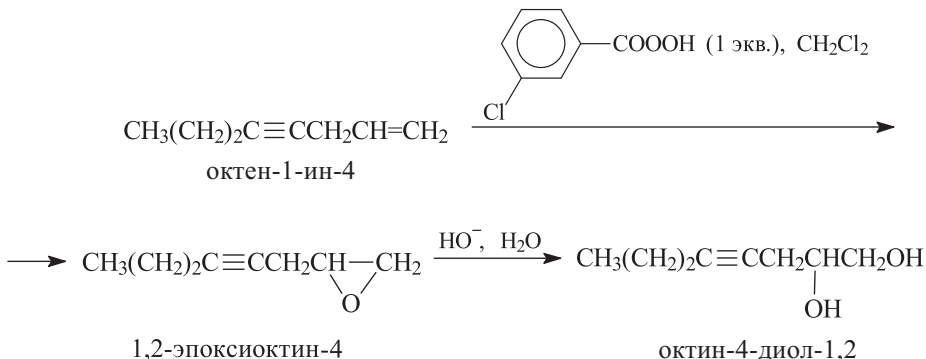
3.37.



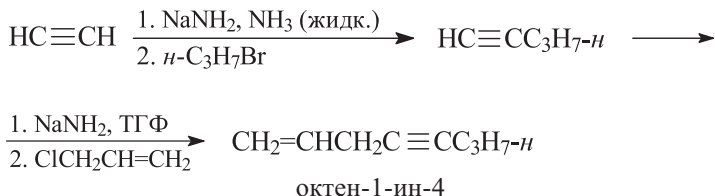
1-бром-1-фенилэтан (А)



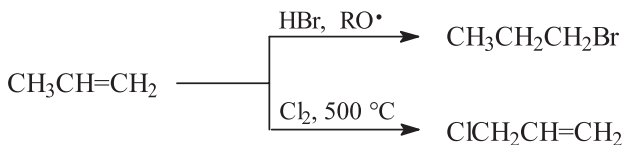
3.38. Целевой октин-4-диол-1,2 можно получить селективным эпокси-дированием октен-1-ина-4 с последующим гидролизом эпоксида в щелочной среде.



В свою очередь, октен-1-ин-4 можно получить последовательным алкилированием ацетилена *n*-пропилбромидом и аллилхлоридом.

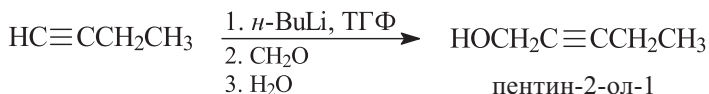


n-Пропилбромид и аллилхлорид получают из пропилена.

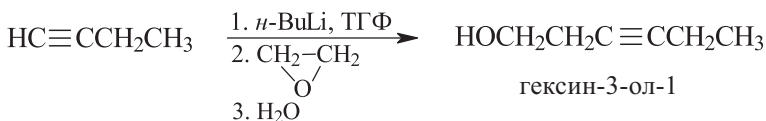


3.39. Оба целевых спирта можно получить из бутина-1.

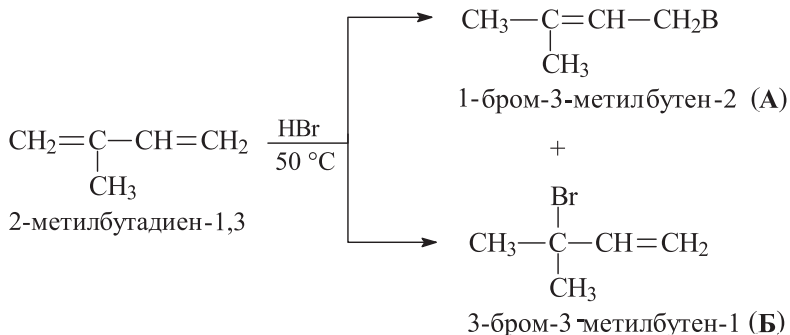
Получение пентин-2-ола-1:



Получение гексин-3-ола-1:

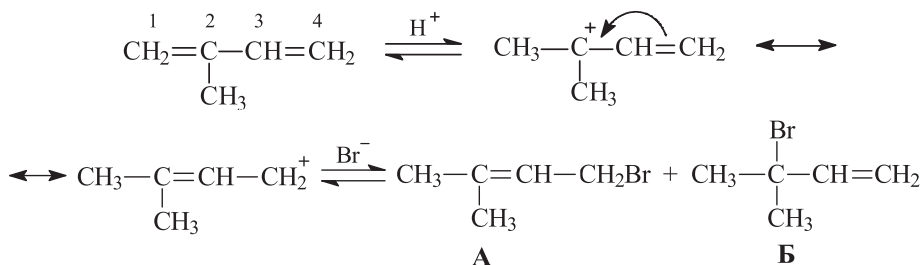


3.40. **А** – продукт 1,4-присоединения, **Б** – продукт 1,2-присоединения. В термодинамически контролируемых условиях сопряженные 1,3-диены присоединяют галогеноводороды с преимущественным образованием продуктов 1,4-присоединения. В рассматриваемом случае основным продуктом реакции будет соединение **А** ($A \gg B$).

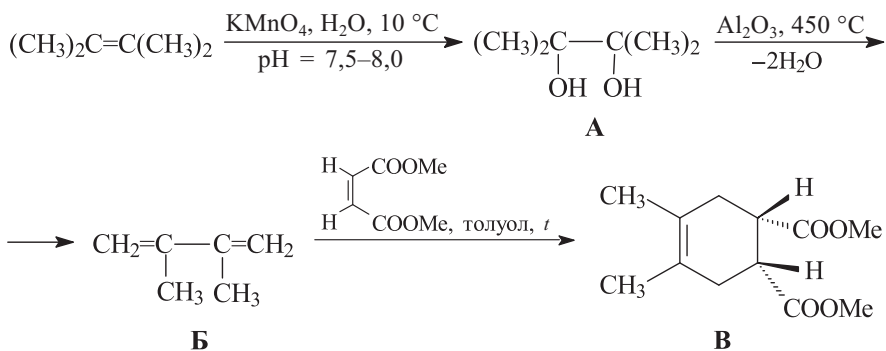


Механизм образования соединений **А** и **Б**:

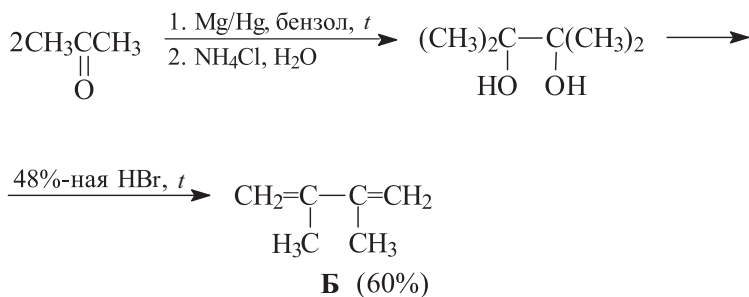
Первоначальная атака протона осуществляется по атому С-1 2-метилбутадиена-1,3 в соответствии с правилом Марковникова и приводит к образованию устойчивого третичного аллильного катиона.



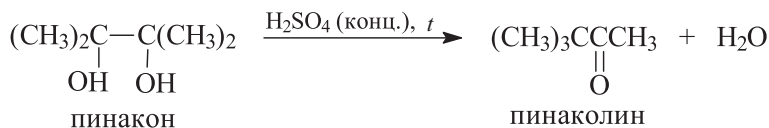
3.41. Один из распространенных методов синтеза 1,3-диенов заключается в дегидратации 1,2-диолюв.



Альтернативный способ получения пинакона **A** – пинаконовое восстановление ацетона.



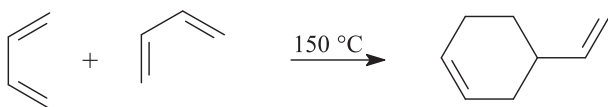
Серную кислоту нельзя использовать для дегидратации замещенных 1,2-диолов, так как в этом случае происходит пинаколиновая перегруппировка с образованием пинаколина.



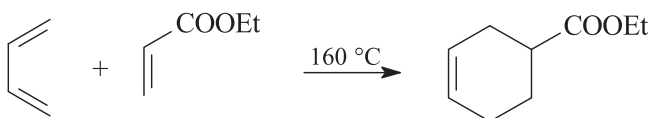
Механизмы пинаконового восстановления карбонильных соединений и пинаколиновой перегруппировки будут подробно рассмотрены в гл. 5.

Последняя стадия (**Б**→**В**) является типичным примером диенового синтеза (реакция Дильса–Альдера). Реакция Дильса–Альдера стереоспецифична: конфигурации диена и диенофила сохраняются в образующемся аддукте.

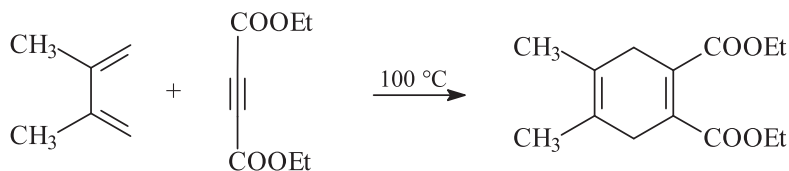
- 3.42. а) В данном случае в роли диена и диенофила выступаюте бутадиен-1,3.



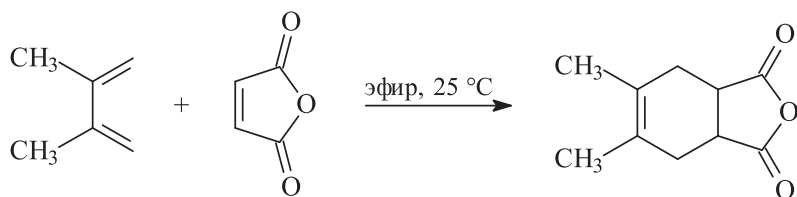
- б) Диен – бутадиен-1,3; диенофил – этилакрилат.



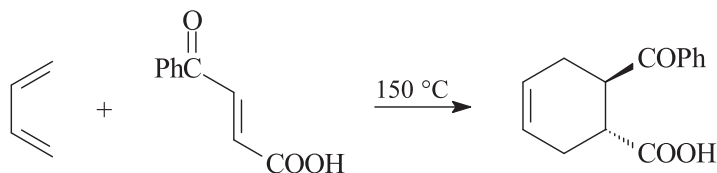
- в) Диен – 2,3-диметилбутадиен-1,3; диенофил – диэтиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты.



- г) Диен – 2,3-диметилбутадиен-1,3; диенофил – малеиновый ангидрид.



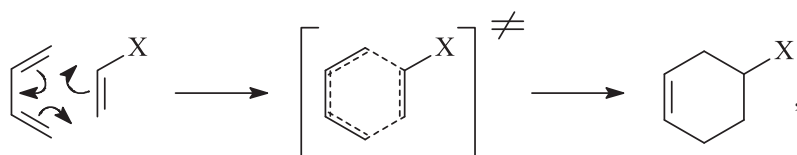
- д) Диен – бутадиен-1,3; диенофил – *транс*-4-оксо-4-фенил-бутен-2-овая кислота.



- е) Диен – циклогексадиен-1,3; диенофил – малеиновый ангидрид.



3.43. Реакция Дильса–Альдера ([4+2]-циклоприсоединение) – согласованный (одностадийный) процесс, при котором двойная связь диенофила взаимодействует с обоими концами 1,3-диена одновременно, то есть диен должен находиться в *s*-цисоидной конформации.

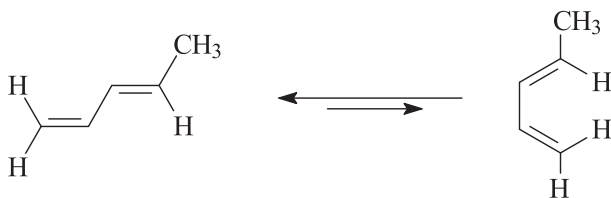


где X – электроноакцепторная группа.

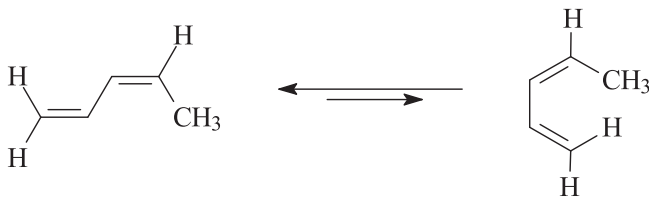
Данная реакция очень чувствительна к пространственным эффектам заместителей как в диене, так и в диенофиле (реагирующие диен и диенофил располагаются в параллельных плоскостях). Объемные заместители (алкильные, арильные), находящиеся при двойных связях диена и диенофила, замедляют реакцию диенового синтеза и способствуют ее протеканию в более жестких условиях. Для (*Z,Z*)-диенов-1,3, содержащих в положениях 1 и 3 объемные заместители, реакция Дильса–Альдера затрудняется в наибольшей степени или вообще не протекает, так как в этом случае переход диена в требуемую *s*-цисоидную конформацию становится еще более энергетически невыгодным.

- 1) Сопряженные диены а и в не будут вступать в реакцию Дильса–Альдера (термический вариант) вследствие пространственных эффектов метильной и *трет*-бутильных групп.
- 2) Диены д, е, к и л не являются сопряженными и не вступают в реакцию Дильса–Альдера.
- 3) Сопряженные диены з и о не будут вступать в реакцию диенового синтеза, так как они не могут принять необходимую *s*-цисоидную конформацию.
- 4) Таким образом, в реакцию Дильса–Альдера будут вступать сопряженные диены б, г, ж, и, м, а также н, причем диены б, г, а также и будут реагировать в существенно более жестких условиях вследствие пространственных препятствий, создаваемых метильной и *трет*-бутильной группами.

3.44. Необходимо сравнить устойчивость *s*-цисоидных конформаций для *транс*- и *цис*-пентадиенов-1,3.



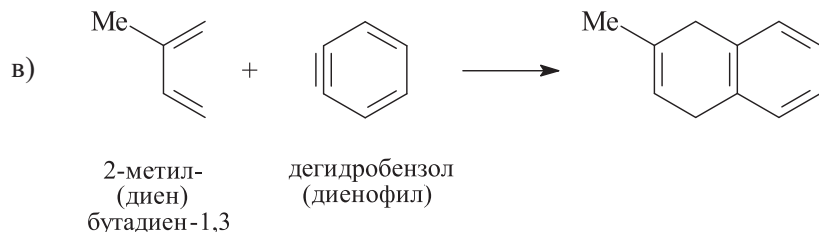
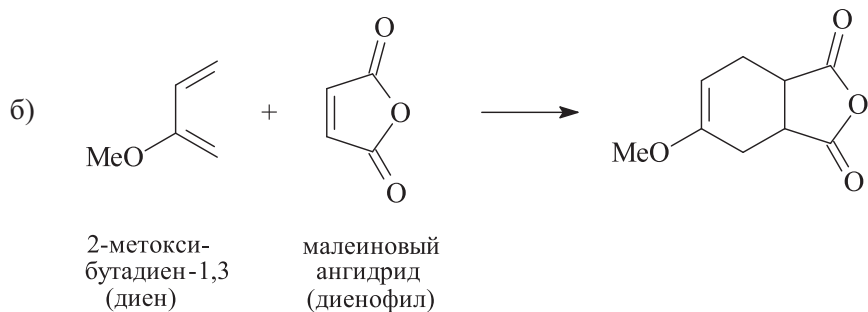
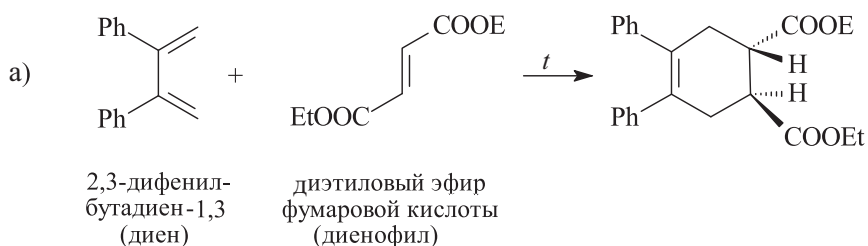
транс-пентадиен-1,3



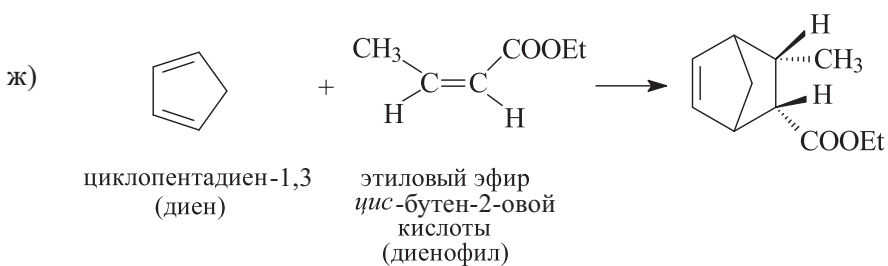
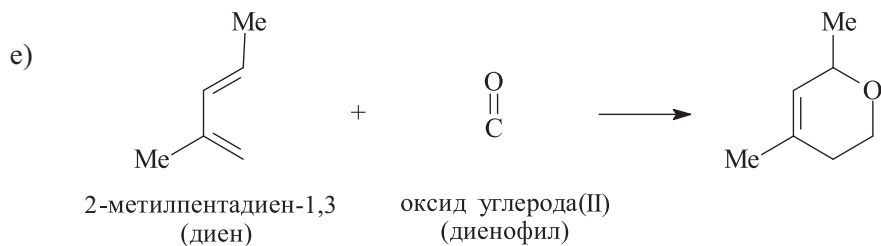
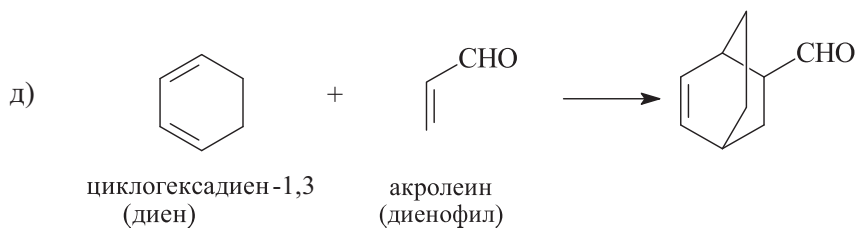
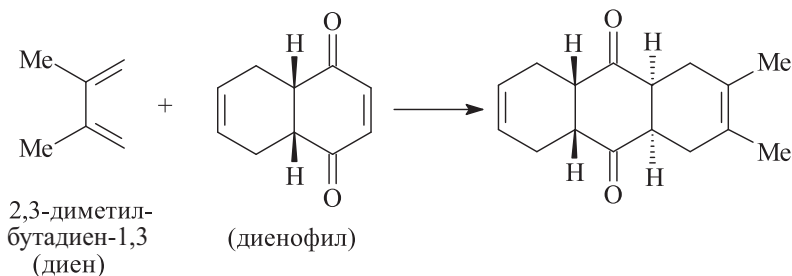
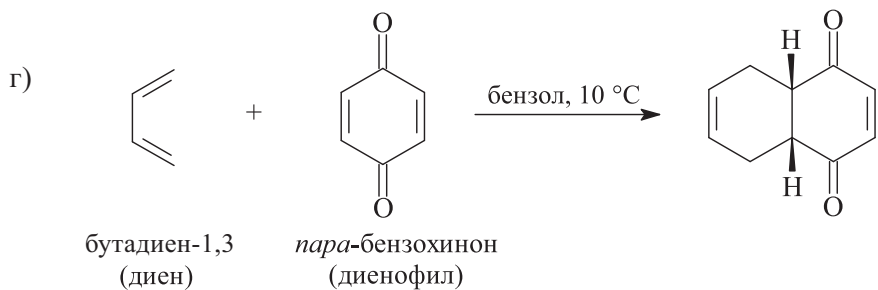
цис-пентадиен-1,3

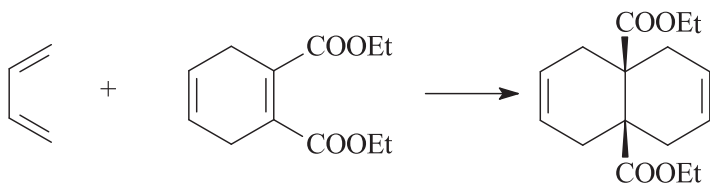
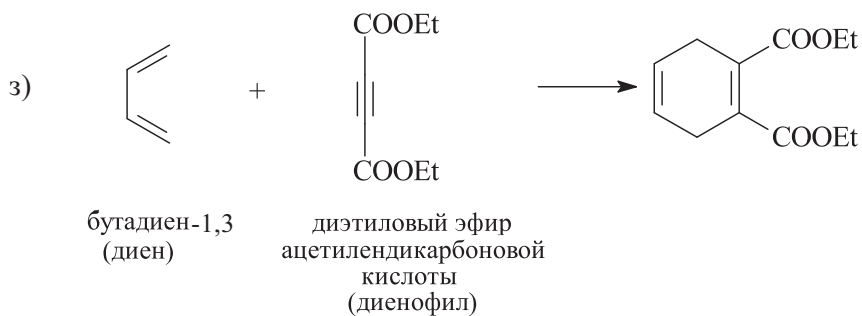
В случае *транс*-пентадиена-1,3 *s*-цисоидная конформация является более устойчивой, так как в ней нет пространственного отталкивания метильной группы и атома водорода при атоме С-1. Более подробно механизм реакции Дильса–Альдера см. в решении задачи 3.43.

3.45. Рассматривая данный синтез как 1,4-циклоприсоединение к сопряженным диенам, приводящее к образованию необходимых шестичленных алициклических или гетероциклических систем, указанные в условии задачи аддукты можно легко отнести по формальным признакам к диенам и диенофилам (с учетом стереохимии). См. также решения задач 3.41–3.43.

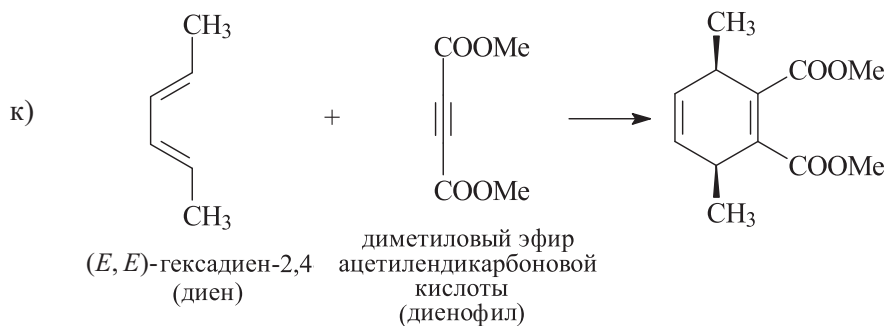
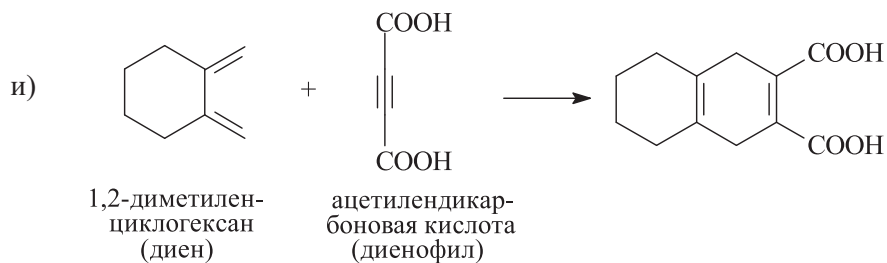


Дегидробензол крайне нестабилен и его обычно генерируют непосредственно в реакционной смеси (*in situ*).

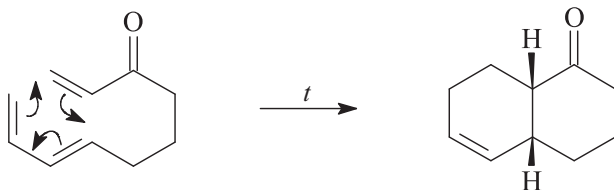




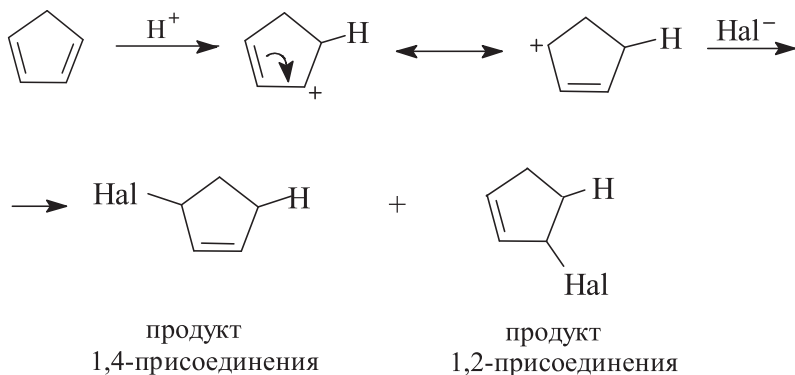
Из примеров г и з видно, что некоторые диенофилы, такие как *para*-бензохинон и ацетилендикарбоновая кислота (или ее эфиры), могут реагировать с двумя эквивалентами диена с образованием аддукта 1:2. Реакцию можно проводить в две стадии с двумя различными диенами, т. е. образующийся на первой стадии аддукт 1:1 также обладает свойствами диенофила.



- л) Это пример внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера, также позволяющей получить функционально замещенные бициклические системы.



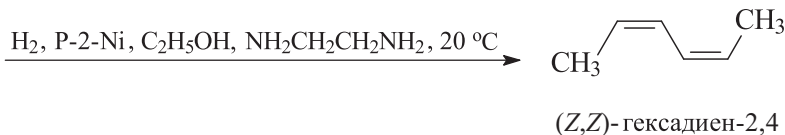
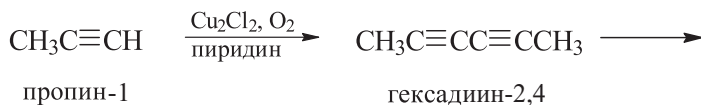
- 3.46. Известно, что бутадиен-1,3 реагирует с галогеноводородами HHal ($\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}$) с образованием смеси продуктов 1,2- и 1,4-присоединения, соотношение которых существенным образом зависит от условий проведения реакций. В случае цикlopentадиена продукты 1,2- и 1,4-присоединения идентичны.



Такая же ситуация наблюдается в случае других сопряженных циклических диенов аналогичного строения с большим размером цикла.

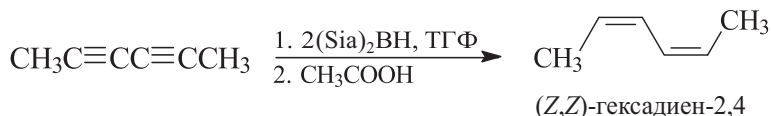
- 3.47. (Z,Z) -гексадиен-2,4 можно получить стереоселективным восстановлением гексадиина-2,4, который является продуктом окислительного сдвигания пропина.

Способ 1



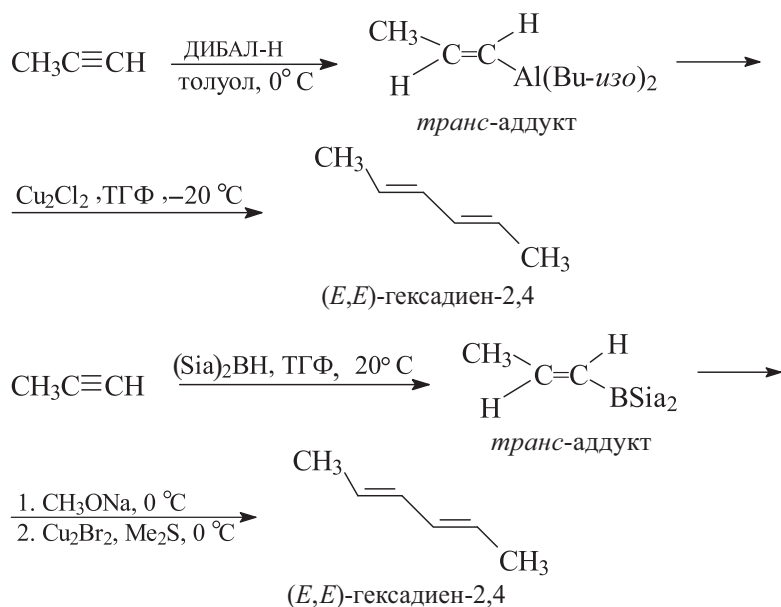
Катализатор P-2-Ni представляет собой коллоидный никель, получаемый восстановлением ацетата никеля борогидридом натрия в спирте в присутствии 1,2-этилендиамина. Использование для этой цели катализатора Линдлара приводит к сложной смеси продуктов.

Способ 2. Для превращения гексадина-2,4 в целевой (*Z,Z*)-гексадиен-2,4 можно использовать двухступенчатый процесс восстановления, включающий исчерпывающее гидроборирование на первой стадии и прототиз связи В-С на второй стадии.

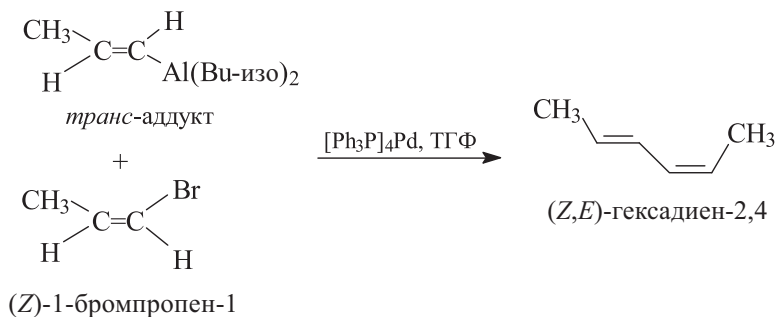


Попытки восстановления сопряженных неконцевых диенов до соответствующих (*E,E*)-сопряженных диенов с помощью щелочных металлов в жидком аммиаке не привели к желаемому результату, так как при этом образуются сложные смеси продуктов с низким содержанием целевых диенов. Селективное восстановление сопряженных диенов до (*Z,E*)-сопряженных диенов еще более проблематично.

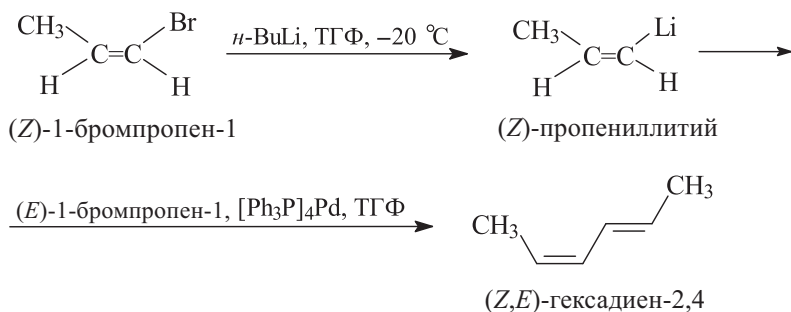
В основе современных препаративных методов синтеза сопряженных диенов строго определенной (*Z,Z*)-, (*E,E*)- или (*Z,E*)-конфигурации лежат реакции сдвигания винилаланов или винилборанов с помощью галогенидов меди(I), а также различные модификации реакций *кросс*-сочетания.



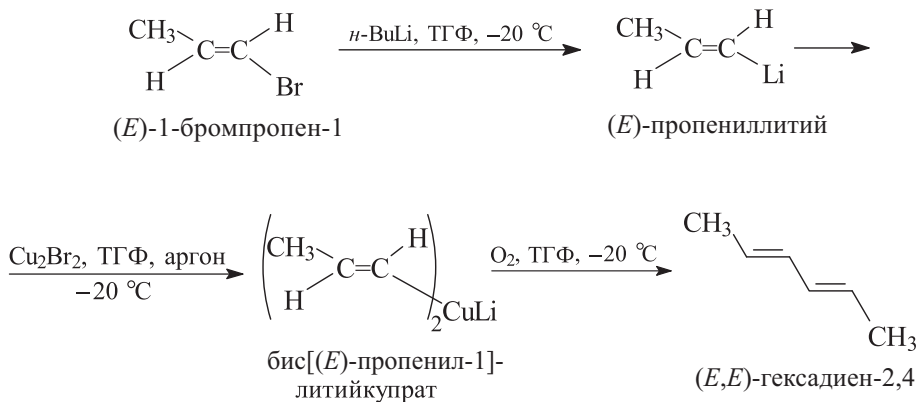
Для получения (*E,Z*)-гексадиена-2,4 продукт гидроалюминирования пропина вводят в реакцию *кросс*-сочетания с (*Z*)-1-бромпропеном-1 в присутствии фосфиновых комплексов Pd(0).



В свою очередь, (*Z*)-1-бромпропен-1 можно превратить в литиевое производное и ввести в реакцию *кросс*-сочетания с (*E*)-1-бромпропеном-1.



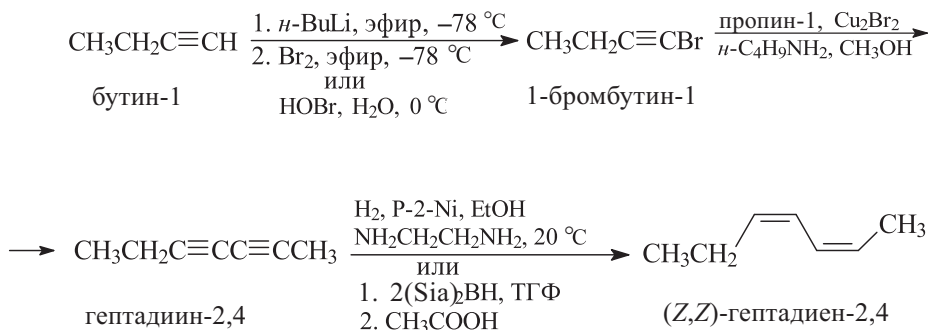
Симметричные сопряженные диены (*Z,Z*) и (*E,E*) можно получить с препаративными выходами окислением соответствующих бис(алкенил-1)купратов лития.



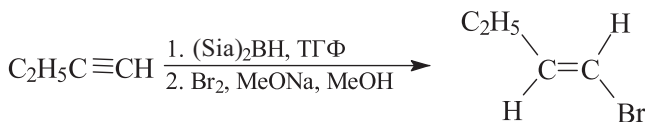
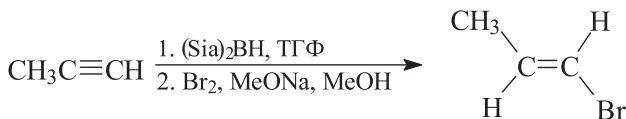
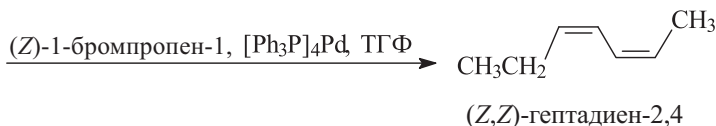
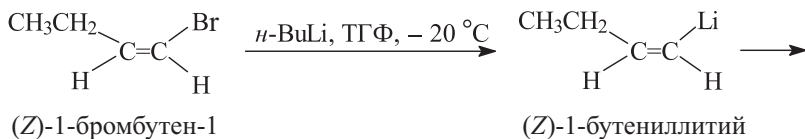
Получение исходных алкенил-1-галогенидов заданной конфигурации подробно описано в решении задачи 3.15.

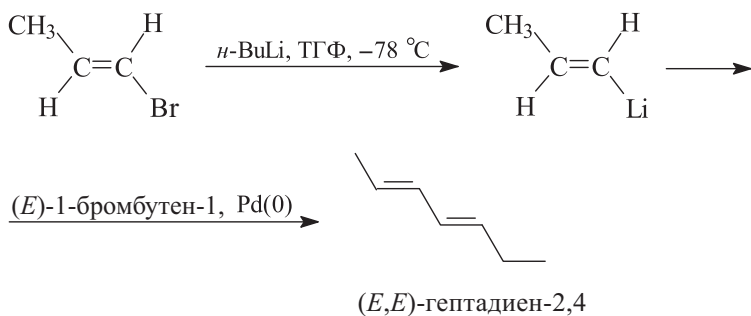
3.48. Синтез сопряженных гептадиенов-2,4 со строго определенной конфигурацией двойных связей можно осуществить с помощью методов предлагаемых в решении задачи 3.47. В качестве примера рассмотрим синтез (*Z,Z*)-гептадиена-2,4.

Способ 1. Стереоселективное восстановление тройных связей в гептадиине-2,4.



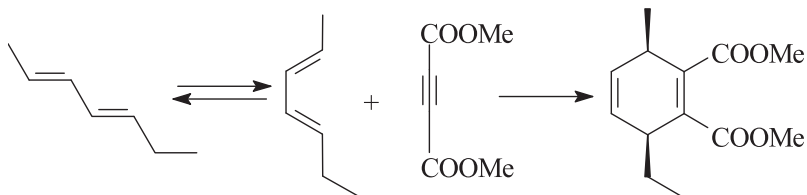
Способ 2. Использование реакции *кросс-сочетания*.



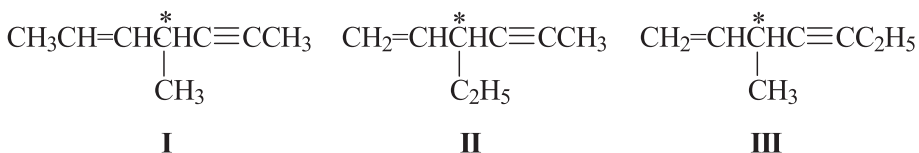


См. также решение задачи 3.15.

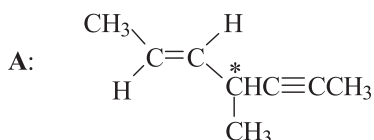
Предложенный метод позволяет создать различные 1,3-диены ((E,Z)-, (Z,Z)-, (E,E)-, (Z,E)-). Вместо Li-органических соединений можно использовать Mg-, В-, Cu-органические соединения.



3.49. С учетом данных по реакционной способности углеводорода **A**, приведенного в условии задачи, соединение **A** имеет три степени ненасыщенности: либо три связи C=C, либо одну C=C и одну C≡C. Условия превращений **A**→**B** и **A**→**Г** однозначно говорят о наличии в молекуле соединения **A** связи C≡C. Кроме того, переход **A**→**Г** имеет смысл в случае неконцевой C≡C, так как концевая тройная связь не восстанавливается в системе Na/NH₃(жидк.). Соединение **A** может быть оптически активным, если в нем имеется хиральный атом углерода.



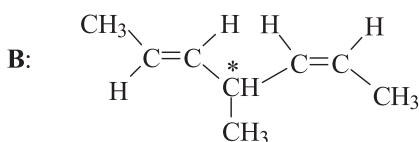
Структура **III** не удовлетворяет стереохимии результатов переходов **A**→**B** и **A**→**Г**. Структура **II** не удовлетворяет стереохимическому результату **A**→**Г**. Структура **I** подходит по всем параметрам, если двойная связь имеет (E)-конфигурацию. Таким образом,



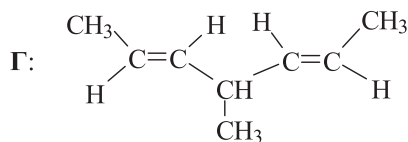
2-(*E*)-4-метилгептен-2-ин-5
оптически активен



4-метилгептан
ахирален

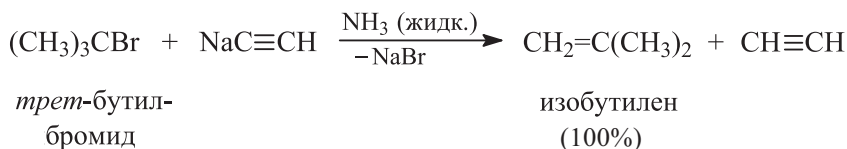


(2*E*,2*Z*)-4-метилгептадиен-2,5
оптически активен



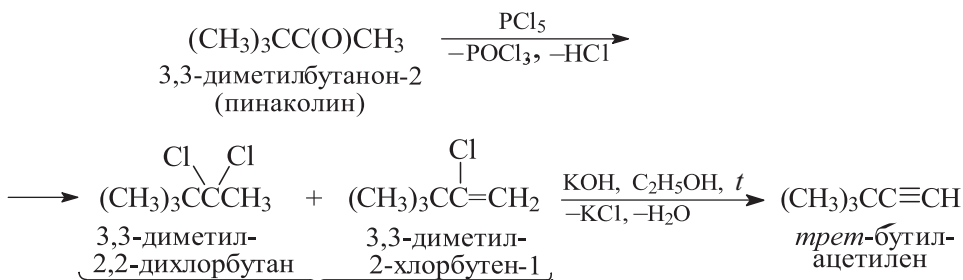
(2*E*,5*E*)-4-метилгептадиен-2,5
оптически неактивен, ахирален

3.50. На практике алкил- и диалкилацетилены с неразветвленными алкильными радикалами получают либо алкилированием ацетиленид-анионов, либо с помощью реакций элиминирования (отщепления). Первый способ мало пригоден для получения алкилацетиленов с вторичными радикалами (выходы составляют 0–20%) и совсем не пригоден для получения *трет*-бутилацетилена и других алкинов с третичными алкильными заместителями.

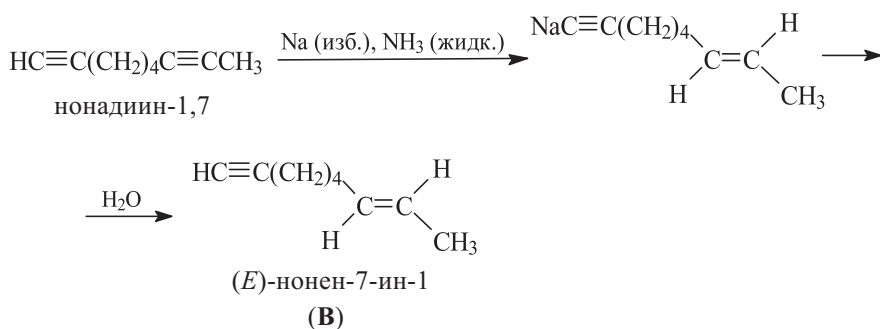


В данном случае ацетиленид-анион выступает в роли достаточно сильного основания и отщепляет молекулу бромоводорода от *трет*-бутилбромид (E2-элиминирование) с образованием изобутилена в качестве единственного продукта.

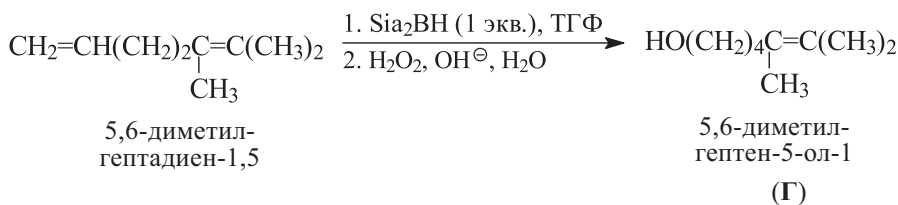
Обычно *трет*-бутилацетилен получают по следующей схеме:



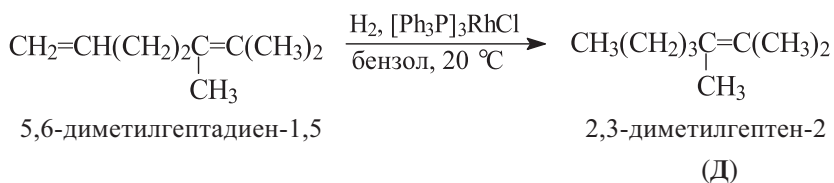
- в) Концевая тройная связь не восстанавливается щелочными металлами в жидком аммиаке.



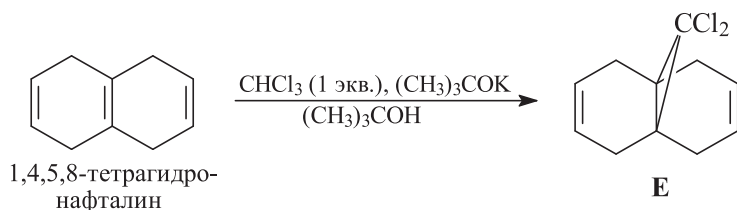
- г) Региоселективность реакций гидроборирования определяется главным образом пространственными факторами в субстрате и реагенте, поэтому в первую очередь будет гидроборироваться менее замещенная двойная связь.



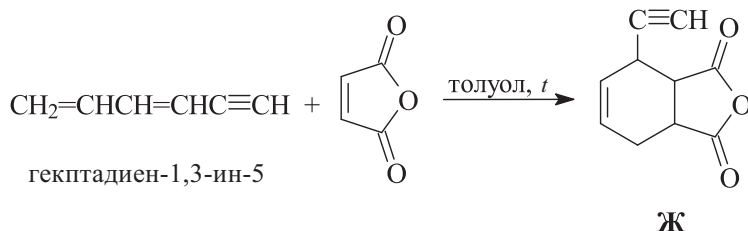
- д) Использование гомогенных катализаторов позволяет селективно гидрировать с мягких условиях моно- и дизамещенные двойные связи в присутствии три- и тетразамещенных двойных связей.



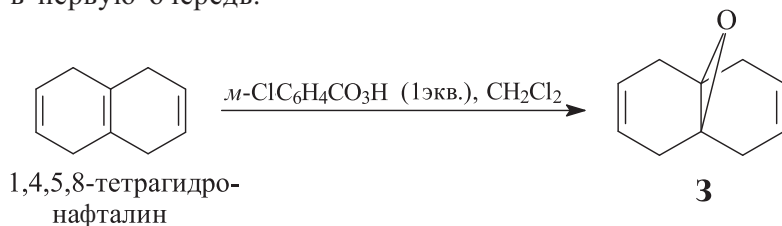
- е) Дихлоркарбен имеет электрофильную природу и в первую очередь реагирует с наиболее замещенной двойной связью. Пространственные факторы в непредельном субстрате в данном случае особой роли не играют.



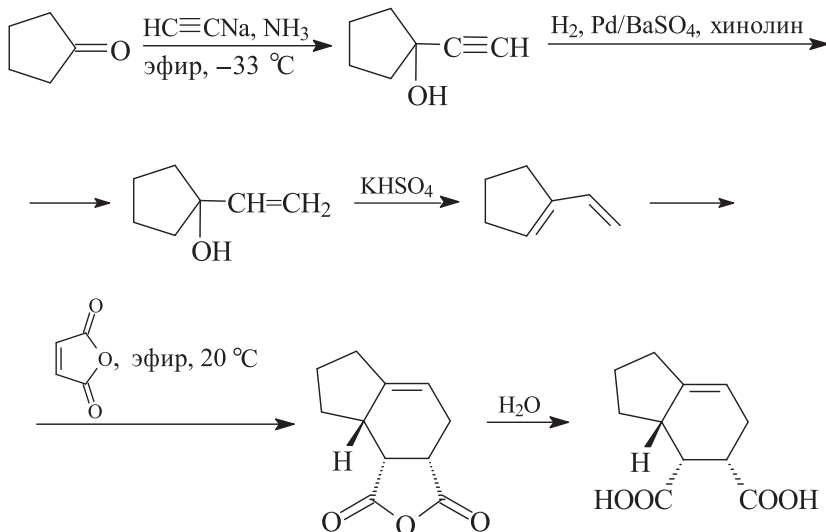
- ж) В реакцию Дильса–Альдера в данном случае будет вступать только диеновый фрагмент молекулы субстрата. Ениновый фрагмент реагировать не будет, так как он не может принять необходимую *s*-цисоидную конформацию. Кроме того, продуктом реакции по ениновому фрагменту должен быть шестичленный циклический аллен, что невозможно из-за малого размера цикла (вспомните особенности строения кумулированных диенов).



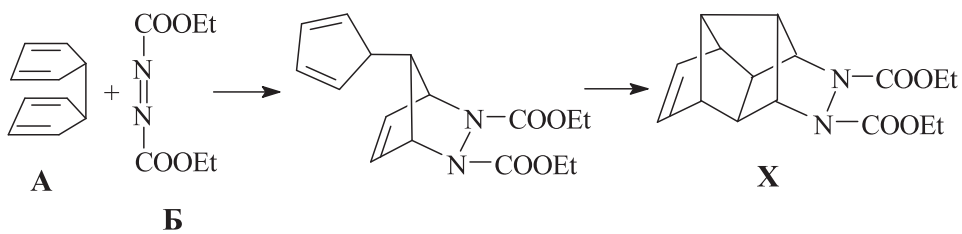
- з) Эпоксидирование двойных связей осуществляется по синхронному электрофильному механизму. Более алкилированные (более нуклеофильные) двойные связи реагируют в первую очередь.



3.52.

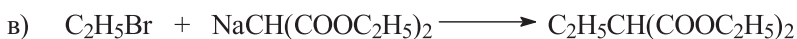


3.53. Межмолекулярная и внутримолекулярная реакции Дильса–Альдера.

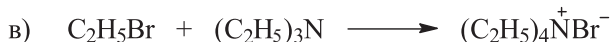
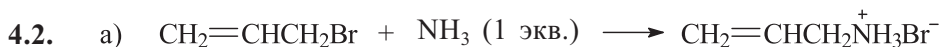


Глава 4

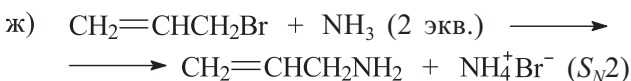
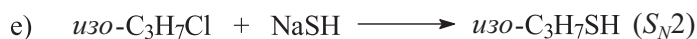
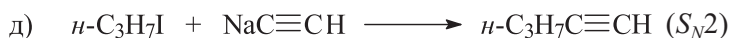
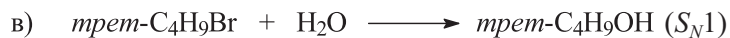
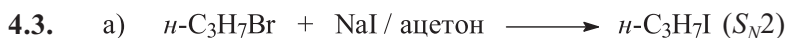
Нуклеофильное замещение и элиминирование в алифатическом ряду. Спирты, алкилгалогениды, простые эфиры, диолы и эпоксиды

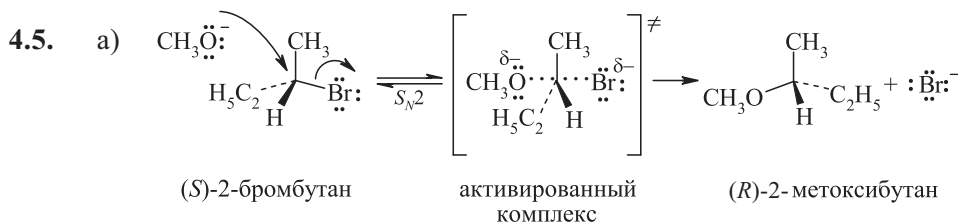
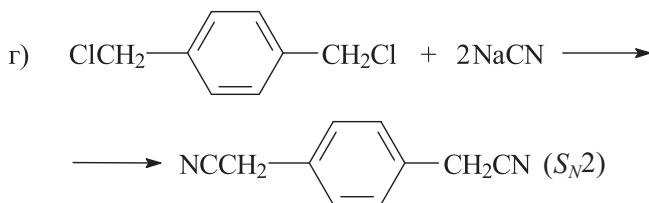
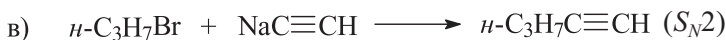
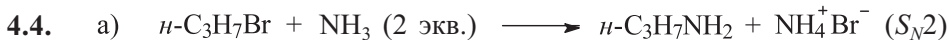
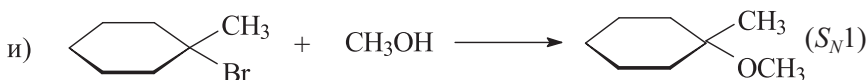
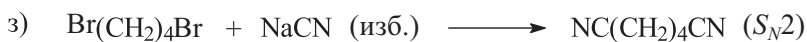


Все приведенные реакции протекают по S_N2 -механизму.

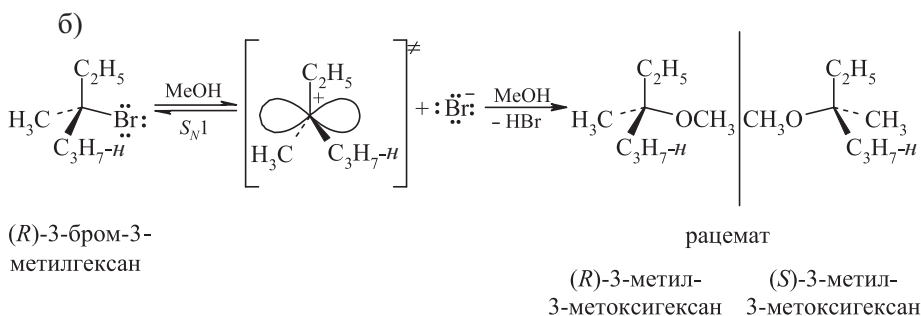


Все приведенные реакции протекают по S_N2 -механизму.

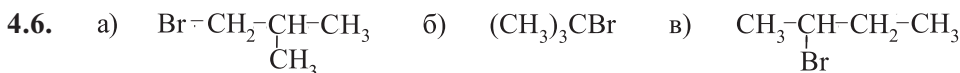
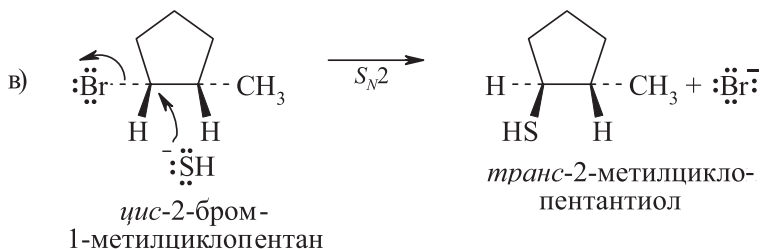




В этом активированном комплексе центральный атом углерода расположен в центре тригональной бипирамиды.



В этом случае вначале образуется сольватно-разделенная ионная пара, в которой плоский карбокатион с обеих сторон сольватирован благодаря наличию у центрального атома углерода вакантной *p*-орбитали и свободных электронных пар атома кислорода метанола. Бромид-анион сольватирован метанолом благодаря образованию водородных связей.



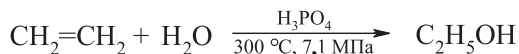
Система азид натрия – ДМФА: б < в < а (S_N2)

Система 10%-ный водный диоксан: а < в < б (S_N1)

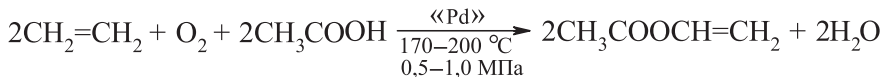
4.7. Для синтеза соединений а–д целесообразно использовать реакции S_N2 -замещения.

Целевое соединение	Нуклеофил	Субстрат	Уходящая группа
а) PhOCH_3	PhONa	CH_3I	I^-
б) $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{SH}$	NaSH	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Br}$	Br^-
в) <i>изо</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$	NaOH	<i>изо</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$	Br^-
г) $(n\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NH}$	NH_3	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{Br}$	Br^-
д) $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{S}^+\text{Br}^-$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{SC}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	Br^-

4.8. а) Гидратация этилена:

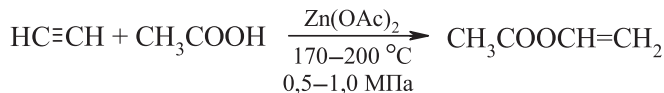


б) *Способ 1.* Окислительное присоединение уксусной кислоты к этилену:

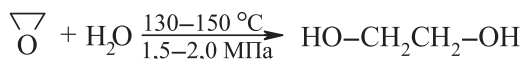


«Pd» – катализатор на основе палладия.

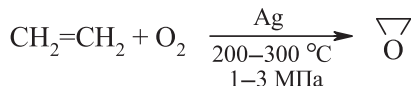
Способ 2. Присоединение уксусной кислоты к ацетилену:



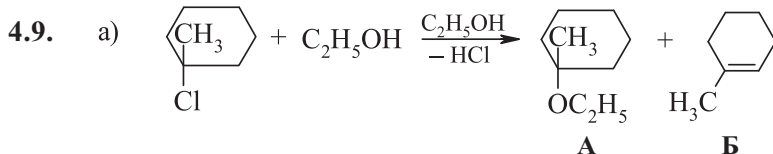
в) Гидратация этиленоксида:



г) Окисление этилена кислородом воздуха:

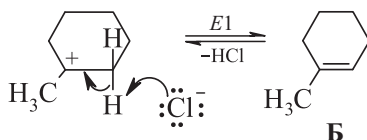
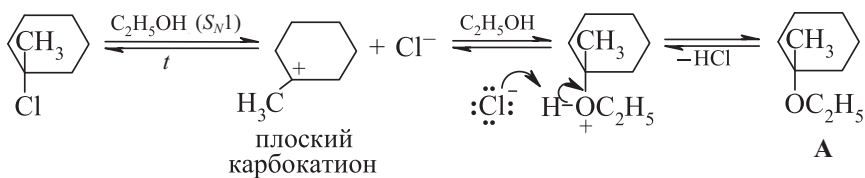


Данный метод применим только для этилена. Алкены более сложного строения реагируют неоднозначно.



A – 1-метил-1-этоксициклогексан (основной продукт, S_N1),
B – 1-метил-1-циклогексен ($E1$).

Схемы механизмов образования соединений **A** и **B**



б) Основной продукт – 1-метил-1-циклогексен (**B**, $E2$).

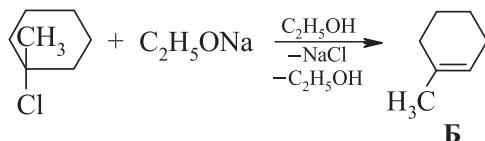
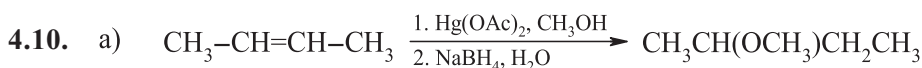
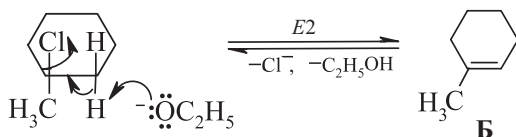
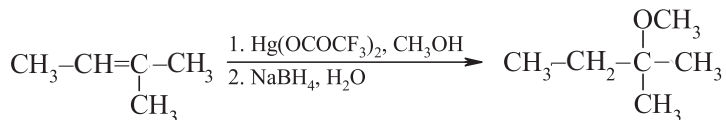


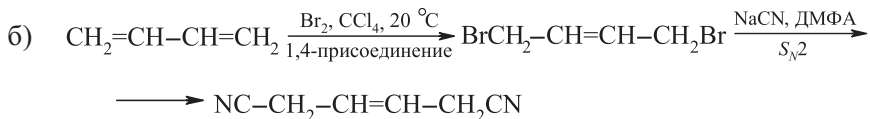
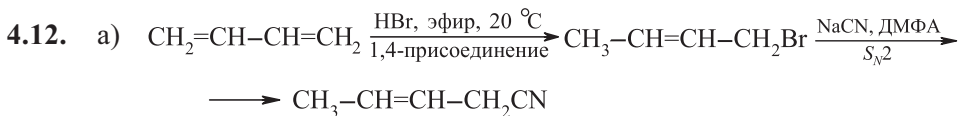
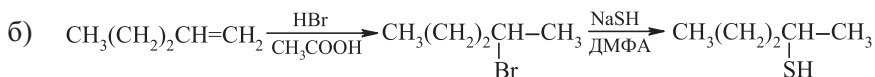
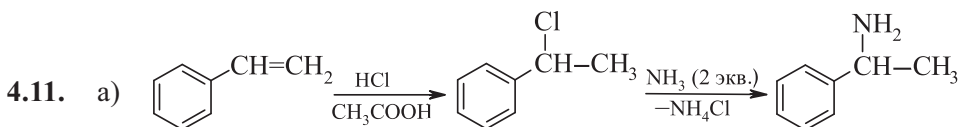
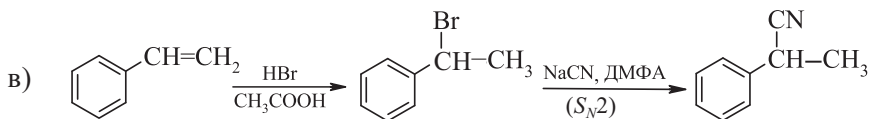
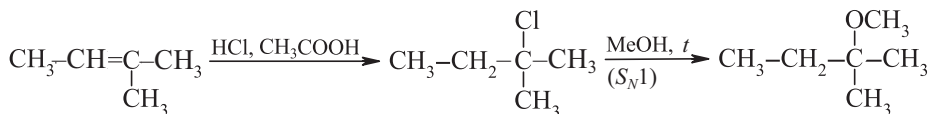
Схема механизма образования соединения **B**.



б) Способ 1

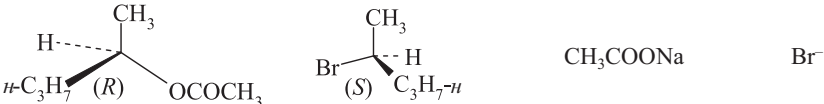
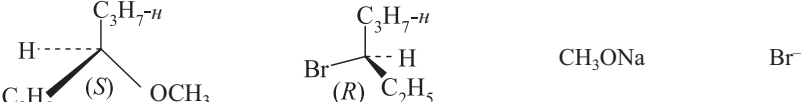
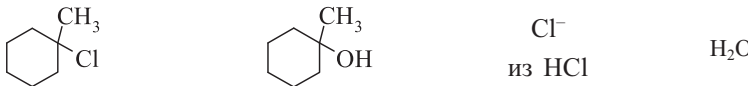
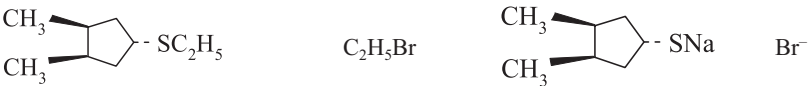
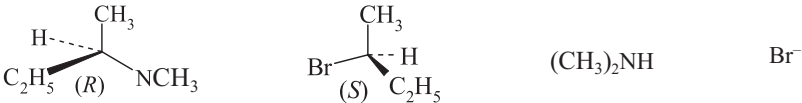


Способ 2



Примечание. Следует помнить, что наряду с продуктами электрофильного 1,4-присоединения к сопряженным диенам всегда присутствуют продукты 1,2-присоединения; соотношение продуктов зависит от условий проведения конкретных реакций.

4.13.

Целевое вещество	Субстрат	Нуклеофил	Уходящая группа
а) $\text{CH}_3\text{SC}_3\text{H}_7\text{-н}$	CH_3I	$\text{н-C}_3\text{H}_7\text{SNa}$	I^-
б) $\text{изо-C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$	$\text{изо-C}_3\text{H}_7\text{Br}$	NaNO_2	Br^-
в) $\text{Me}_4\text{P}^+\text{Br}^-$	MeBr	Me_3P	Br^-
г) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{втор-C}_4\text{H}_9\text{Br}$	NaOH	Br^-
д) PhCH_2N_3	PhCH_2Cl	NaN_3	Cl^-
е) 			
ж) 			
з) 			
и) 			
к) 			

Примечание. Все реакции, кроме реакции з, протекают по механизму S_N2 .

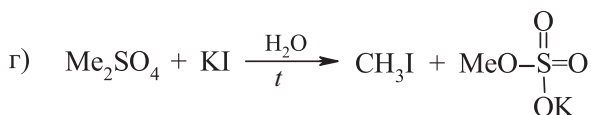
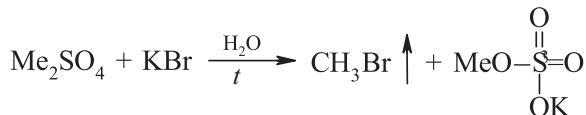
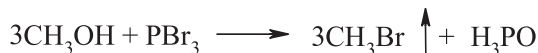
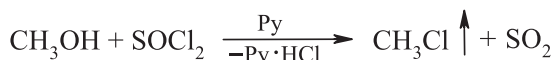
4.14. Этилат натрия – более сильное основание, чем этилтиолят натрия; этилтиолят натрия – более сильный нуклеофил, чем этилат натрия. Вспомните, как изменяются основность и нуклеофильность в группах и периодах Периодической системы.

4.15. Синтез метилгалогенидов CH_3X , где $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$.

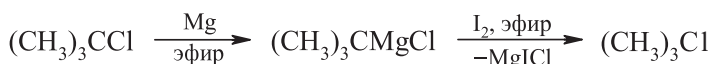
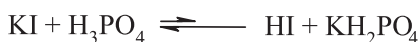
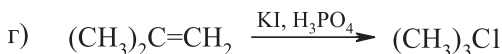
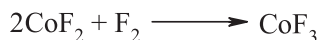
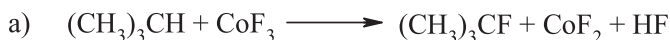


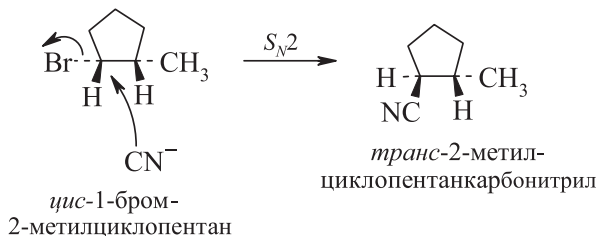
Эту реакцию можно проводить в эфире в присутствии 18-краун-6-полиэфира.



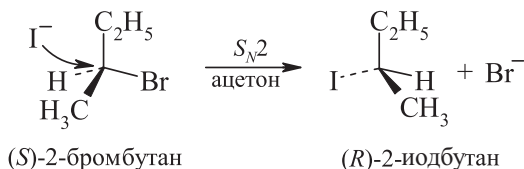


Синтез галогенидов $(\text{CH}_3)_3\text{CX}$, где $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$.



4.16. *транс*-2-Метил-1-цианоциклопентан.

4.17. Это реакция Финкельштейна (S_N2). При обработке алкилхлоридов и алкилбромидов раствором иодида натрия в ацетоне равновесие смещается в сторону образования соответствующих алкилиодидов за счет образования нерастворимых в ацетоне хлорида и бромиды натрия.



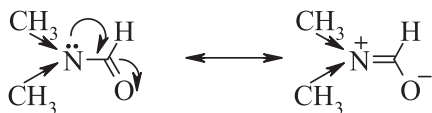
- 4.18. а) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ б) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Br}$
n-бутилбромид изобутилбромид
- в) $\text{CH}_3\underset{\text{Br}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CH}_3$ г) $(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$
втор-бутилбромид *трет*-бутилбромид

Скорость S_N1 -реакции: а < б < в < г.

Скорость S_N2 -реакции: г < в < б < а.



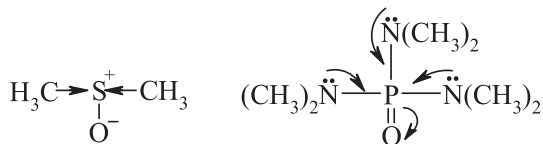
В обоих растворителях протекает S_N2 -реакция. В ДМФА (апротонный диполярный растворитель) скорость реакции существенно выше, чем в этаноле (протонный растворитель).



ДМФА хорошо сольватирует катион натрия, что повышает нуклеофильность CN-группы. Склонность ДМФА сольватировать

анионы мала, так как частичный положительный заряд на атоме азота делокализован +I-эффектом метильных групп. Этанол за счет водородных связей сольватирует цианид-анион, что снижает его нуклеофильность.

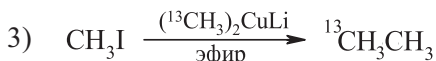
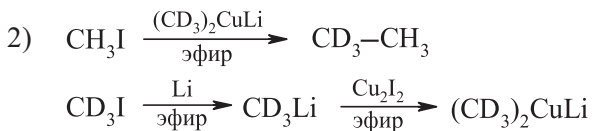
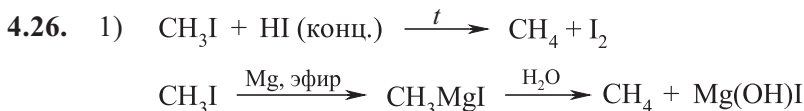
- 4.20. *трет*-Бутилат калия – более сильное основание, чем этилат натрия, из-за меньшей стабильности *трет*-бутилат-аниона (+I-эффект метильных групп). Максимальную основность *трет*-бутилат калия и этилат натрия проявляют в таких растворителях, как диметилсульфоксид (ДМСО) и гексаметилтриамидофосфат (гексаметапол, ГМФТА), которые сильно сольватируют катионы, но слабо – анионы.



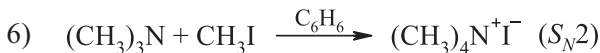
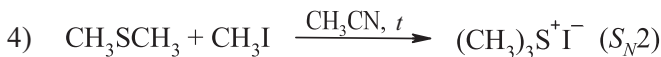
Этилат-анион – более сильный нуклеофил, чем *трет*-бутилат-анион, вследствие меньших пространственных затруднений, создаваемых этильной группой при атаке электрофильного центра субстрата (S_N2). Нуклеофильность обоих алколюлат-анионов (как и их основность) возрастает при переходе от этанола к ДМСО и ГМФТА. В молекулах этих растворителей отрицательный заряд локализован на атомах кислорода, а положительный делокализован +I-эффектами метильных групп (в ДМСО) или +M-эффектами диалкиламиногрупп (в ГМФТА).

- 4.21. а) $3 > 4 > 2 > 1$ (S_N2) б) $2 > 4 \gg 3 \approx 1$ (S_N1)
- 4.22. Все приведенные реакции протекают по S_N2 -механизму. В обоих парах вторые реакции протекают быстрее, так как при одинаковых нуклеофилах и растворителях в них участвуют субстраты, содержащие атом галогена при первичном углеродном атоме.
- 4.23. а) Обе реакции S_N2 -типа. Первая протекает быстрее, так как субстрат – первичный алкилбромид.
 б) Обе реакции S_N1 -типа. Первая реакция протекает быстрее, так как субстрат – третичный алкилхлорид.
 в) Вторая реакция (S_N2) протекает существенно быстрее, так как субстрат – первичный алкилбромид. S_N2 -Замещение у sp^2 -гибридизованного атома углерода винилбромидом практически не идет. Нагревание винилбромидом с метилатом натрия в метаноле дает ацетилен ($E2$ -элиминирование).
 г) Первая реакция протекает быстрее, так как аллилгалогениды более активны, чем алкилгалогениды как в S_N1 -, так и в S_N2 -процессах.
- 4.24. в > б > а.

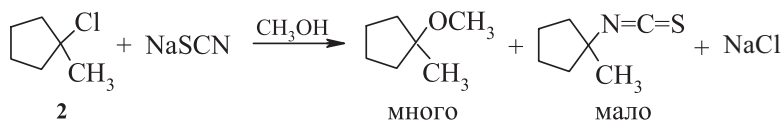
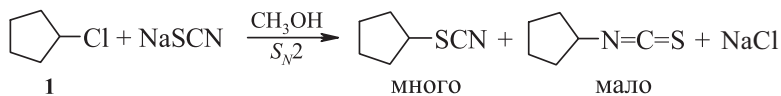
4.25. См. ответ к задаче 4.19.



Использование реакции Вюрца при решении заданий 2 и 3 приведет к смеси меченых и немеченых этанов. Литий- и магний-органические соединения в отсутствие специальных катализаторов крайне медленно реагируют с алкилгалогенидами (исключение составляют активные аллил- и бензилгалогениды).



4.27.



Метанол – протонный ионизирующий растворитель, роданид-анион – амбидентный нуклеофил.



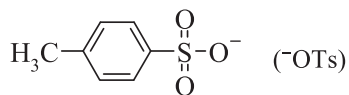
Атом серы – мягкий нуклеофильный центр, атом азота – жесткий. В первом случае (S_N2 -процесс) атом серы (мягкий нуклеофильный центр; мягкое основание) атакует атом углерода C-1 циклопентилхлорида (мягкая кислота; имеет частичный положительный заряд). Во втором случае реакция протекает через стадию образования жесткого третичного катиона (метанолиз исходного

субстрата), который улавливается либо метанолом (его избыток), либо роданид-анионом в соответствии с принципом жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО, принцип Пирсона): жесткий нуклеофильный центр роданид-аниона – атом азота – атакует жесткий катионный центр.

- 4.28. а) (*S*)-2-Бромпентан. б) (*S*)-3-Октонолят натрия.
 в) (*R*)-3-Метоксиоктан (S_N2). г) (*R,S*)-2-Метоксибутан (S_N2).
 д) (*R*)-3-Бром-2-метилпентан.

Примечание. В реакциях в и г возможно образование алкенов вследствие протекания конкурентных процессов *E2*-элиминирования.

- 4.29. Все реакции S_N2 -типа. Исходный субстрат содержит хорошую уходящую группу



A – этил-*втор*-бутилсульфид, **B** – 4-метилгексин-2,
B – (*S*)-ди-*втор*-бутиловый эфир.

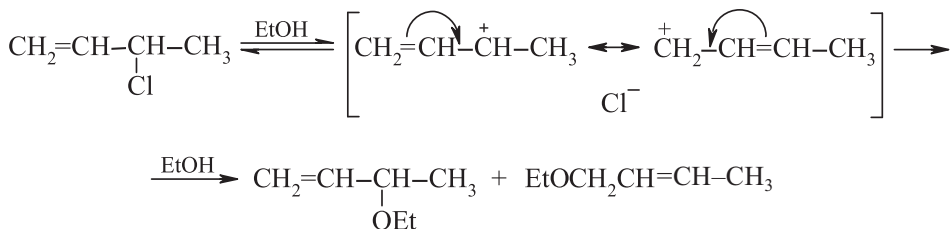
- 4.30. 1) **A** – изобутилен (~100%, *E2*).
 2) **A** – изобутилен (~20%, *E1*), **B** – *трет*-бутанол (~80%, S_N1).
 3) **A** – изобутилен (~100%, *E2*).
 4) **A** – изобутилен (~20%, *E1*) и **B** – этил-*трет*-бутиловый эфир (~80%, S_N1).
 5) **A** – изобутилен (~20%, *E1*) и *трет*-бутилацетат (~80%, S_N1).
 6) **A** – изобутилен, основной продукт (*E1* и *E2*), **Г** – *трет*-бутилацетат, побочный продукт (S_N1). Ацетат-анион – слабое основание и слабый нуклеофил.

- 4.31. Реализуется S_N1 -механизм. Факты, на основании которых сделан данный вывод: 1) вода – слабый электронейтральный нуклеофил, 2) водная муравьиная кислота – протонный ионизирующий растворитель, 3) скорость реакции возрастает с увеличением пространственного экранирования реакционного углеродного центра (увеличивается число метильных групп с +I-эффектом). Наибольшая скорость гидролиза наблюдается в случае *трет*-бутилбромида, в молекуле которого выгодна ионизация связи C–Br в указанных условиях с образованием сольватированного *трет*-бутильного катиона.

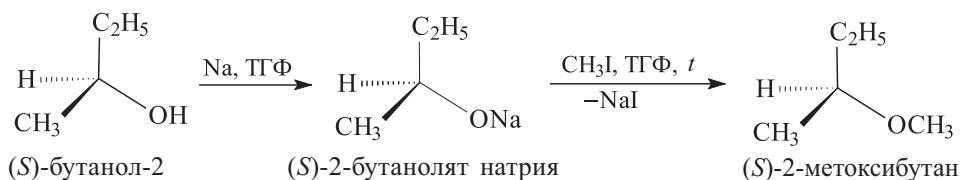
- 4.32. Первая пара реакций: цианид-анион выступает в роли нуклеофила (S_N2) и в роли основания (*E2*). В соответствии с принципом ЖМКО в первой реакции мягкий нуклеофильный центр цианид-аниона (амбидентный нуклеофил) – атом углерода – атакует мягкий углеродный центр C-1 первичного алкилбромида (S_N2).

Вторая пара реакций: гидролиз третичных алкилгалогенидов в отсутствие щелочи протекает по мономолекулярному механизму с преимущественным образованием продуктов S_N1 -замещения – третичных спиртов (~80%). В данном случае реализуется также конкурентный процесс образования изобутилена (~20%) – это $E1$ -элиминирование. Вторая реакция – чистое $E2$ -элиминирование.

- 4.33. Из условия задачи видно, что наиболее легко гидролизуется метилбромид, а труднее всего – пространственно затрудненный изопробилбромид. Речь идет о механизме S_N2 . $v = k[\text{RBr}][\text{OH}^-]$.
- 4.34. Реализуется S_N2 -механизм. В данном случае уходящая группа и атакующий нуклеофил – бромид-анион. Атака молекулы (*S*)-втор-бутилбромида бромид-анионом с тыльной стороны приводит к образованию молекулы (*R*)-втор-бутилбромида. Оптическое вращение обоих втор-бутилбромидов равно по величине, но противоположно по знаку. По этой причине достаточно даже следовых количеств бромид-аниона, чтобы полностью рацемизовать исходный (*S*)-втор-бутилбромид.
- 4.35. Полученный таким способом меченый 2-иодоктан оптически неактивен (см. решение задачи 4.34).
- 4.36. Реакция 3-хлорбутена-1 с этилатом натрия в этаноле протекает по S_N2 -механизму с образованием только 3-этоксипутена-1. Алкоголиз 3-хлорбутена-1 протекает по мономолекулярному механизму (S_N1) через стадию образования соответствующего аллильного катиона, атака которого молекулой этанола приводит к смеси простых эфиров.

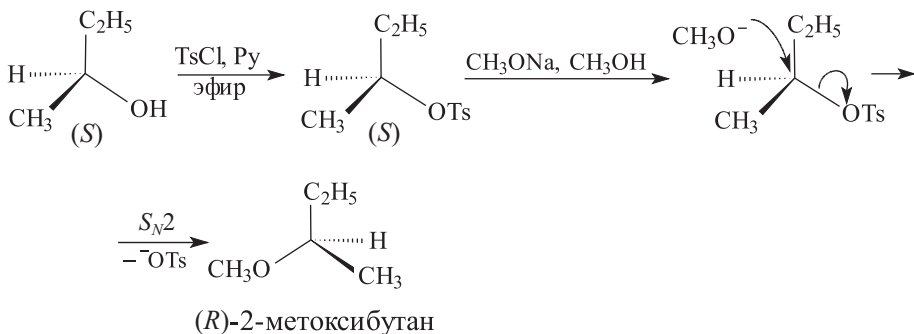


- 4.37. Получение (*S*)-2-метоксибутана:

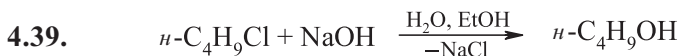
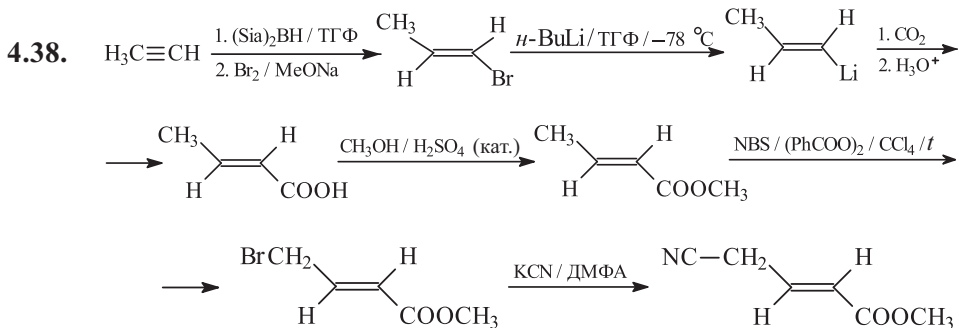


Как видно из схемы, обе стадии синтеза не затрагивают асимметрический атом углерода.

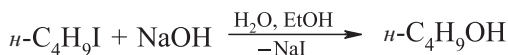
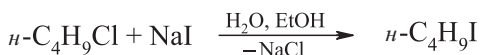
Получение (*R*)-2-метоксибутана:



Группа OH является плохой уходящей группой и ее прямое S_N2 -замещение не происходит. Хорошими уходящими группами являются молекула воды в кислой среде и тозилат-анион (слабые основания). При работе с оптически активными вторичными субстратами целесообразно превратить OH-группу в OTs-группу, что позволяет осуществить вторую стадию S_N2 с достаточно высокой скоростью и свести к минимуму процессы рацемизации и элиминирования.

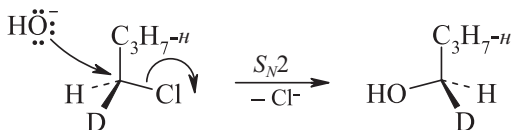


Катализ иодидом натрия:



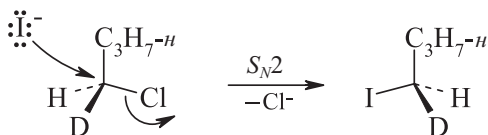
Скорость щелочного гидролиза $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{I}$ существенно выше, чем скорость гидролиза в этих условиях $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Cl}$, так как иодид-анион – хорошая уходящая группа. Все процессы протекают по S_N2 -механизму.

Щелочной гидролиз (*S*)-1-дейтеро-1-хлорбутана (S_N2):

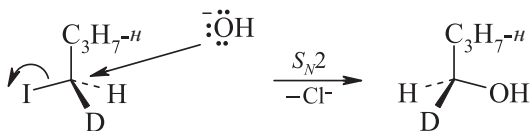


(*S*)-1-дейтеро-1-хлорбутан (*R*)-1-дейтеробутанол-1

Щелочной гидролиз (*S*)-1-дейтеро-1-хлорбутана (S_N2) в присутствии иодида натрия:



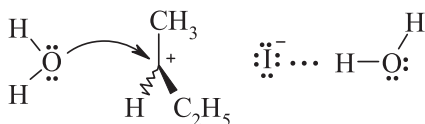
(*S*)-1-дейтеро-1-хлорбутан (*R*)-1-дейтеро-1-иодбутан



(*R*)-1-дейтеро-1-иодбутан (*S*)-1-дейтеробутанол-1

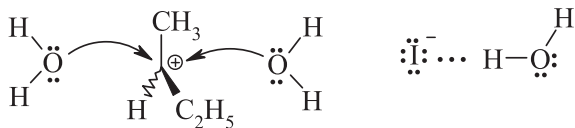
В присутствии иодида натрия осуществляются две последовательные S_N2 -реакции с обращением конфигурации, в результате чего образующийся спирт имеет конфигурацию исходного хлорпроизводного.

- 4.40.** Стереохимический результат гидролиза (*R*)-2-иодбутана в водном ацетоне (S_N1 -процесс) зависит от соотношения ацетон – вода и определяется природой образующихся ионных пар в результате диссоциации связи C–I. В случае а, когда воды мало, мы имеем дело с контактными ионными парами.



В таких ионных парах положительно заряженный углеродный центр стабилизирован за счет свободных электронных пар атома кислорода воды, а иодид-анион сольватирован за счет водородных связей. В этом случае атака водой карбокатионного центра осуществляется только с одной стороны, что приводит к образованию (*S*)-бутанола-2 (обращение конфигурации).

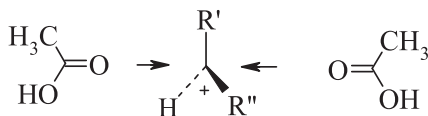
В случае б, когда воды много, образуются преимущественно сольватно-разделенные ионные пары, которые могут превращаться в свободные сольватированные ионы, что приводит к рацемизации.



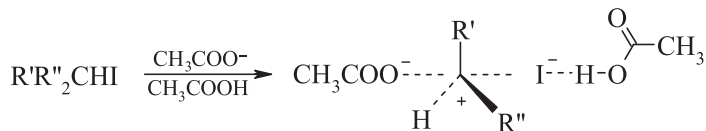
- 4.41. а) Основной продукт – простой эфир-3-этокси-3-этилпентан (S_N1).
 б) Пентаннитрил (*n*-бутилцианид) (S_N2).
 в) 3-Гексантиол (3-меркаптогексан) (S_N2).
 г) Основной продукт – 3,3-диметил-1-метоксициклопентан (S_N1).
 д) Основной продукт – 3,3-диметил-1-метоксициклопентан (S_N2).

Примечание. В реакциях а и г протекают конкурентные мономолекулярные реакции $E1$ -элиминирования, которые приводят к образованию алкенов. В реакции д протекает конкурентный процесс бимолекулярного $E2$ -элиминирования.

- 4.42. а) S_N1 -процесс (ацидолиз), $v = k[\text{трет-бутилбромид}]$.
 б) См. пункт а.
 в) Вода ($\epsilon_r = 78,3$) – более сильный ионизирующий растворитель, чем уксусная кислота ($\epsilon_r = 6,17$). В скобках указаны величины диэлектрической проницаемости воды и уксусной кислоты.
- 4.43. Атом хлора находится в голове моста жесткой каркасной структуры, что делает невозможным протекание процессов S_N1 -замещения (невозможно образование плоского карбокатиона) и S_N2 (невозможна атака с «тыла» углеродного центра). Процессы $E1$ и $E2$ также невозможны вследствие невыгодности образования двойной связи в голове моста (правило Брэдта).
- 4.44. См. ответ к задаче 4.43.
- 4.45. См. также решение задачи 4.40. В отсутствие ацетат-ионов реакция будет протекать по обычному S_N1 -механизму с практически полной рацемизацией и образованием оптически неактивного ацетата. В этом случае в результате ионизации связи С–I образуется плоский симметрично сольватированный карбокатион, в котором равновероятна атака молекулой уксусной кислоты с обеих сторон.

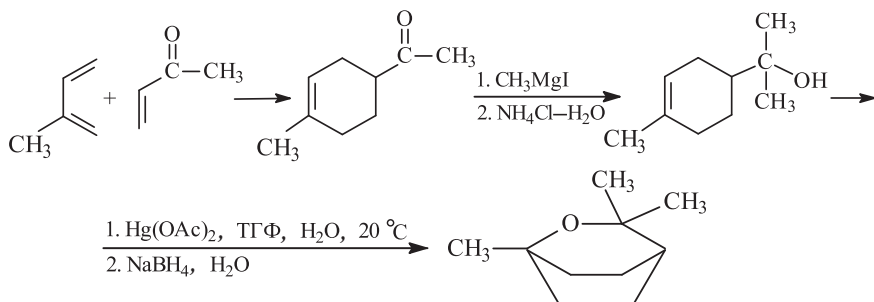


В присутствии ионизированного ацетата натрия время жизни положительно заряженных частиц существенно меньше, и атака нуклеофилом (ацетат-анионом) происходит быстрее, чем иодид-анион может полностью отойти, то есть на стадии образования несимметрично сольватированных контактных ионных пар.



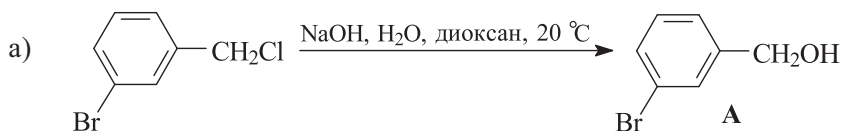
В этом случае ацетат-анион атакует карбокатионный центр только с одной стороны, и рацемизации не происходит. Образуется ацетат с обращенной относительно исходного иодида конфигурацией.

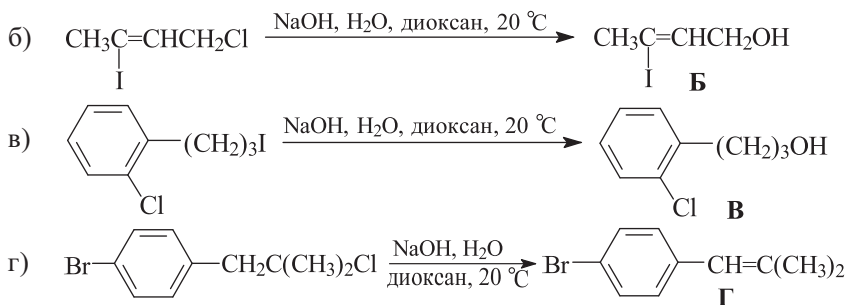
4.46.



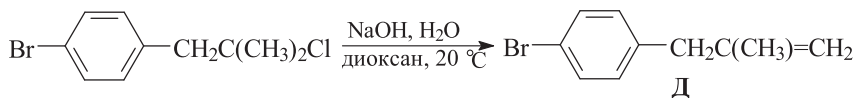
- 4.47. а) 1-Иодпропан (S_N2).
 б) Основной продукт – 2-этоксидбутан (S_N2), побочный – бутен-2 ($E2$).
 в) Основной продукт – *трет*-бутанол (S_N1), побочный – изобутилен ($E1$).
 г) *n*-Хлорбензилцианид (S_N2).
 д) Пентин-1 (S_N2).
 е) Пропантиол-2 (S_N2).
 ж) Аллиламин (S_N2).
 з) 1,4-Дицианобутан (гександинитрил, S_N2).
 и) Основной продукт – 1-метил-1-метоксициклогексан (S_N1), побочный – 1-метилциклогексен ($E1$).

4.48. Реакции а–в протекают по механизму S_N2 . Наиболее легко замещаются бензильные и аллильные атомы хлора. Атомы галогенов, связанные с sp^2 -гибридизованным атомом углерода, в указанных условиях не замещаются.





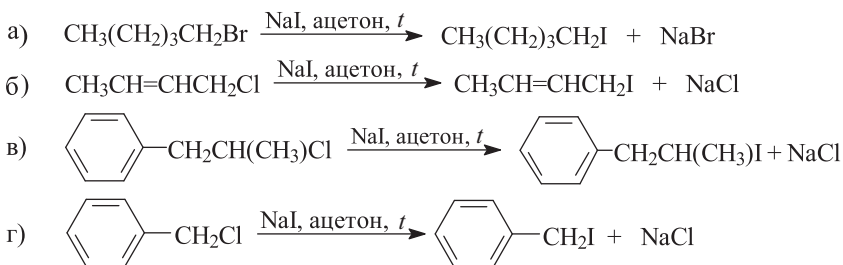
В данном случае реализуется механизм *E2*-элиминирования с образованием 1-(4-бромфенил)-2-метилпропена-1 (**Г**).



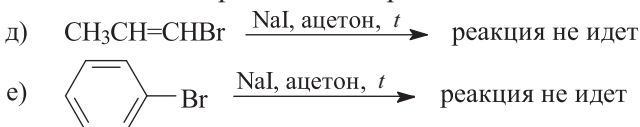
Альтернативный продукт 3-(4-бромфенил)-2-метилпропен-1 (**Д**) образуется в очень незначительном количестве по двум причинам:

- 1) алкен **Г** термодинамически более стабилен, чем алкен **Д**, так как он является более замещенным и содержит двойную связь, сопряженную с фенильным кольцом;
- 2) при образовании алкена **Г** вместе с атомом хлора отщепляется более «кислый» бензильный атом водорода.

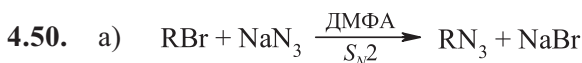
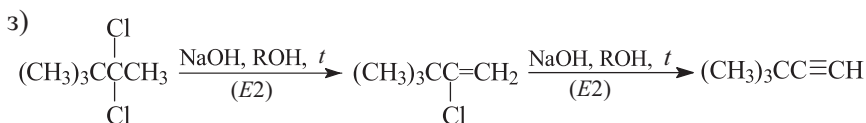
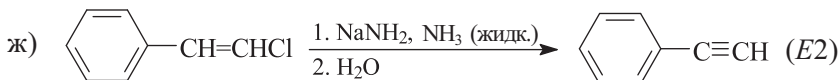
4.49. Кипячение первичных и вторичных алкилхлоридов и алкилбромидов с иодидом натрия в ацетоне приводит к образованию соответствующих алкилиодидов (реакция Финкельштейна; механизм S_N2).



В случае алкенил- и арилгалогенидов, содержащих атомы хлора или брома при sp^2 -гибризованном атоме углерода, реакция Финкельштейна не происходит. Кроме того, иодид-анион («хороший» нуклеофил) является слабым основанием, что делает невозможным протекание конкурентного процесса *E2*-элиминирования с образованием связи $\text{C}\equiv\text{C}$.



В случае сильных оснований исходные субстраты, содержащие малореакционноспособные атомы галогенов при sp^2 -гибридизованном атоме углерода, подвергаются $E2$ -элиминированию с образованием соответствующих непредельных соединений.



Кинетическое уравнение: $v = k[\text{RBr}][\text{NaN}_3]$

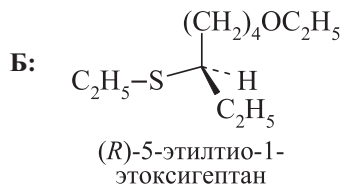
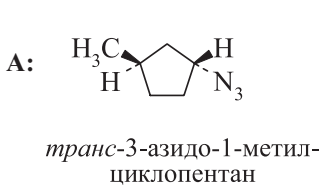
$\text{R} = \text{изо-C}_4\text{H}_9$ (v_1); $\text{R} = \text{трет-C}_4\text{H}_9$ (v_2); $\text{R} = \text{втор-C}_4\text{H}_9$ (v_3):
 $v_1 > v_3 \gg v_2$.



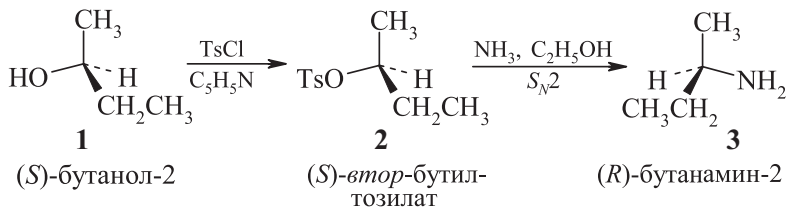
Кинетическое уравнение: $v = k[\text{RBr}]$

$\text{R} = \text{изо-C}_4\text{H}_9$ (v_1); $\text{R} = \text{трет-C}_4\text{H}_9$ (v_2); $\text{R} = \text{втор-C}_4\text{H}_9$ (v_3):
 $v_2 \gg v_3 > v_1$.

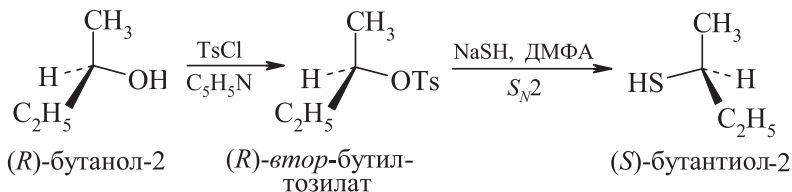
4.51.

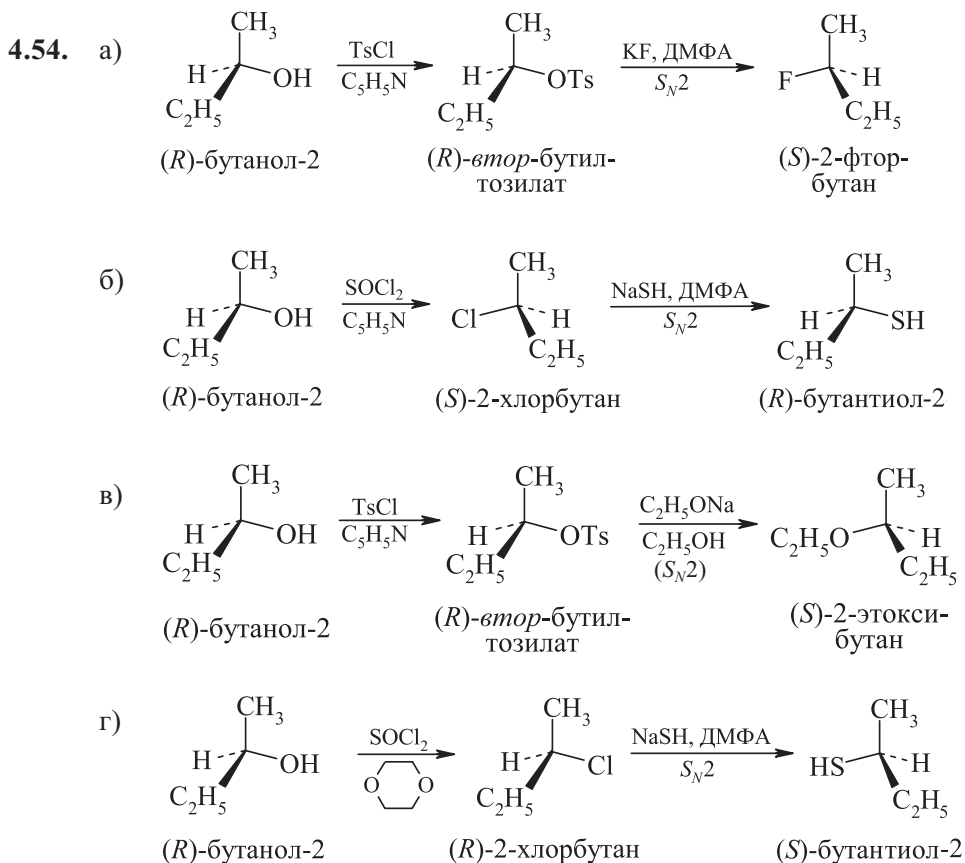


4.52.

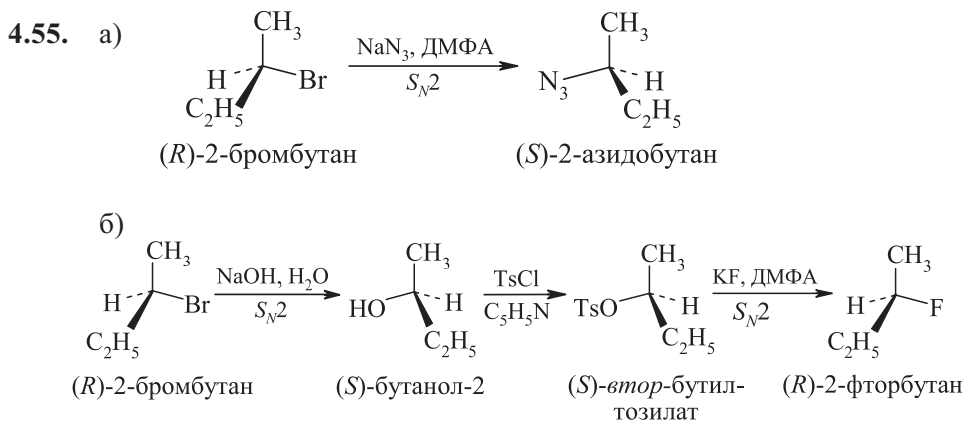


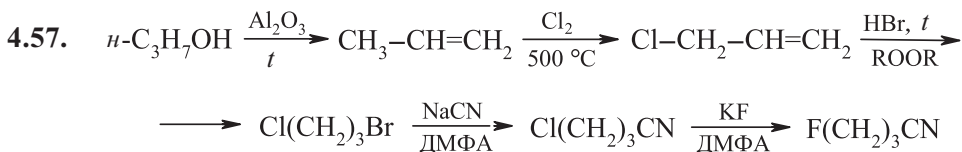
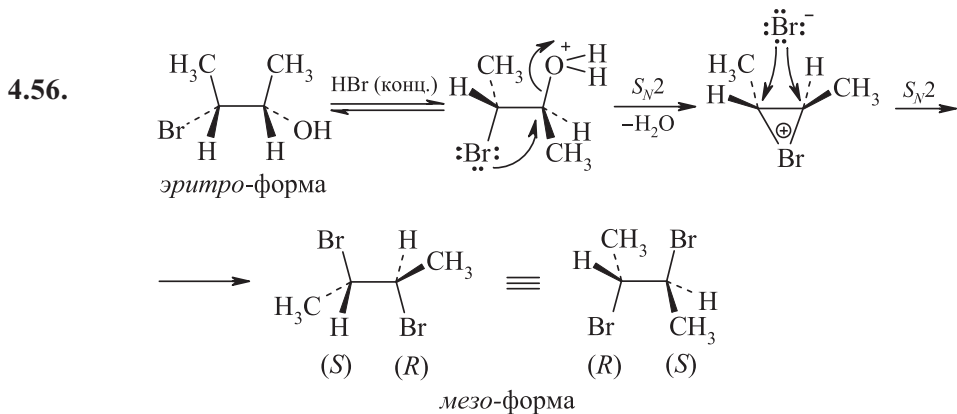
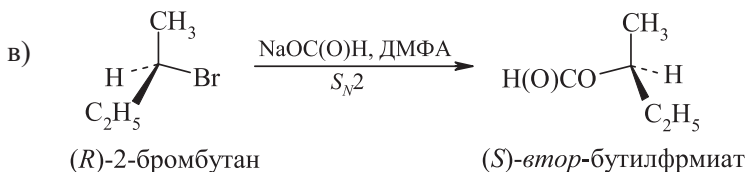
4.53.



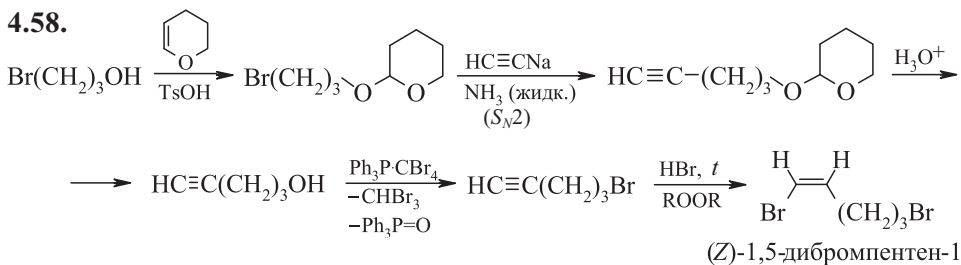


Подробно механизм взаимодействия оптически активных вторичных спиртов с тионилхлоридом в присутствии пиридина или 1,4-диоксана изложен в решении задачи 4.59.

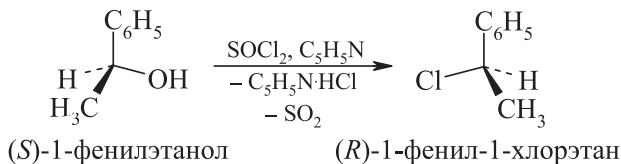




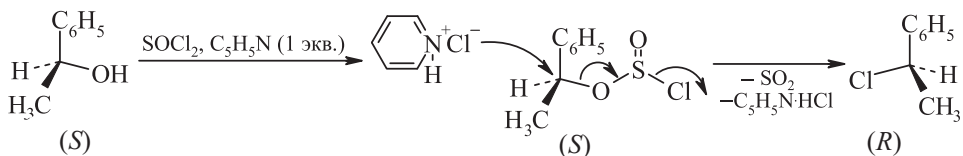
Замену атома хлора на фтор (последняя стадия) можно осуществить в эфире, используя в качестве межфазного переносчика 18-краун-6-полиэфир, хорошо сольватирующий катион калия.



4.59. Взаимодействие (*S*)-1-фенилэтанола с тионилхлоридом в присутствии пиридина:

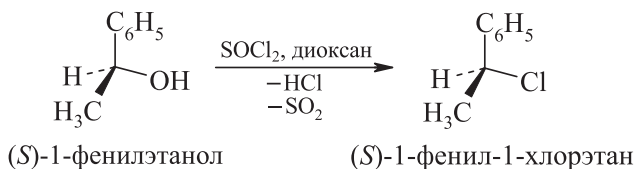


Данное превращение имеет следующий механизм:

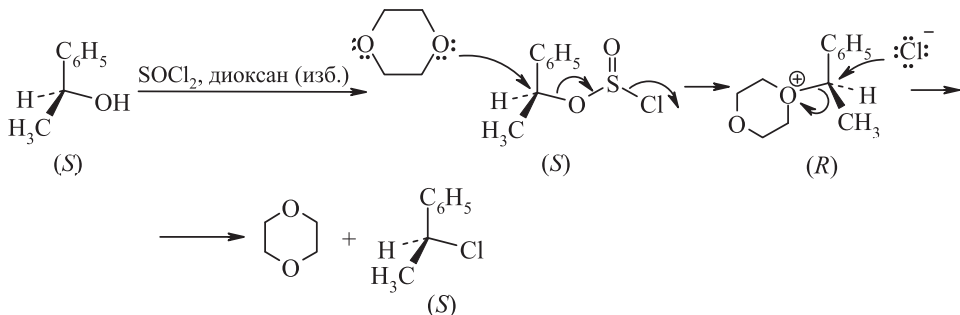


В рассматриваемом случае в системе в высокой концентрации присутствует хлорид-анион, который реагирует по механизму S_N2 с промежуточным образованием хлорангидрида.

Взаимодействие (S)-1-фенилэтанола с тионилхлоридом в присутствии 1,4-диоксана:

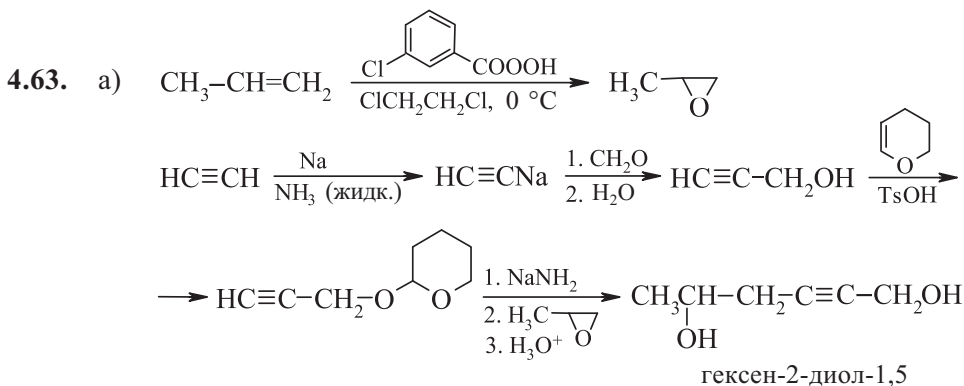
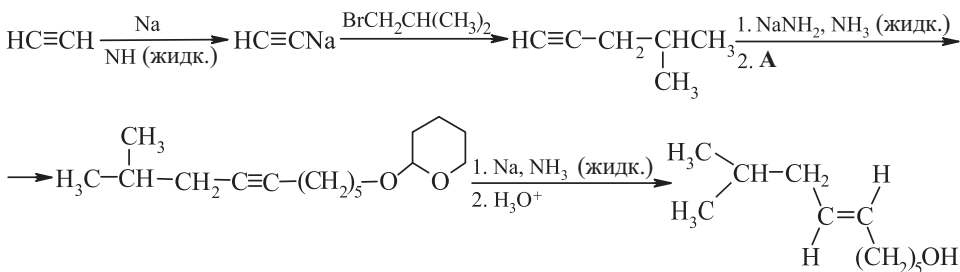
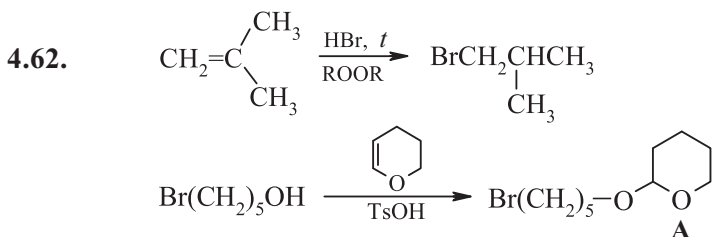
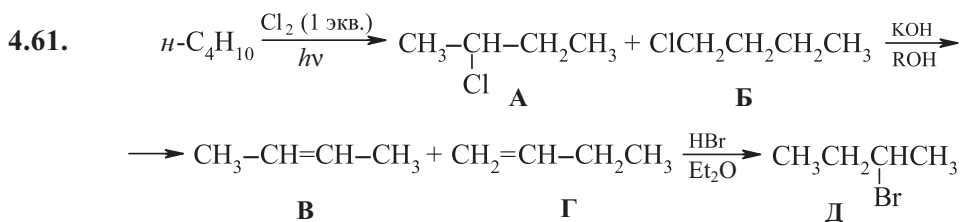


Механизм данного превращения:

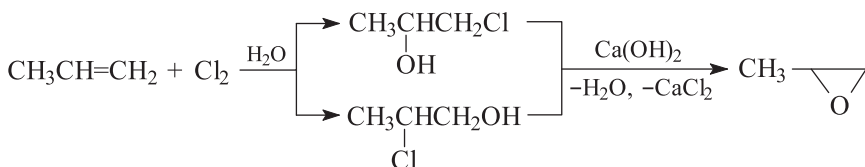


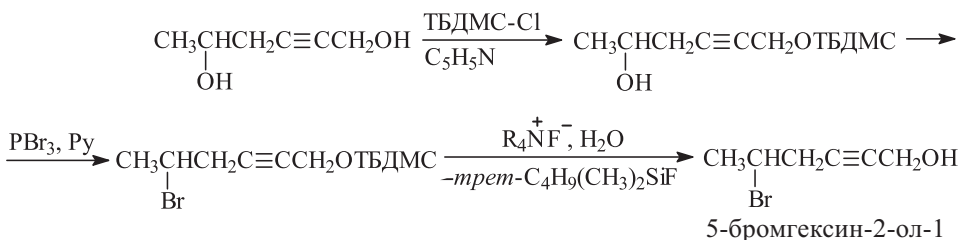
В последнем случае последовательно протекают две S_N2 -реакции, в которых роль нуклеофилов играют 1,4-диоксан (большой избыток) и выделяющийся на первой стадии хлорид-анион. Обе стадии протекают с обращением конфигурации, в результате чего конечный хлорид имеет ту же конфигурацию, что и исходный спирт.

- 4.60.** См. также решение задач 4.43, 4.44. и 4.59. Данная реакция практически невозможна, так как рассматриваемая молекула имеет жесткую каркасную структуру с гидроксильной группой в голове моста. Для таких систем замещение модифицированной гидроксильной группы не идет ни по механизму S_N1 (должен образоваться плоский карбокатион в голове моста, что невозможно), ни по механизму S_N2 (невозможна атака с «тыла» и образование соответствующего переходного состояния).

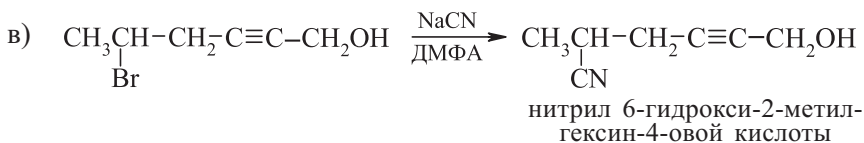


Один из промышленных способов синтеза пропиленоксида (хлоридный способ) осуществляется по следующей схеме:

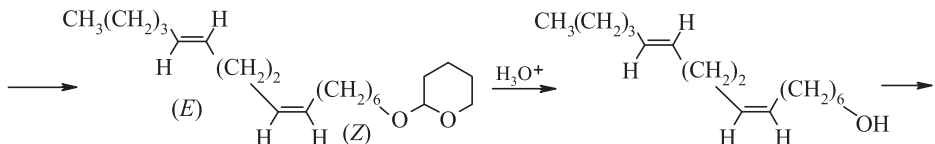
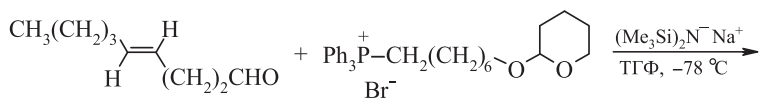
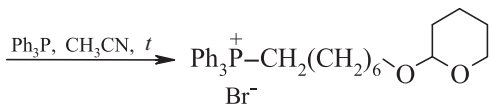
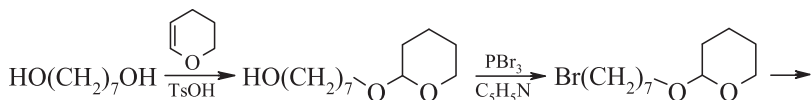
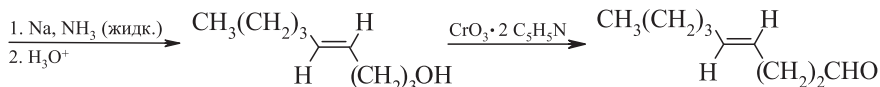
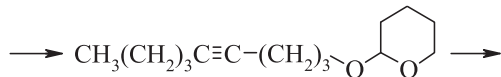
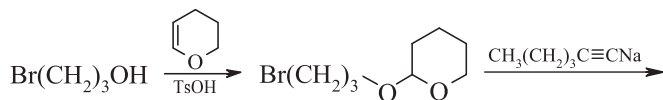
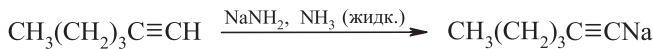


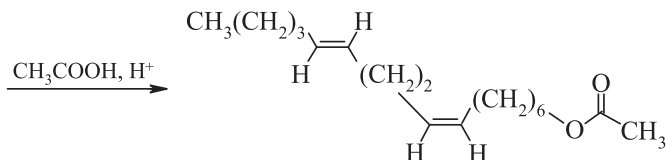


Пространственно затрудненный *трет*-бутилдиметилхлорсилан (ТБДМС-Cl) селективно «защищает» первичную гидроксильную группу в присутствии вторичной и третичной.

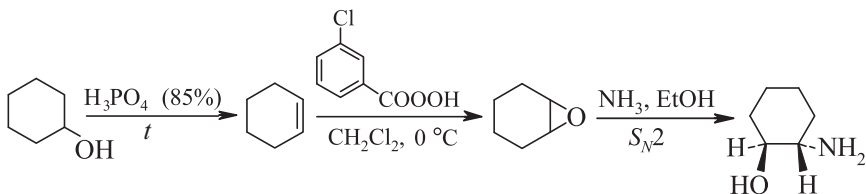


4.64.



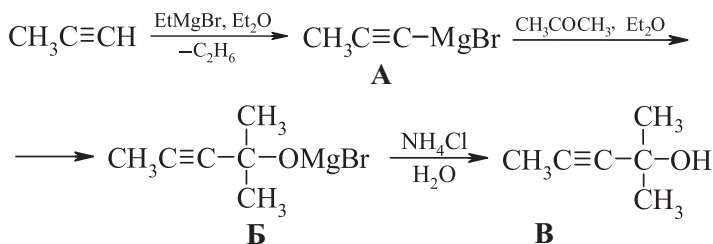


4.65.

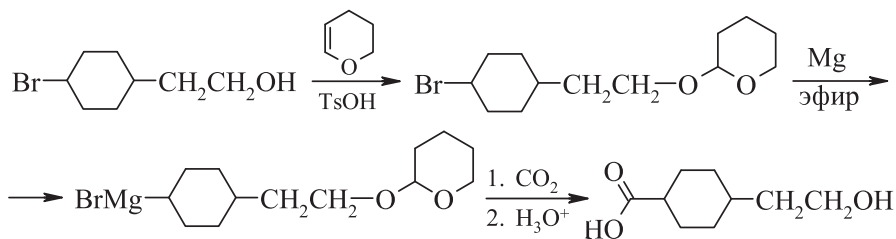


4.66. Обращение конфигурации произошло на второй стадии – реакция тозилата с ацетат-анионом ($S_{\text{N}}2$). На первой и третьей стадиях асимметрический центр не затрагивается.

4.67.

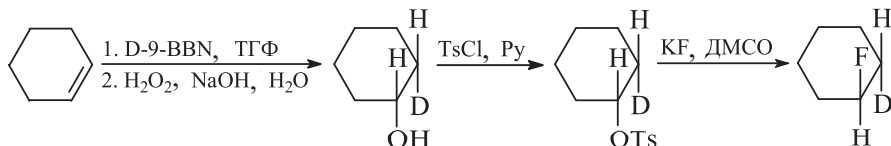


4.68.



4.69. В воде и водных растворителях гидролиз *трет*-бутилгалогенидов до *трет*-бутанола осуществляется по механизму $S_{\text{N}}1$. Изобутилен образуется в этом случае по конкурентному механизму $E1$. Соотношение *трет*-бутанол/изобутилен мало зависит от природы уходящей группы (галогенид-анион). В присутствии едкого натра реализуется механизм $E2$, что приводит к образованию изобутилена в качестве единственного продукта (~100%).

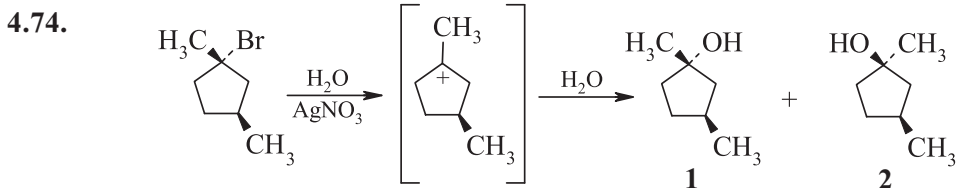
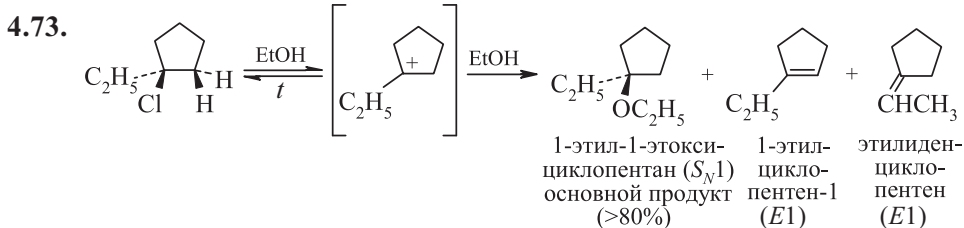
4.70.



- 4.71. а) S_N1 , $v_{H_2O} > v_{H_2O/диоксан}$
 б) S_N2 , $v_{DMFA} > v_{H_2O}$
 в) $E2$, $v_{DMCO} > v_{H_2O}$

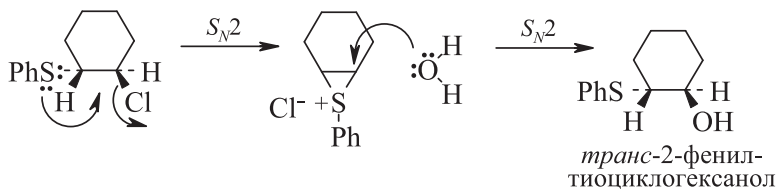
Гидроксид-анион в ДМСО более сильное основание, чем в воде.

- 4.72. а) $E2$, $v_{DMCO} > v_{H_2O}$
 б) S_N1 , $v_{H_2O} > v_{H_2O/ацетон}$
 в) S_N2 , $v_{DMCO} > v_{MeOH}$



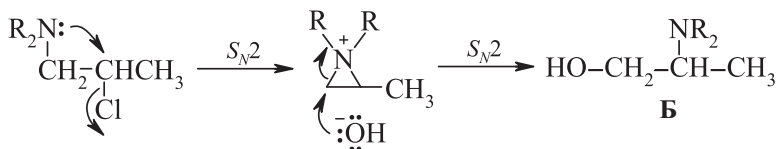
Стереизомеры 1 и 2 – диастереомеры.

- 4.75. *транс*-Изомер гидролизуется существенно быстрее (участие соседней группы; анхимерное соедйствие).



Нитрогруппа в *пара*-положении фенильного кольца уменьшает нуклеофильность атома серы и, следовательно, замедляет реакцию гидролиза.

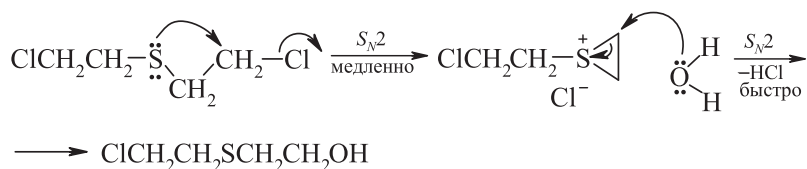
- 4.76. В щелочной среде:



В этом случае атом азота выступает в роли внутреннего нуклеофила (влияние соседней группы; анхимерное соедйствие).

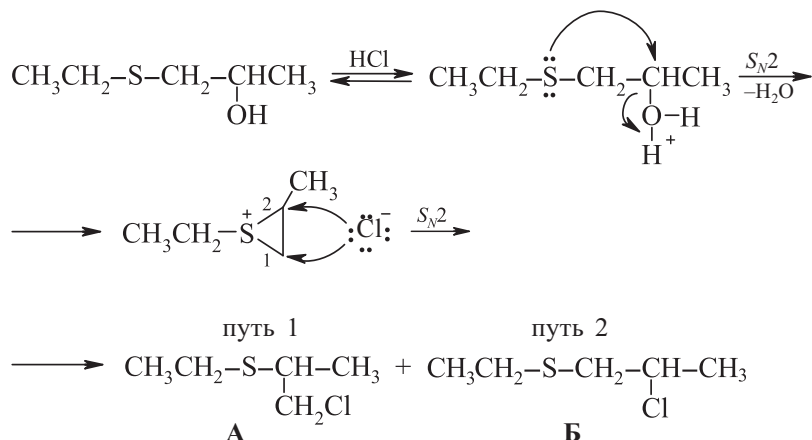
В кислой среде атом азота практически полностью протонирован и не может выступать в роли соседней группы. В результате гидролиза образуется неизомеризованный спирт.

- 4.77. Вода не участвует в скоростьопределяющей стадии (образовании эписульфониевого катиона).



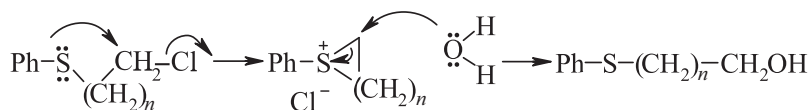
Скорость гидролиза иприта существенно выше скорости гидролиза его кислородного аналога, что объясняется большей нуклеофильностью атома серы по сравнению с атомом кислорода. По-видимому, гидролиз кислородного аналога иприта протекает без участия атома кислорода по обычному S_N2 -механизму.

В $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ два основных центра – атомы кислорода и серы, причем атом кислорода более сильное основание, чем атом серы.

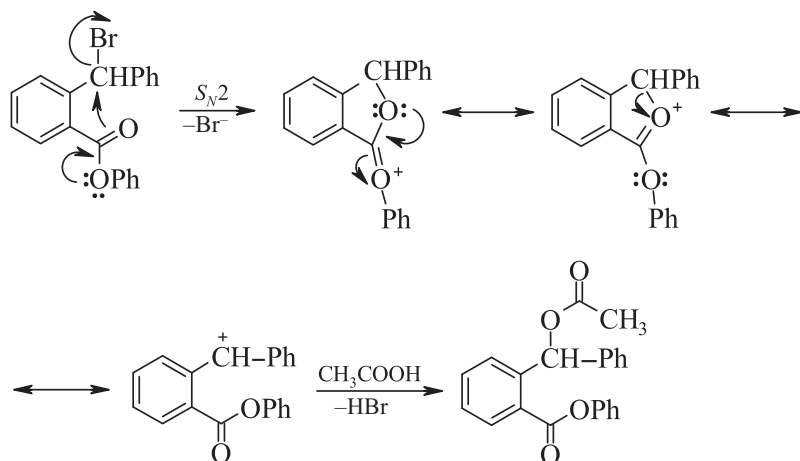


- 4.78. В данном случае, согласно кинетическим данным, гидролиз (сольволиз) сложных эфиров осуществляется по механизму S_N1 . Наибольшая скорость гидролиза наблюдается при $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, так как при сольволизе образуется третичный бензильный катион.
- 4.79. См. также решение задачи 4.77.

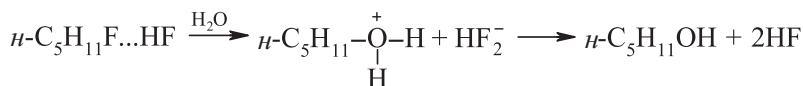
В случаях а и б скорость сольволиза определяется устойчивостью (выгодностью образования) промежуточного эписульфониевого катиона, образующегося на скоростьопределяющей стадии реакции (участие соседней группы; анхимерное содействие).



- а) При $n = 1$ образование эписульфониевого катиона энергетически выгодно, а при $n = 2$ невыгодно, поэтому первый хлорид гидролизуется существенно быстрее.
- б) При $n = 3$ образуется более энергетически выгодный пятичленный эписульфониевый катион, поэтому второй хлорид гидролизуется с большей скоростью.
- в) Во втором случае (*орто*-изомер) скорость ацетоллиза существенно выше, так как процесс происходит с участием соседней феноксикарбонильной группы.

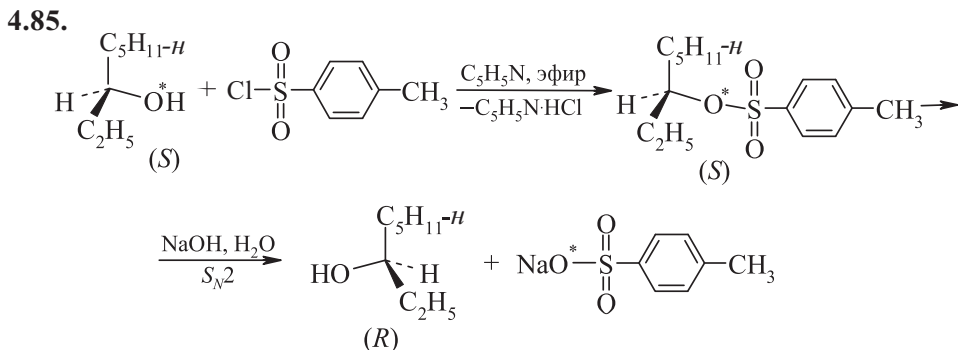
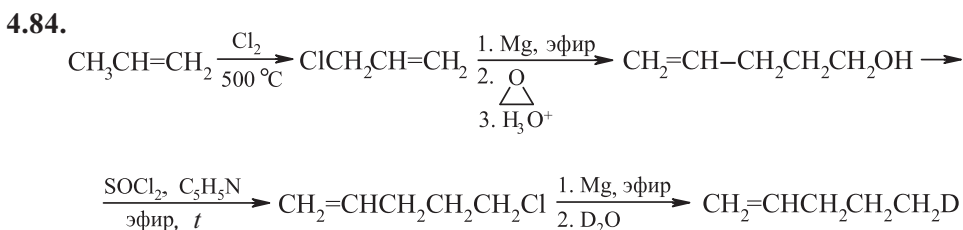
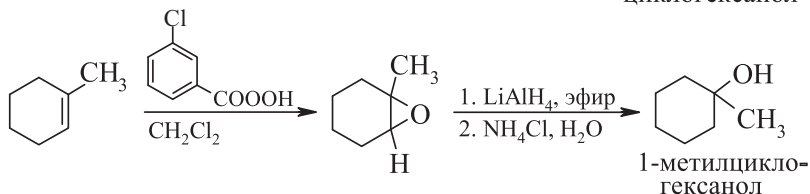
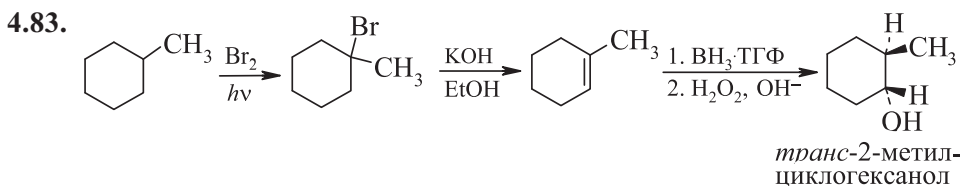
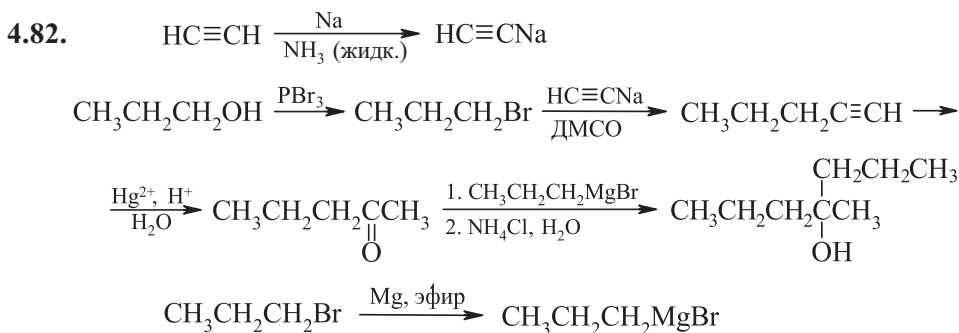


- 4.80.** В случае *n*-пентилфторида скорость гидролиза резко возрастает по мере накопления фтороводорода в продуктах реакции (автокатализ).



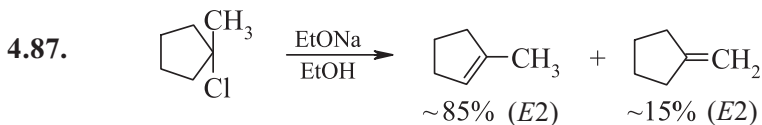
- 4.81.** $\text{CH}_3\text{CH}_2\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{KOH}} \text{CH}_3\text{CH}_2\underset{\text{OEt}}{\text{CH}}\text{CH}_3 + \text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3 + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
цис + транс

втор-Бутилэтиловый эфир образуется по механизму S_N2 ; смесь алкенов – по конкурентному механизму $E2$.

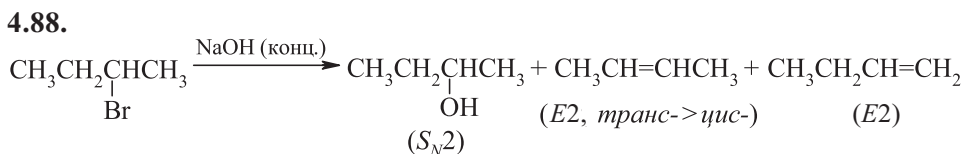


Образуется (*R*)-октанол-3, не содержащий изотопную кислородную метку.

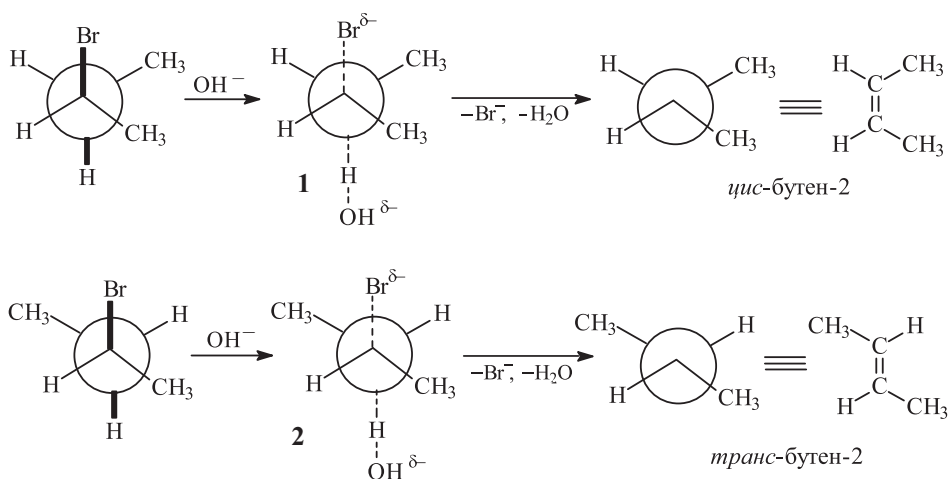
4.86. Подробный ответ на эту задачу можно найти в указанном в условии источнике. В случае *транс*-изомера **2** реализуется процесс *E2-син*-элиминирования. В случае *цис*-изомера **1** должен реализоваться процесс *E2-анти*-элиминирования, однако этого не происходит, так как особенности строения циклопропанового кольца препятствуют достижению соответствующего переходного состояния.



См. также решение задачи 4.73.

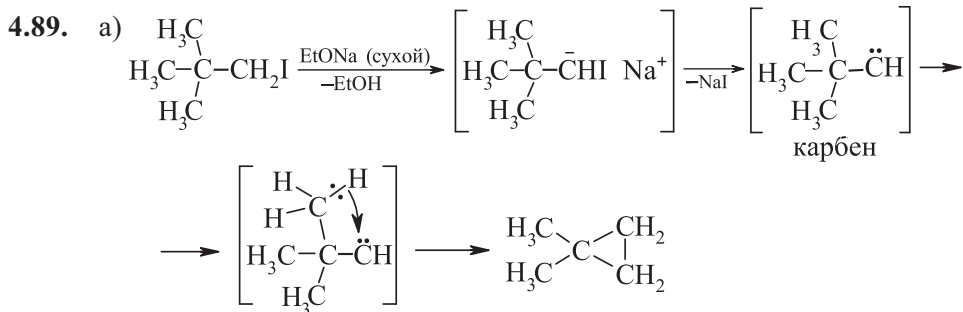


В этом случае основной продукт – *транс*-бутен-2. Бутен-2 – продукт *E2*-элиминирования по Зайцеву, бутен-1 – продукт *E2*-элиминирования по Гофману. В результате *E2*-элиминирования (*анти*-элиминирование) по Зайцеву образуется термодинамически более стабильный *транс*-бутен-2, которому должно предшествовать переходное состояние **2** с меньшей энергией (метильные группы пространственно удалены друг от друга).



При использовании концентрированного раствора щелочи в спирте результат реакции аналогичный.

Для увеличения выхода бутанола-2 (S_N2) необходимо использовать разбавленный раствор щелочи.



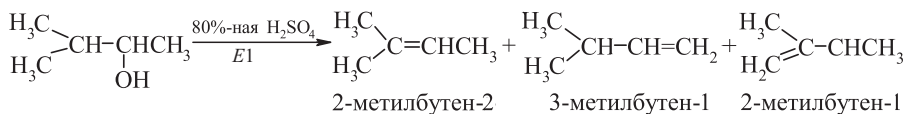
На последней стадии происходит внедрение карбена по СН-связи метильной группы.

б) $E2$;

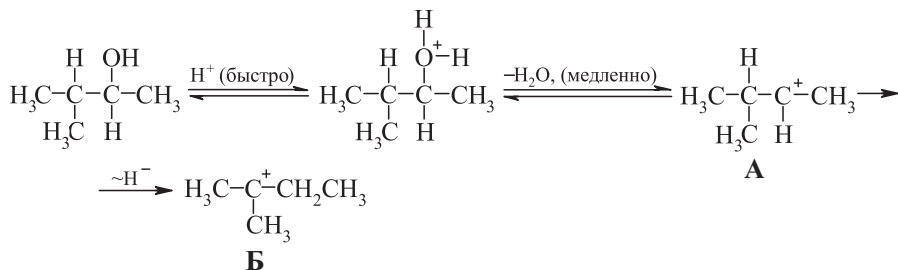
в) $E2$;

г) изобутилен ($E2$), изобутилбензиловый эфир (S_N2).

4.90.

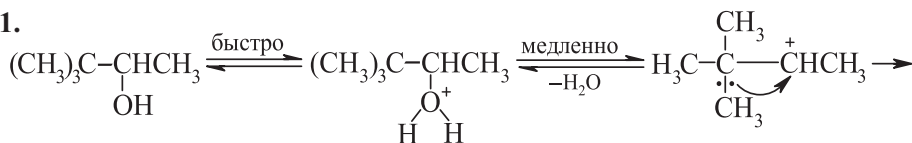


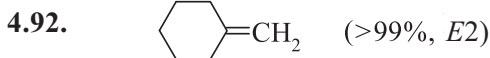
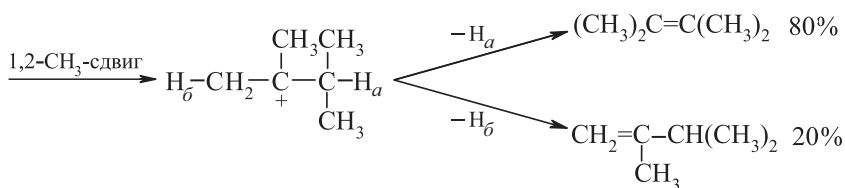
Основной продукт – 2-метилбутен-2.



Все указанные выше алкены образуются из промежуточных карбокатионов **А** и **Б** путем отщепления соответствующих атомов водорода (в качестве оснований выступают молекулы воды или гидросульфат-анион). Превращение вторичного карбокатиона **А** в более устойчивый третичный карбокатион **Б** осуществляется за счет 1,2-гидридного сдвига.

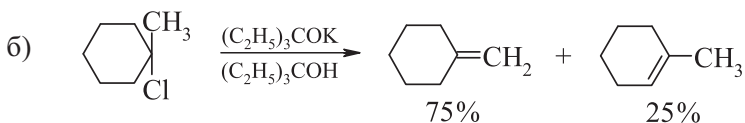
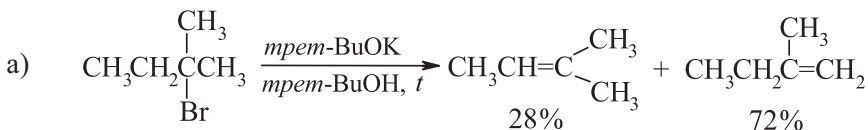
4.91.



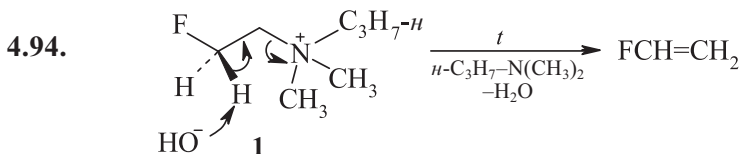


Побочный продукт – 1-метилциклогексен-1 (*E2*, ~1%). Это типичный пример селективного элиминирования по Гофману. В данном случае под действием основания (гидроксид-аниона) отщепляется пространственно более доступный атом водорода метильной группы. См. также решение задач 4.94, 4.95.

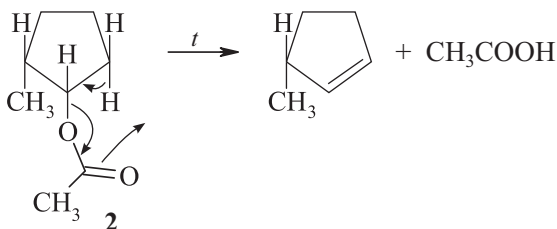
4.93. В обоих случаях реализуется процесс *E2*-элиминирования.



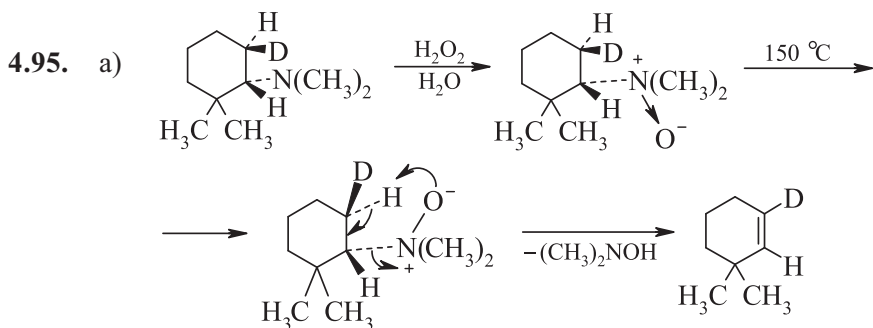
Пространственно затрудненные основания способствуют дегидрогалогенированию по Гофману. См. также решение задачи 4.92.



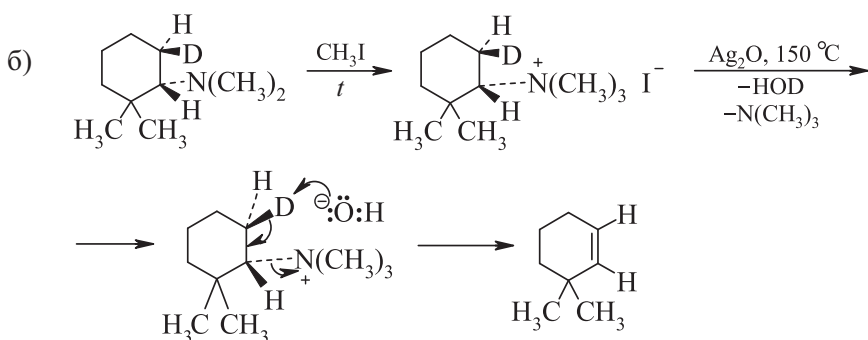
Отщепляется более «кислый» атом водорода фтометильной группы (элиминирование гидроксидов аммония по Гофману).



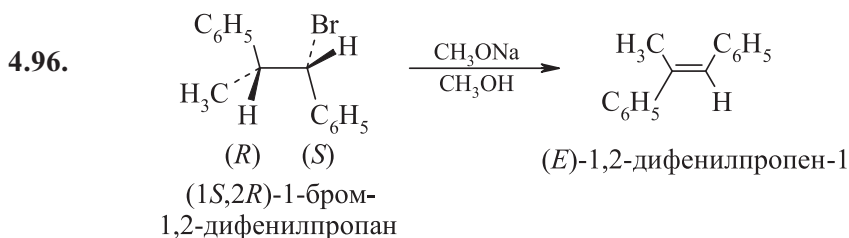
В данном случае реализуется процесс *син*-элиминирования.



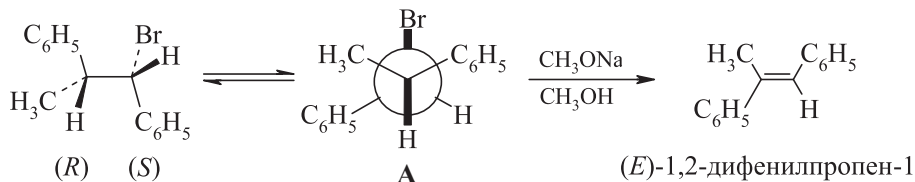
Термическое расщепление третичных аминоксидов, приводящее к алкену, называют реакцией Коупа. Реакция протекает как *син*-элиминирование.



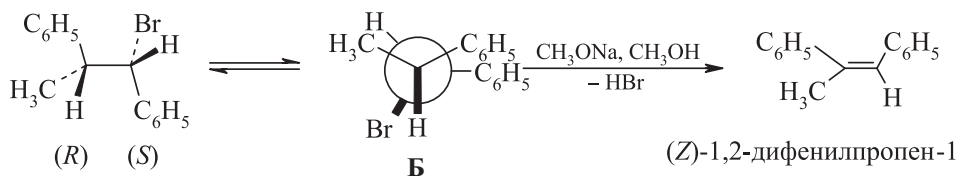
Данная схема отражает процесс *E2*-элиминирования гидроксидов аммония по Гофману, которое протекает как *анти*-элиминирование.



Атом углерода, связанный с атомом брома, пространственно экранирован, поэтому основной процесс – *E2*-элиминирование. В данном случае главным продуктом является (*E*)-1,2-дифенилпропен-1, который образуется в результате *анти*-элиминирования.

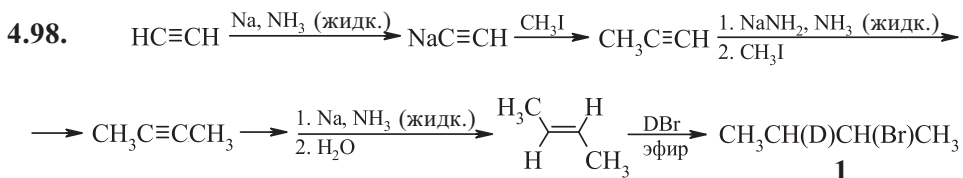


Для *син*-элиминирования конформация молекулы исходного бромалкана должна быть следующей:

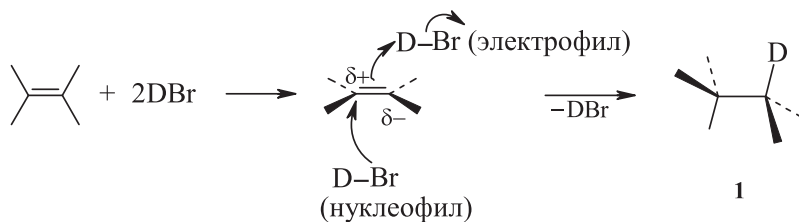


Конформация **Б**, предшествующая *син*-элиминированию, менее энергетически выгодна, чем конформация **А**. В конформации **Б** в заслоненном состоянии находятся две объемные фенильные группы, что делает ее энергетически невыгодной. Исходной молекуле бромалкана легче принять конформацию **А**, что делает *анти*-элиминирование более энергетически выгодным и приводит к образованию (*E*)-алкена.

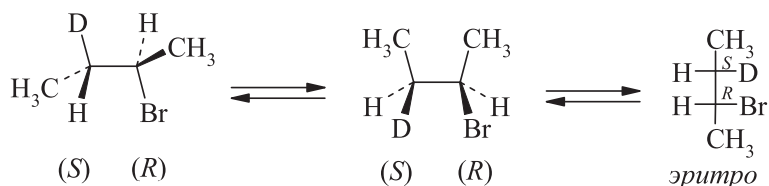
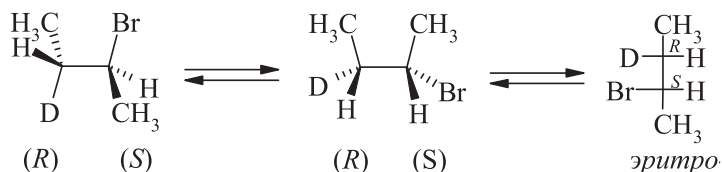
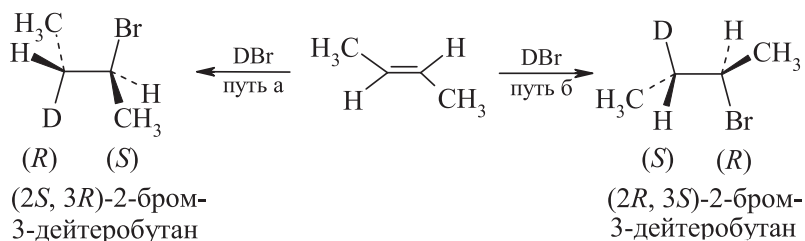
- 4.97. Во всех случаях реализуются две конкурентные реакции *E2*-элиминирования – элиминирование по Гофману (образование бутена-1) и по Зайцеву (образование бутена-2; основной продукт). При переходе к более пространственно затрудненным основаниям увеличивается доля бутена-1 в конечной смеси алкенов.



Последняя стадия (присоединение DBr) протекает как *анти*-присоединение и имеет второй порядок по DBr ($v = k[\text{алкен}][\text{DBr}]^2$), что хорошо согласуется с механизмом Ad_E3 . Одна молекула DBr выполняет роль электрофила, другая – нуклеофила.



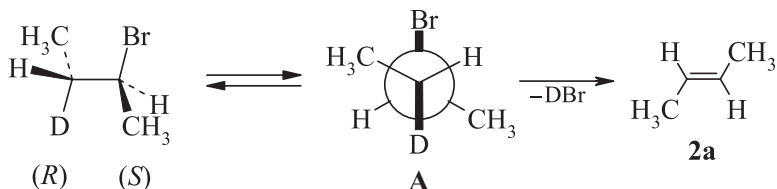
Согласно приведенному механизму, соединение **1** должно существовать в виде смеси двух энантиомеров, образующихся в результате *анти*-присоединения молекулы DBr, равновероятного с обеих сторон плоскости двойной связи *транс*-бутена-2.

Сtereoхимия реакции присоединения DBr к *транс*-бутену-2:

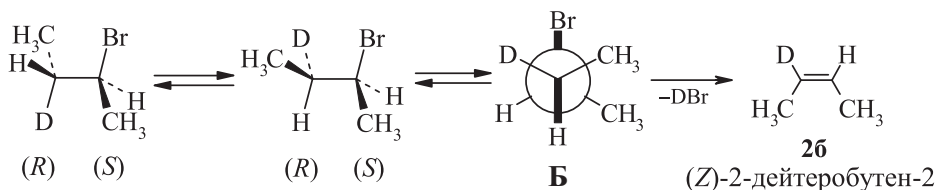
Таким образом, *анти*-присоединение DBr к *транс*-бутену-2 приводит к образованию рацемической смеси энантимеров *эритро*-формы 2-бром-3-дейтеробутана.

Элиминирование обоих энантимеров соединения **1** *трет*-бутилатом калия в *трет*-бутаноле дает один и тот же стереохимический результат: образуются *транс*-бутен-2 (преимущественно) и (*Z*)-2-дейтеробутен-2.

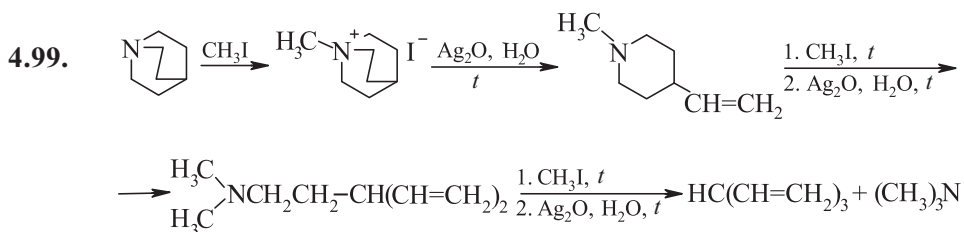
Элиминирование DBr:



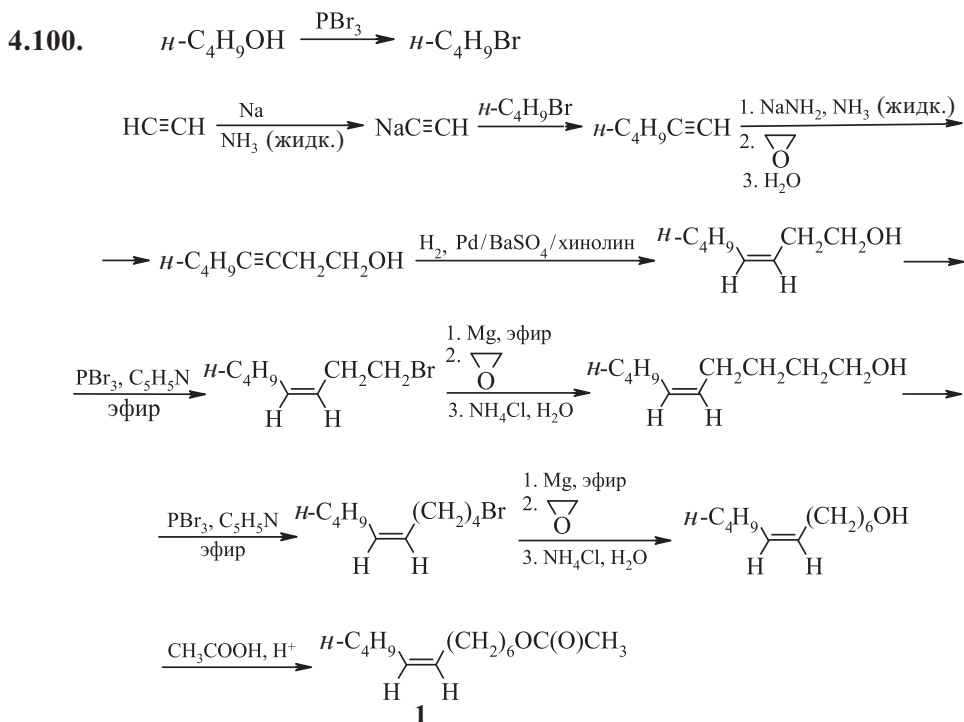
Элиминирование HBr:



Конформация **Б** менее энергетически выгодна, чем конформация **А**. В конформации **Б** пространственно сближены атом брома и две метильные группы, что делает ее энергетически невыгодной. Таким образом, элиминирование соединения **1** в данном случае осуществляется преимущественно с потерей дейтериевой метки и приводит к образованию *транс*-бутена-2 в качестве основного продукта.

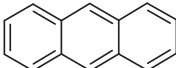


Все стадии включают элиминирование гидроксидов аммония по Гофману.

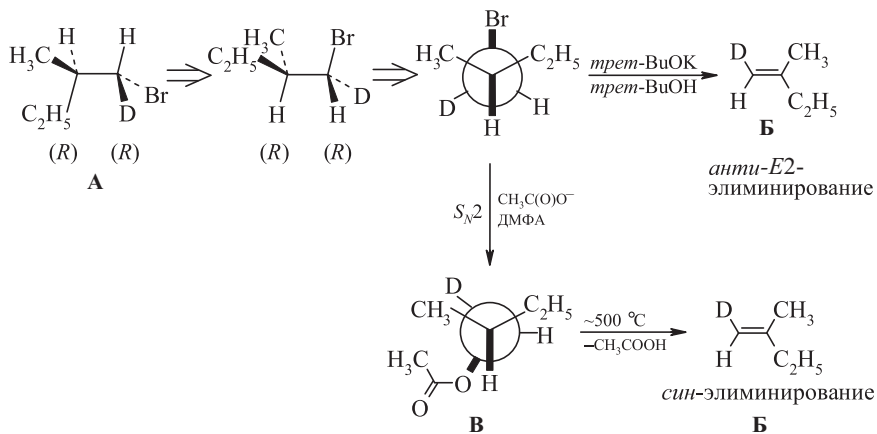


4.101. а) (*S*)-2-Хлорпентан (см. решение задачи 4.59).

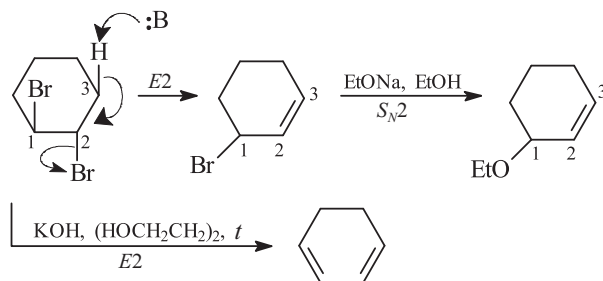


в)  антрацен (*син*-*E2*-элиминирование и ретродиеновый распад с выделением молекулы хлорацетилена)

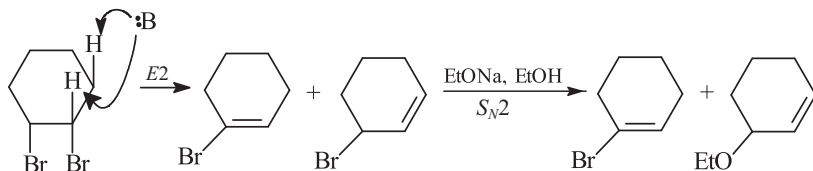
4.102.



4.103. В циклогексане нет свободного вращения вокруг связи C_1-C_2 , и отщепление атома водорода при *анти*-*E2*-элиминировании происходит от атома углерода C_3 с образованием аллильного бромида, который далее быстро реагирует с этилатом натрия по механизму S_N2 с образованием 3-этоксциклогексана-1.

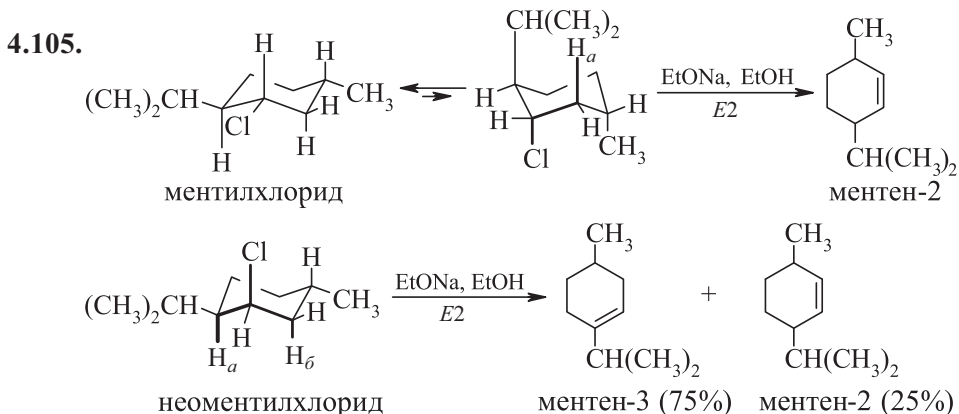


В случае *цис*-1,2-дибромциклогексана при действии этилата натрия в этаноле в мягких условиях образуется смесь 3-этоксциклогексана-1 и 1-бромциклогексана-1.

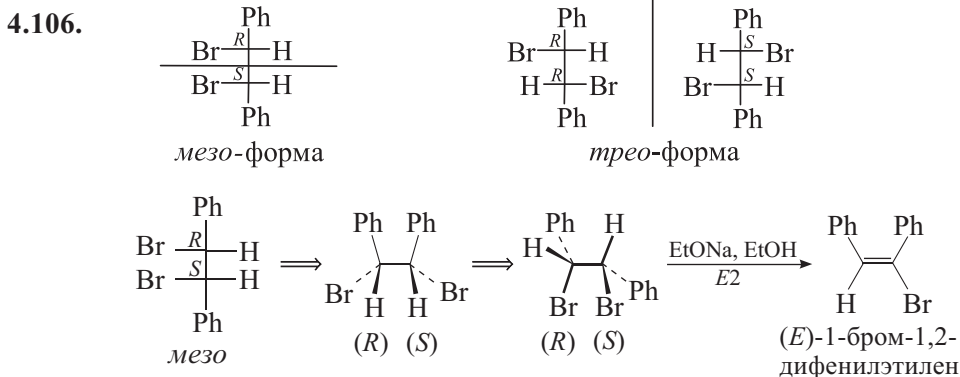


В жестких условиях в присутствии сильных оснований 1-бромциклогексен-1 полимеризуется.

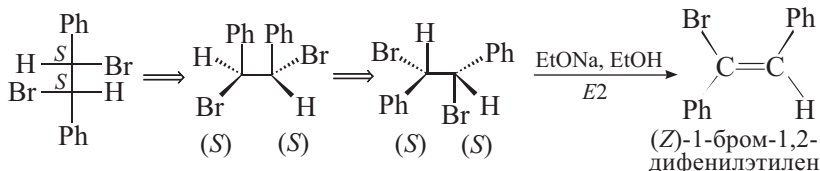
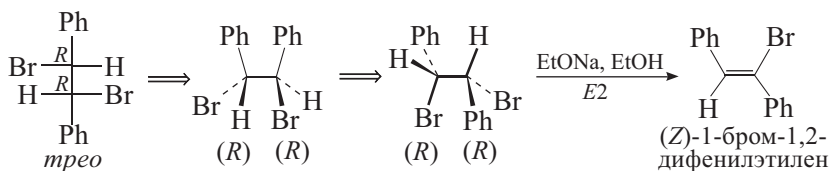
4.104. В соединении **1** все атомы хлора экваториальные, а все атомы водорода аксиальные, что не соответствует стереоэлектронным требованиям *син*- или *анти*-элиминирования.



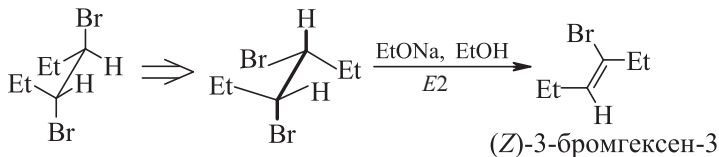
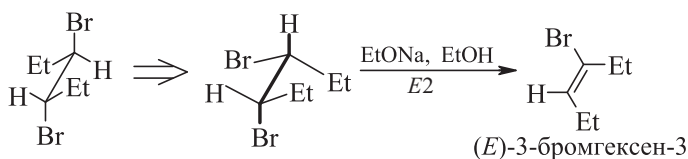
Согласно стереоэлектронным требованиям *анти*-E2-элиминирования отщепляющиеся атома хлора и водорода при соседних углеродных атомах должны находиться в аксиальных положениях циклогексанового кольца (двугранный угол между атомом хлора и водородом близок к 180°). В случае ментилхлорида такой атом водорода один (H_a), а в случае неопентилхлорида – их два (H_a и H_β). В случае ментилхлорида элиминирование осуществляется региоспецифично и приводит исключительно к ментену-2, то есть элиминирование идет по правилу Гофмана. В случае неоментилхлорида более предпочтительным оказывается отщепление атома водорода H_a , в результате которого образуется термодинамически более стабильный (более замещенный) ментен-3, то есть элиминирование идет по правилу Зайцева.



Оба энантиомера *трео*-формы 1,2-дибром-1,2-дифенилэтана дадут один и тот же продукт – (*Z*)-1-бром-1,2-дифенилэтилен:



4.107.



(*Z*)-3-Бромгексен-3 легче дегидробромируется до диэтилацетилена, так как ориентация разрывающихся связей С–Н и С–Вr соответствует стереоэлектронным требованиям *анти*-*E2*-элиминирования. См. также решение задачи 4.103.

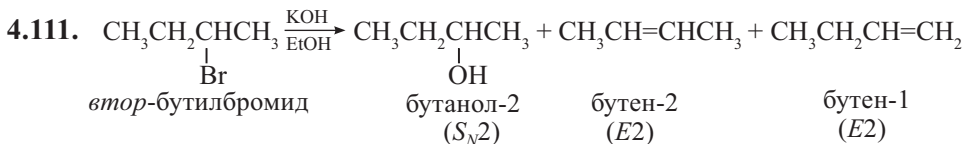
4.108. Пространственный фактор. Хинуклидин – более сильный нуклеофил, чем триэтиламин, так как свободная электронная пара атома азота более доступна (менее экранирована). Поэтому хинуклидин с метилиодидом реагирует существенно быстрее, чем триэтиламин (S_N2).

Различие по основности (сродство к протону) у хинуклидина (pK_b 2,90) и триэтиламина (pK_b 3,25) невелико, так как протон имеет небольшой размер. При переходе к более объемным кислотам Льюиса, например триэтилбору, пространственный фактор начинает сказываться в большей степени в случае триэтиламина, который образует менее прочный комплекс с триэтилбором, чем хинуклидин.

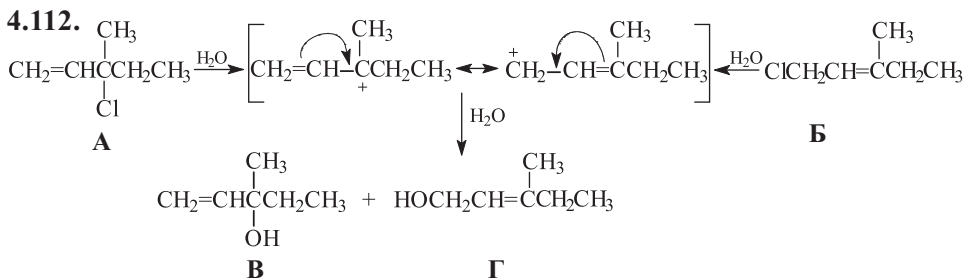
4.109. **A** – изопентилхлорид $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$ или 2-метил-1-хлорбутан $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$; **B** – *n*-пентилхлорид $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{Cl}$; **B** – неопентилхлорид $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{Cl}$.

4.110. В отличие от трифениламина амин **1** имеет жесткую каркасную структуру, в которой фенильные кольца строго определенным образом ориентированы в пространстве (нет свободного вращения

вокруг связи C–N). Фенильные кольца в амине **1** не могут развернуться таким образом, чтобы обеспечить максимальное перекрытие свободной электронной пары азота с их π -системами.



В смеси продуктов реакции преобладает *транс*-бутен-2 (*E2*). Для увеличения выхода бутанола-2 (*S_N2*) реакцию необходимо проводить в среде KOH / H₂O.



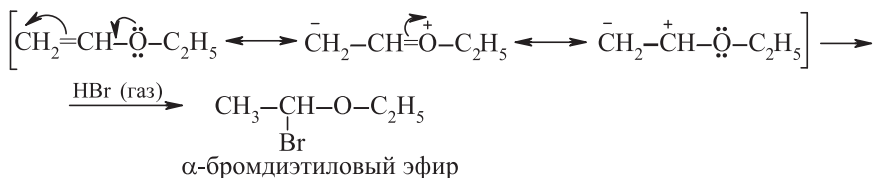
Третичный (**А**) и первичный (**Б**) аллилхлориды гидролизуются по *S_N1*-механизму, включающему промежуточное образование общего мезомерно стабилизированного карбокатиона.

4.113. Трифенилкарбинол растворяют в 100%-ной серной кислоте (96% H₂SO₄ + SO₃) и при –10 °С смешивают с изоамиловым спиртом. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, из верхнего слоя выделяют продукт.

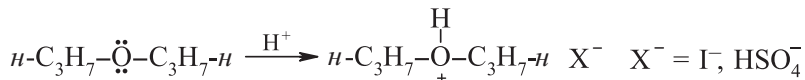
- 4.114. а) (*S*); в этом случае не затрагивается асимметрический атом углерода.
 б) (*R*); первая стадия – получение тозилата – протекает с сохранением конфигурации (не затрагивается асимметрический атом углерода), а вторая (*S_N2*) – с обращением конфигурации.
 в) (*R*); реализуется процесс *S_N2*-замещения с обращением конфигурации.



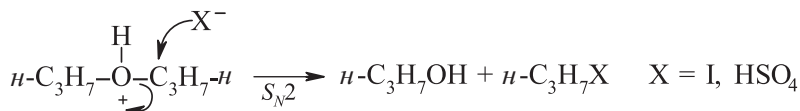
Механизм данного процесса – нуклеофильное присоединение по тройной связи.



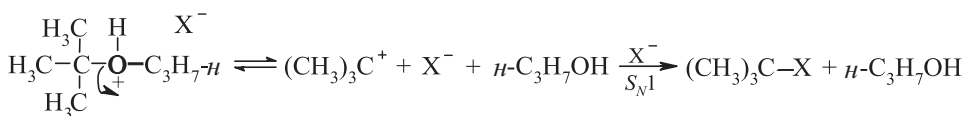
4.116. HI и H₂SO₄ – сильные кислоты, которые легко протонируют ди-*n*-пропиловый эфир с образованием соответствующего устойчивого гидроксониевого катиона.



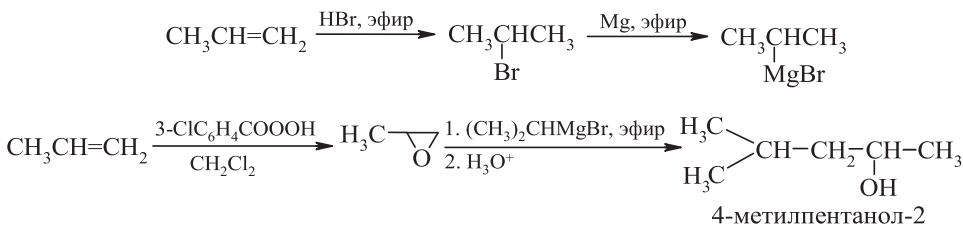
Анион I⁻, в отличие от аниона HSO₄⁻, является сильным нуклеофилом, поэтому вторая стадия расщепления простого эфира (S_N2) в случае HI протекает существенно быстрее.



В случае *трет*-бутилалкиловых эфиров реализуется мономолекулярный механизм кислотного расщепления простых эфиров, в котором скоростьопределяющей стадией является образование устойчивого *трет*-бутильного карбокатиона.

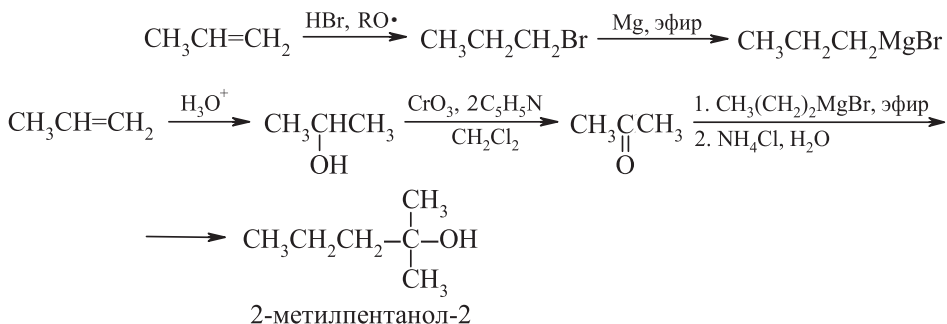


4.117. Получение 4-метилпентанола-2.

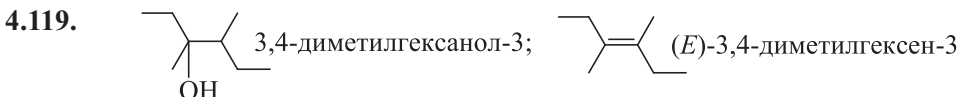
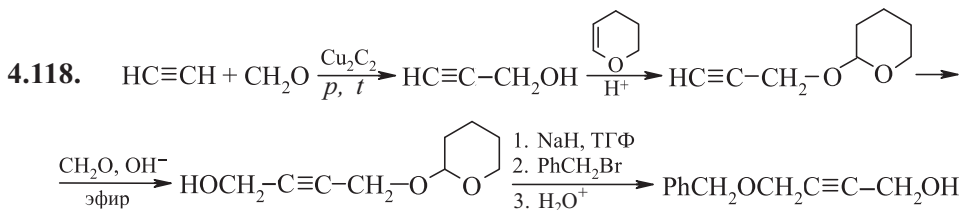
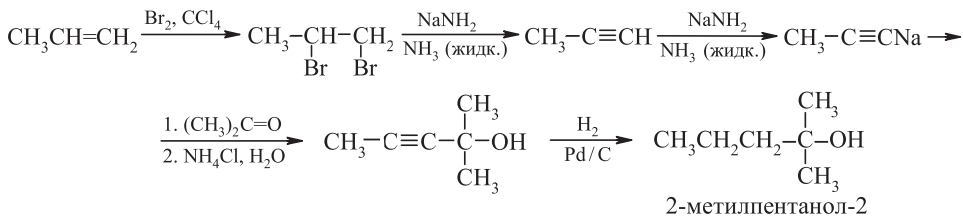


Получение 2-метилпентанола-2.

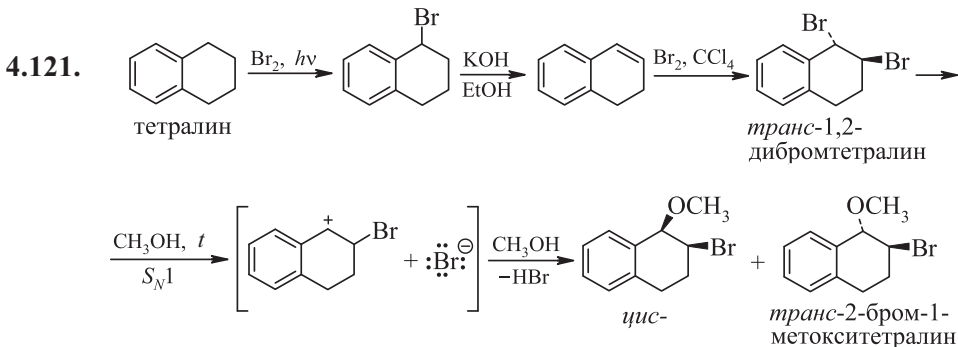
Способ 1



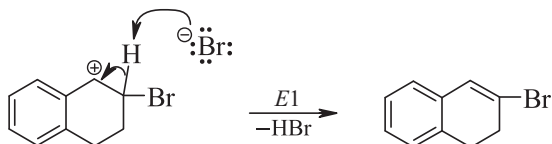
Способ 2



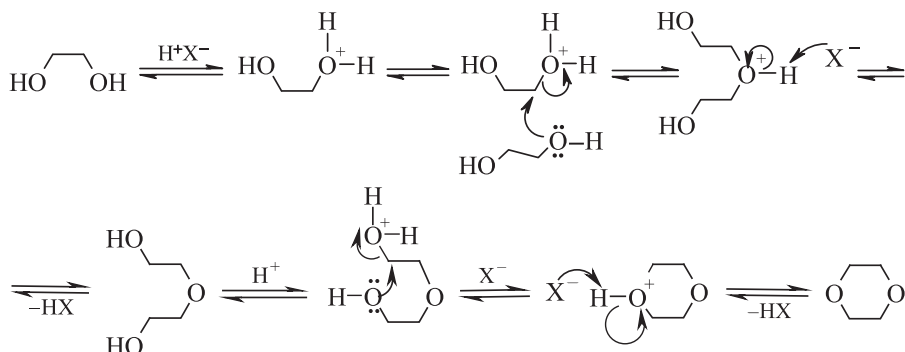
4.120. А – изобутилбромид. Основной продукт реакции А с ацетатом натрия в ДМФА – изобутилацетат (S_N2), побочный – изобутилен ($E2$). Б – *трет*-бутилбромид. В реакции Б с ацетатом натрия в ДМФА практически с количественным выходом образуется изобутилен ($E2$).



На метоксигруппу замещается более «подвижный» бензильный атом брома. Кроме того, образуется некоторое количество 2-бром-3,4-дигидронафталина ($E1$).



4.122. 1,4-Диоксан.

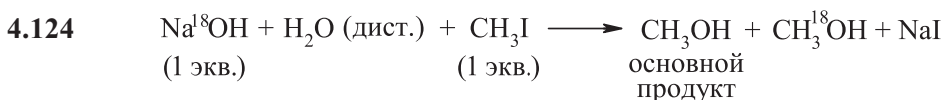


Для того чтобы сдвинуть равновесие вправо, образующийся 1,4-диоксан необходимо отгонять из реакционной смеси.

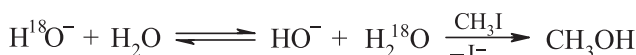
4.123.

Субстрат	HBr	H ₂ SO ₄ , t	PCl ₃ (1 экв.)
	нет реакции		

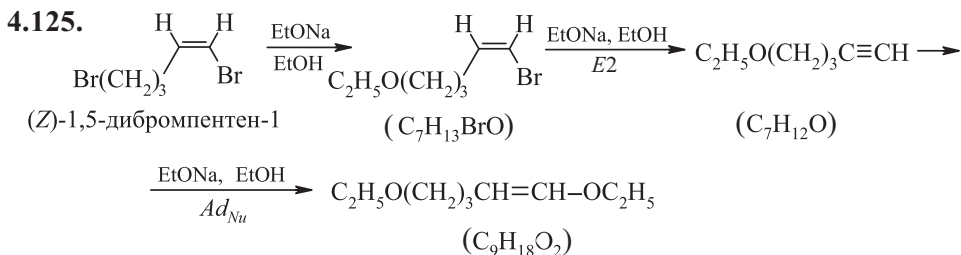
В феноле гидроксильная группа связана с sp^2 -гибридизованным атомом углерода, что делает невыгодными процессы нуклеофильного замещения и элиминирования с ее участием.



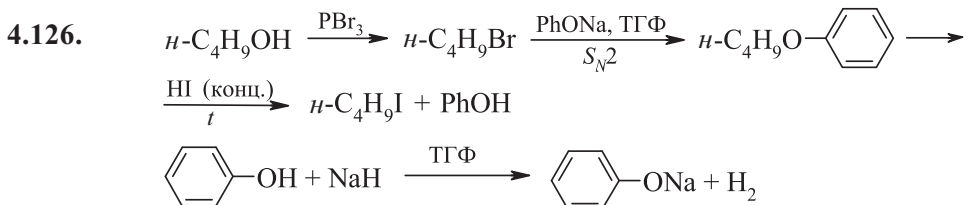
Причина потери метки ^{18}O :



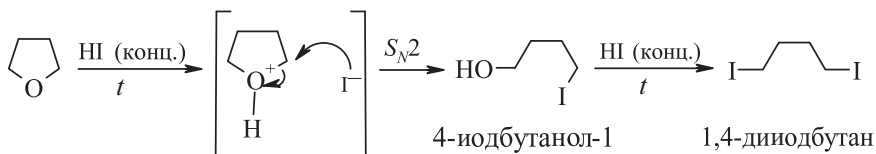
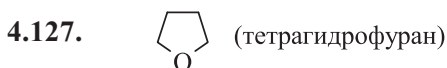
Для получения метанола, меченного по атому кислорода, необходимо использовать не только меченую щелочь, но и меченую воду.



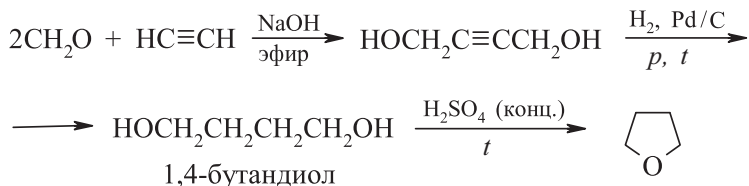
Последняя стадия – нуклеофильное присоединение этилат-аниона по тройной связи.



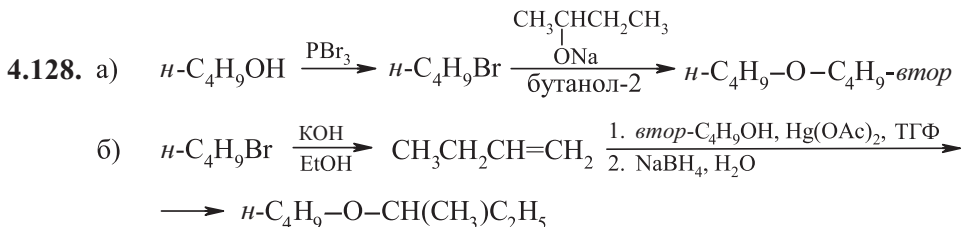
При расщеплении алкилфениловых эфиров иодоводородной кислотой всегда образуется фенол и соответствующий алкилиодид. См. также решение задач 4.116, 4.123, 4.147.



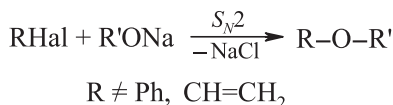
Получение тетрагидрофурана.



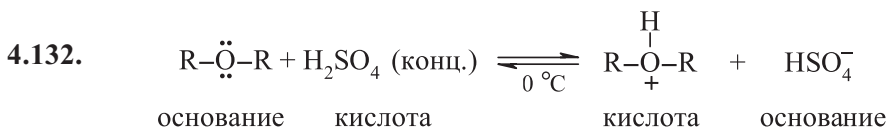
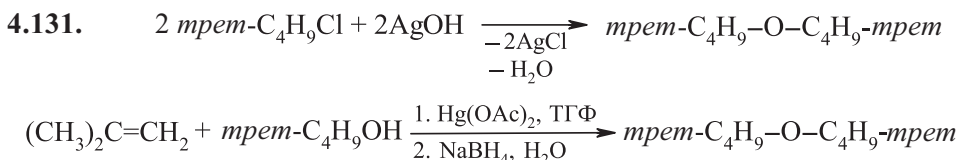
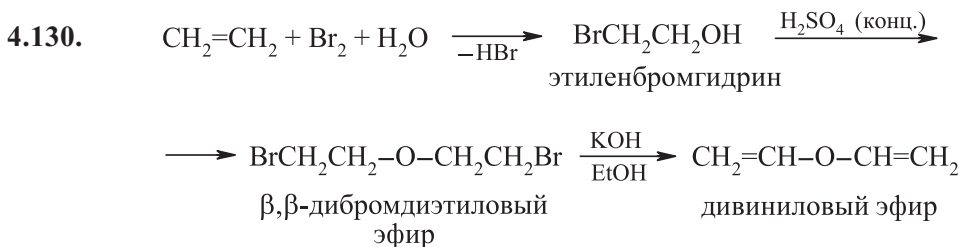
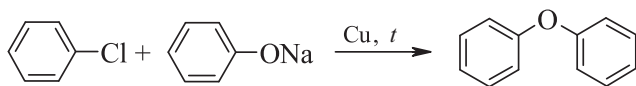
Механизм циклизации бутандиола-1,4 с образованием тетрагидрофурана аналогичен механизму образования 1,4-диоксана из этиленгликоля (см. решение задачи 4.122).



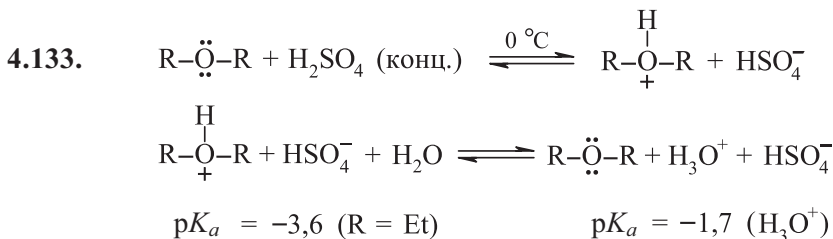
4.129. Синтез Вильямсона – $\text{S}_{\text{N}}2$ -процесс, который не реализуется у sp^2 -гибризованного атома углерода.



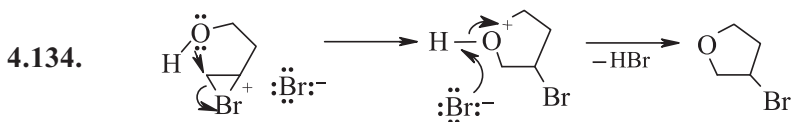
Для получения дифенилового эфира (дифенилоксида) используют реакцию Ульмана.



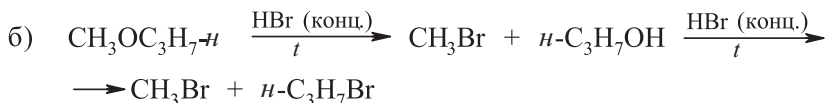
Алканы не являются основаниями и в мягких условиях не реагируют с серной кислотой.



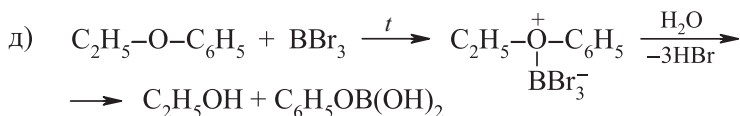
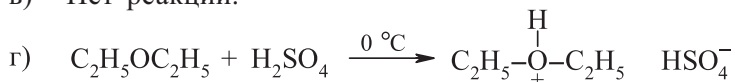
При избытке воды основной протонированной формой будет гидроксониевый катион H_3O^+ , несмотря на то что диалкиловый эфир является более сильным основанием, чем вода. Свободный эфир (верхний слой) можно отделить. См. также решение задач 4.116 и 4.132.



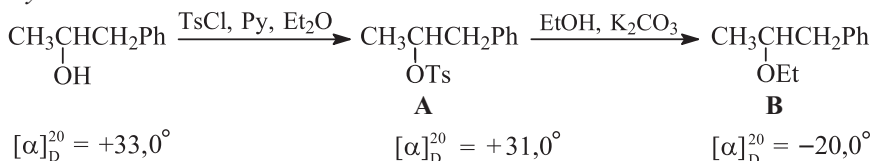
4.135. а) Нет реакции.



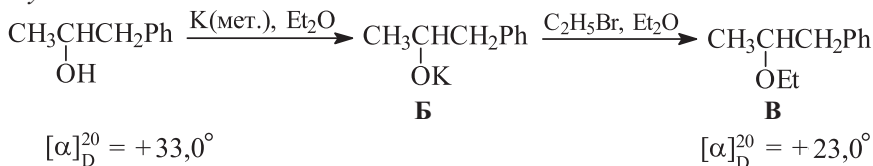
в) Нет реакции.



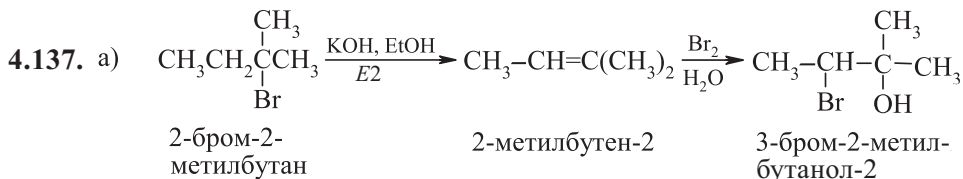
4.136. Путь 1



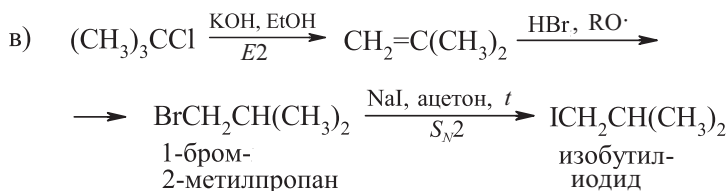
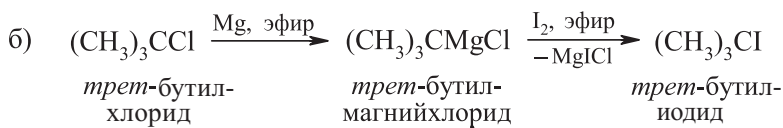
Путь 2



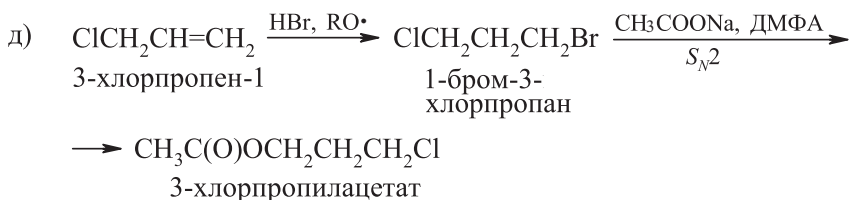
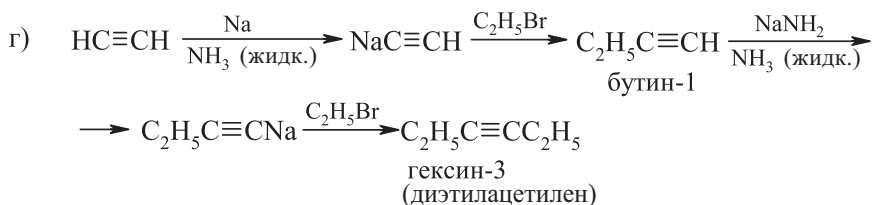
Простой эфир **B**, полученный путем 2, имеет конфигурацию исходного спирта, так как при этом на обеих стадиях синтеза не затрагивается асимметрический атом углерода. В первом случае (путь 1) вторая стадия синтеза осуществляется с обращением конфигурации с частичной потерей оптической активности. По-видимому, реализуется механизм алкохолиза тозилата **A** с участием ионных пар (см. также решение задачи 4.40).



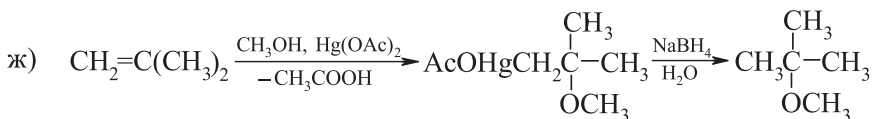
Вторая стадия – сопряженное электрофильное присоединение.



Вторая стадия – присоединение бромоводорода к изобутилену по Харау (в присутствии перекисей протекает против правила Марковникова). Механизм реакции радикальный.

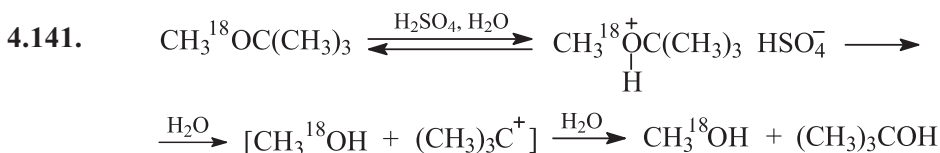


Первая стадия – радикальное присоединение бромоводорода к концевому алкену в присутствии перекисей (присоединение по Харау, против правила Марковникова).



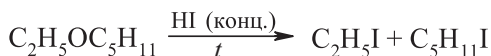
Первая стадия – сопряженное электрофильное присоединение (алкоксимеркурирование). Вторая стадия – демеркурирование продукта электрофильного присоединения – протекает по радикальному механизму через промежуточное образование неустойчивого гидрида ртути.

- 4.140. а) Механизм S_N1 ; (*R, S*)-3-метил-3-метоксигексан.
 б) Механизм S_N2 ; *транс*-2-этилциклопентантиол.
 в) Механизм S_N2 ; (*R*)-2-этоксипентан.

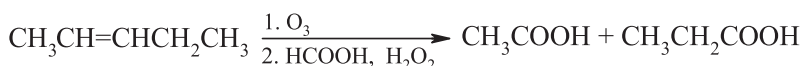


Метка практически полностью оказывается в образовавшемся метаноле.

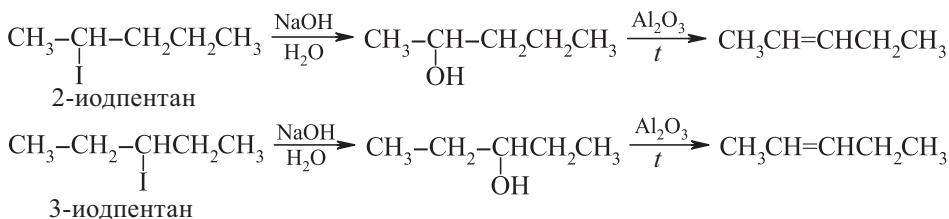
- 4.142. Из анализа приведенных химических свойств неизвестного вещества с брутто-формулой $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}$ следует, что это простой эфир.



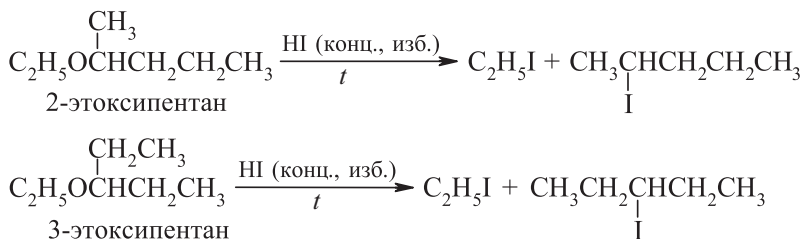
Из данных по озонолizu понятно, что окислению был подвергнут пентен-2.



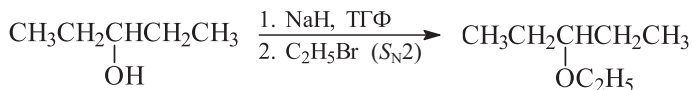
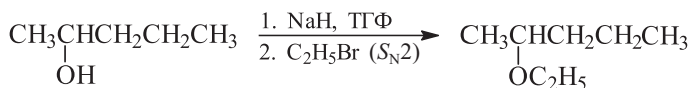
В свою очередь, пентен-2 можно получить при дегидратации двух спиртов с брутто-формулой $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$.



Указанные йодпентаны могут быть получены при расщеплении йодоводородной кислотой соответствующих простых эфиров.

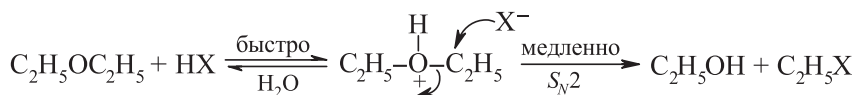


Таким образом, исходное вещество с брутто-формулой $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}$ может быть либо 2-этоксипентаном, либо 3-этоксипентаном.



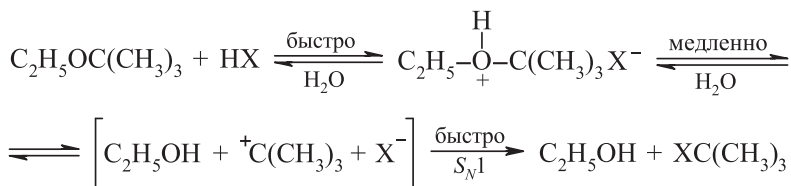
При использовании в качестве исходных субстратов соответствующих вторичных галогенпентанов, а в качестве нуклеофила этилата натрия выход целевых этоксипентанов существенно снижается вследствие протекания конкурентного процесса *E2*-элиминирования.

4.143. Расщепление диэтилового эфира галогеноводородными кислотами осуществляется по бимолекулярному механизму:



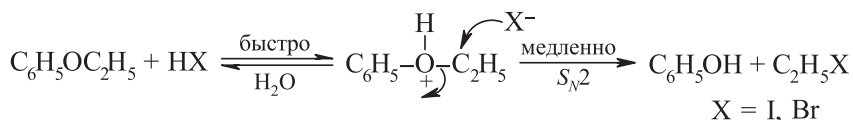
Быстрее всего обе стадии реализуются в случае HI (более сильная кислота; в водной среде I⁻ – более сильный нуклеофил).

Расщепление *трет*-бутилэтилового эфира галогеноводородными кислотами осуществляется по мономолекулярному механизму.

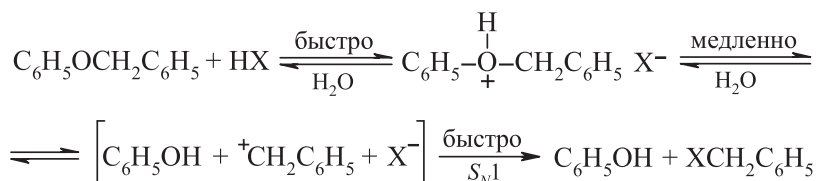


Во втором случае скоростьопределяющая стадия образования *трет*-бутильного катиона – мономолекулярная реакция. Скорость его превращения в соответствующий *трет*-бутилгалогенид практически не зависит от природы галогенид-аниона.

4.144. См. также решение задачи 4.143. Расщепление этилфенилового эфира осуществляется по бимолекулярному механизму. Быстрее всего обе стадии реакции реализуются в случае иодоводородной кислоты (более сильная кислота; в водной среде иодид-анион – более сильный нуклеофил):

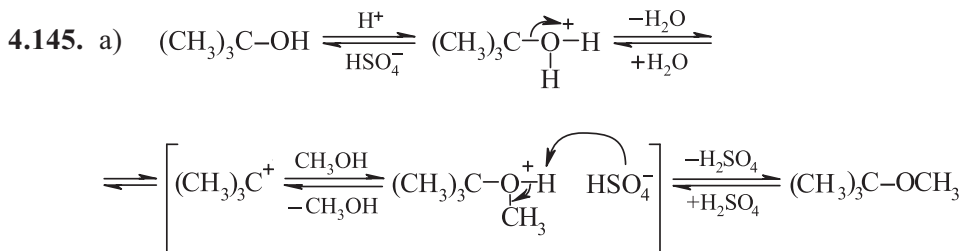


Расщепление бензилфенилового эфира осуществляется по мономолекулярному механизму.

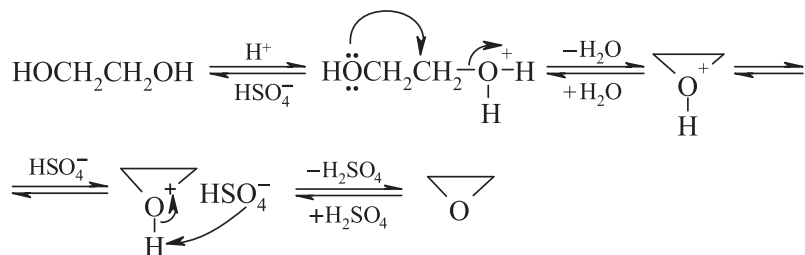


В этом случае скоростьопределяющая стадия – образование бензильного катиона – мономолекулярная; скорость его превращения в соответствующий бензилгалогенид практически не зависит от природы галогенид-иона.

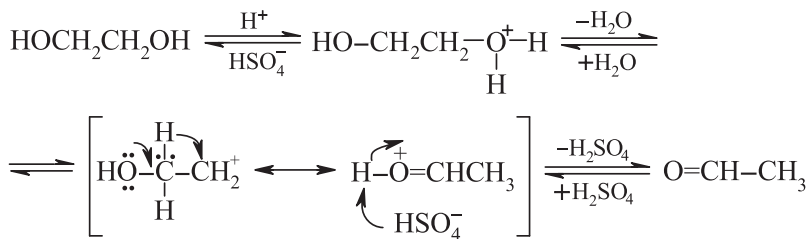
Из приведенных схем кислотного расщепления алкилфениловых эфиров видно, что в этом процессе всегда образуются фенол и соответствующий алкилгалогенид, что связано с трудностями протекания $S_{\text{N}}2$ -замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода и нестабильностью фенильного катиона.

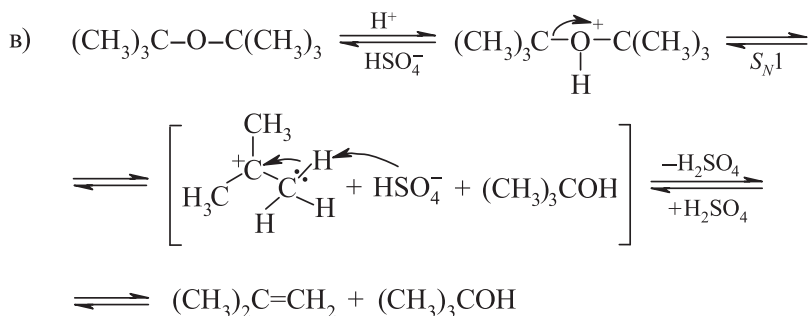


б) Механизм образования этиленоксида:



Механизм образования ацетальдегида:

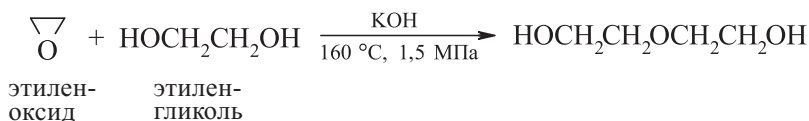




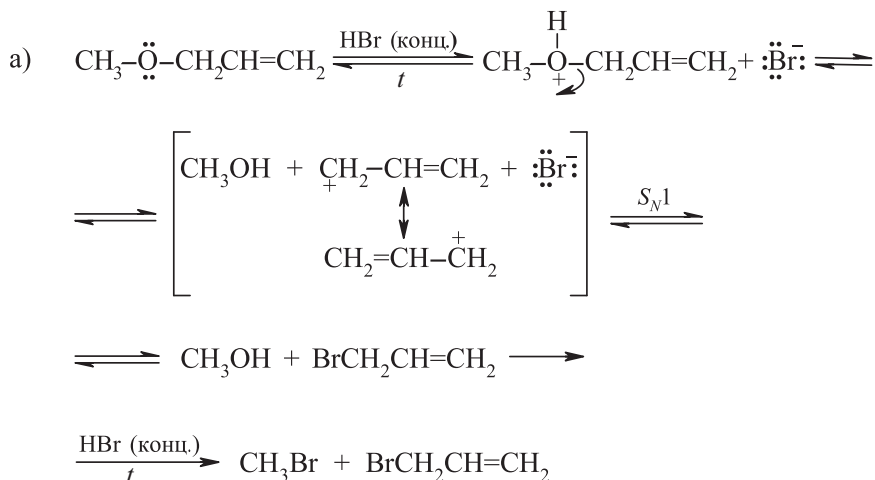
4.146. Соединение с брутто-формулой $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_3$ – $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (диэтиленгликоль).



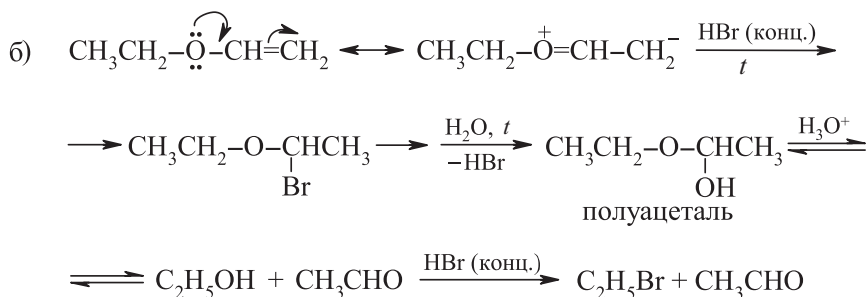
Диэтиленгликоль получают оксиэтилированием этиленгликоля этиленоксидом в присутствии щелочи.



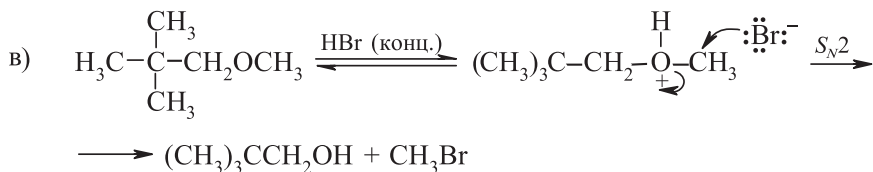
4.147. См. также решение задач 4.143 и 4.144.



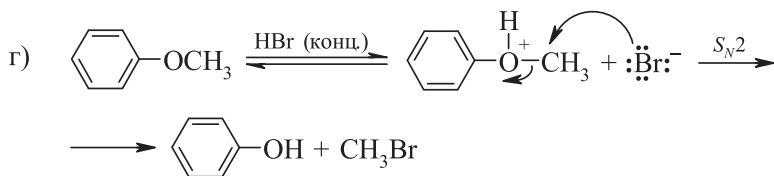
В этом случае реализуется мономолекулярный механизм расщепления простого эфира, включающий промежуточное образование аллильного катиона.



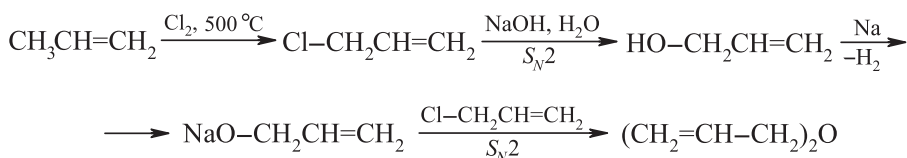
Исходный виниловый эфир содержит сопряженную двойную связь, активированную для электрофильной атаки, поэтому молекула винилового эфира быстро присоединяет молекулу бромоводорода с образованием легко гидролизующегося α -бромдиэтилового эфира. При этом образуется моноэтилацеталь (полуацеталь) ацетальдегида, который в свою очередь в кислой среде легко гидролизуется до этилового спирта и ацетальдегида.



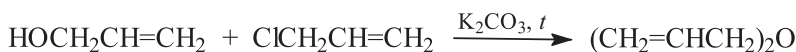
В этом случае реализуется бимолекулярный механизм расщепления простого эфира с $\text{S}_{\text{N}}2$ -атакой бромид-аниона по более пространственно доступному атому углерода метильного радикала промежуточного метилнеопентилгидроксониевого катиона.

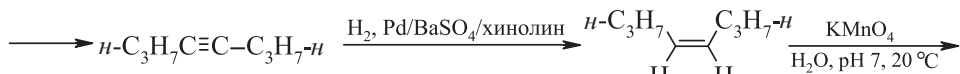
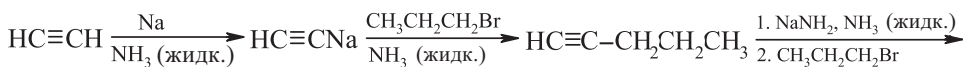


4.148. Способ 1

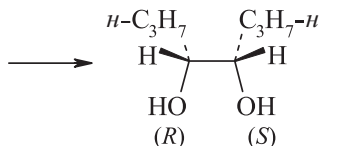


Способ 2





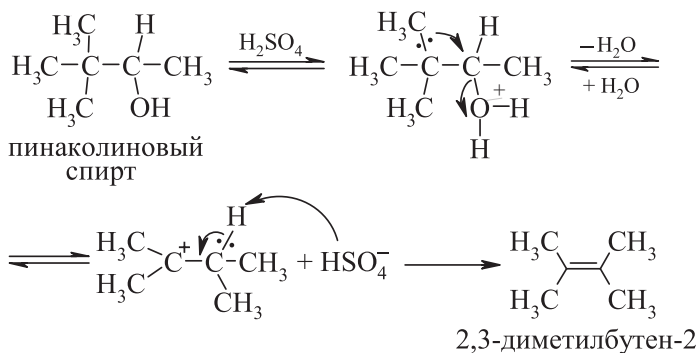
цис-октен-4



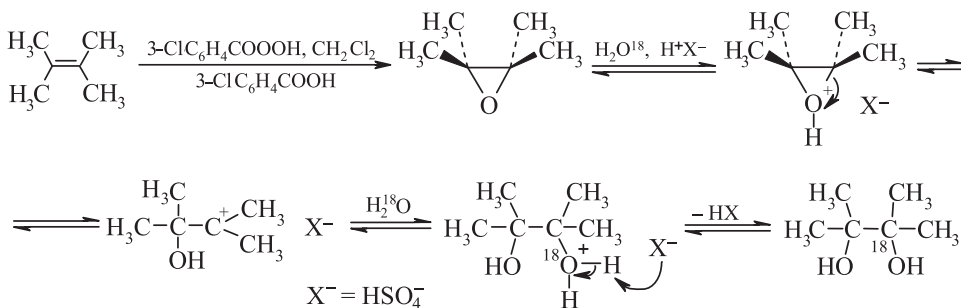
мезо-октандиол-4,5

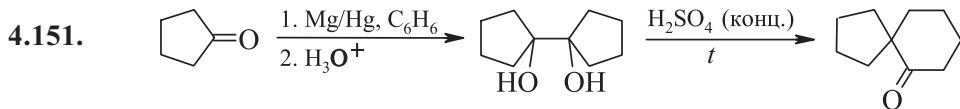
цис-Алкен $\xrightarrow{\text{син-гидроксилирование}}$ *мезо*-форма вицинального диола

4.150. Первая стадия синтеза – превращение пинаколинового спирта в 2,3-диметилбутен-2. Дегидратация пинаколинового спирта сопровождается изомеризацией углеродного скелета (ретропинаколиновой перегруппировкой).

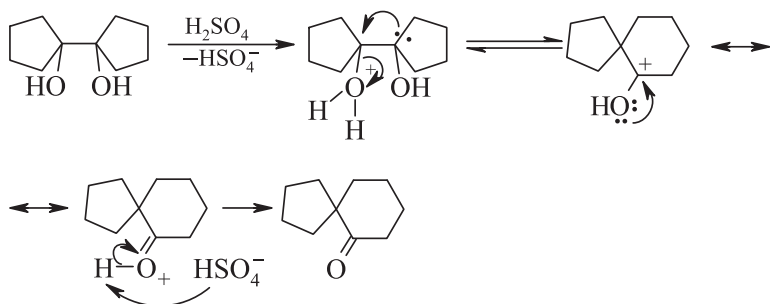


Далее 2,3-диметилбутен-2 эпоксидируют, а эпоксид расщепляют разбавленным раствором серной кислоты в меченой воде.



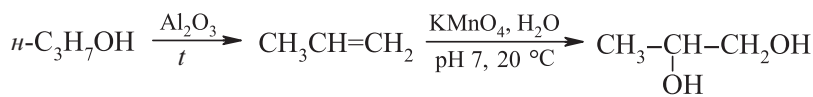


Вторая стадия синтеза – пинакон-пинаколиновая перегруппировка.

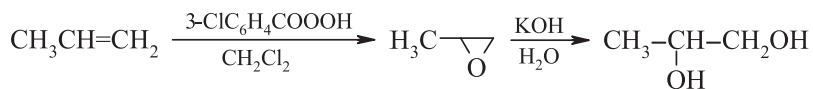


4.152. Получение 1,2-пропандиола.

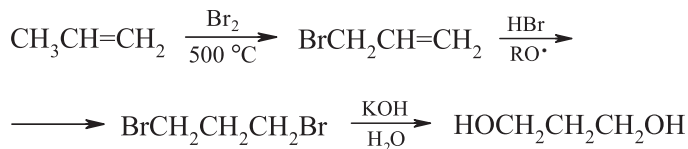
Способ 1



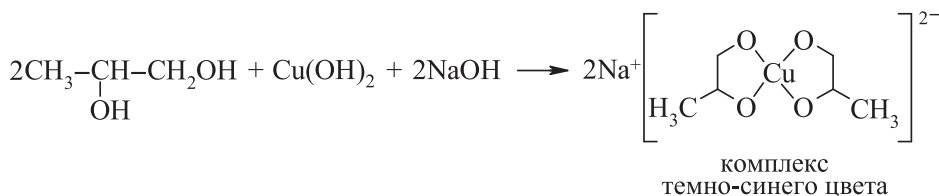
Способ 2



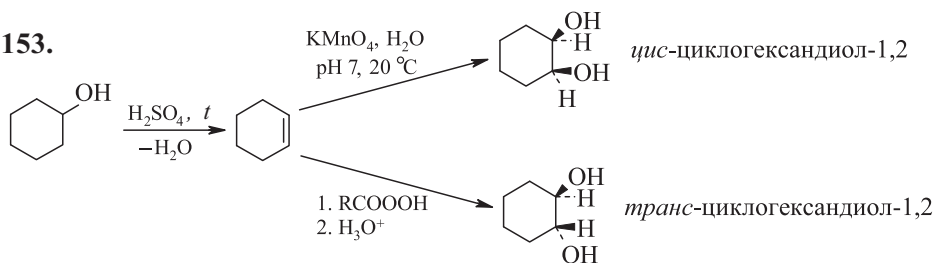
Получение 1,3-пропандиола.



Ди- и полиспирты с соседними гидроксильными группами дают темно-синее окрашивание при взаимодействии с щелочным раствором гидроксида двухвалентной меди.

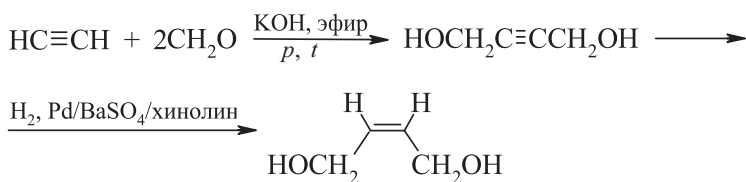


4.153.



цис-Циклогександиол-1,2 дает темно-синее окрашивание с щелочным раствором гидроксида двухвалентной меди (см. решение задачи 4.152).

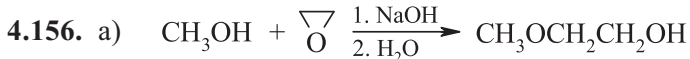
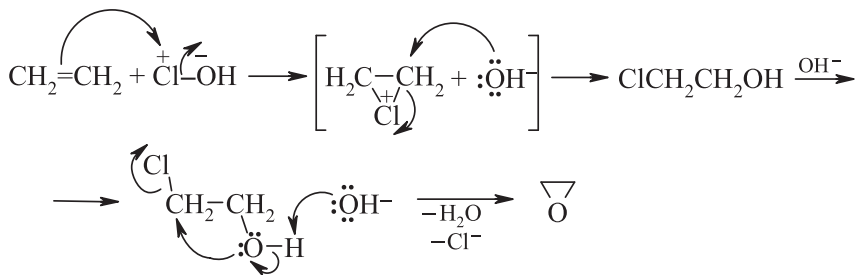
4.154.



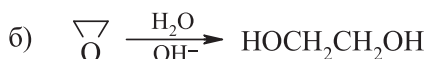
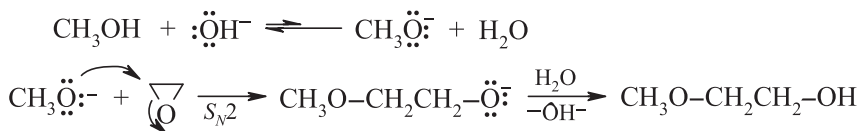
4.155.



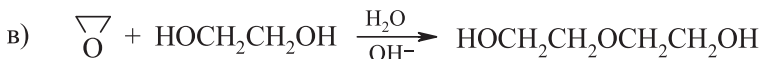
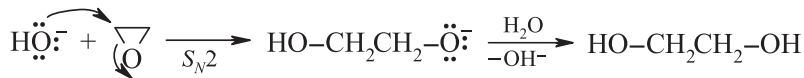
Механизм реакции:



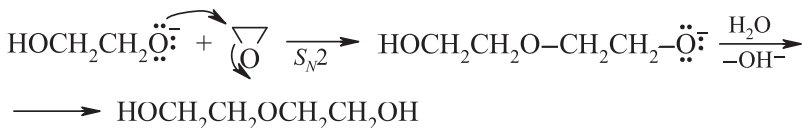
Механизм реакции:



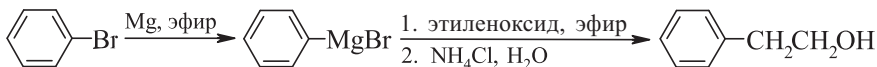
Механизм реакции:



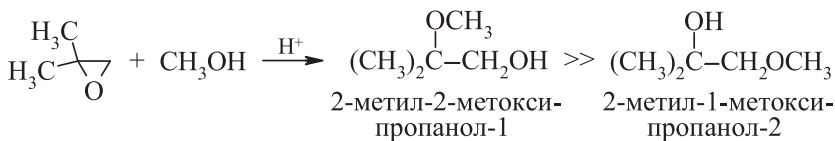
Механизм реакции:



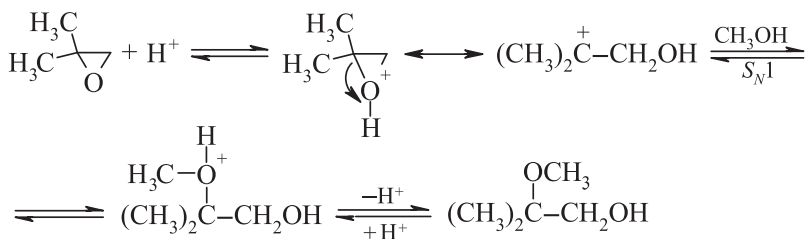
4.157.



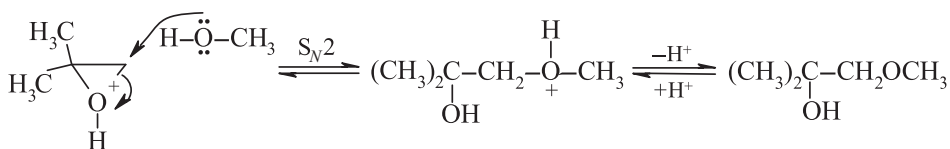
4.158.



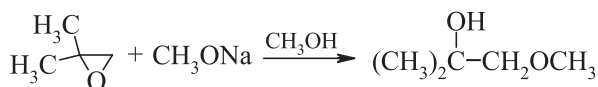
Механизм основной реакции:



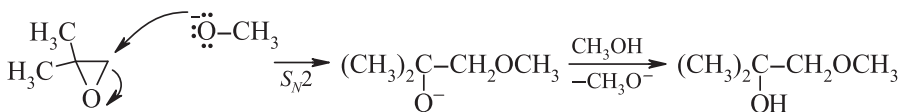
Побочным продуктом реакции является 2-метил-1-метоксипропанол-2, который образуется по S_N2 -механизму раскрытия эпиксидного цикла (метанол – слабый нуклеофил).



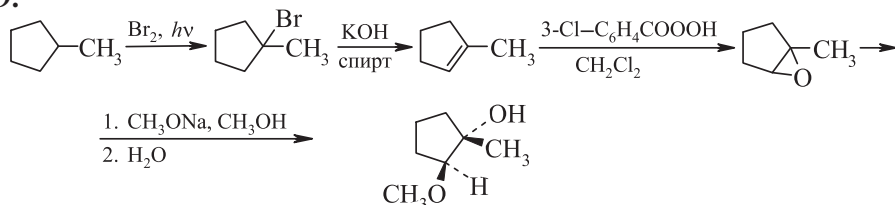
2-Метил-1-метоксипропанол-2 – единственный продукт реакции раскрытия 2,2-диметилоксирана метилатом натрия в метаноле:



Механизм реакции:

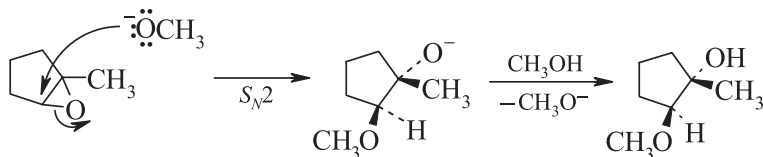


4.159.

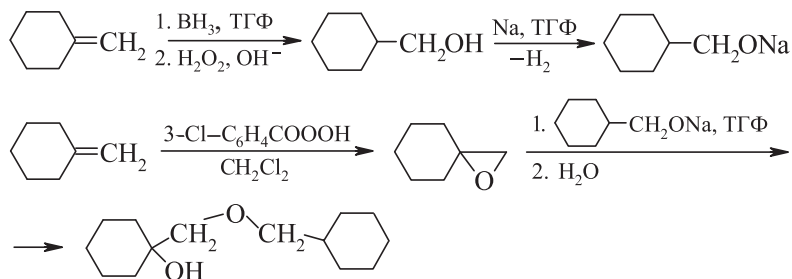


транс-1-метил-2-метоксициклопентанол-1

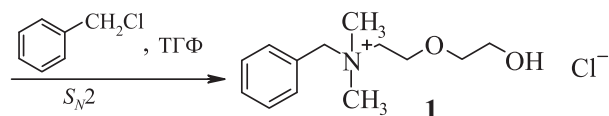
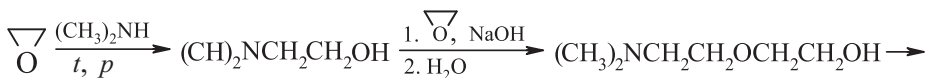
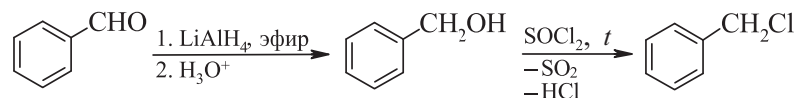
Механизм последней стадии:



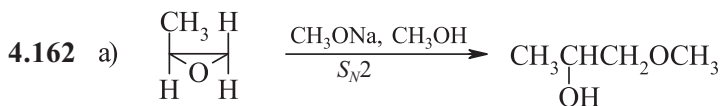
4.160.



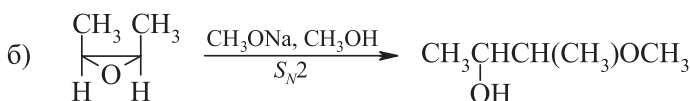
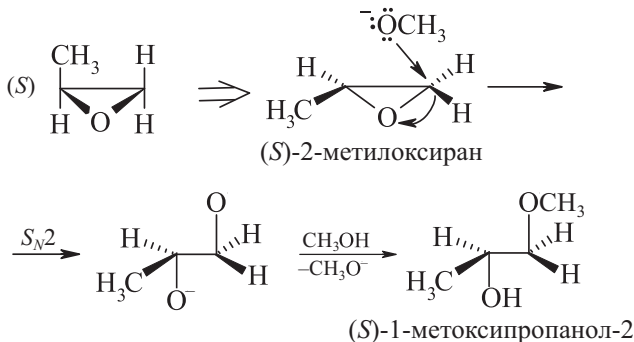
4.161.



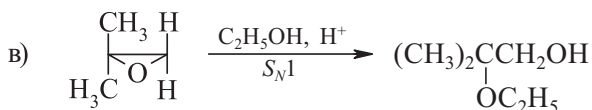
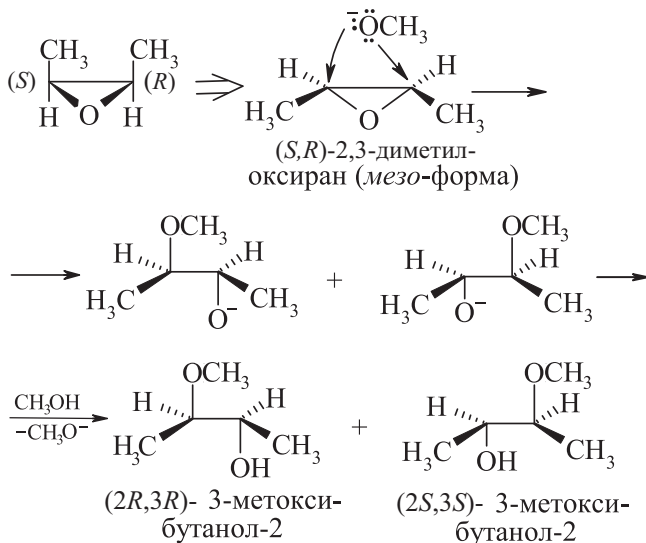
В аминспирте А атом азота является существенно более сильным нуклеофильным центром, чем любой из атомов кислорода.



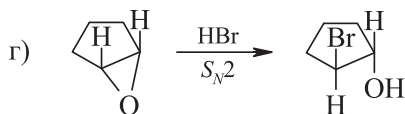
Механизм реакции:



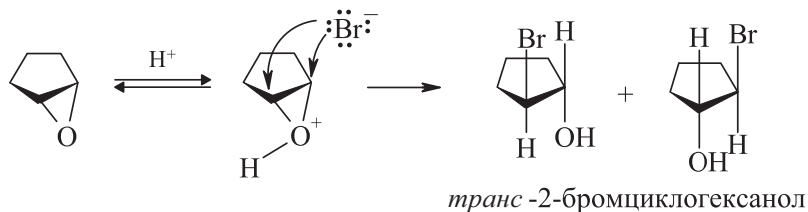
Механизм реакции:



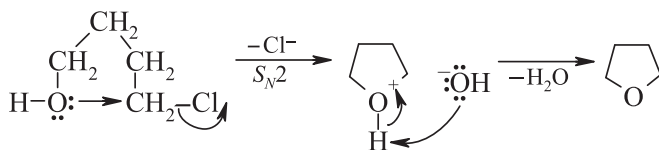
В этом случае исходное соединение и конечный продукт – 2,2-диметилоксиран и 2-метил-2-этоксипропанол-1 – ахиральны. Механизм мономолекулярного алкохолиза оксиранов см. в решении задачи 4.158.



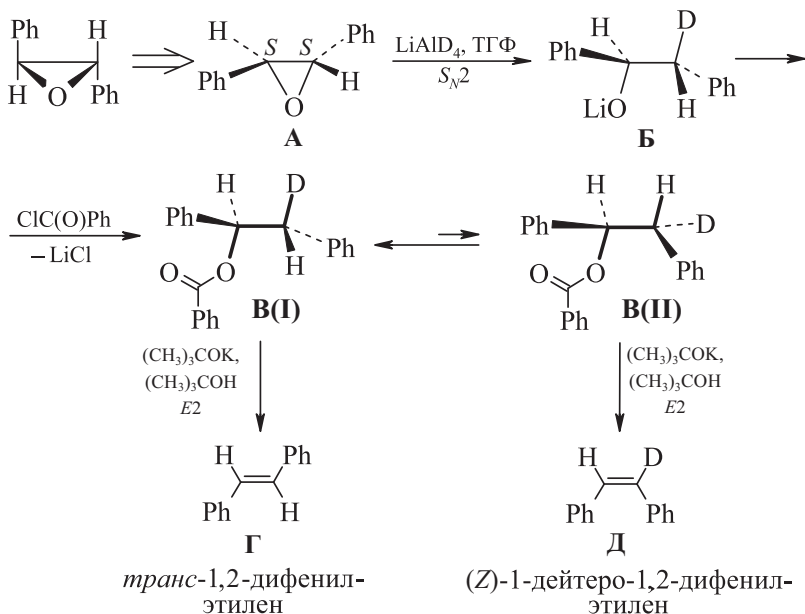
Механизм реакции:



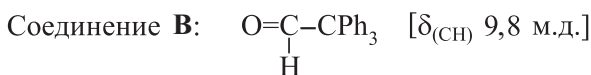
Механизм реакции:



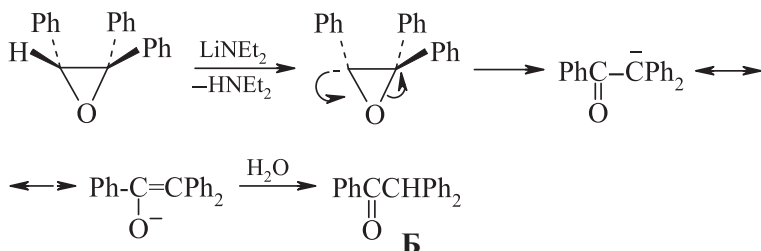
4.163.



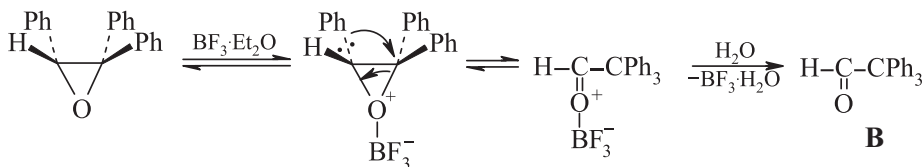
В конечном итоге образуется смесь алкенов Г и Д, причем Г \gg Д, так как в конформации **В(Г)**, предшествующей элиминированию PhC(O)OD, объемные фенильные группы пространственно удалены друг от друга. Аналогичный результат наблюдается при использовании в качестве исходного субстрата (*R,R*)-2,3-дифенилоксирана.



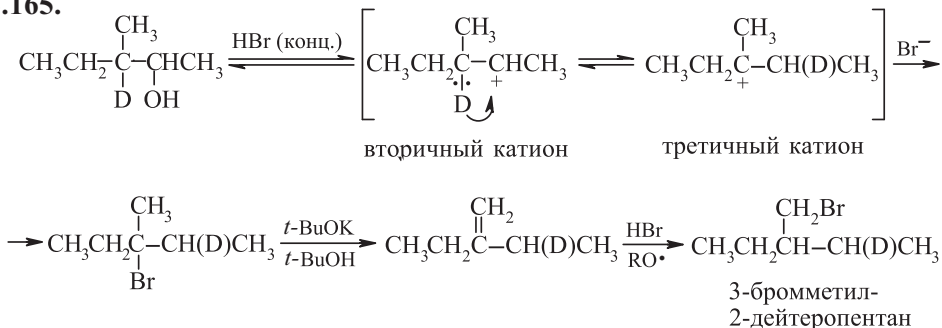
Механизм образования соединения Б:



Механизм образования соединения В:

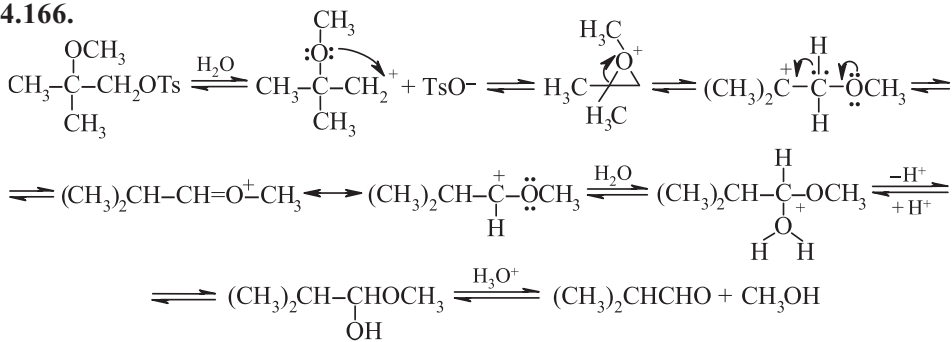


4.165.

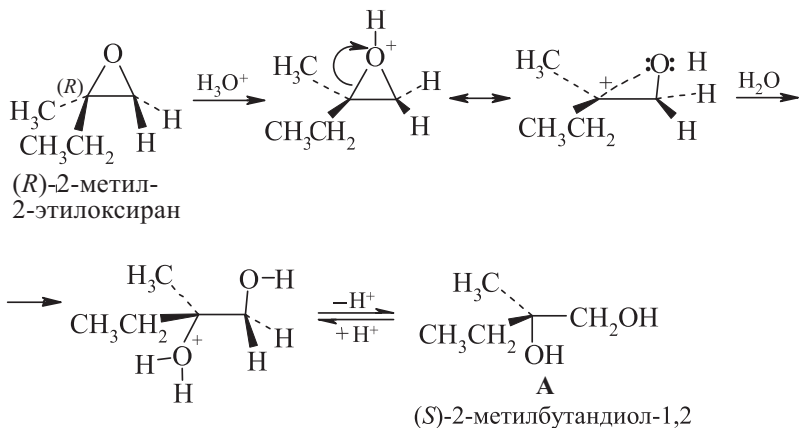


Примечание. На всех стадиях синтеза указаны только основные продукты.

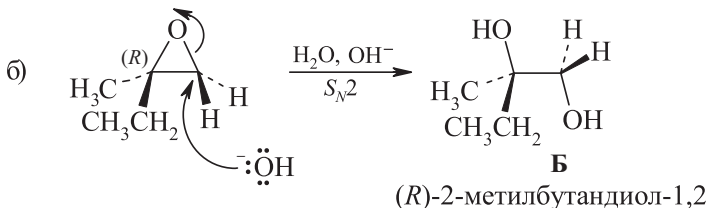
4.166.



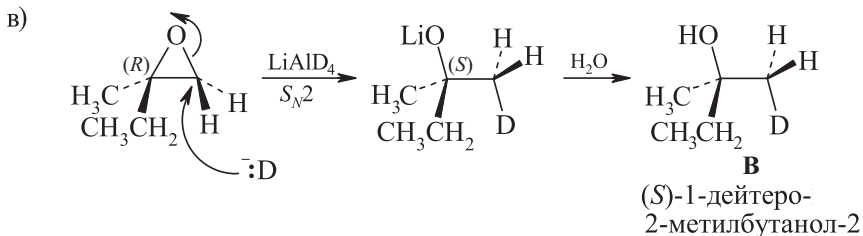
4.167. а)



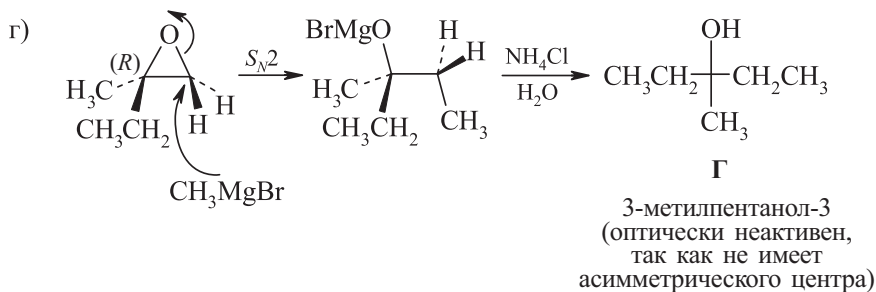
В данном случае кислотнo-катализируемoe расщепление оксиранового цикла осуществляется через катионоподобный интермедиат с инверсией третичного асимметрического центра.



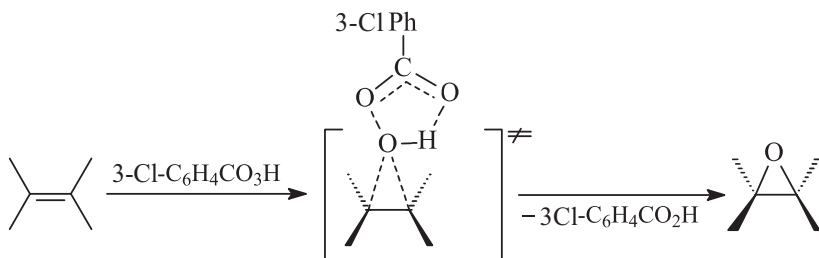
В данном случае асимметрический атом углерода не затрагивается.



При образовании связи С-Д изменяется старшинство заместителей при асимметрическом атоме углерода.

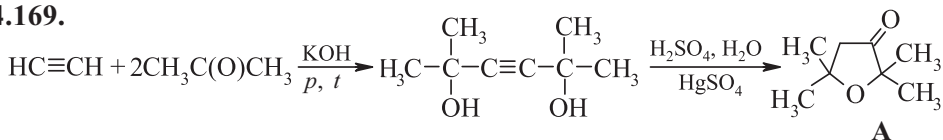


4.168. Реакция электрофильного эпексидирования алкенов перекисными соединениями (перкислотами, перекисью водорода, *трет*-бутилпероксидом) является согласованным процессом, в котором подход эпексидирующего реагента равновероятен с обеих сторон плоскости двойной связи.

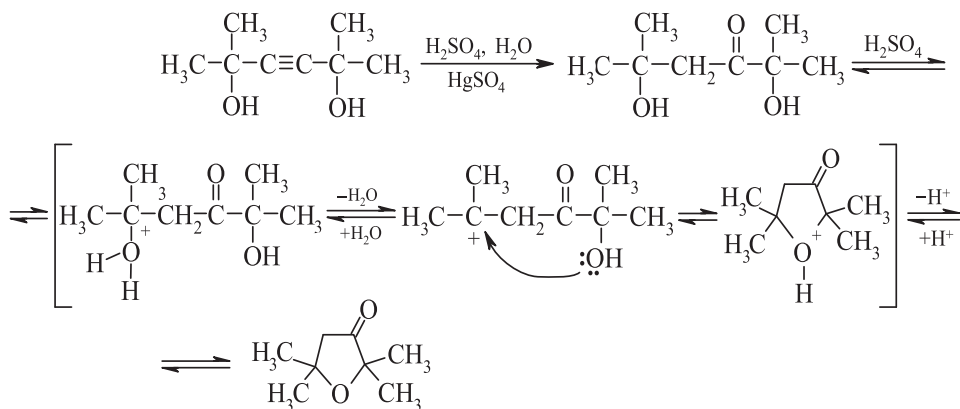


В первых двух случаях стереоселективность реакции predeterminedлена строением исходных реагентов и механизмом реакции эпексидирования. Третий случай – это типичный пример стереоселективного эпексидирования по Шарплессу. В этом случае исходный субстрат, эпексидирующий реагент и хиральный лиганд находятся в координационной сфере атома титана, что обеспечивает строго определенное взаимное расположение пероксидного лиганда и двойной связи субстрата. Более подробно о механизме эпексидирования по Шарплессу см. [Дж. Дж. Ли. Именные реакции. Механизмы органических реакций. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006, с. 397.]

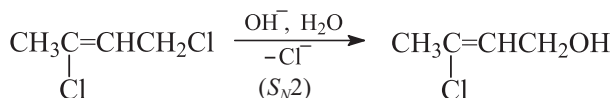
4.169.



Вторая стадия синтеза включает две последовательные реакции: реакцию Кучерова и внутримолекулярную циклизацию образующегося дигидроксикетона:



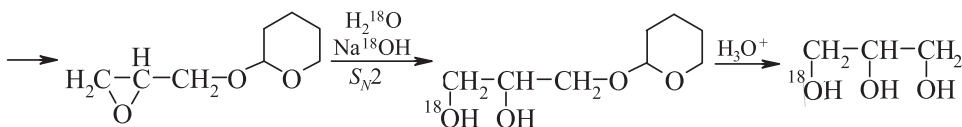
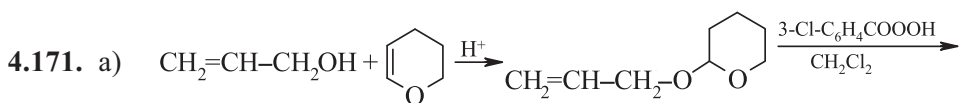
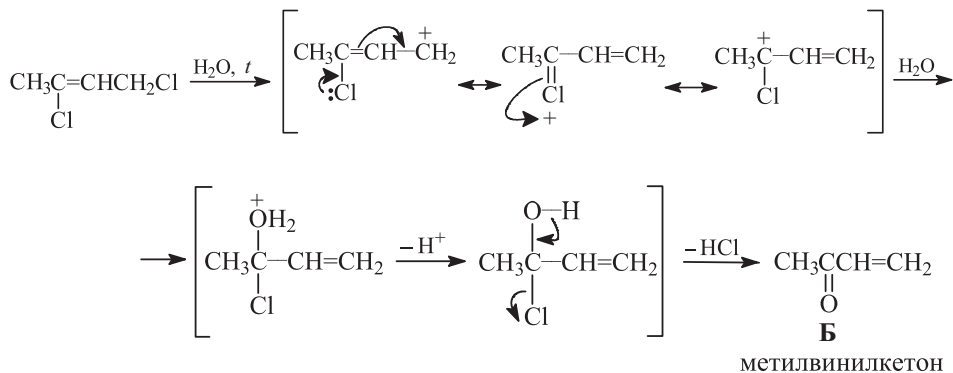
4.170. а) В щелочной среде реализуется S_N2 -замещение аллильного атома хлора без перегруппировки.

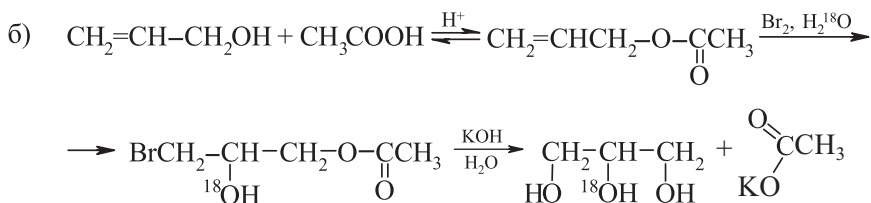
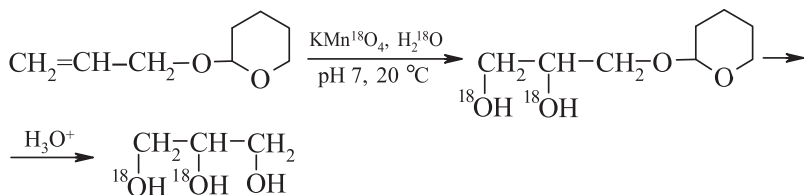
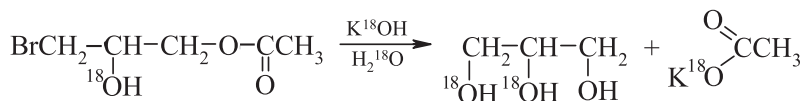


1,3-дихлорбутен-2

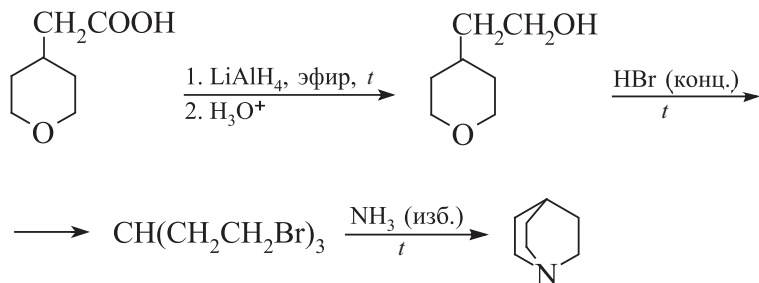
3-хлорбутен-2-ол-1

б) В кислой среде гидролиз исходного дихлорида сопровождается аллильной перегруппировкой.



в) *Способ 1**Способ 2*

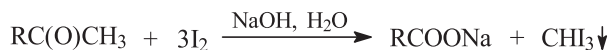
4.172.



Глава 5

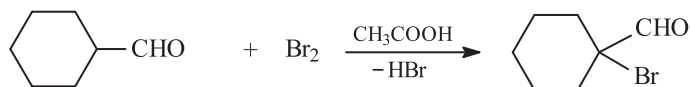
Карбонильные соединения

- 5.1. а) Иодоформная реакция для карбонильных соединений ($R = H$, алкил, арил), содержащих фрагмент $C(O)CH_3$, протекает по следующей схеме:



Образование желтого осадка иодоформа наблюдается в реакции с метилбензилкетонем.

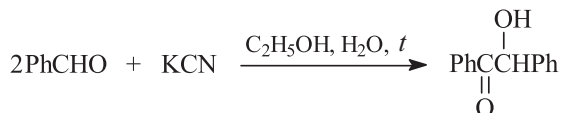
- б) Бромирование в присутствии уксусной кислоты позволяет определить альдегид, содержащий α -водородный атом при карбонильной группе. Визуально можно наблюдать обесцвечивание раствора брома в реакции с циклогексанкарбальдегидом.



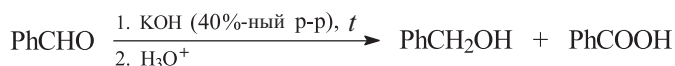
неенолизуемый альдегид

- 5.2. Для бензальдегида характерны:

- а) бензоиновая конденсация

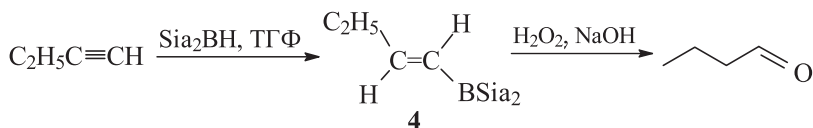
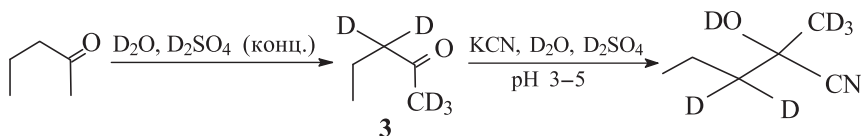
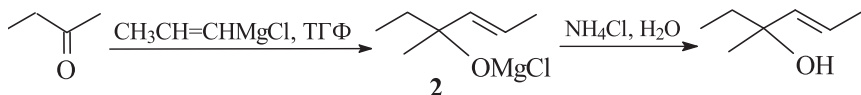
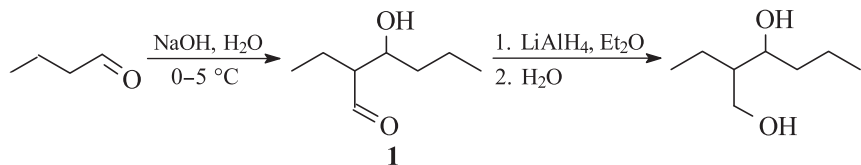


- б) реакция Канниццаро

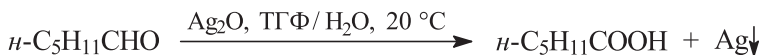


В случае циклогексанкарбальдегида в α -положении присутствует подвижный атом водорода, поэтому реакции а и б в указанных условиях для него невозможны.

5.3.

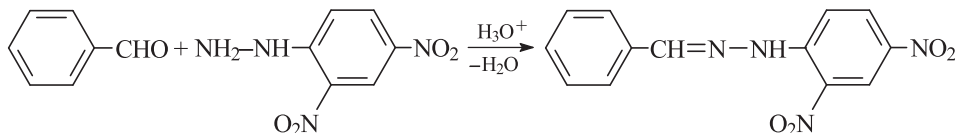


5.4. а) Реакцией «серебряного зеркала» можно определить гексаналь.



На практике обычно используют водно-спиртово-аммиачный раствор оксида серебра (реагент Толленса).

б) Бензальдегид реагирует с 2,4-динитрофенилгидразином в кислой среде с образованием оранжево-красного гидразона.



в) Можно использовать 3%-ный водный раствор перманганата калия. Быстрое обесцвечивание раствора и образование осадка MnO_2 наблюдается в реакции с 2-циклопентен-1-оном.

Взаимодействие с бромом (вода, CCl_4) в обоих случаях протекает достаточно медленно и не может быть использовано в качестве простой тест-реакции.

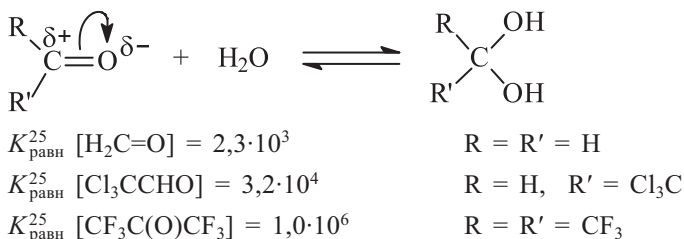
5.5. Для γ - и δ -гидроксиальдегидов наблюдается внутримолекулярная циклизация, которая приводит к термодинамически устойчивым пяти- и шестичленным циклам. 5-Гидроксипентаналь

(δ -гидроксивалериановый альдегид) при обычных условиях существует практически целиком в циклической полуацетальной форме. Образование циклических полуацеталей имеет важное значение в химии углеводов.

- 5.6. Приведенное в условии данной задачи соединение является полуацеталем, который можно получить из ацетона и этиленгликоля в щелочной среде.
- 5.7. Ацетали устойчивы к действию водных растворов щелочей, но быстро гидролизуются в кислой среде (кислотный катализ).



- 5.8. Способность карбонильных соединений присоединять воду с образованием гидратных форм $\text{RR}'\text{C}(\text{OH})_2$ зависит от характера заместителей R и R' и контролируется электронными и стерическими факторами. В случае циклопропанона при образовании *гем*-диола происходит снижение напряженности циклопропановой системы, что делает гидратную форму энергетически выгодной. Гидратация карбонильных соединений – это реакция нуклеофильного присоединения к карбонильной группе, которая катализируется как кислотами, так и основаниями. В общем случае легкость присоединения воды по карбонильной группе определяется величиной положительного заряда на карбонильном атоме углерода. Группы, проявляющие –I-эффекты, повышают реакционную способность карбонильных соединений и благоприятствуют образованию *гем*-гидратов.



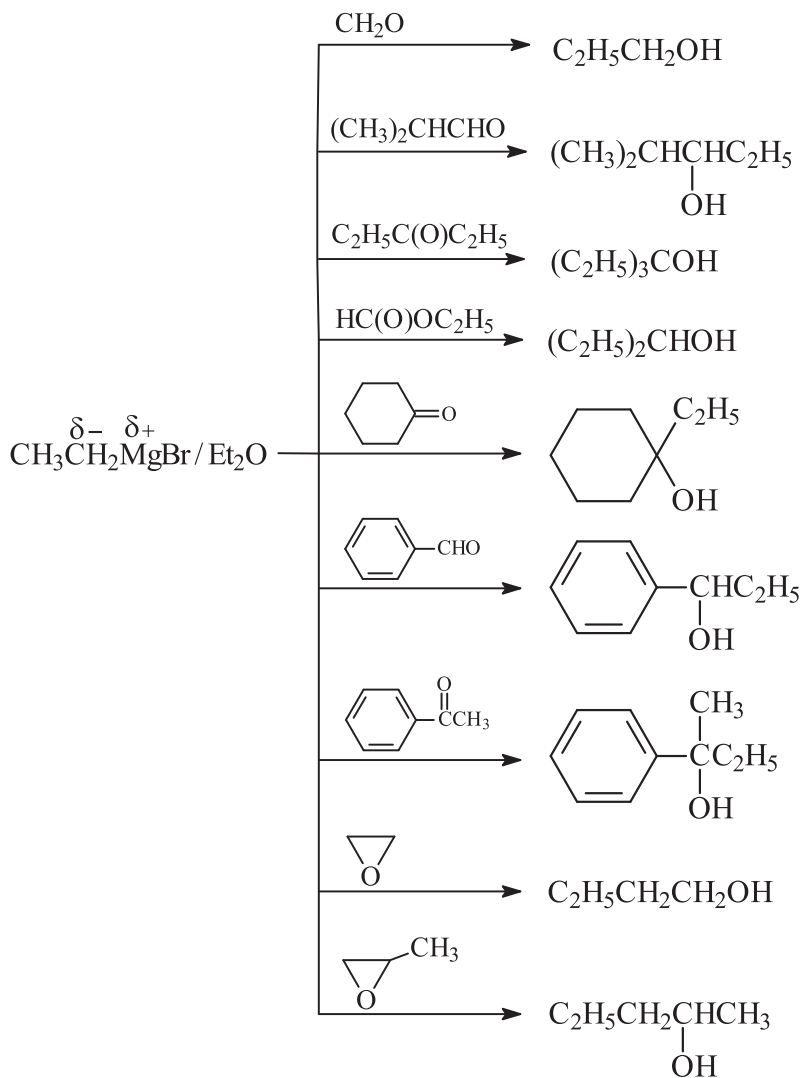
В таблице приведено процентное содержание гидратных форм в водном растворе карбонильных соединений разнообразного строения.

Содержание гидратов карбонильных соединений (H_2O , pH 7, 20 °C)

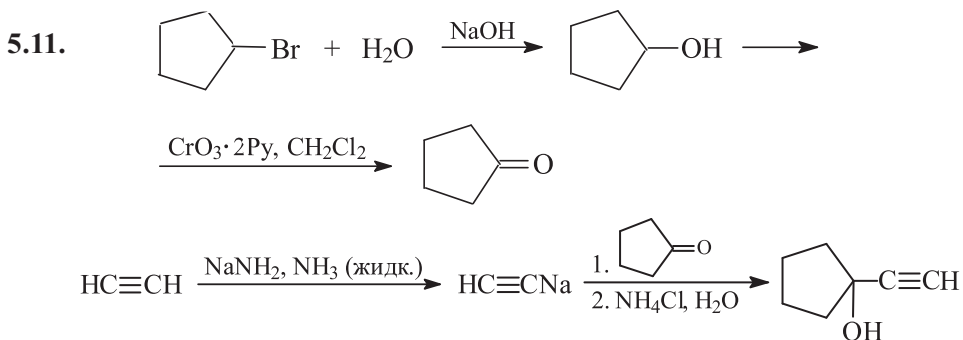
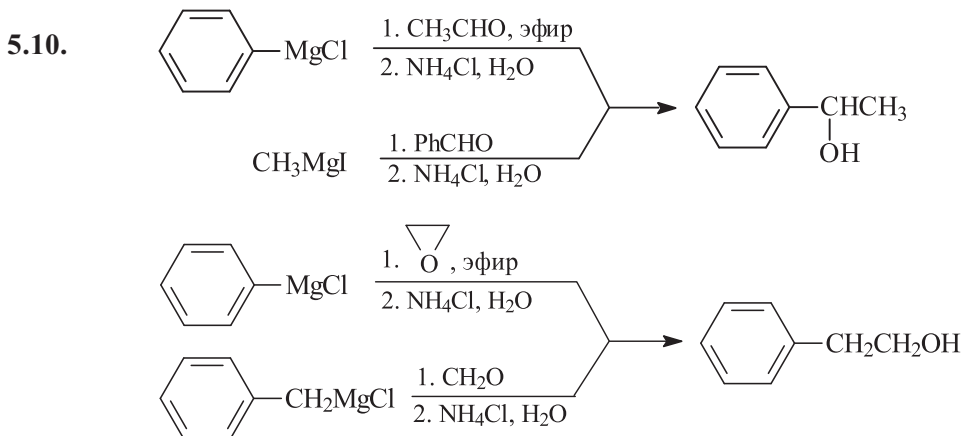
Карбонильное соединение	Содержание гидрата, %	Карбонильное соединение	Содержание гидрата, %
CH_2O	100	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	<1
CH_3CHO	58	ClCH_2CHO	97
$(\text{CH}_3)_2\text{CO}$	0,2	CCl_3CHO	100
Циклопропанон	100	$(\text{CF}_3)_2\text{CO}$	100

Трихлоруксусный альдегид (хлораль) и гексафторацетон образуют настолько стабильные гидратные формы (*гем*-диолы), что регенерированы в свободном состоянии они могут быть только при обработке серной кислотой.

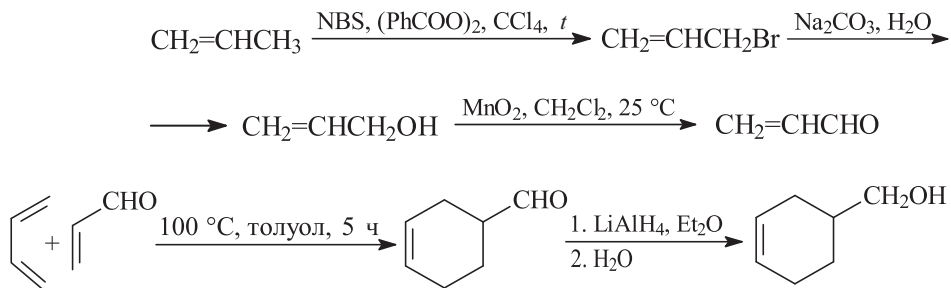
5.9. Во всех указанных случаях этилмагнийбромид играет роль нуклеофильного реагента.



Во всех приведенных случаях первоначально образующиеся магниевые алкоголяты гидролизуют в кислой среде. В случае синтеза третичных спиртов разложение реакционной массы проводят с помощью $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$.

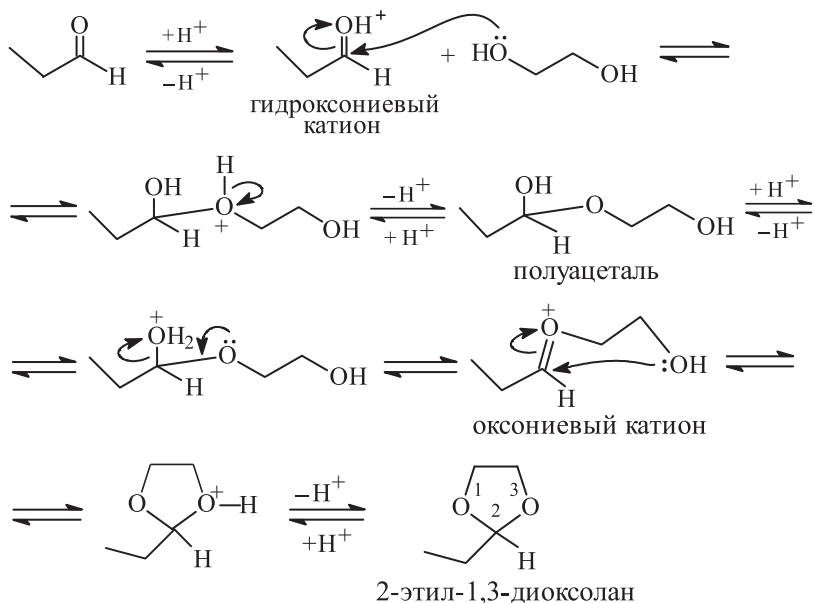


5.12. Для создания непредельного шестичленного цикла в данном случае следует использовать реакцию Дильса–Альдера (диен – бутадиен-1,3, диенофил – акролеин) с последующим восстановлением аддукта литийалюмогидридом.

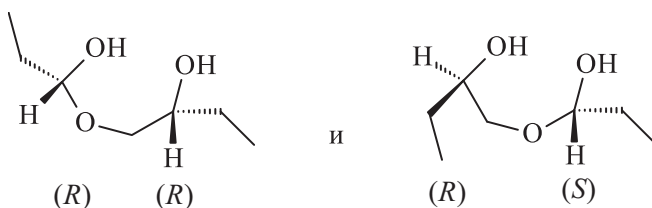


5.13. Для того чтобы правильно ответить на вопрос, касающийся стереохимического результата указанной в условии задачи реакции, необходимо детально рассмотреть ее механизм. Возьмем более простой пример – образование циклического ацетала 2-этил-1,3-диоксолана

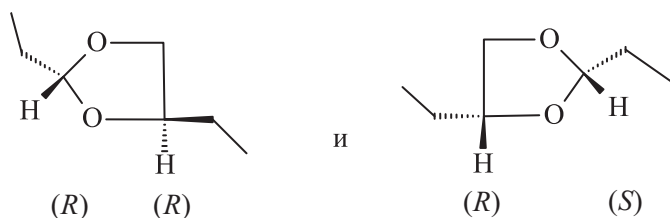
в реакции пропаналь с этиленгликолем, катализируемой протонной кислотой.

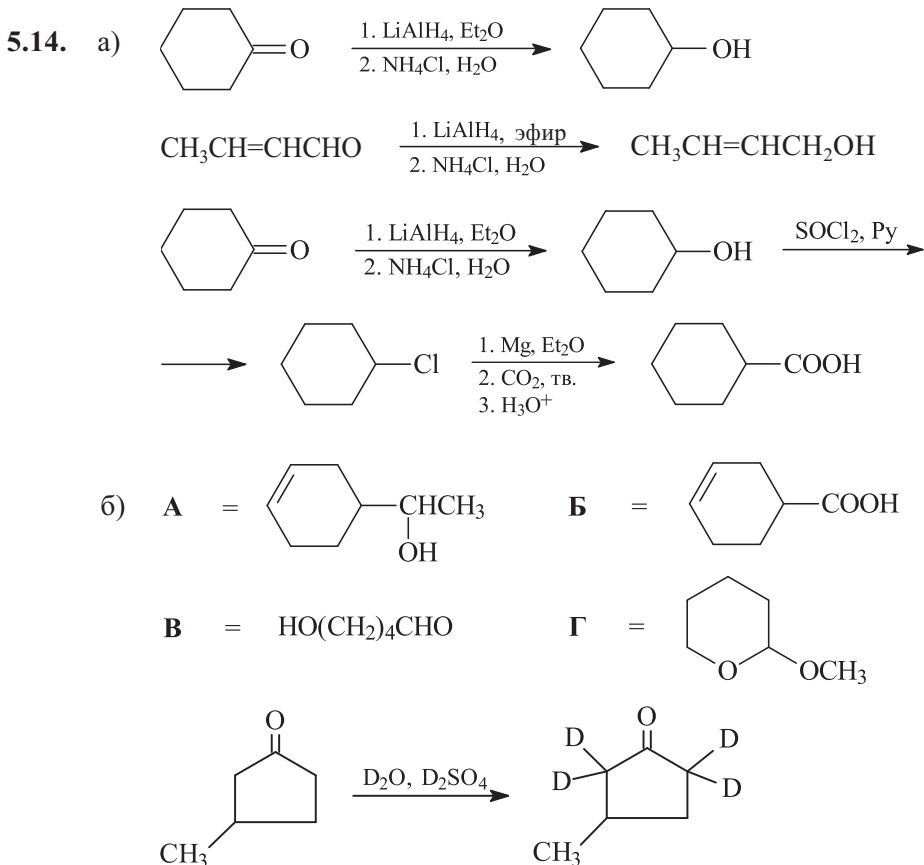


Из представленного механизма видно, что обе стадии реакции – образование полуацетала и циклического ацетала – протекают с участием плоских оксониевых катионов. В случае (*R*)-бутандиола-1,2 сначала должны образоваться два диастереомерных полуацетала (первичная гидроксильная группа реагирует быстрее).



Далее через плоский оксониевый катион они должны превратиться в диастереомерные циклические ацетали.

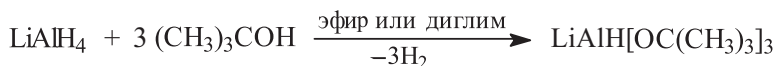




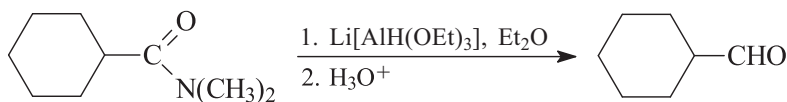
Для превращения 3-метилциклопентанона-1 в 2,2,5,5-тетрадейтеро-3-метилциклопентанон его необходимо длительное время выдерживать без нагревания в системе $\text{D}_2\text{O}/\text{D}_2\text{SO}_4$ (кат.).

5.15. Для селективного окисления первичных и вторичных алиловых и бензиловых спиртов до соответствующих альдегидов и кетонов используют диоксид марганца (CH_2Cl_2 , 20 °С). Наилучшие выходы продуктов окисления достигаются при использовании диоксида марганца, получаемого при окислении сульфата марганца перманганатом калия в слабощелочной среде. При этом окисляемый субстрат может содержать одну или несколько изолированных или сопряженных кратных связей, что с успехом используется в синтезе природных соединений.

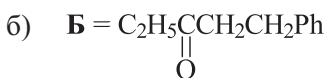
5.16. Для селективного восстановления хлорангидридов карбоновых кислот разнообразного строения до альдегидов часто используют три-*трет*-бутоксид алюминия лития (диглим, -78 °С), который получают по следующей схеме.



- 5.17. Для получения хороших выходов альдегидов эфирный раствор комплексного гидрида прибавляют к избытку соответствующего N,N-диметиламида карбоновой кислоты.

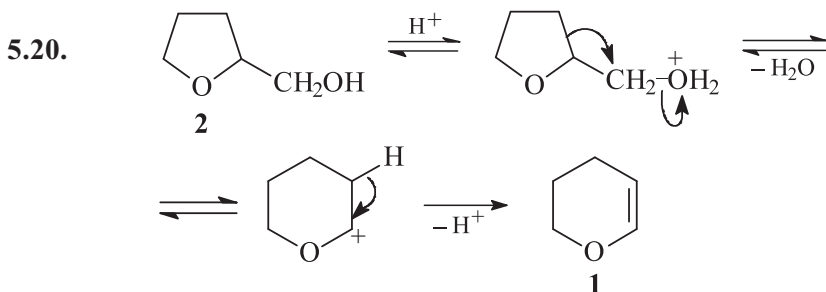
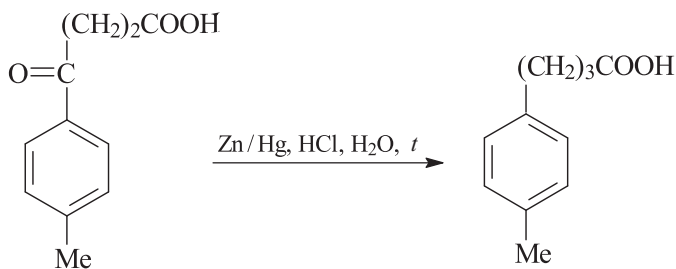


- 5.18. а) $n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{Br} \xrightarrow{\text{HCOOMgBr, ТГФ}} n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{CH}(\text{OMgBr})_2 \xrightarrow{2 \text{ M HCl}} n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{CHO}$
 А



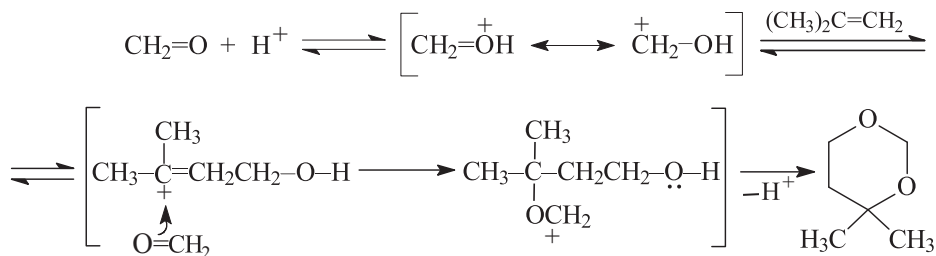
При проведении реакций магнийорганических соединений с хлорангидридами карбоновых кислот при более высоких температурах (выше -78°C) преимущественно образуются третичные спирты. Для увеличения выхода кетонов магнийорганические соединения переводят в менее реакционноспособные цинк- или кадмийорганические соединения. В синтетической практике для синтеза кетонов из хлорангидридов часто используют литийдиалкилкупраты.

- 5.19. Данная схема демонстрирует способ восстановления карбонильных соединений по Клемменсену.

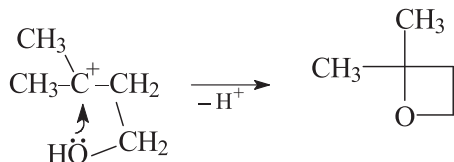


5.21. **A** – CH_2O , $\text{CuC}\equiv\text{CCu}$ (кат.); **B** – H_2 , P-2-Ni (кат.); **B** – $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$, H^+ .

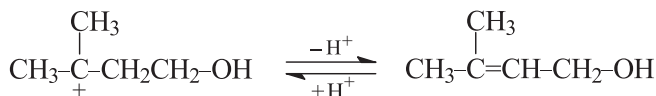
5.22. Высокая полярность карбонильной группы определяет направление реакции (молекула формальдегида – более сильное основание, чем молекула изобутилена). При соотношении формальдегида и изобутилена 2:1 образуется шестичленный циклический ацеталь – 4,4-диметил-1,3-диоксан (реакция Принса).



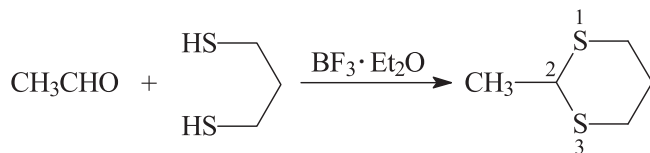
При соотношении реагентов 1:1 в отсутствие воды образуется циклический четырехчленный простой эфир 2,2-диметилтетрагидрофуран.



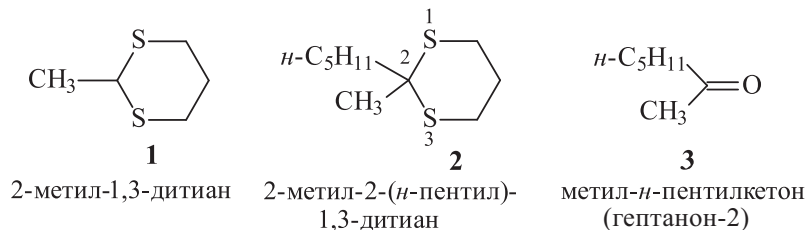
В присутствии воды при соотношении реагентов 1:1 образуются 3-метилбутандиол-1,3 (основной продукт) и 3-метилбутен-2-ол-1.



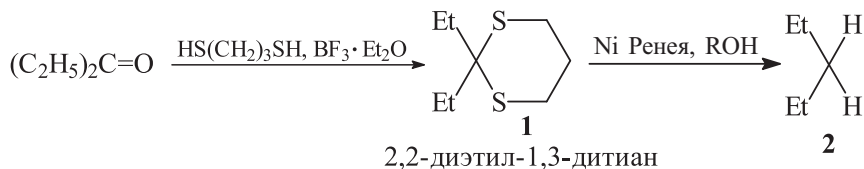
5.23. Механизм образования 2-замещенных 1,3-дитианов аналогичен механизму образования циклических ацеталей.



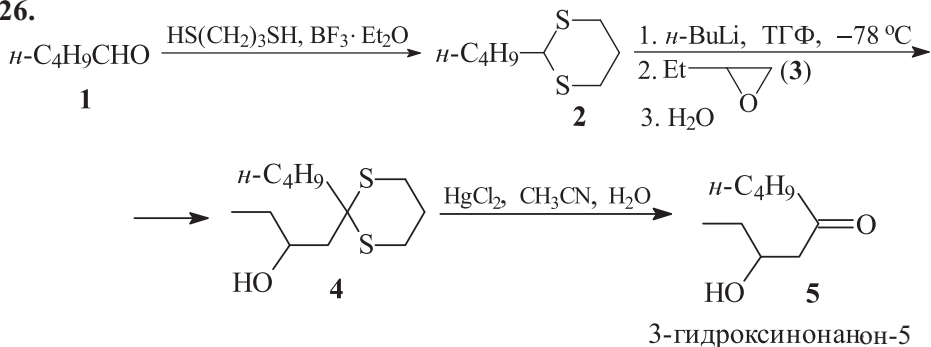
5.24.



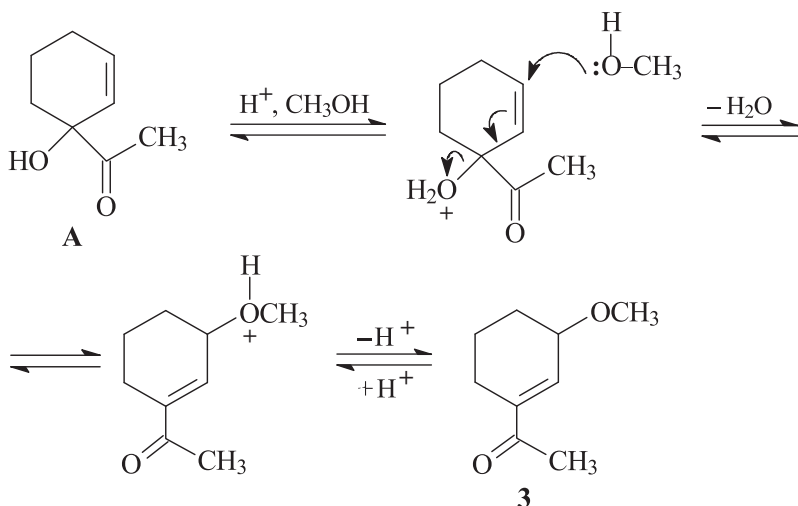
5.25. Последняя стадия – десульфуризация 1,3-дитианов с помощью ни-кея Ренея; это удобный способ восстановления карбонильной группы до CH_2 -группы в нейтральной среде.



5.26.

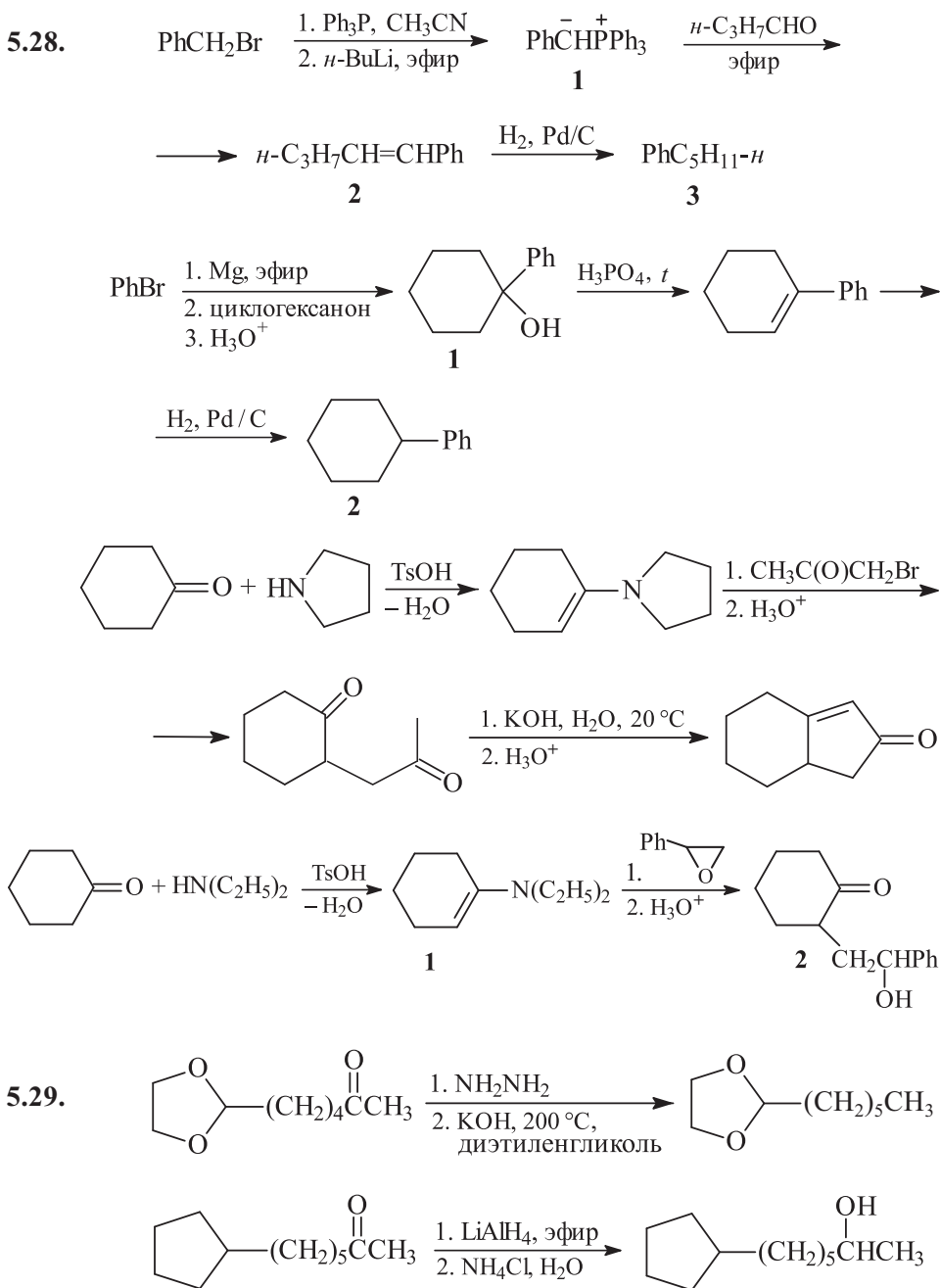


5.27. При снятии 1,3-дитиановой защиты в соединении **2** первоначально образуется β,γ -непредельный α -гидроксикетон **A**, который в кислой среде или в присутствии кислот Льюиса (HgCl_2 или ZnCl_2) быстро превращается в α,β -ненасыщенный кетон **3**.

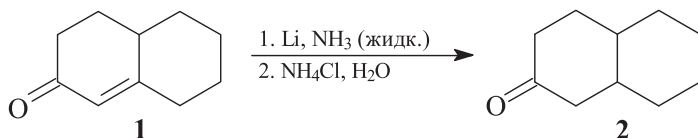


По аналогичному механизму происходит отщепление воды от кетона **A** в присутствии кислот Льюиса (HgCl_2 или ZnCl_2). Образование α,β -ненасыщенного кетона энергетически выгодно,

поэтому отщепление воды с одновременной миграцией двойной связи (аллильная перегруппировка) в случае кетона **A** протекает достаточно быстро. CH_3OH более нуклеофилен, чем H_2O , поэтому конечным продуктом будет соединение **3**.

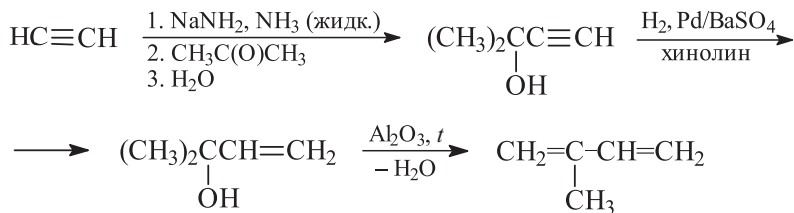


5.30.



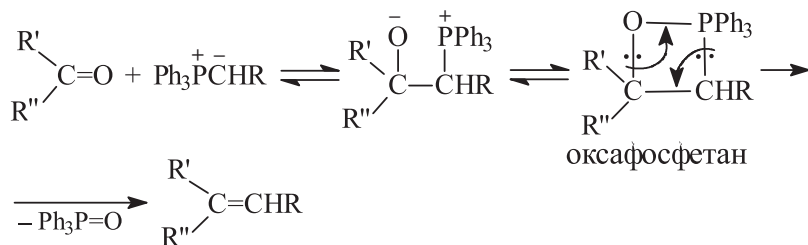
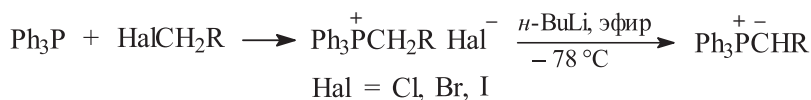
Селективно восстановить сопряженную двойную связь можно также каталитическим гидрированием (H_2 , Pd/C в этаноле или этилацетате).

5.31.



5.32.

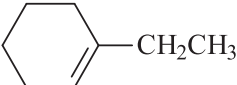
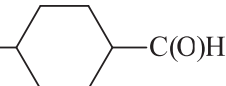
Реакция Виттига (1954 г.) – один из лучших современных методов региоспецифического получения алкенов со строго определенным положением двойной связи. Она заключается во взаимодействии альдегида или кетона с илидами фосфора и приводит к образованию алкена и окиси фосфина. При этом многие илidy фосфора можно получить заранее в индивидуальном состоянии (как правило, это кристаллические вещества) или генерировать *in situ*. Альдегиды существенно более реакционноспособны в реакции Виттига, чем кетоны, что позволяет осуществлять региоспецифическую реакцию по альдегидной группе в присутствии кетонной.

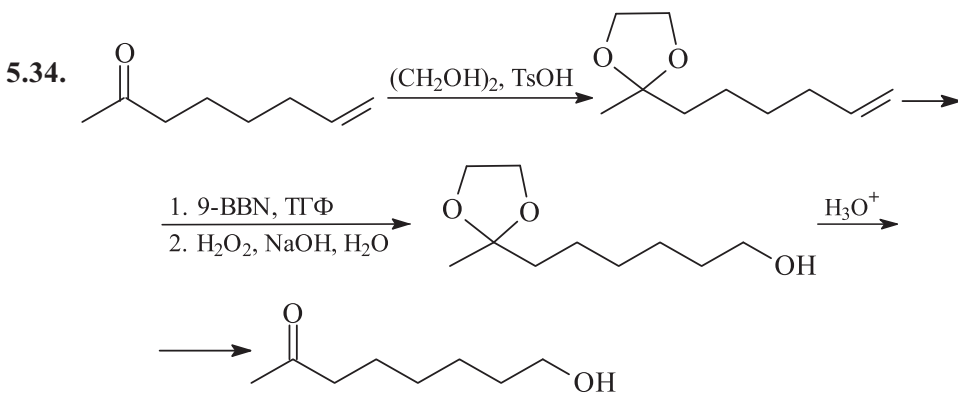


В синтезе по Виттигу соединений а–в (см. ниже) необходимо использовать неустойчивый при обычных условиях метилтрифенилфосфоран, который обычно генерируют *in situ* из бромида метилтрифенилфосфония ($n\text{-BuLi}$, эфир, -78°C или NaNH , ДМСО, 80°C).

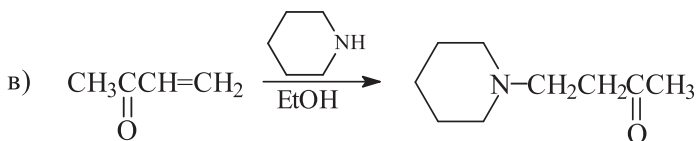
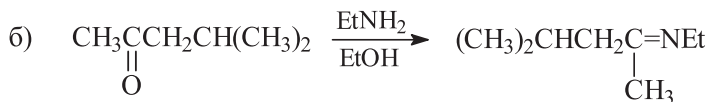
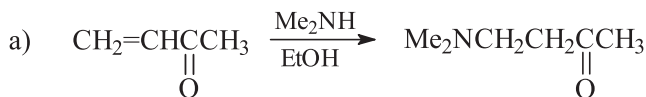
- а) $R'=\text{Ph}$, $R''=\text{CH}_3$, $R=\text{H}$;
 б) $R'=R''=(\text{CH}_2)_5$, $R=\text{H}$;
 в) $R'=\text{H}$, $R''=(\text{CH}_2)_4\text{CHO}$, $R=\text{H}$.

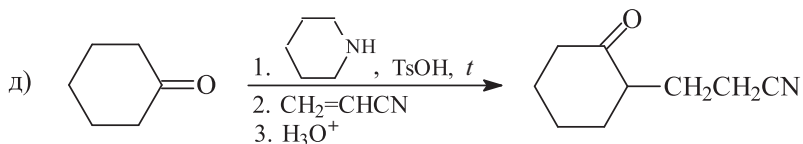
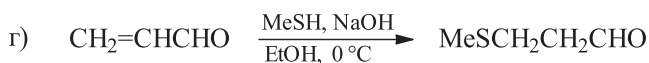
В последнем случае для получения октадиена-1,7 необходимо использовать 2 экв. галогенида метилтрифенилфосфония и 2 экв. *n*-бутиллития.

- 5.33. 1 –  1-этилциклогексен
 2 – $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}_2$ децен-1
 3 –  циклогексан-1,4-дикарбальдегид
 4 – *tert*-BuCHO 2,2-диметилпропаналь



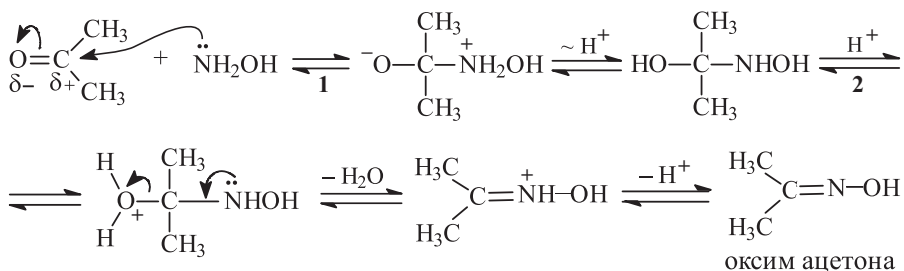
- 5.35. Для успешного решения заданий а, в–д необходимо вспомнить присоединение по Михаэлю (доноры и акцепторы Михаэля).





В задании д на первой стадии образуется енамин, который присоединяется по Михаэлю к акрилонитрилу.

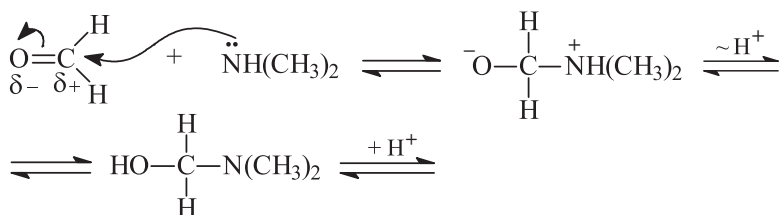
- 5.36.** Реакция альдегидов и кетонов с гидроксиламином является классическим примером нуклеофильного присоединения к карбонильной группе, которая приводит к образованию оксимов. Скорость образования оксимов существенным образом зависит от pH среды. В случае ацетона оптимальный диапазон pH 2–5 (максимальная скорость реакции наблюдается при pH ~3). При низких pH (pH < 1) подавляется стадия **1** вследствие протонирования атома азота молекулы гидроксиламина, а при высоких pH (pH > 9) полностью подавляется стадия **2**.

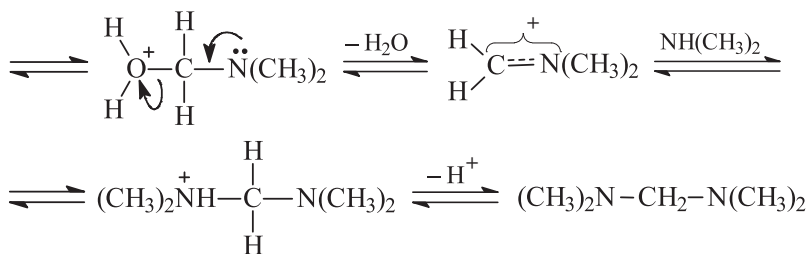


Для других азотистых оснований наблюдается аналогичная зависимость скорости присоединения к карбонильной группе от pH реакционной среды.

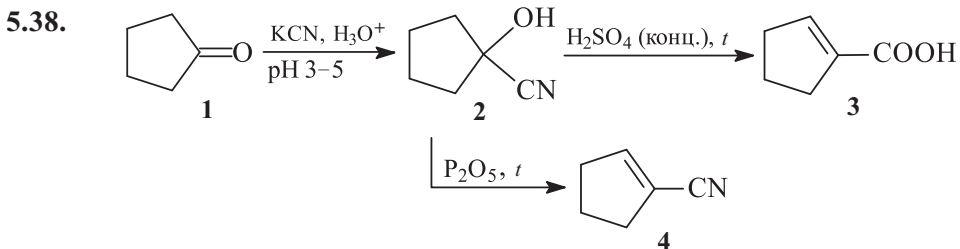
- 4.37.** Реакция вторичных аминов с неенолизуемыми альдегидами, обладающими высокой карбонильной активностью (формальдегидом, бензальдегидом и др.) приводит к образованию аминокеталей («аминалей»), так как в этом случае нет возможности образования енаминов.

Механизм реакции:





При проведении реакции в спиртовой среде (ROH; первичный спирт) образуется смесь симметричного $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и несимметричного $\text{R}-\text{O}-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ аминоацеталей. В случае реакции вторичных аминов при нормальных условиях (диметиламин – газ) можно использовать твердый полимер формальдегида – параформ.

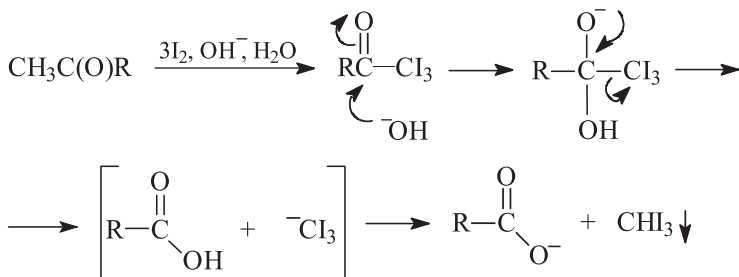


5.39. а, г и е.

Галоформная реакция используется для качественного обнаружения групп $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ или CH_3CHOH . Положительную галоформную реакцию дают кетоны и альдегиды, содержащие ацетильный фрагмент, а также спирты, которые в условиях реакции окисляются с образованием ацетильного фрагмента, например этанол (окисляется до ацетальдегида).

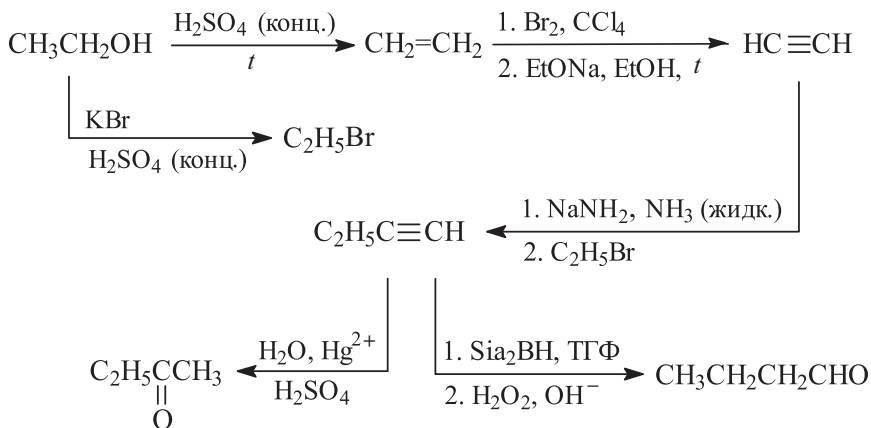


$\text{R} = \text{H}$, алкил, арил

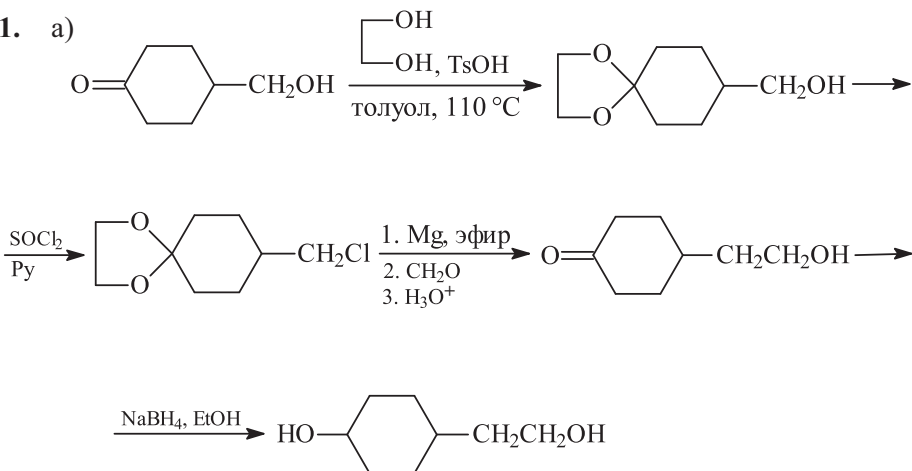


Группа CX_3 ($X = Cl, Br, I$) – хорошая уходящая группа, так как отрицательный заряд стабилизирован за счет $-I$ -эффектов трех атомов галогена. Кроме того, CX_3 -группа обладает сильным групповым $-I$ -эффектом и активирует карбонильный атом углерода α, α, α -тригалогенметилкетона для нуклеофильной атаки гидроксид-анионом.

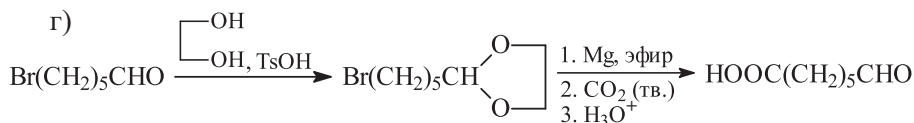
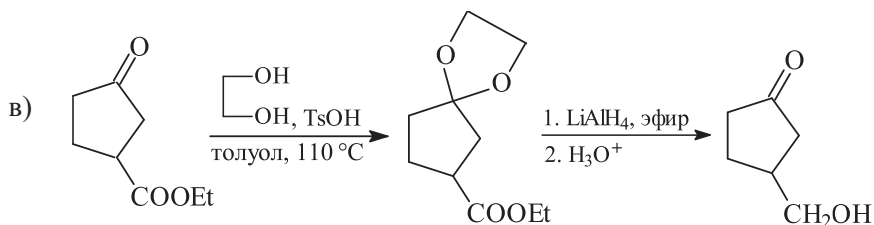
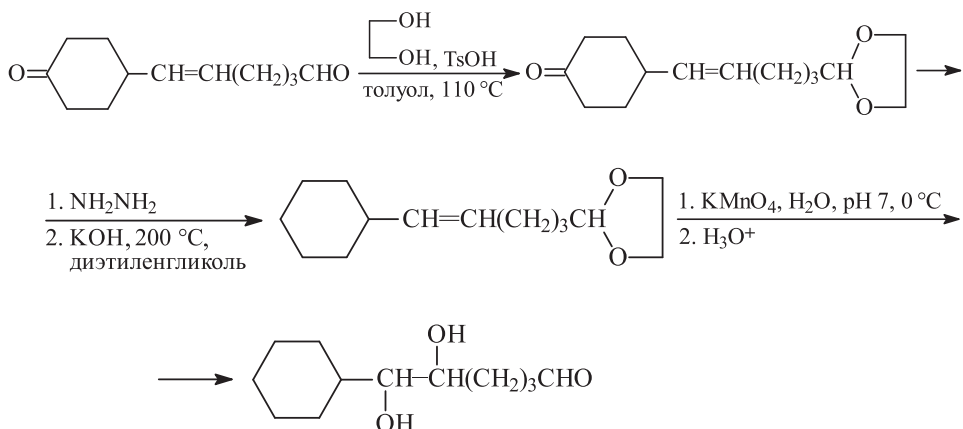
5.40.



5.41. а)



б) Реакционная способность альдегидов значительно выше реакционной способности кетонов. На этом различии основаны превращения альдегидной и кетонной карбонильных групп, находящихся в одной молекуле. Например, циклическая диоксолановая, дитиолановая или дитиановая защита в первую очередь образуется при альдегидном атоме углерода.



5.42. Способ 1

Восстановление по Кижнеру–Вольфу:

- а) NH_2NH_2 ; б) KOH , диэтиленгликоль, 200°C ;
 в) H_3O^+ ; г) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, H^+ , t .

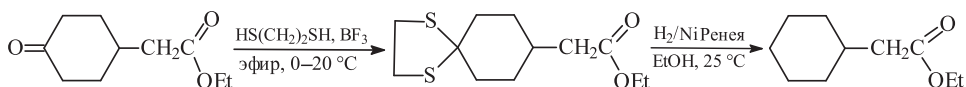
В результате осуществления стадий а–б образуется калиевая соль карбоновой кислоты, которую нужно снова превратить в сложный эфир.

Способ 2

Восстановление по Клемменсену:

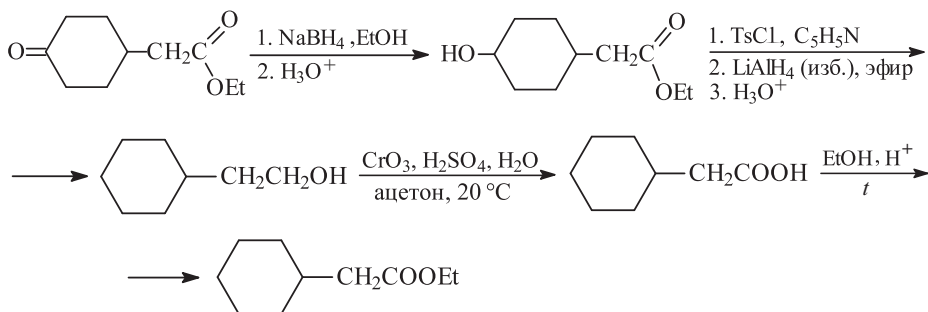
- а) $\text{Zn}(\text{Hg})$, HCl , H_2O , t ; б) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, H^+ , t .

Способ 3

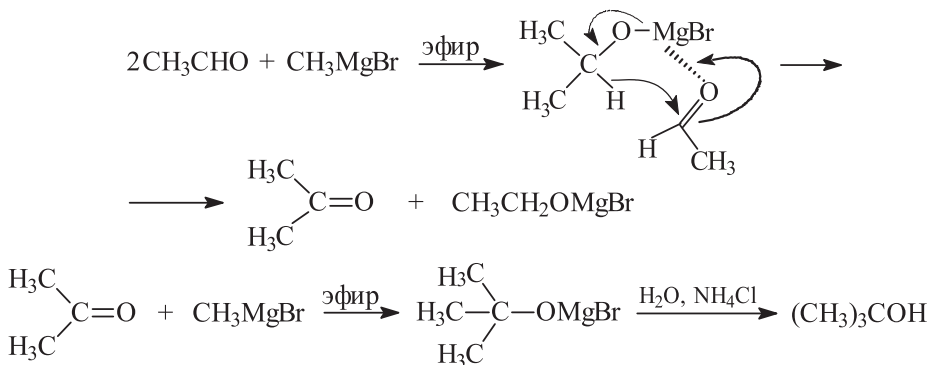


Обе стадии осуществляются в очень мягких условиях, что позволяет проводить восстановление карбонильной группы в присутствии других функциональных групп.

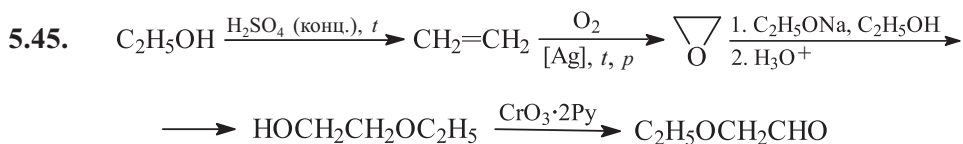
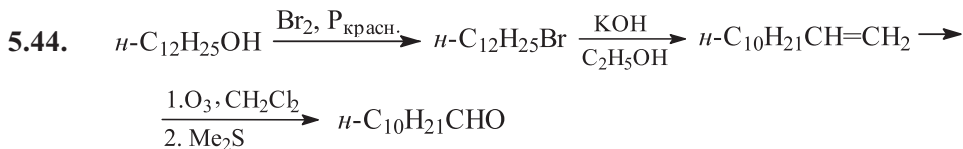
Способ 4

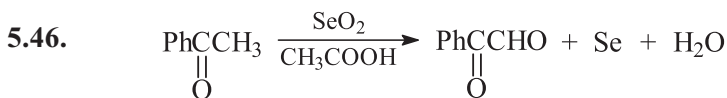


5.43. А – $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ (трет-бутанол).

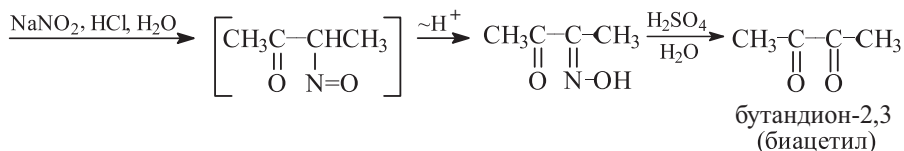
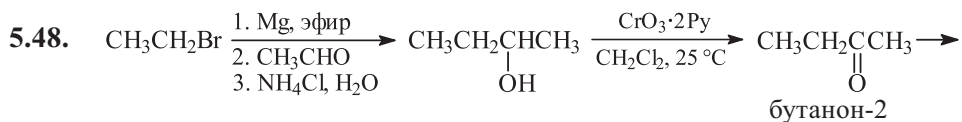
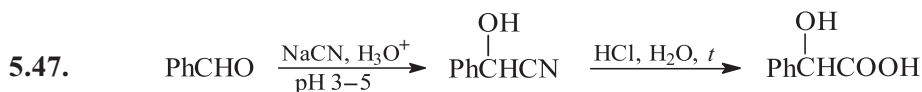
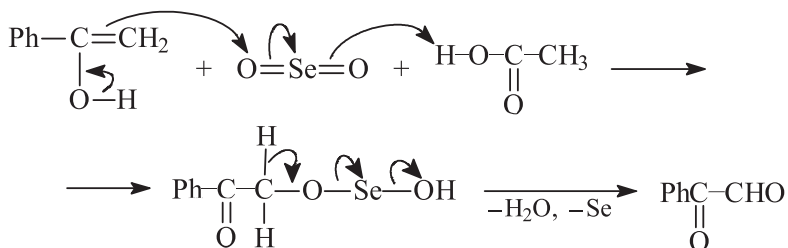


Изопропилат-анион – довольно сильный восстановитель. В данном случае протекает реакция, аналогичная реакции Меервейна–Понндорфа–Верлея (восстановление альдегидов и кетонов до спиртов в присутствии изопропилата алюминия).

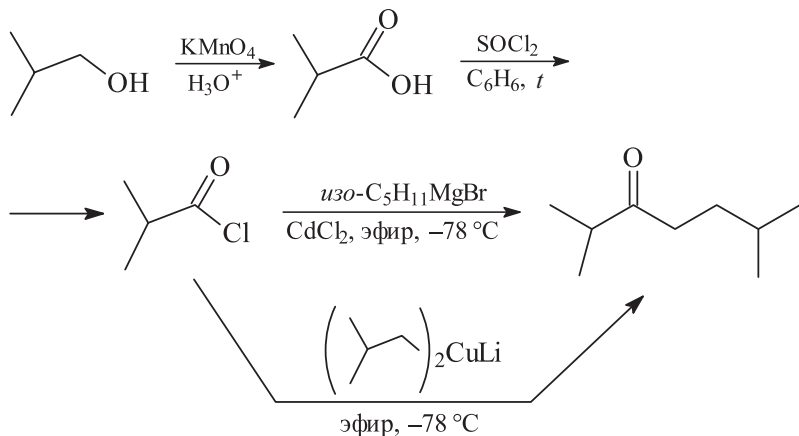




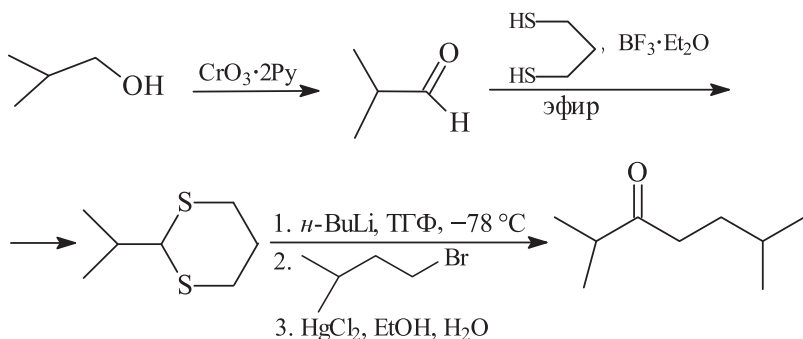
Механизм реакции:



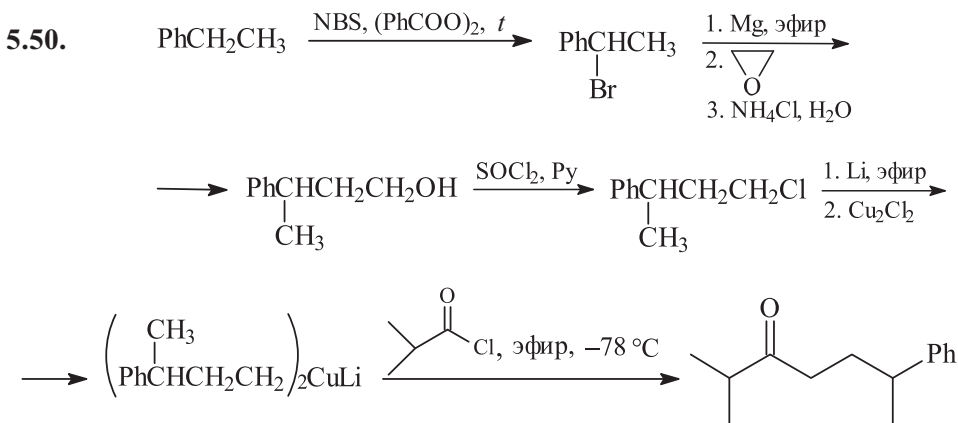
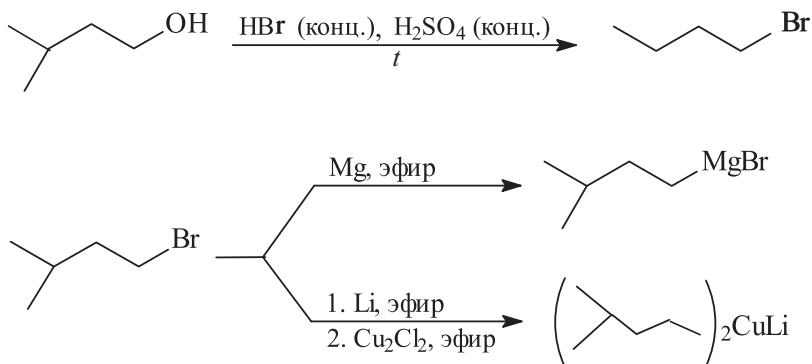
5.49. Синтез 2,6-диметилгептанона-3 с помощью реактивов Гриньяра и литийдиалкилкупратов:



Синтез 2,6-диметилгептана-3 с использованием литиевых производных дитиана:

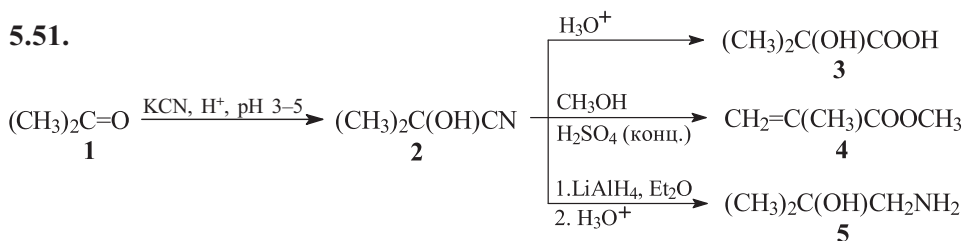


Получение необходимых металлоорганических соединений:

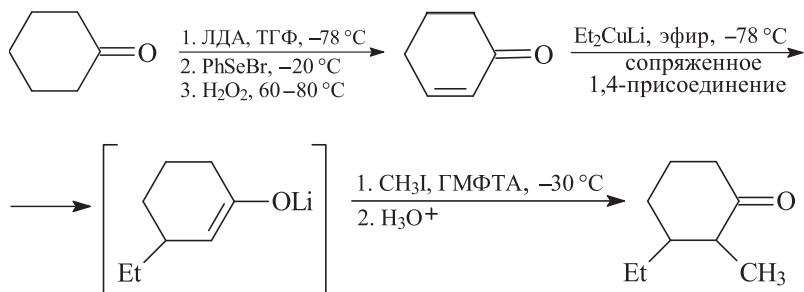


Получение хлорангида изомасляной кислоты из изобутанола см. решение задачи 5.49.

5.51.



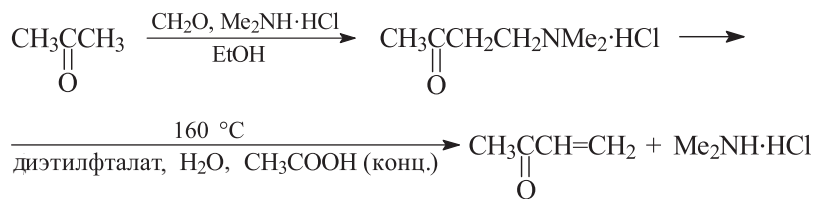
5.52.



Получение диэтилкупрата лития:

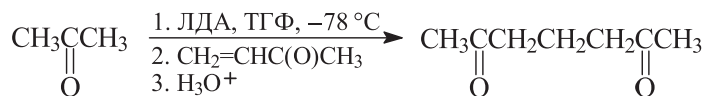


5.53.

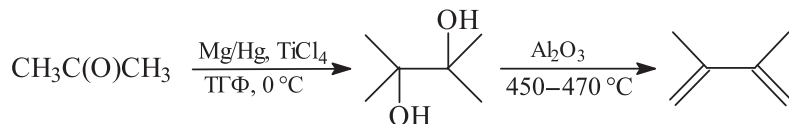


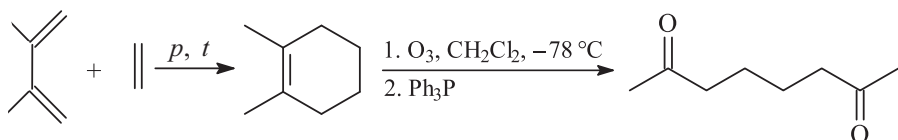
Образующийся метилвинилкетон отгоняют из реакционной смеси вместе с водой.

Метилвинилкетон является типичным акцептором Михаэля, который далее вводят в реакцию сопряженного присоединения (присоединение по Михаэлю) с енолятом ацетона (донором Михаэля).

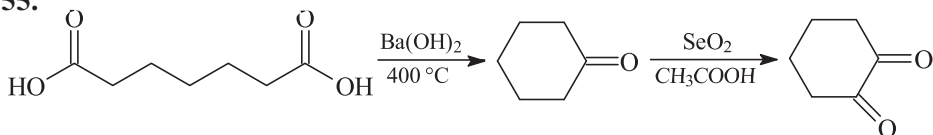


5.54.

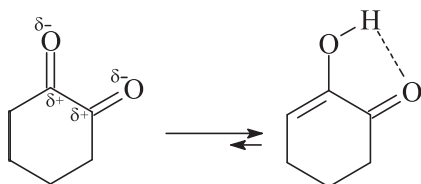




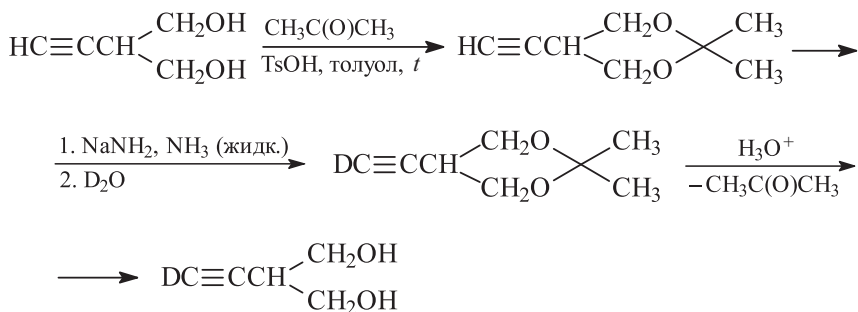
5.55.



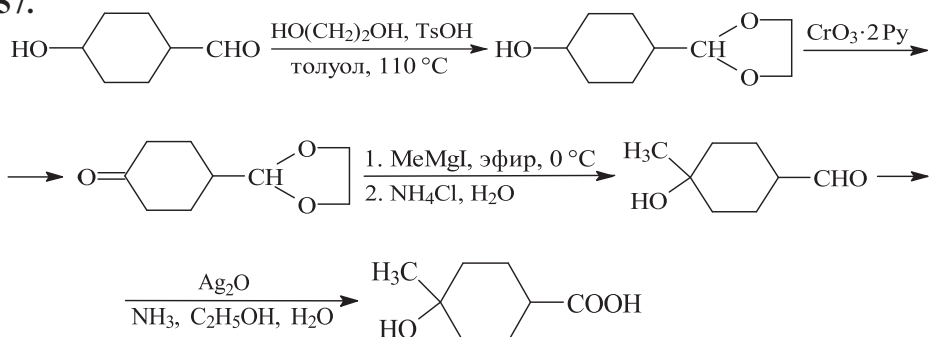
Циклогександион-1,2 содержит две карбонильные группы с одинаково ориентированными диполями. Отталкивание между этими полярными группами повышает энергию молекулы. При енолизации одна из этих полярных групп превращается в гидроксильную, и благодаря образованию енола энергия молекулы может быть таким образом снижена.



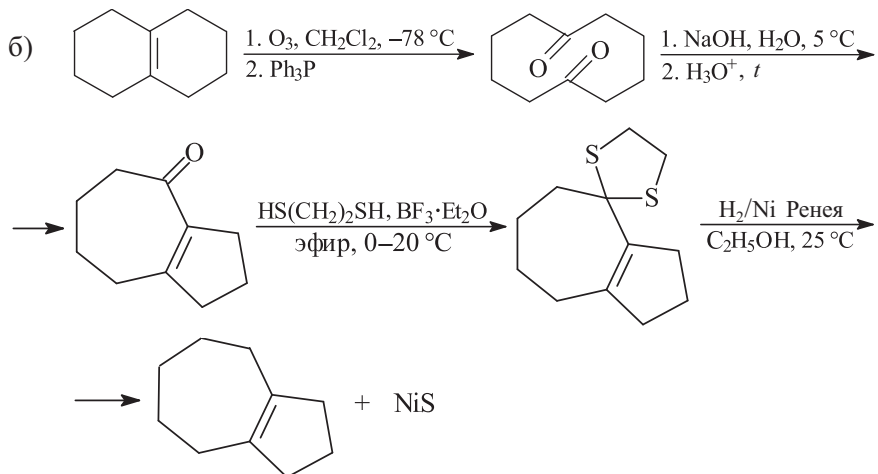
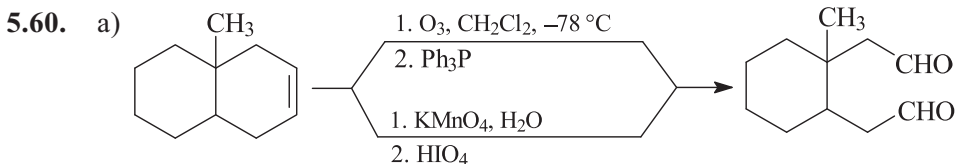
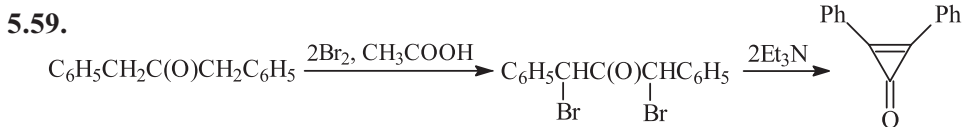
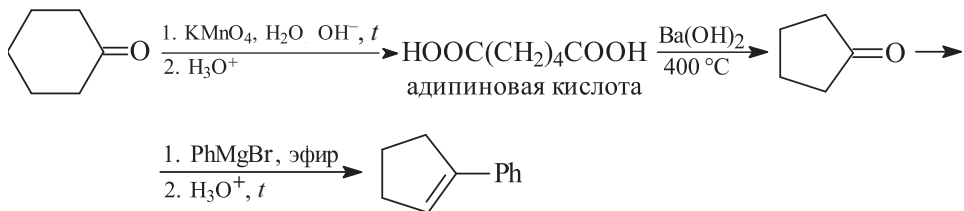
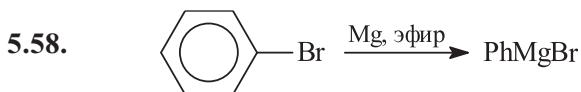
5.56.

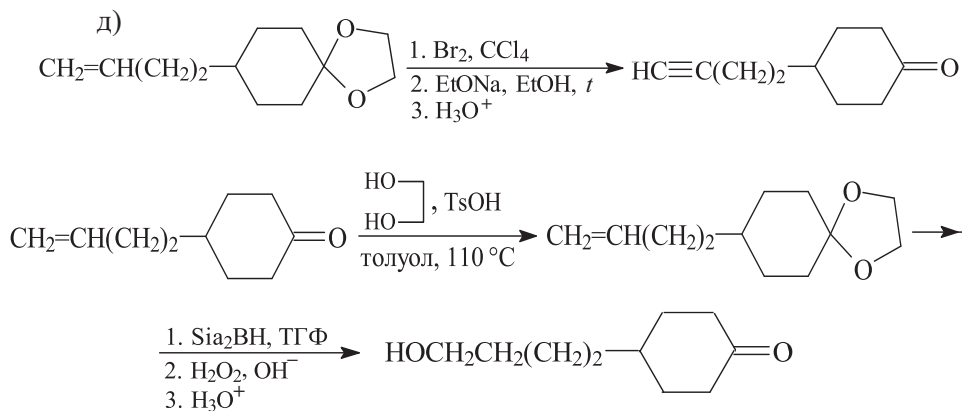
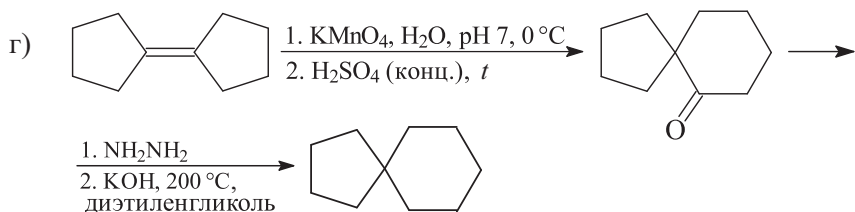
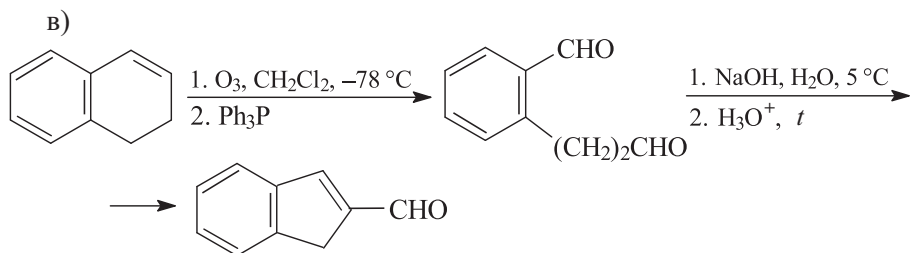


5.57.

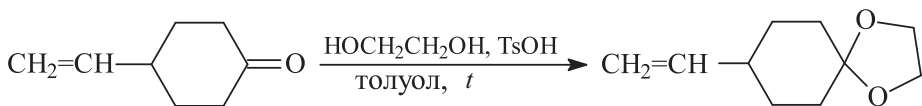


Водно-спиртово-аммиачный раствор оксида серебра (реактив Толленса) является мягким селективным окислителем альдегидной группы в присутствии других функциональных групп. Он не затрагивает кратные углерод–углеродные связи (сопряженные и несопряженные с альдегидной группой), гидроксильную и другие функциональные группы. Данный реагент используется для качественного определения альдегидной группы (реакция «серебряного зеркала»).

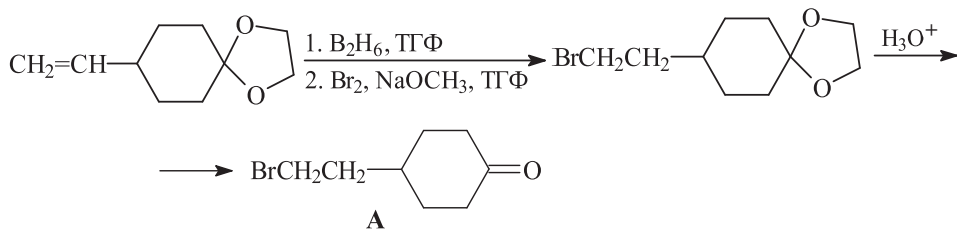




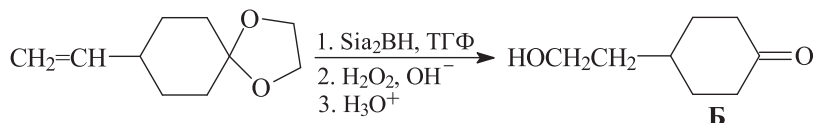
5.61. Все предлагаемые превращения 4-винилгексанона-1 предусматривают защиту карбонильной группы.



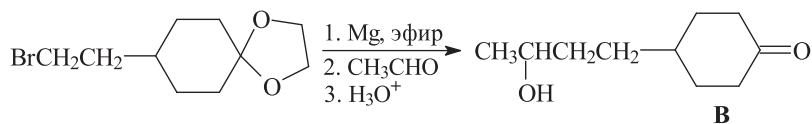
Получение соединения А:



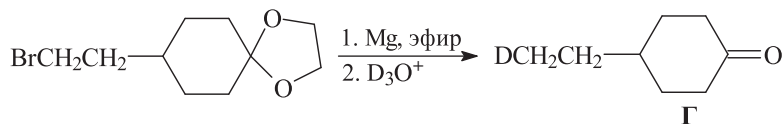
Получение соединения **Б**:



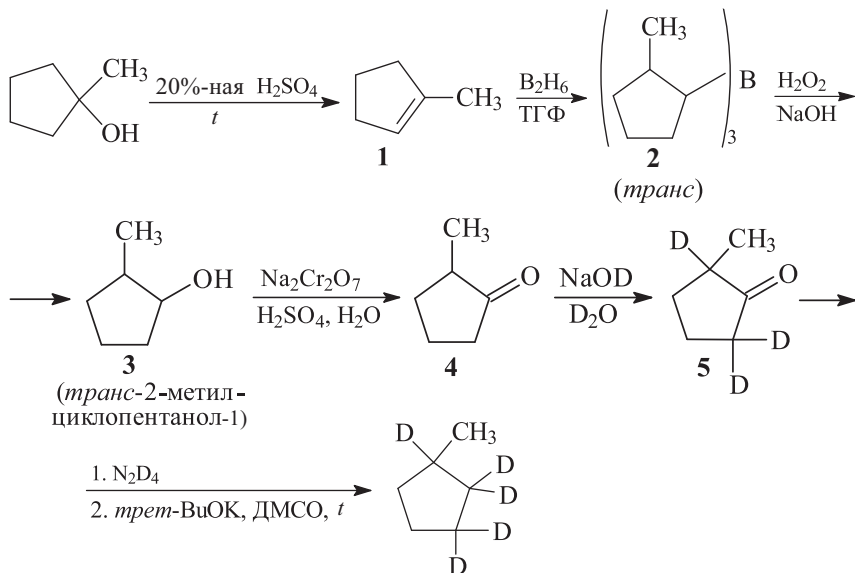
Получение соединения **В**:



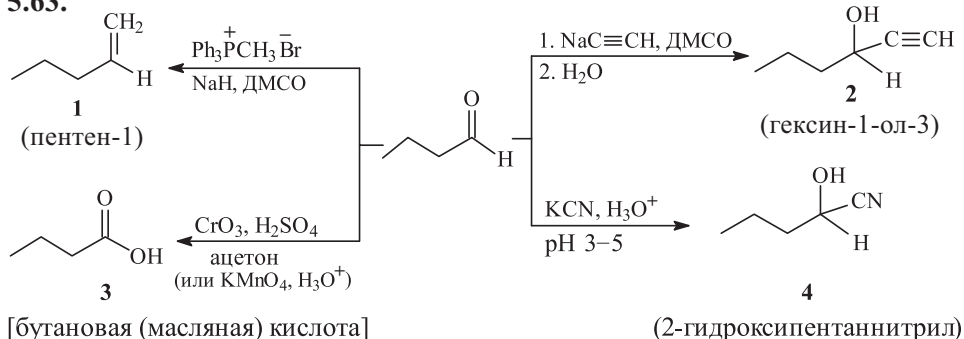
Получение соединения **Г**:

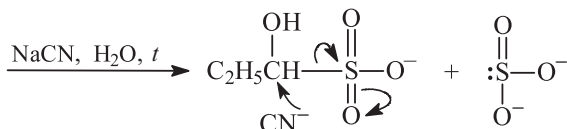
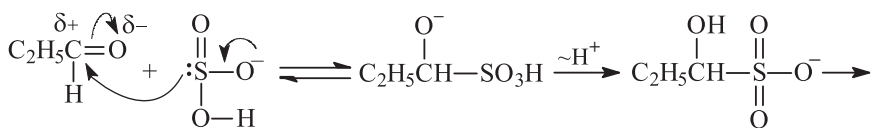
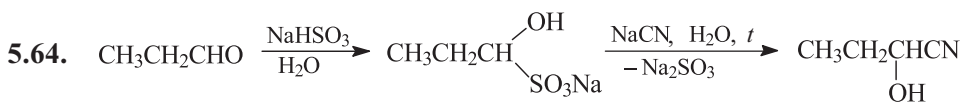


5.62.

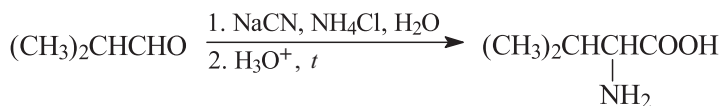


5.63.

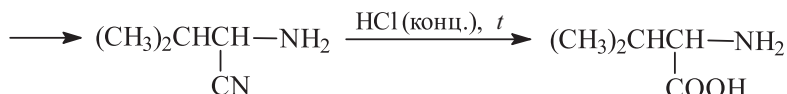
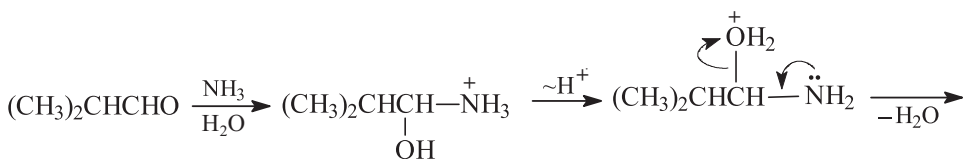




5.65. Классический синтез Штреккера проводят в фосфатном буферном растворе в системе $\text{RCHO} / \text{NH}_4\text{Cl} / \text{NaCN} / \text{H}_2\text{O}$.



Механизм реакции Штреккера:

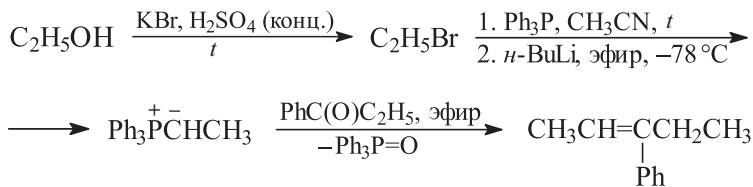


(±)-α-аминоизо-
валериановая кислота,
(±)-валин

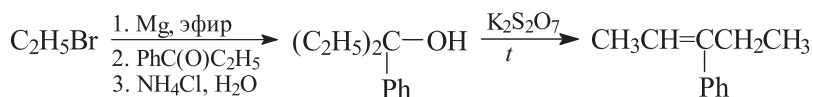
Если гидролиз α-аминонитрила изовалериановой кислоты проводить в присутствии ферментов нитрилаз (*D*- или *L*-нитрилазы), то можно получить α-аминоизовалериановую кислоту (валин) в оптически активной форме.

5.66. В данном (достаточно простом) случае двойную связь C=C можно создать двумя путями.

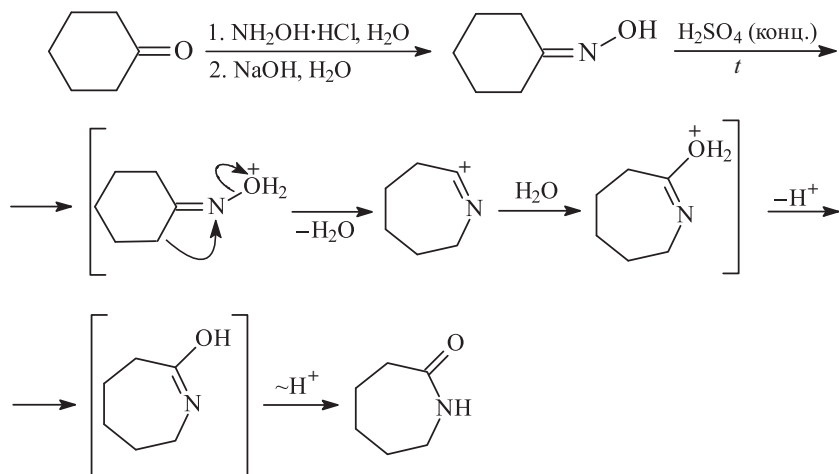
а) Использовать реакцию Виттига:



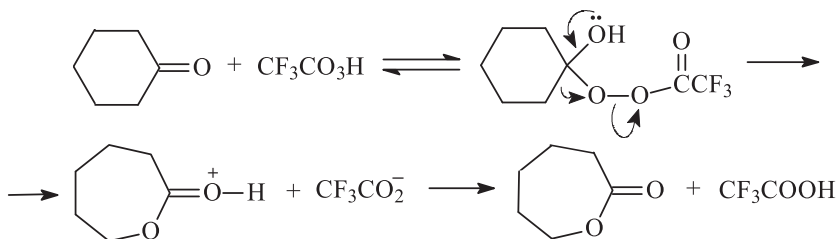
б) В реакции с магниорганическим соединением получить соответствующий третичный спирт (диэтилфенилкарбинол) и его дегидратировать:



5.67. а) Перегруппировка Бекмана на примере синтеза ϵ -капролактама:

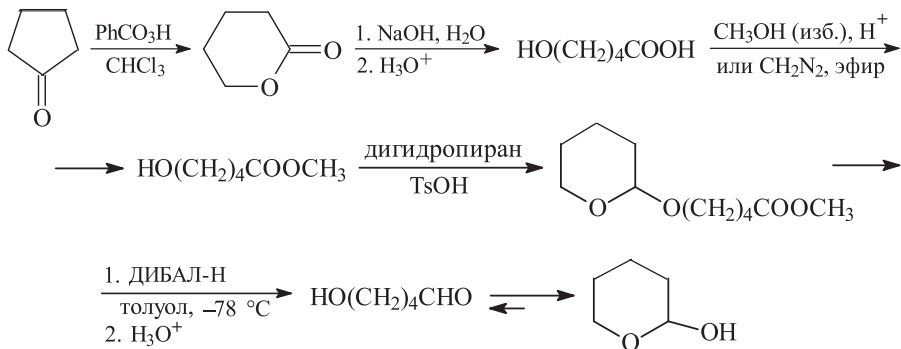


б) Реакция Байера–Виллигера на примере синтеза ϵ -капролактона:

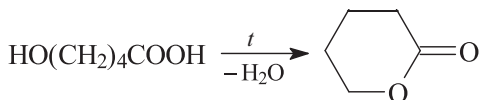


Гидролизом лактамов и лактонов получают соответствующие амино- и гидроксикислоты.

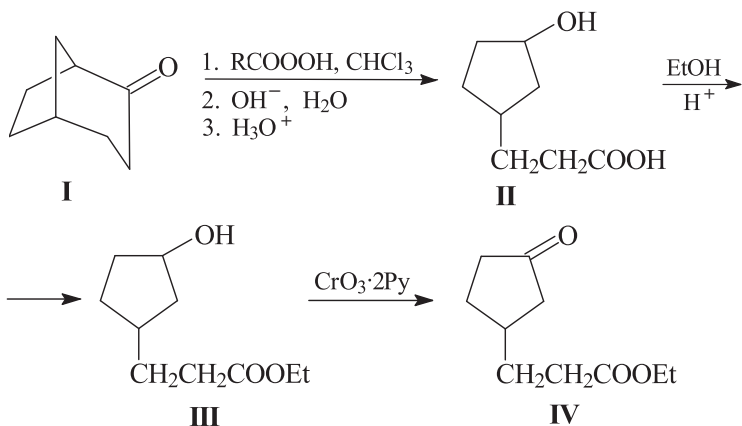
5.68. См. также решение задачи 5.67.



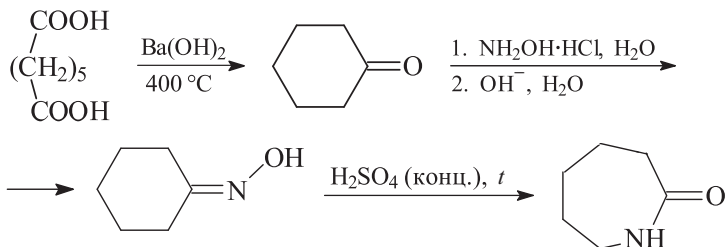
При нагревании 5-гидроксипентановая кислота отщепляет воду и превращается в δ -лактон.



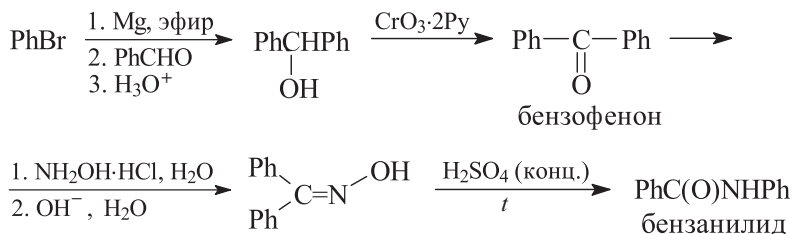
5.69. Для разрушения шестичленного цикла бициклической системы I целесообразно использовать реакцию Байера–Виллигера (см. также решение задачи 5.67).



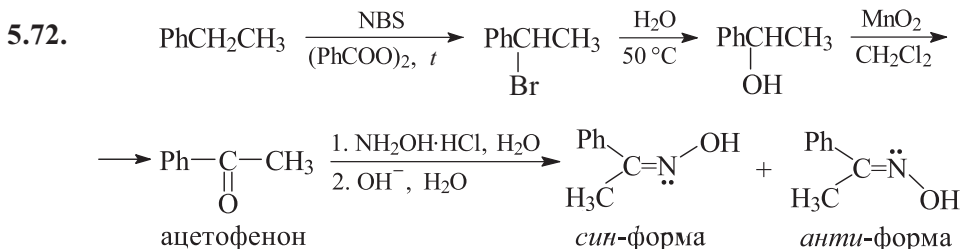
5.70. См. также решение задачи 5.67.



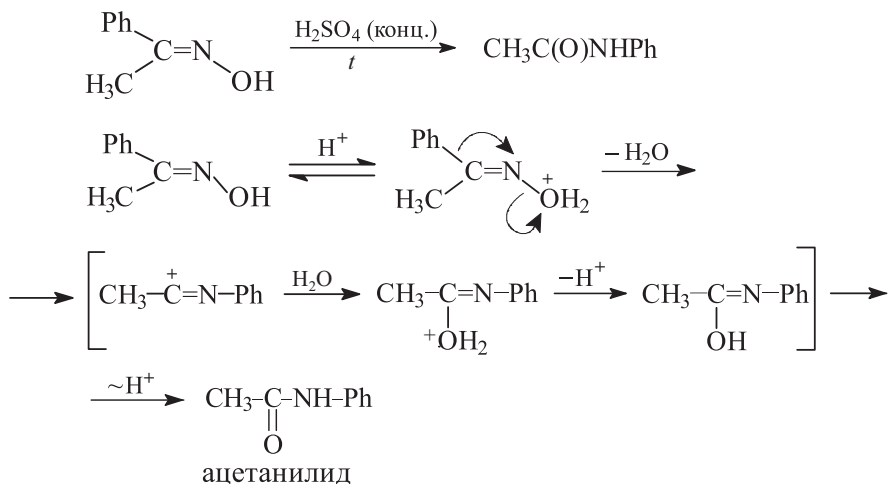
5.71. В качестве одного из методов синтеза N-фениламида бензойной кислоты (бензанилида) можно использовать перегруппировку Бекмана оксима бензофенона.



В промышленности бензанилид получают взаимодействием анилина с бензойной кислотой при 180–225 °С. Бензофенон может быть получен взаимодействием бензола с бензоилхлоридом или с фосгеном в присутствии хлорида алюминия (реакция Фриделя–Крафтса) или гидролизом Ph_2CCl_2 , синтезированного в свою очередь в реакции CCl_4 с бензолом (1:2) в присутствии AlCl_3 (реакция Фриделя–Крафтса).

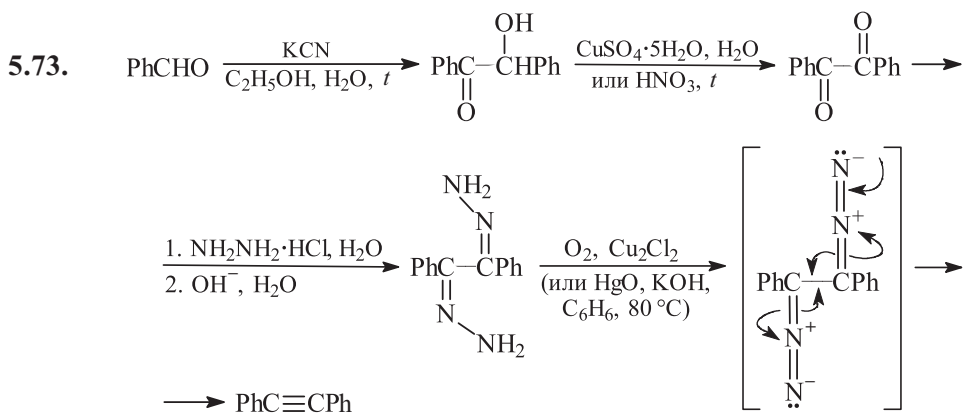


Взаимное превращение *син*- и *анти*-форм оксимов может происходить в присутствии кислот или при облучении.

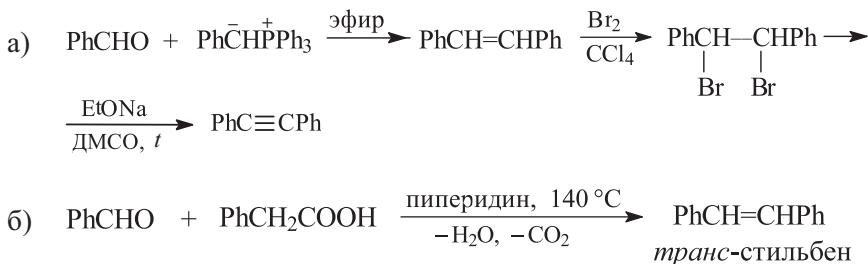


Как правило, осуществляется синхронный перенос алкильной (арильной) группы и отщепление протонированной гидроксильной группы, находящихся в *транс*-положении друг к другу.

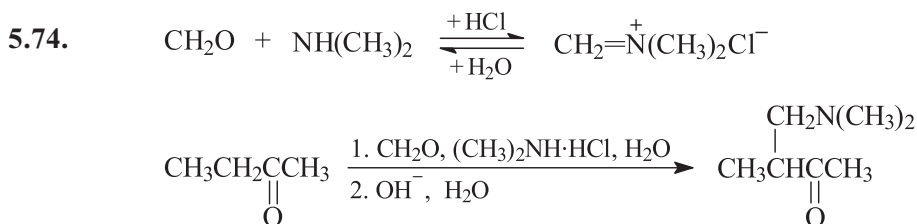
В промышленности ацетофенон получают окислением этилбензола кислородом воздуха при 115–120 °С в присутствии катализаторов (бензоатов Co, Cu, Mn, Ni, Pb или Fe).



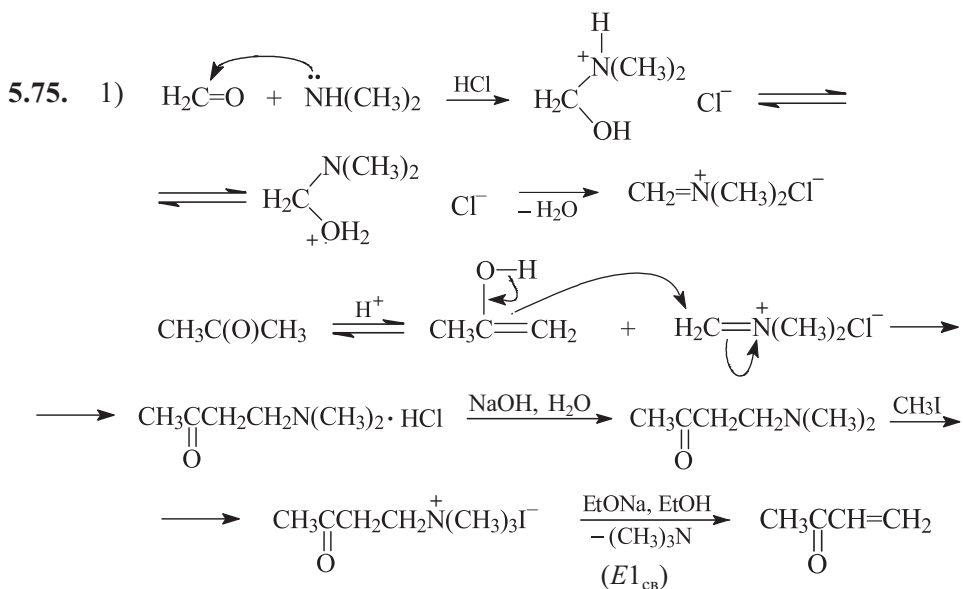
Альтернативные способы синтеза дифенилацетилена (толана):



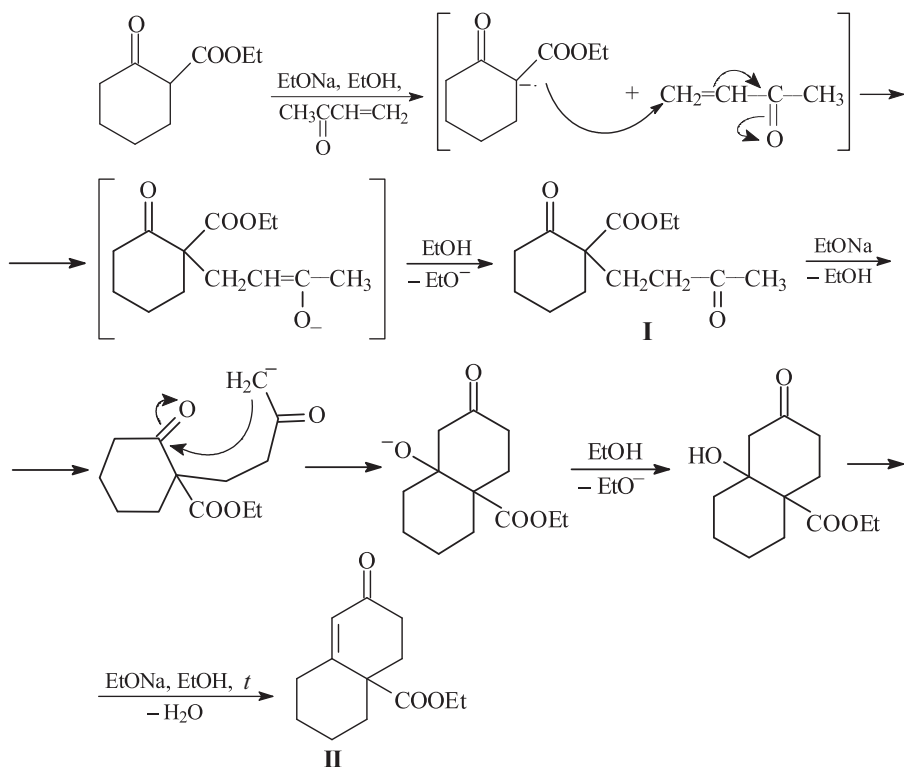
Далее как в варианте а.

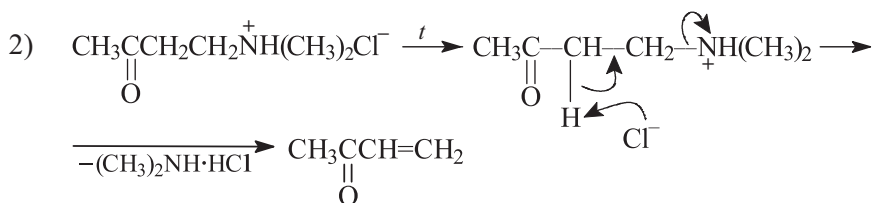


Присоединение иминиевой соли по Манниху протекает по более замещенному α -углеродному атому кетона, что приводит к образованию более разветвленных оснований Манниха.

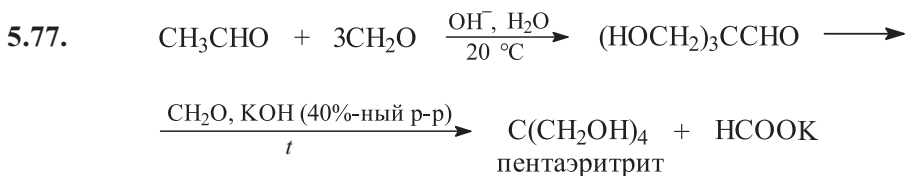
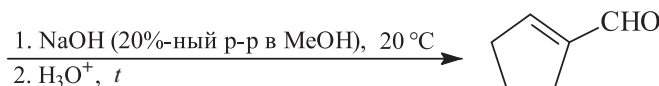
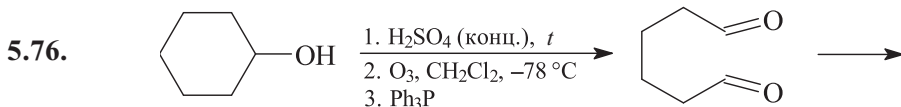


Аннелирование по Робинсону включает две последовательные стадии – присоединение по Михаэлю (соединение I) и альдольно-кетоновую конденсацию (соединение II).

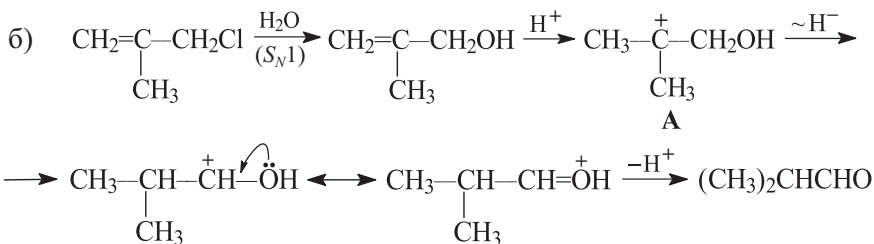
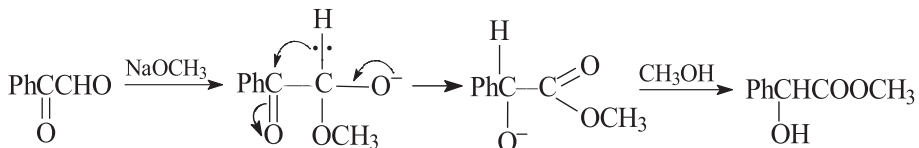




Уксусная кислота, по-видимому, способствует диссоциации хлоргидрата основания Манниха на ионы, что облегчает стадию элиминирования.

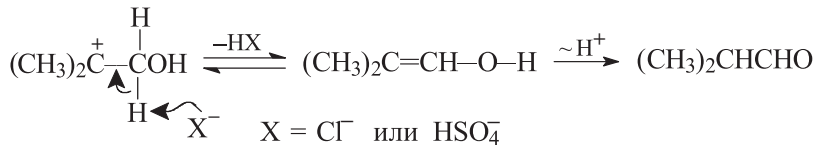


Вторая стадия – перекрестная реакция Канниццаро: муравьиный альдегид окисляется до муравьиной кислоты, а три(гидроксиметил)-уксусный альдегид восстанавливается до пентаэритрита.

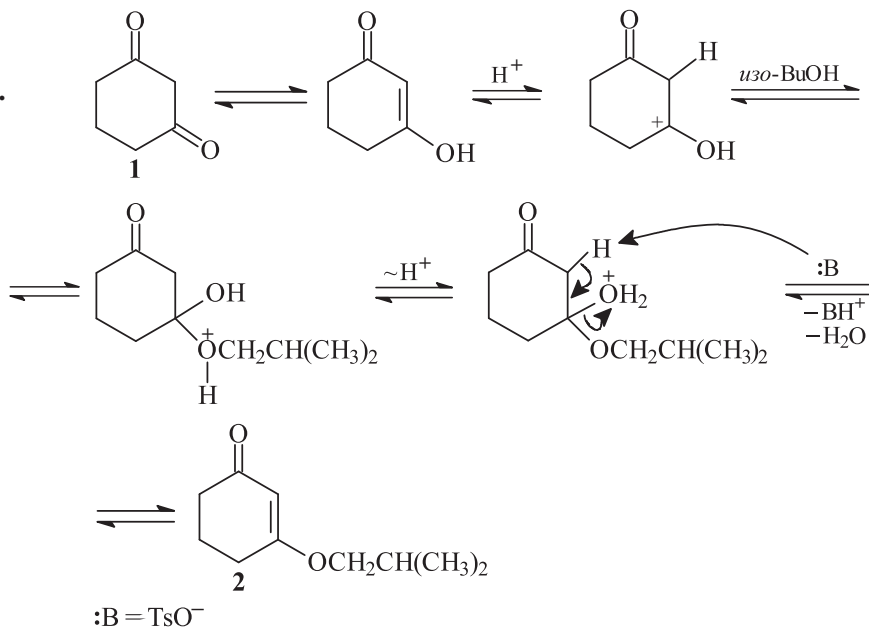


В этом случае первоначальный β-гидроксикарбокатион перегруппировывается в более устойчивый α-гидроксикарбокатион.

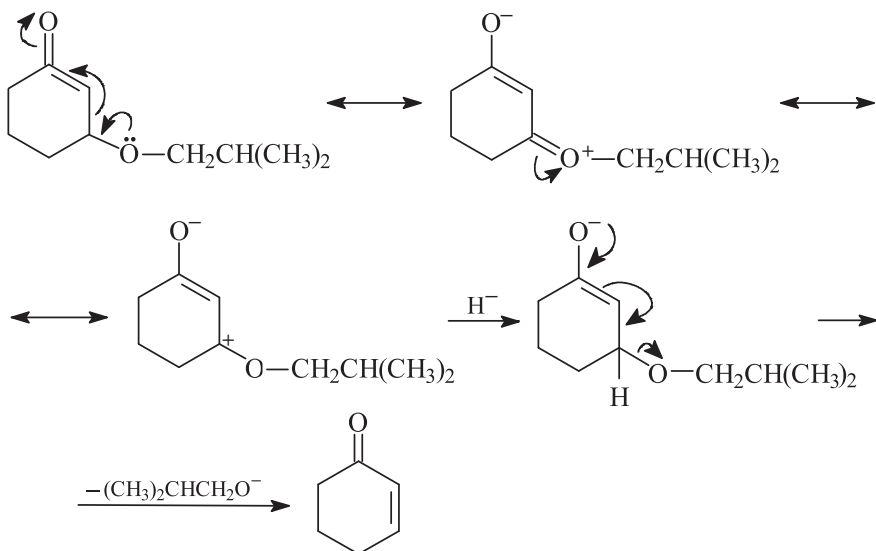
Возможен другой путь стабилизации катиона А:

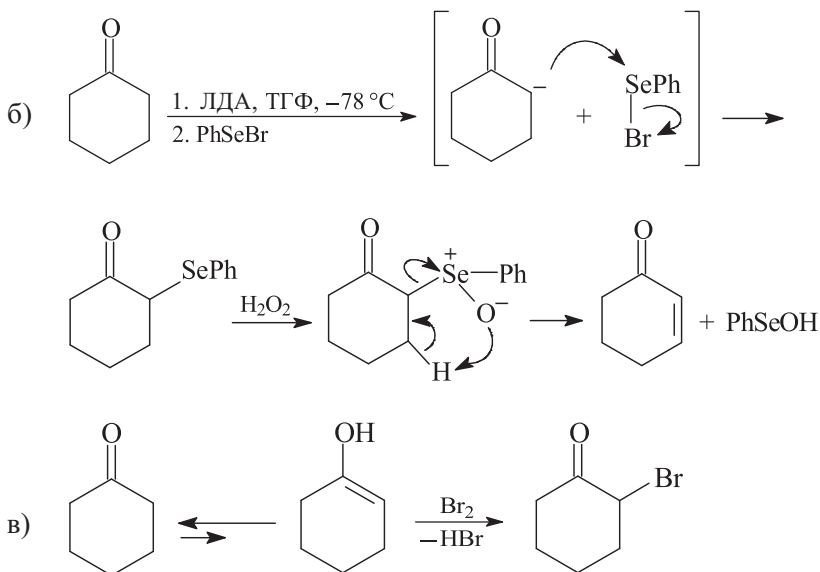


5.79.



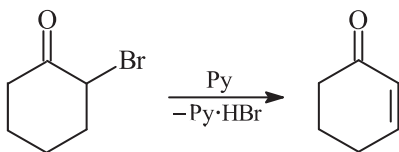
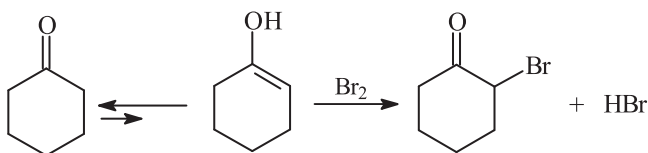
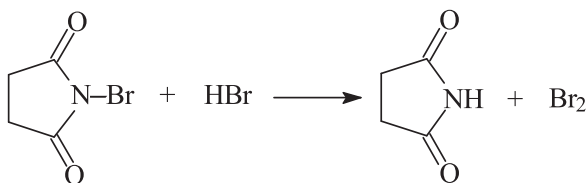
5.80. а) См. также решение задачи 5.79.



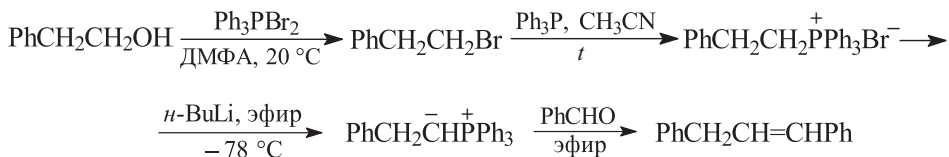
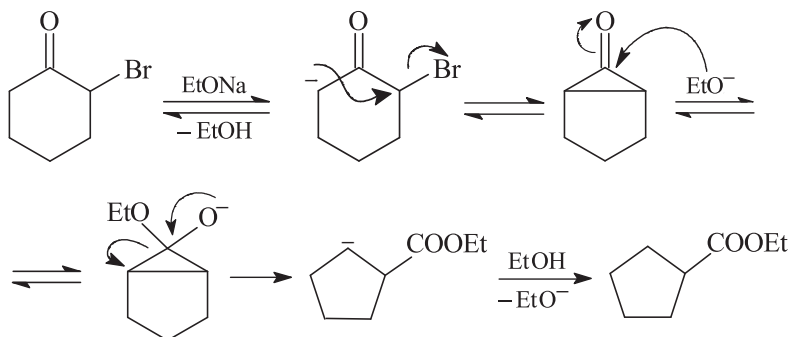


Выделяющийся бромоводород является катализатором реакции α -бромциклогексанона с этиленгликолем, которая приводит к соответствующему 1,3-диоксолану (см. механизм в решении задачи 5.13). Далее следуют стадии *E2*-элиминирования и снятия диоксолановой защиты в кислой среде.

г) Выделяющийся бромоводород восстанавливает *N*-бромсукцинимид до сукцинимид и брома.



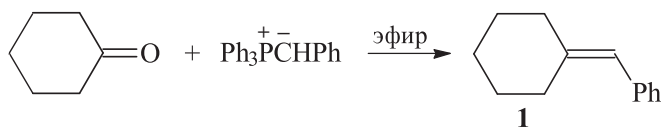
При действии сильных оснований на α -бромциклогексанон происходит сужение цикла (перегруппировка Фаворского).



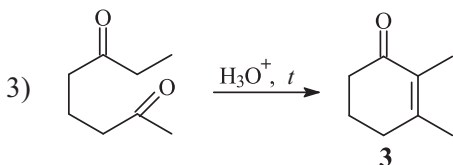
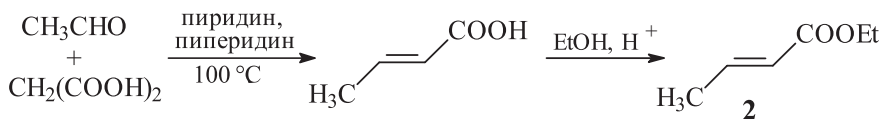
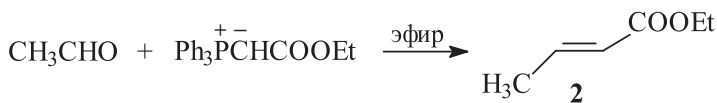
5.82. Перегруппировка Фаворского.

См. механизм в решении задачи 5.80.

5.83. 1) Для синтеза соединения **1** использовали реакцию Виттига.



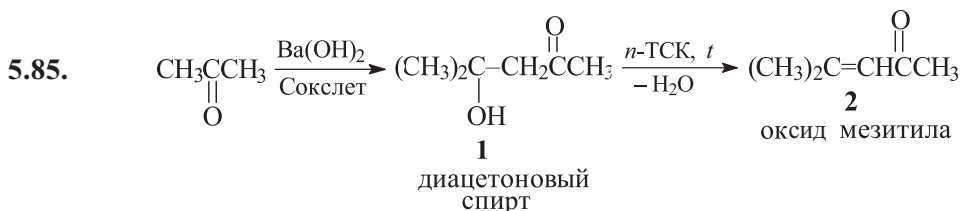
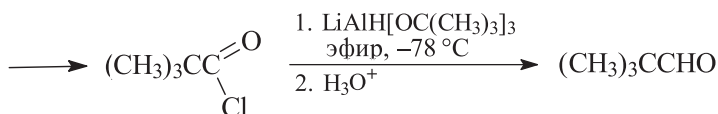
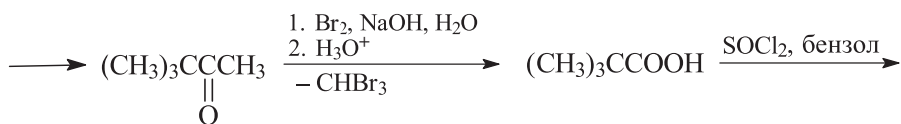
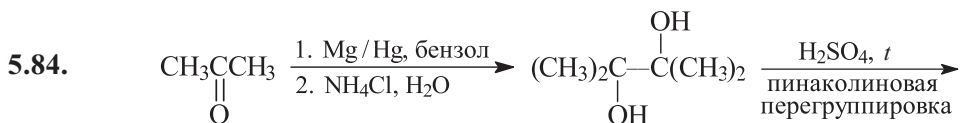
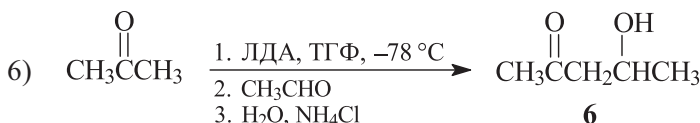
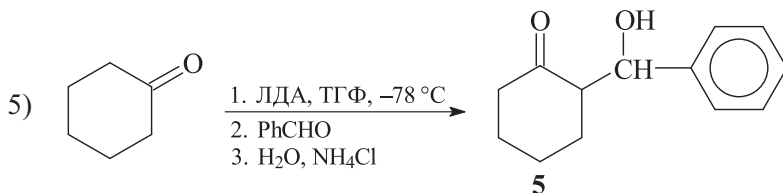
2) Для синтеза соединения **2** можно использовать реакции Виттига или Кнёвенагеля.



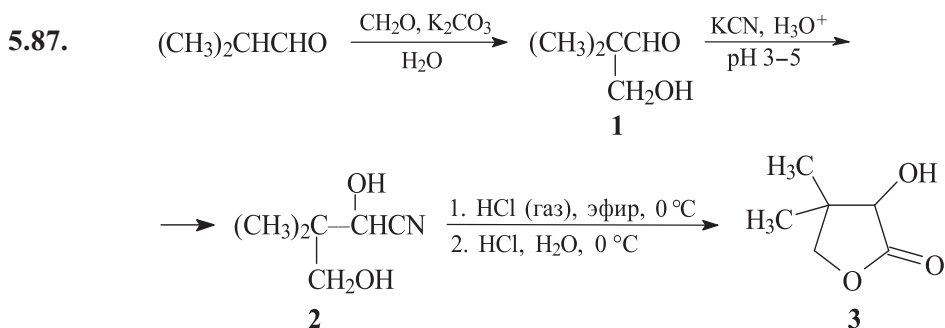
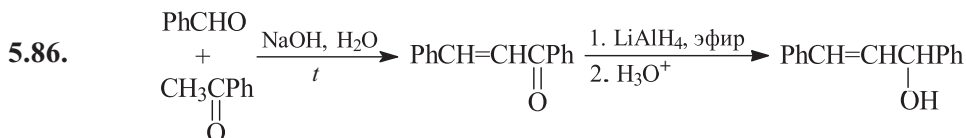
- 4) Аннелирование по Робинсону, включающее две последовательные стадии – реакцию Михаэля и альдольно-кетоновую конденсацию.



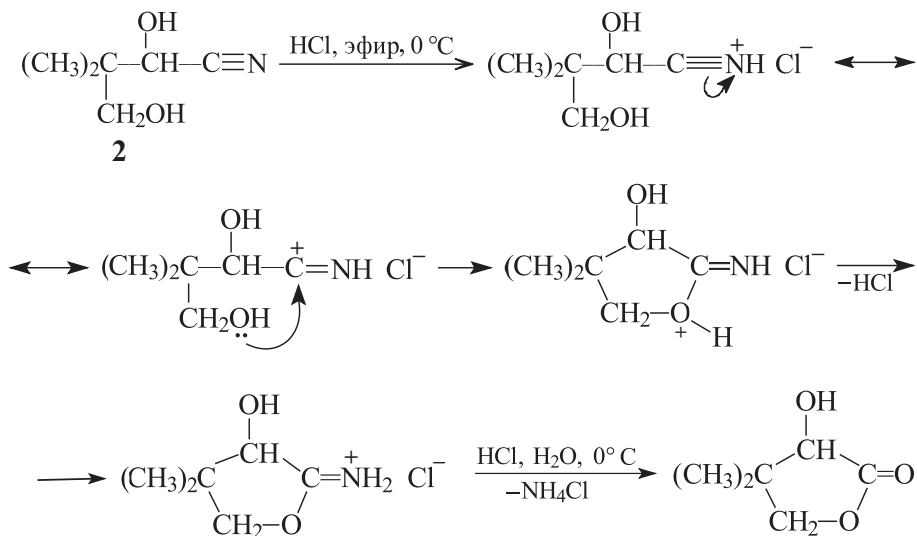
Для синтеза соединений **5** и **6** наиболее целесообразно воспользоваться методом направленной альдольной конденсации.



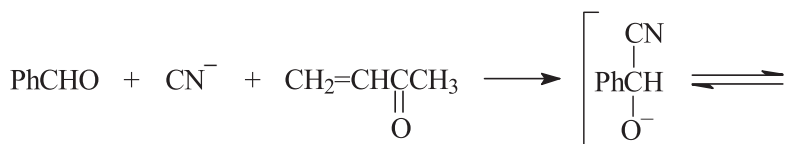
Насадка Сокслета обеспечивает постоянное удаление образующегося диацетонового спирта из зоны реактора, в которой находится гидроксид бария.

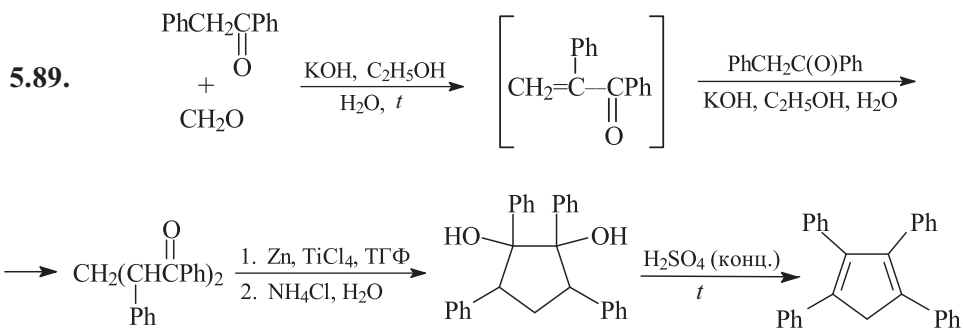
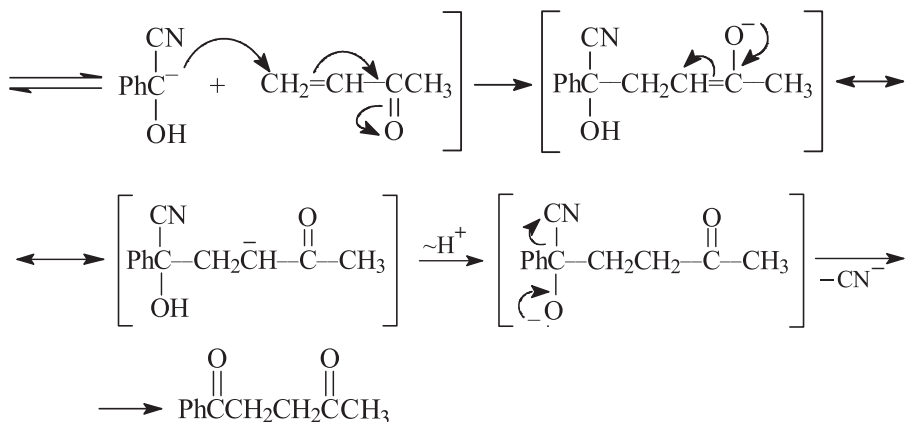


Механизм последней стадии:

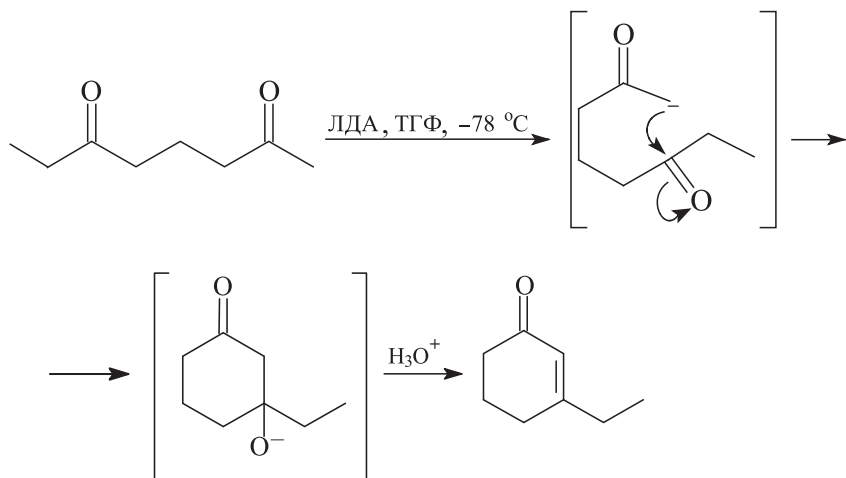


5.88. В присутствии CN^- происходит обращение полярности в карбонильной группе бенальдегида, в результате чего анион легко присоединяется по двойной связи метилвинилкетона (присоединение по Михаэлю).

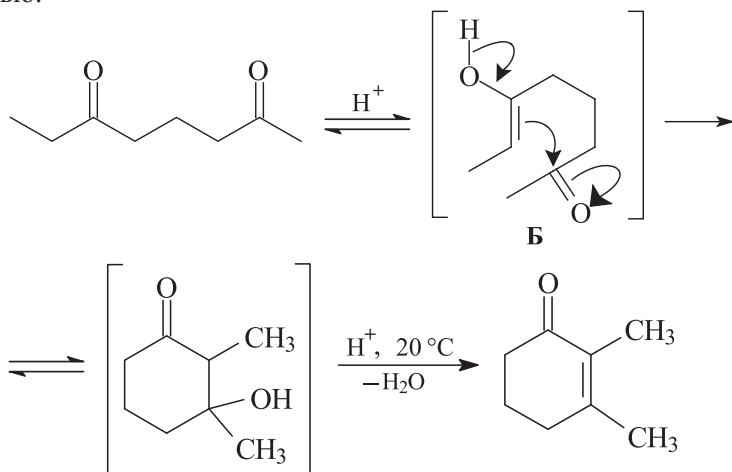




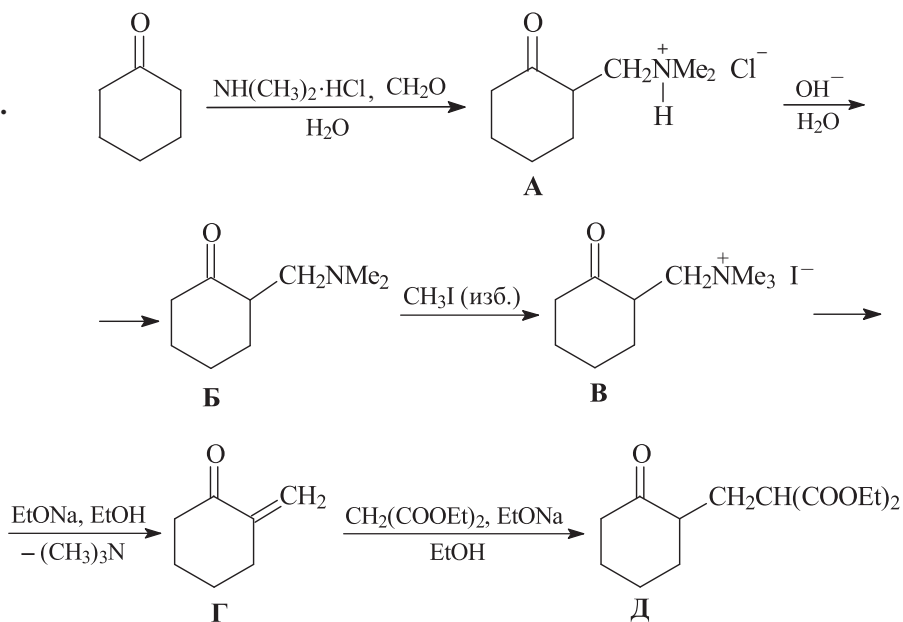
5.90. Объемное основание (ЛДА) быстро депротонирует метильную группу фрагмента $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ с образованием «кинетического» енолята А, который сразу же замыкается в стабильной шестичленный цикл.



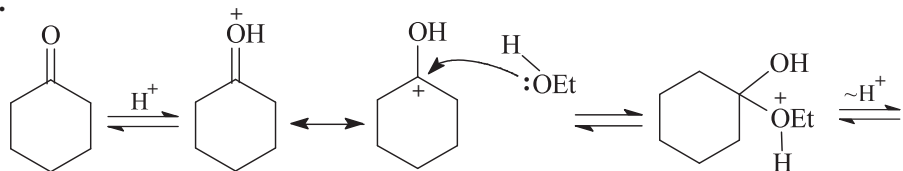
В кислой среде преимущественно образуется наиболее термодинамически устойчивый енол **Б**, циклизация которого приводит к циклогексен-2-ону-1 с более замещенной сопряженной двойной связью.

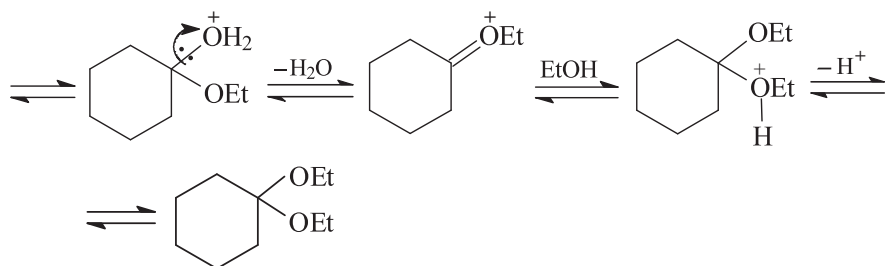


5.91.

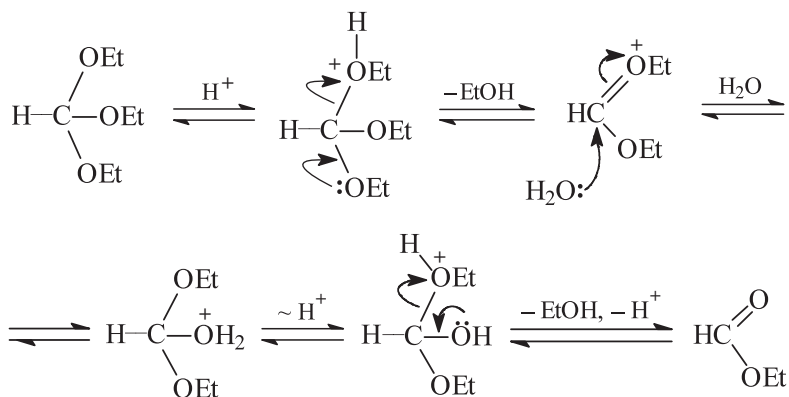


5.92.

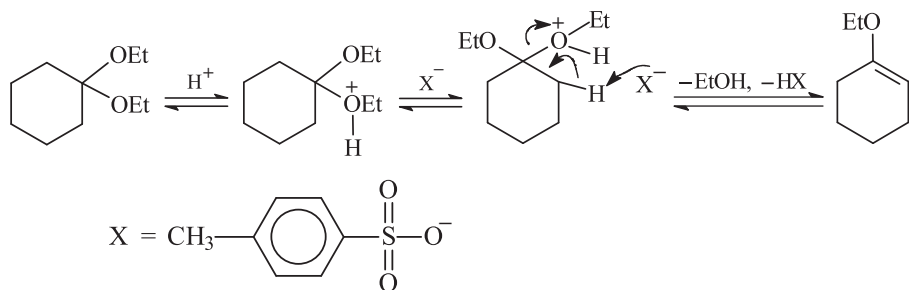




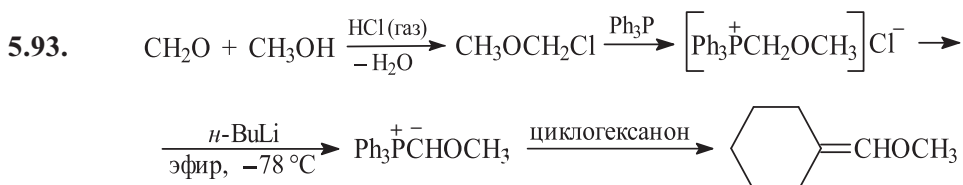
Этанол образуется из этилортоформиата в результате кислотного гидролиза.

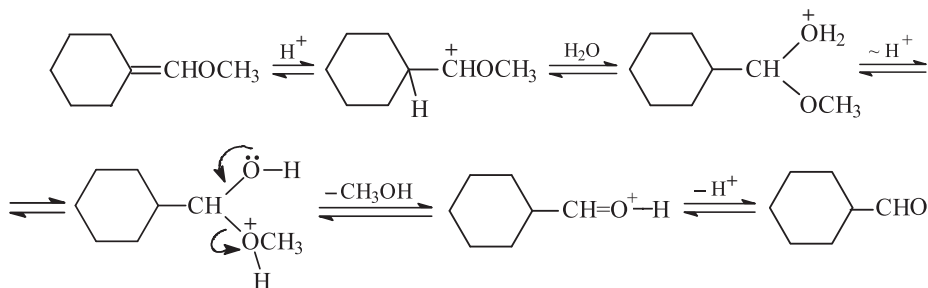


Выделяющаяся в ходе реакции вода, связывается ортоэфиром, что способствует смещению равновесия в сторону образования ацетала.

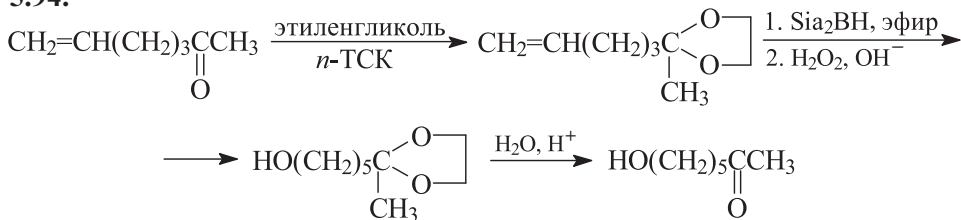


Диэтилкеталь циклогексанона в присутствии TsOH при нагревании отщепляет спирт и превращается в непредельный простой эфир.

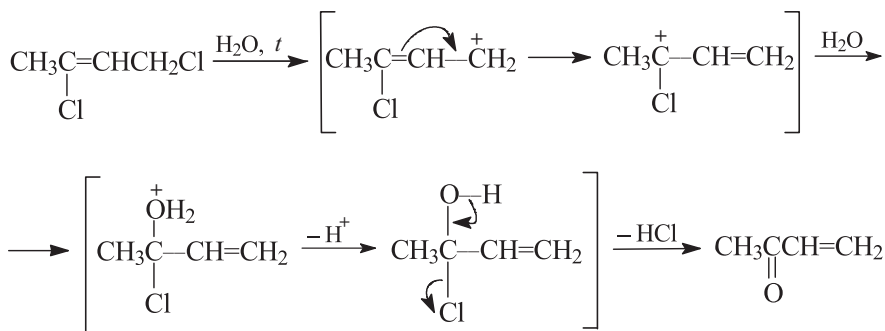




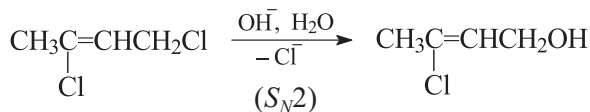
5.94.



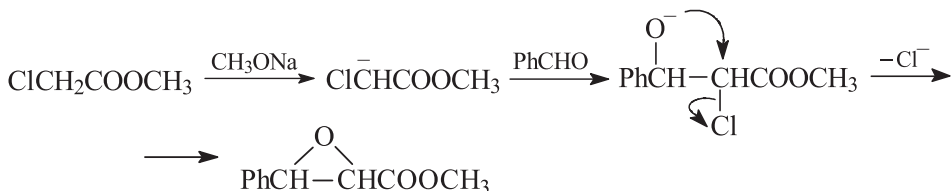
5.95. В нейтральной среде гидролиз исходного дихлорида сопровождается аллильной перегруппировкой.

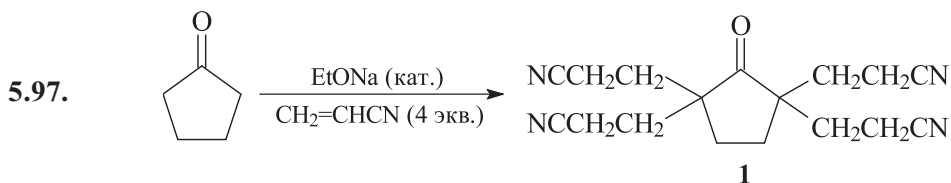


В щелочной среде реализуется S_N2 -замещение аллильного атома хлора без перегруппировки.

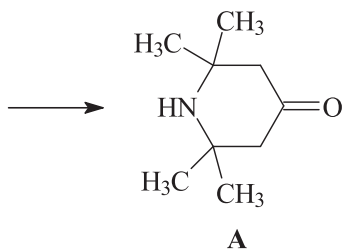
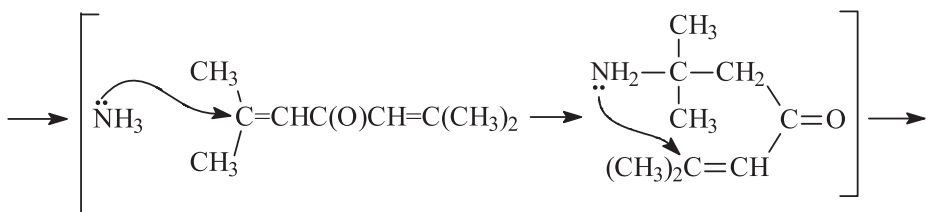
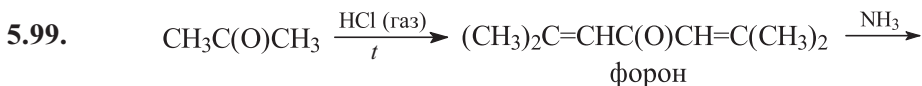
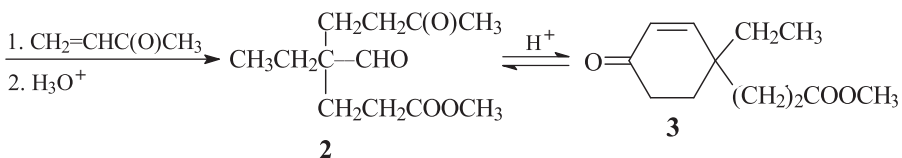
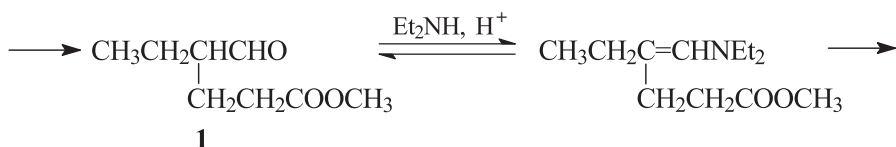


5.96. Конденсация Дарзана:



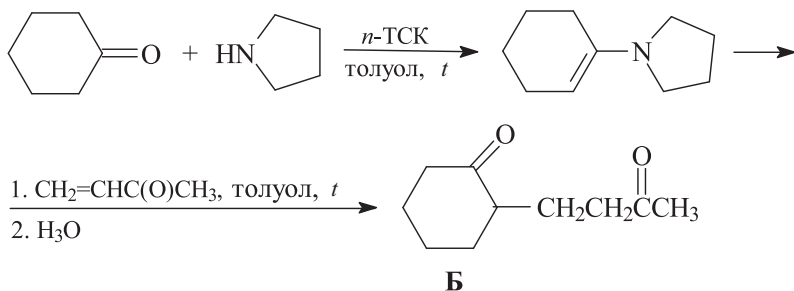


5.98. Соединения **1** и **2** получают присоединением енаминов по Михаэлю. Соединение **3** – продукт внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсации соединения **2**.

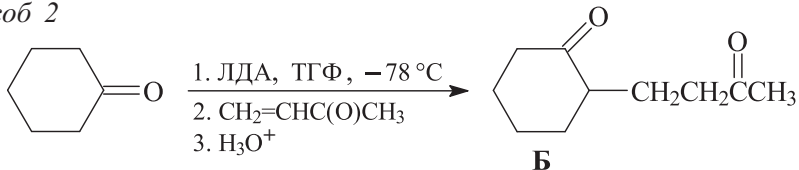


Два способа получения соединения **Б**:

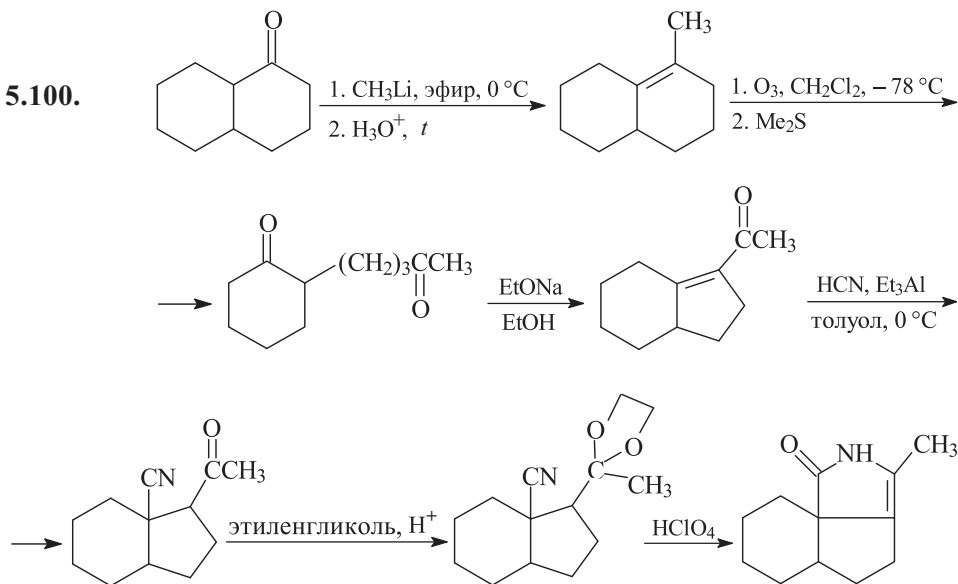
Способ 1



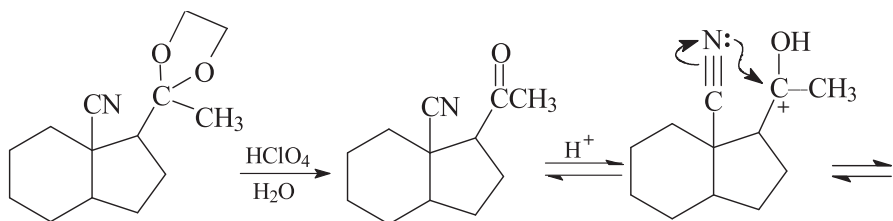
Способ 2

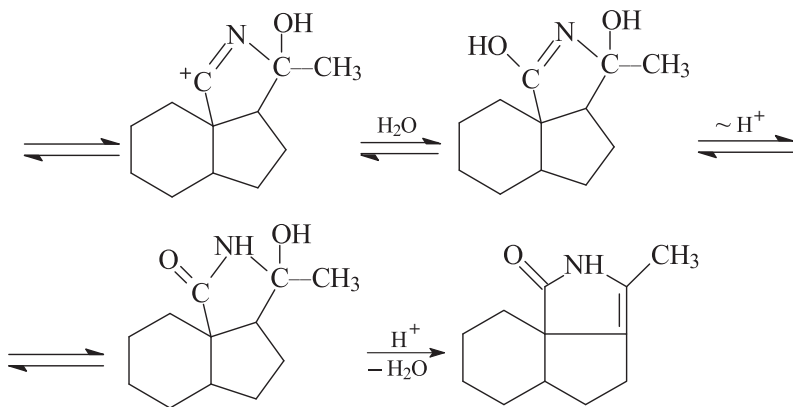


5.100.

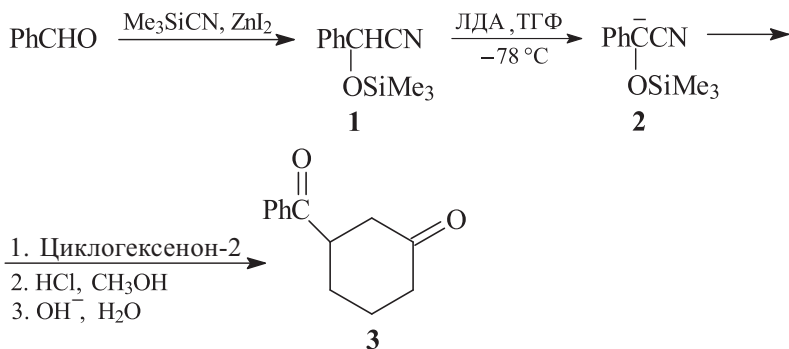


Механизм последней стадии:

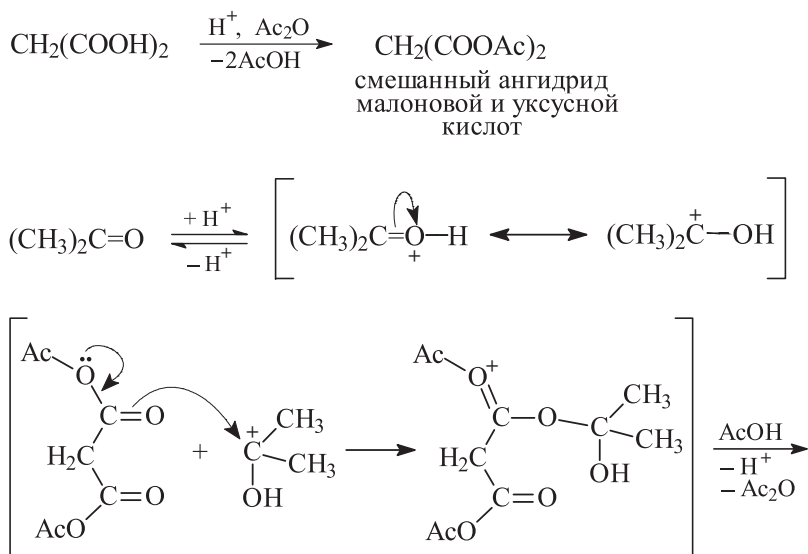


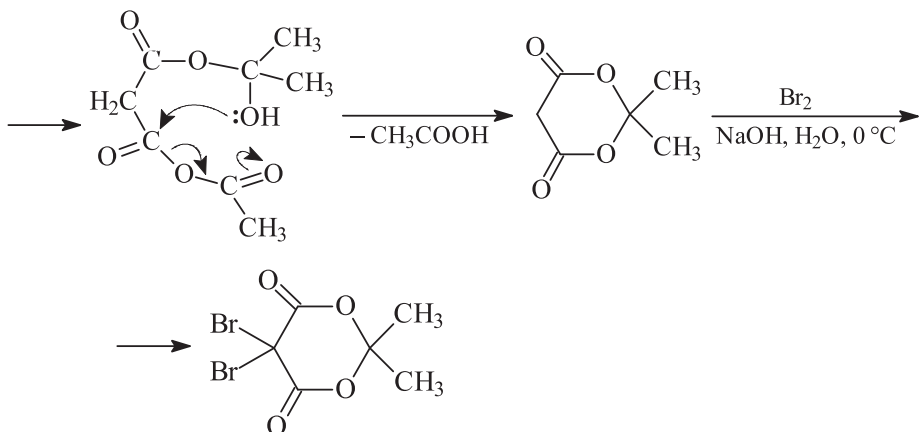


5.101.



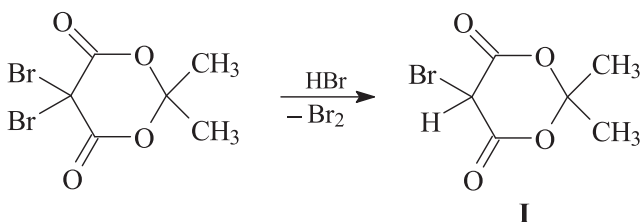
5.102. Механизм образования кислоты Мельдрума (один из возможных вариантов):



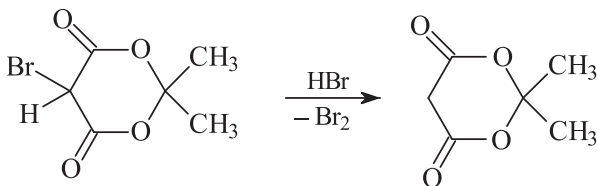


Бромирование кислоты Мельдрума протекает очень быстро через енольную форму (аналогия с 1,3-дикетонами).

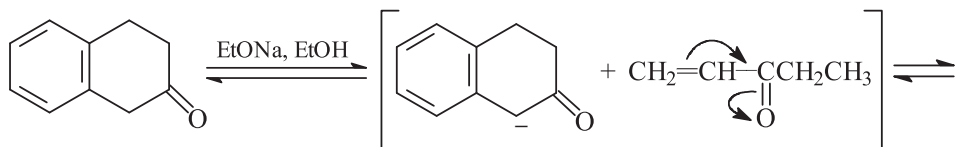
Механизм бромирования в присутствии кислоты Мельдрума аналогичен механизму бромирования карбонильных соединений N-бромсукцинимидом (см. решение задачи 5.80, пункт 4).

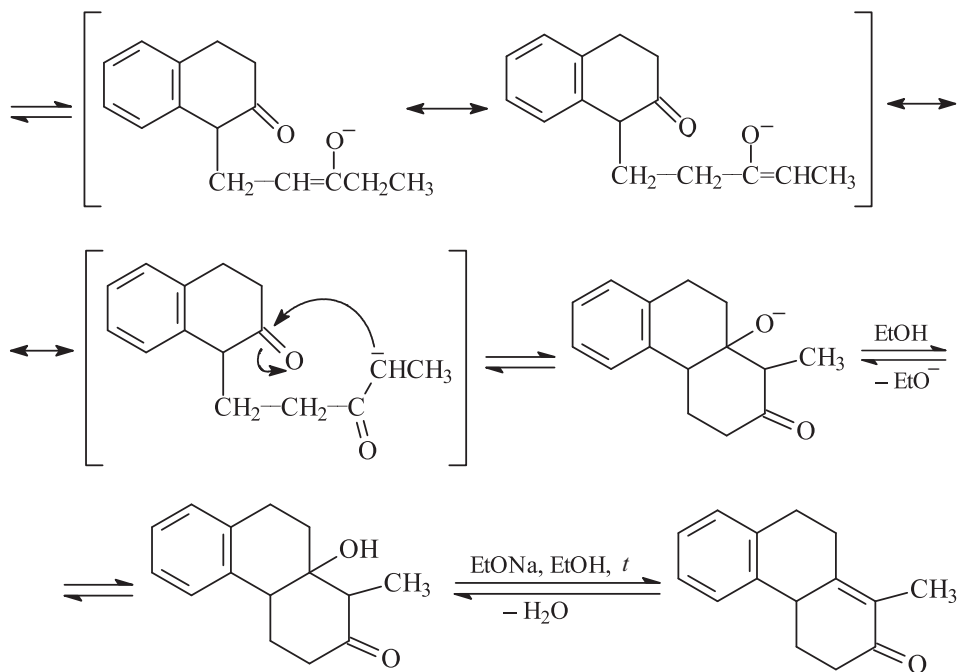


Выделяющийся Br_2 бромирует альдегид, а HBr затем вступает в реакцию с монобромидом I.

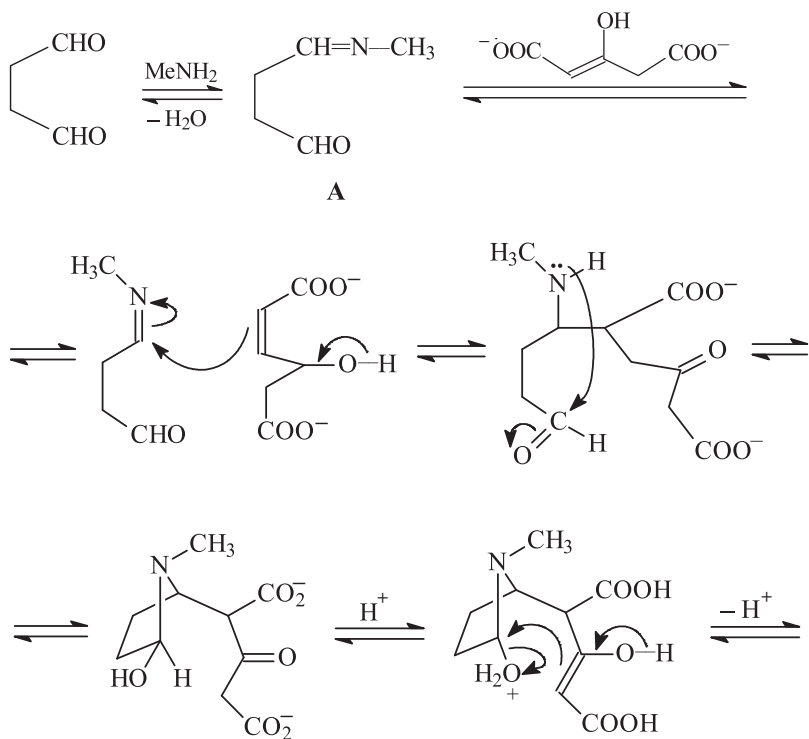


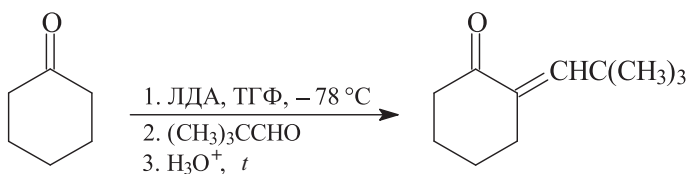
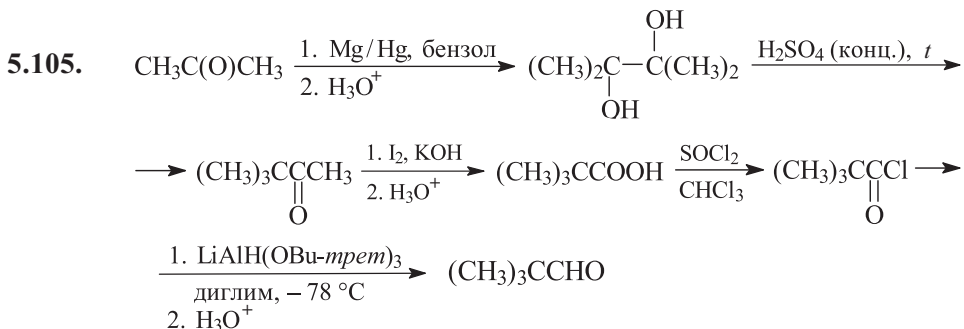
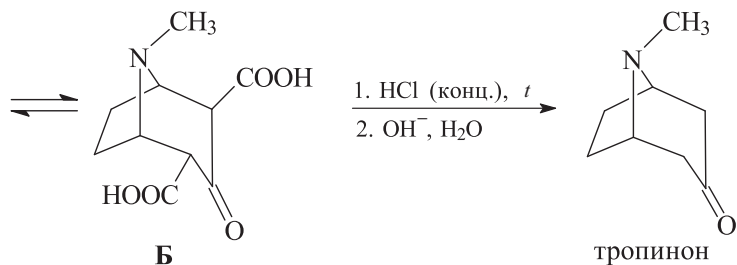
5.103. Это типичный пример аннелирования по Робинсону: сначала енолят-анион как нуклеофил присоединяется к α,β -непредельному кетону (присоединение по Михаэлю), а затем происходит внутримолекулярная альдольно-кетоновая конденсация.



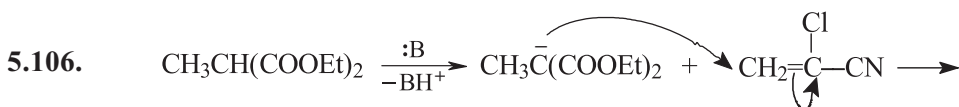
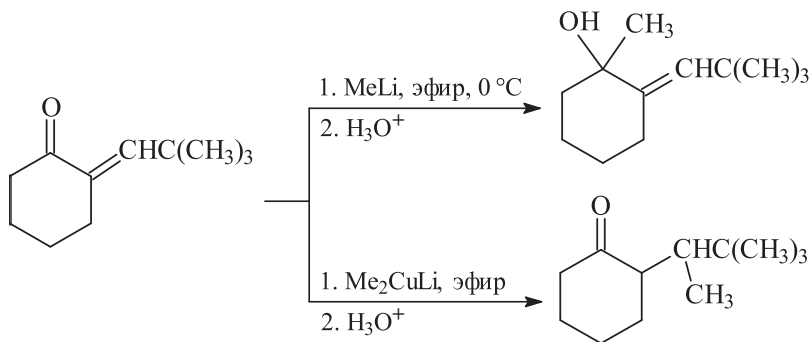


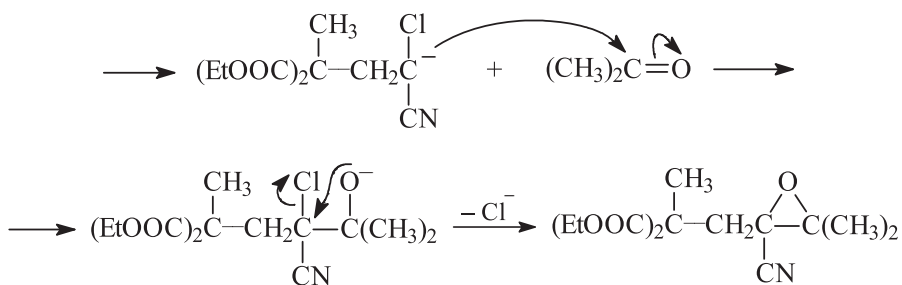
5.104.



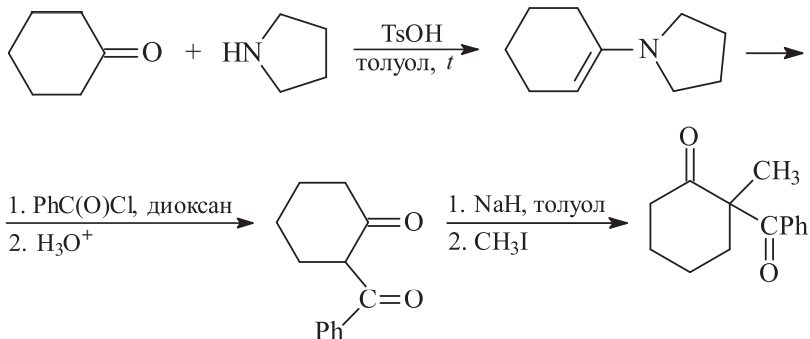


Литийорганические соединения присоединяются исключительно по карбонильной группе α,β -непредельных соединений (1,2-присоединение). В случае литийдиалкилкупратов происходит сопряженное 1,4-присоединение.



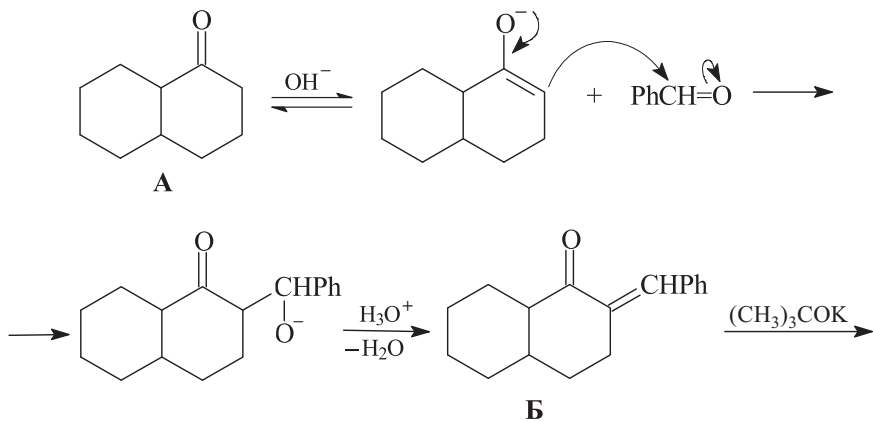


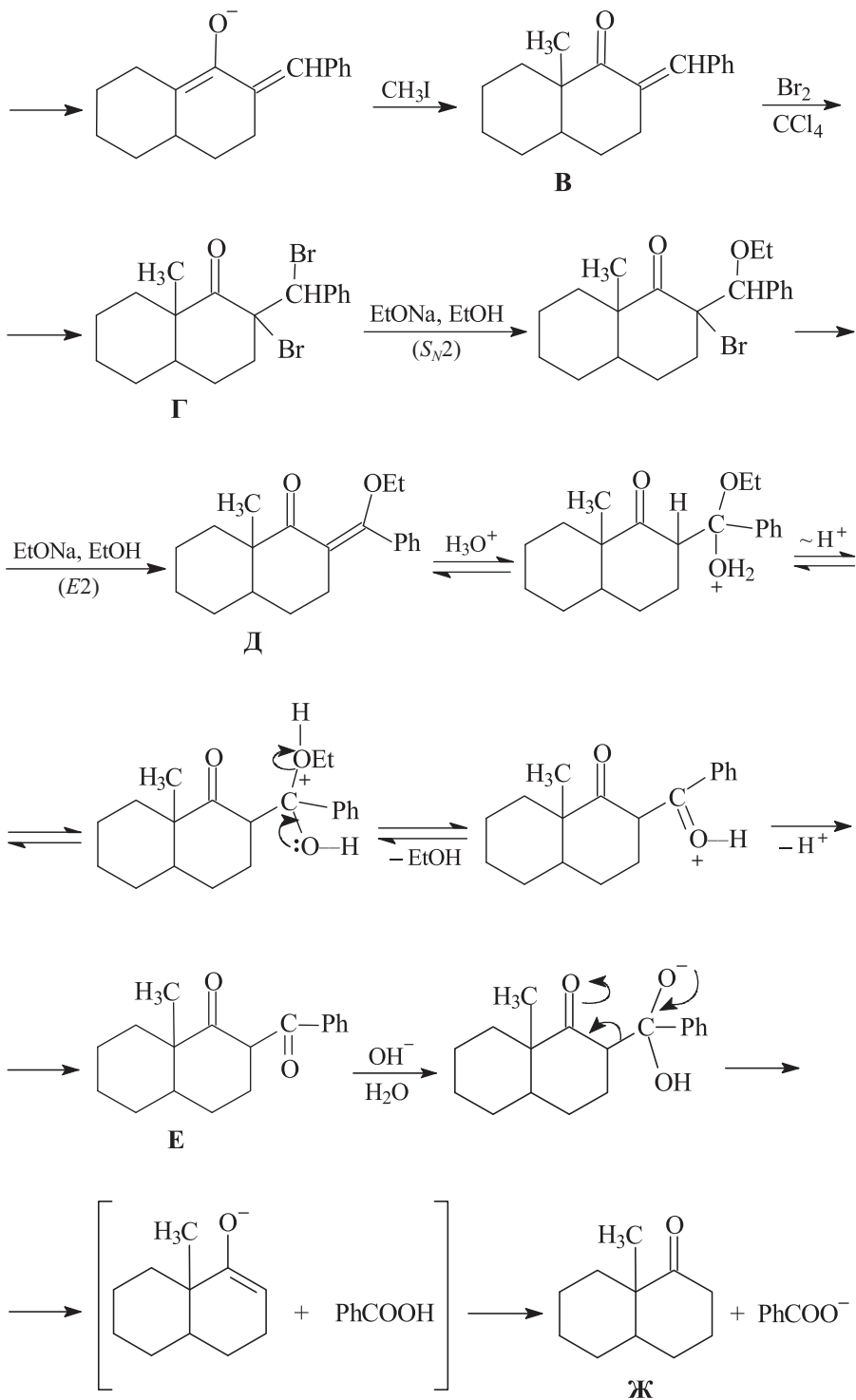
5.107.

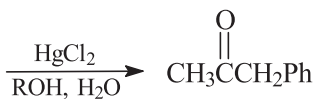
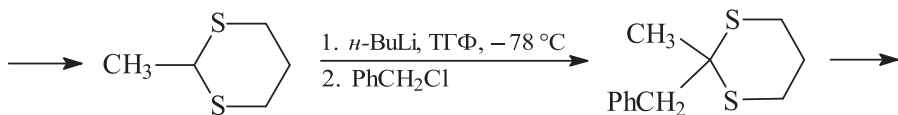
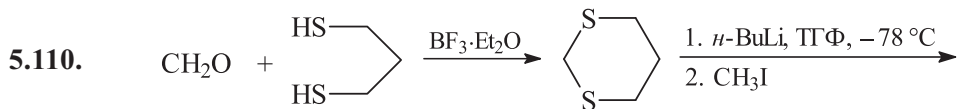
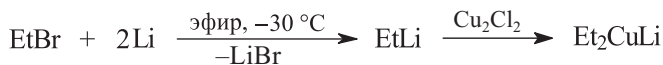
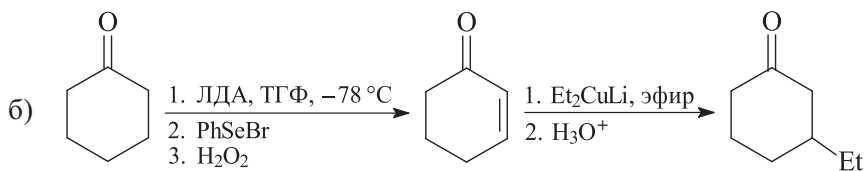
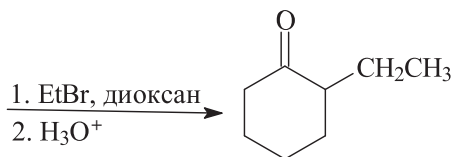
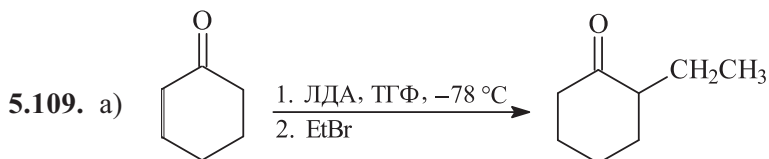


Такой порядок введения ацильной и алкильной групп более предпочтителен, так как образующийся 1,3-дикетон далее алкилируется исключительно по тому атому углерода, у которого находится бензоильная группа.

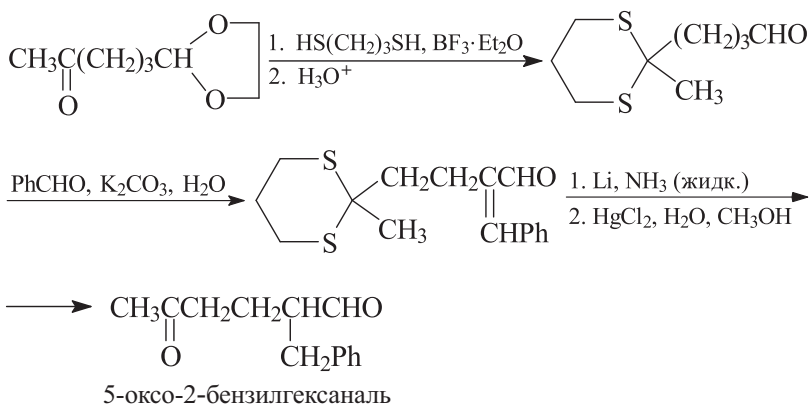
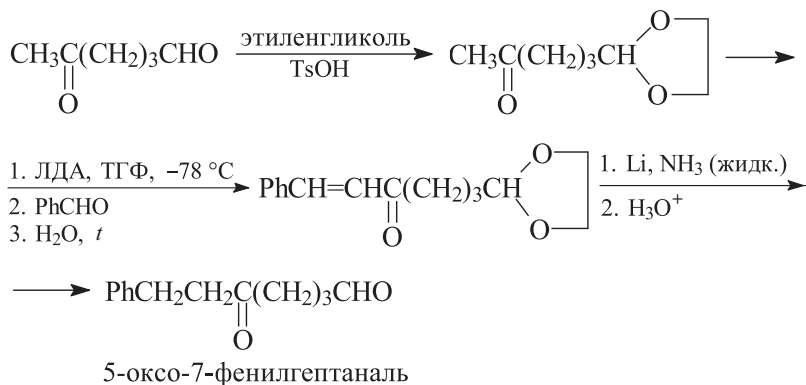
5.108. Для того чтобы алкилировать декалон-1 в положение 9, необходимо защитить пространственно более предпочтительное для алкилирования положение 2. Для этой цели используют бензилиденную защиту, которая вводится реакцией альдольно-кетоновой конденсации.



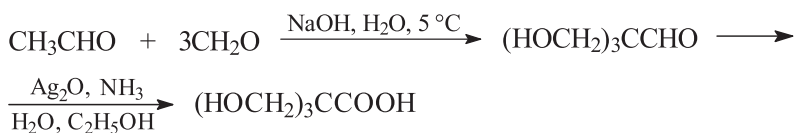




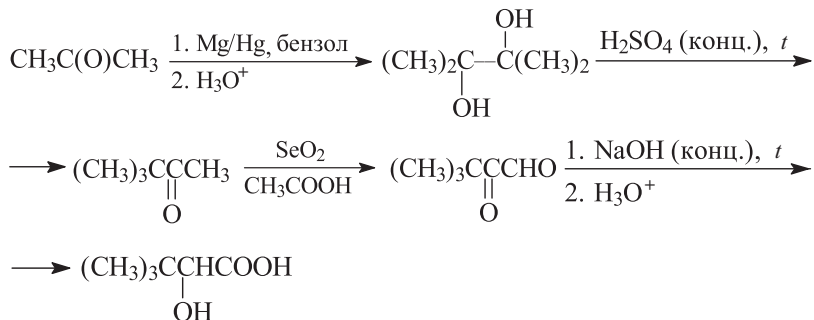
5.111.



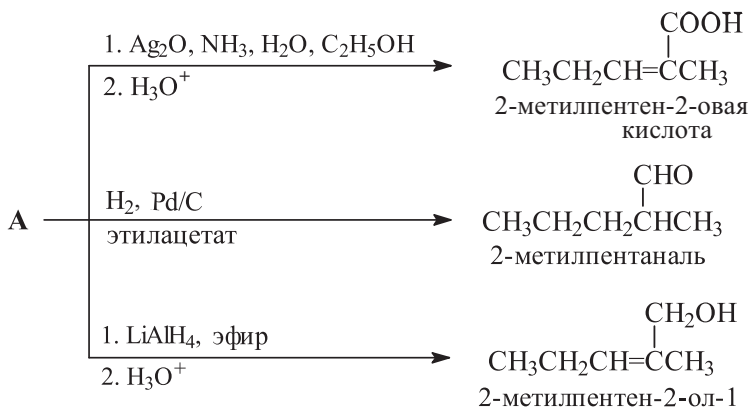
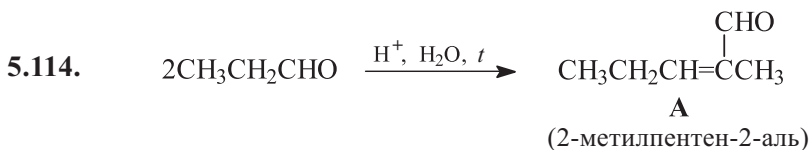
5.112.



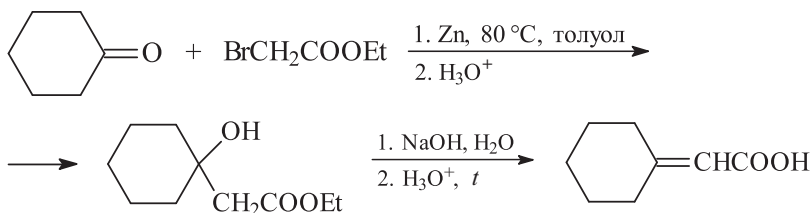
5.113.



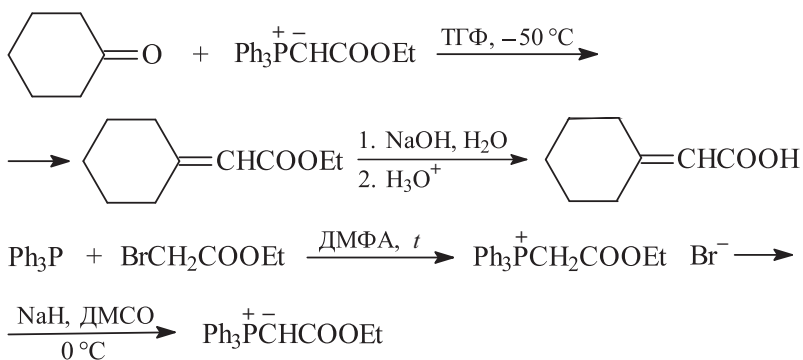
На последней стадии под действием концентрированного NaOH происходит внутримолекулярная реакция Канниццаро: кетонная группа восстанавливается, а альдегидная – окисляется.



5.115. Синтез по Реформатскому:

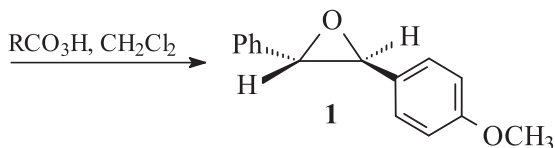
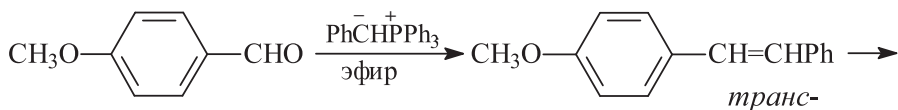
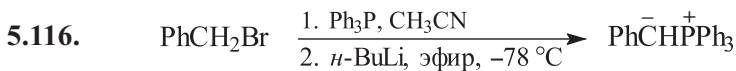
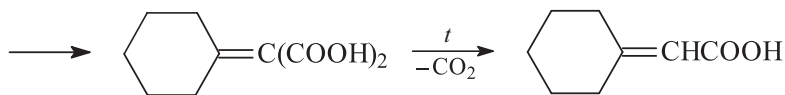


Синтез по Виттигу:

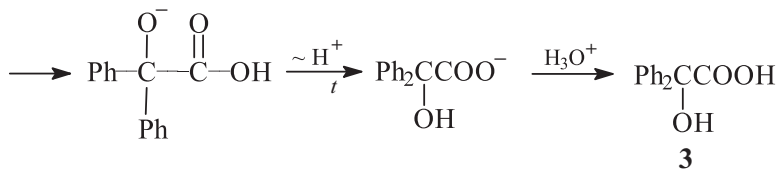
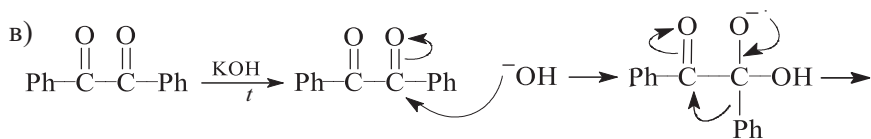
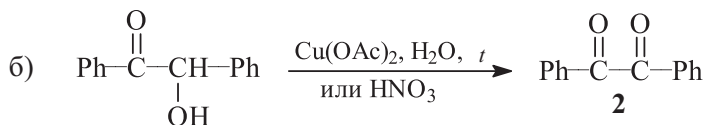
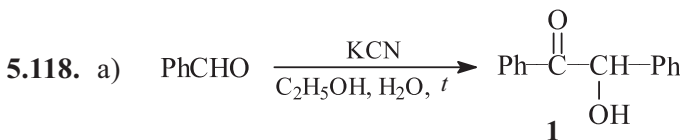
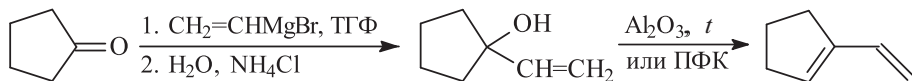
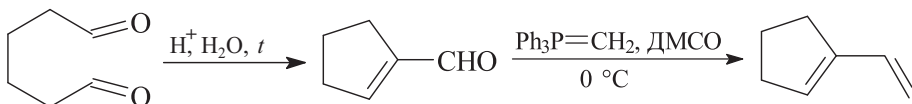


Синтез циклогексилиденуксусной кислоты по Кнёвенагелю:

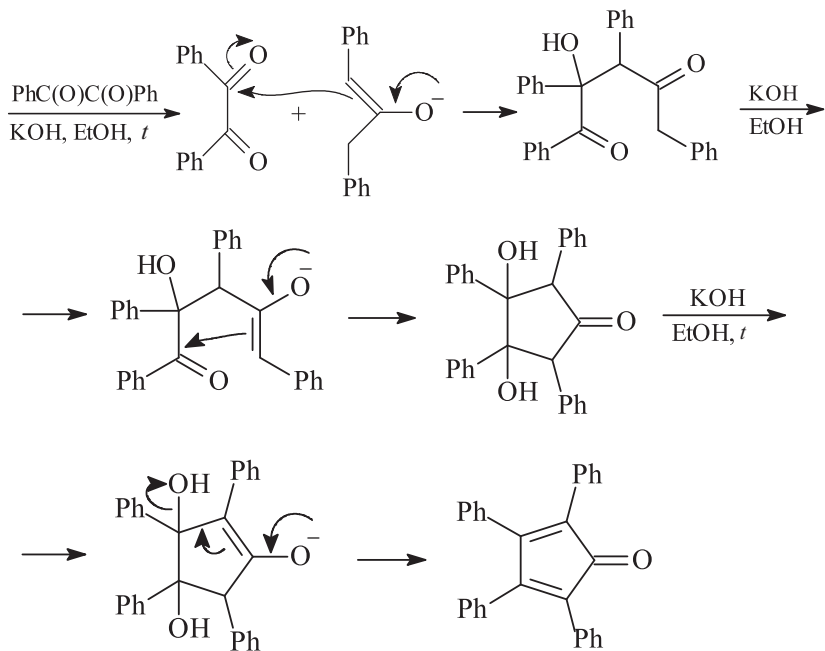
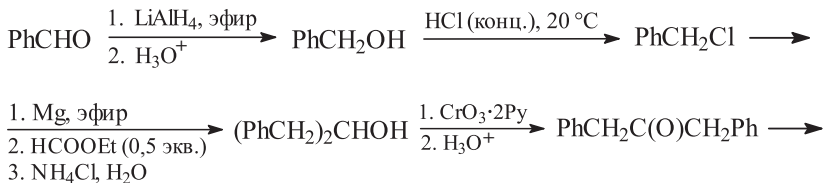




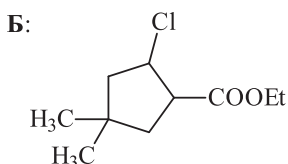
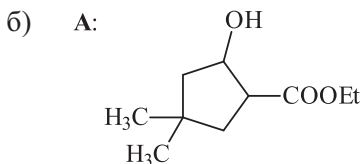
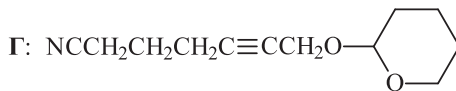
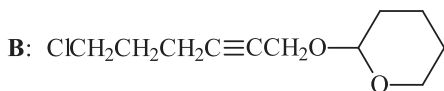
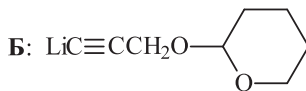
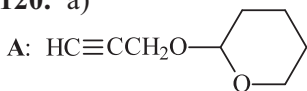
5.117.

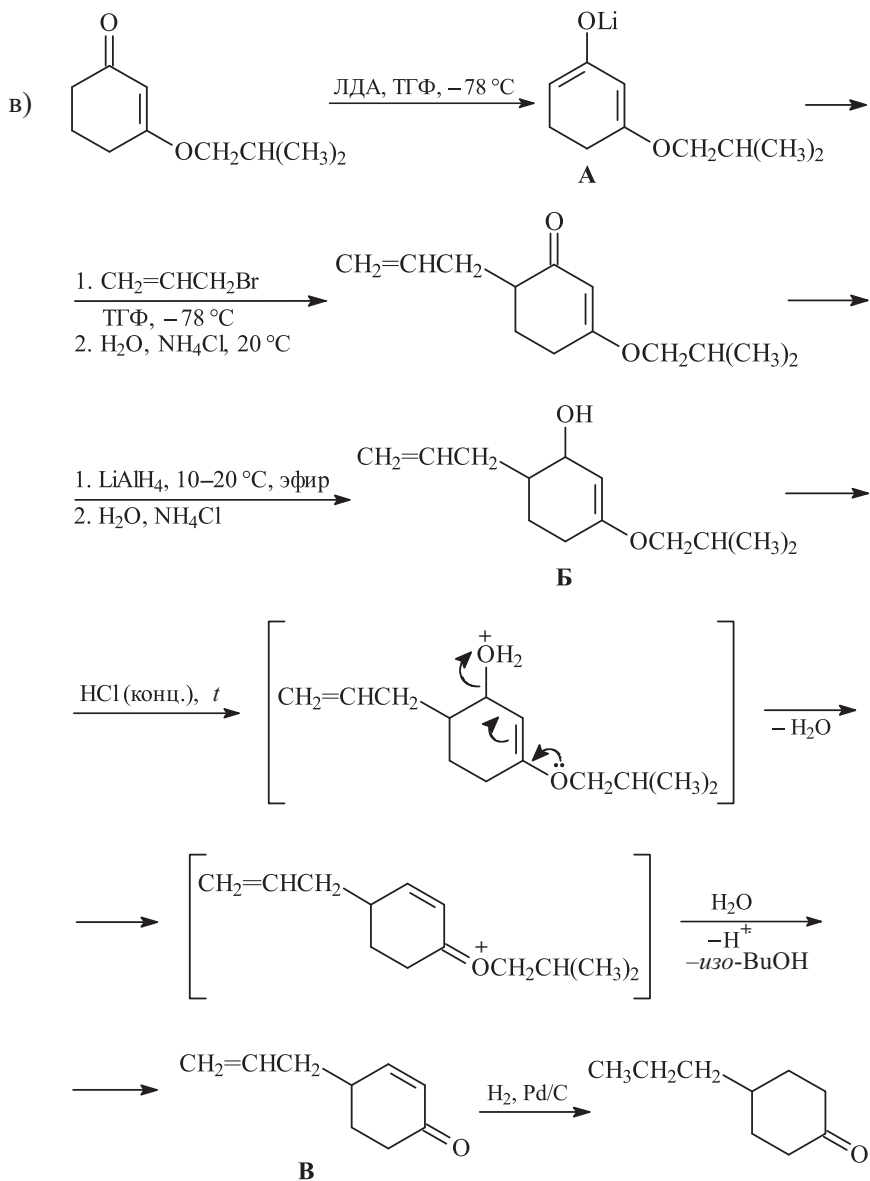


5.119. Целевое вещество можно получить конденсацией бензила (дибензоила) с дибензилкетонем. Синтез бензила см. решение задачи 5.118.

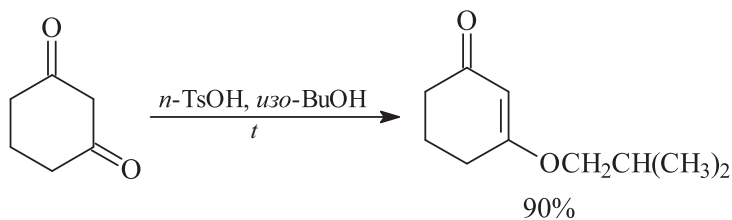


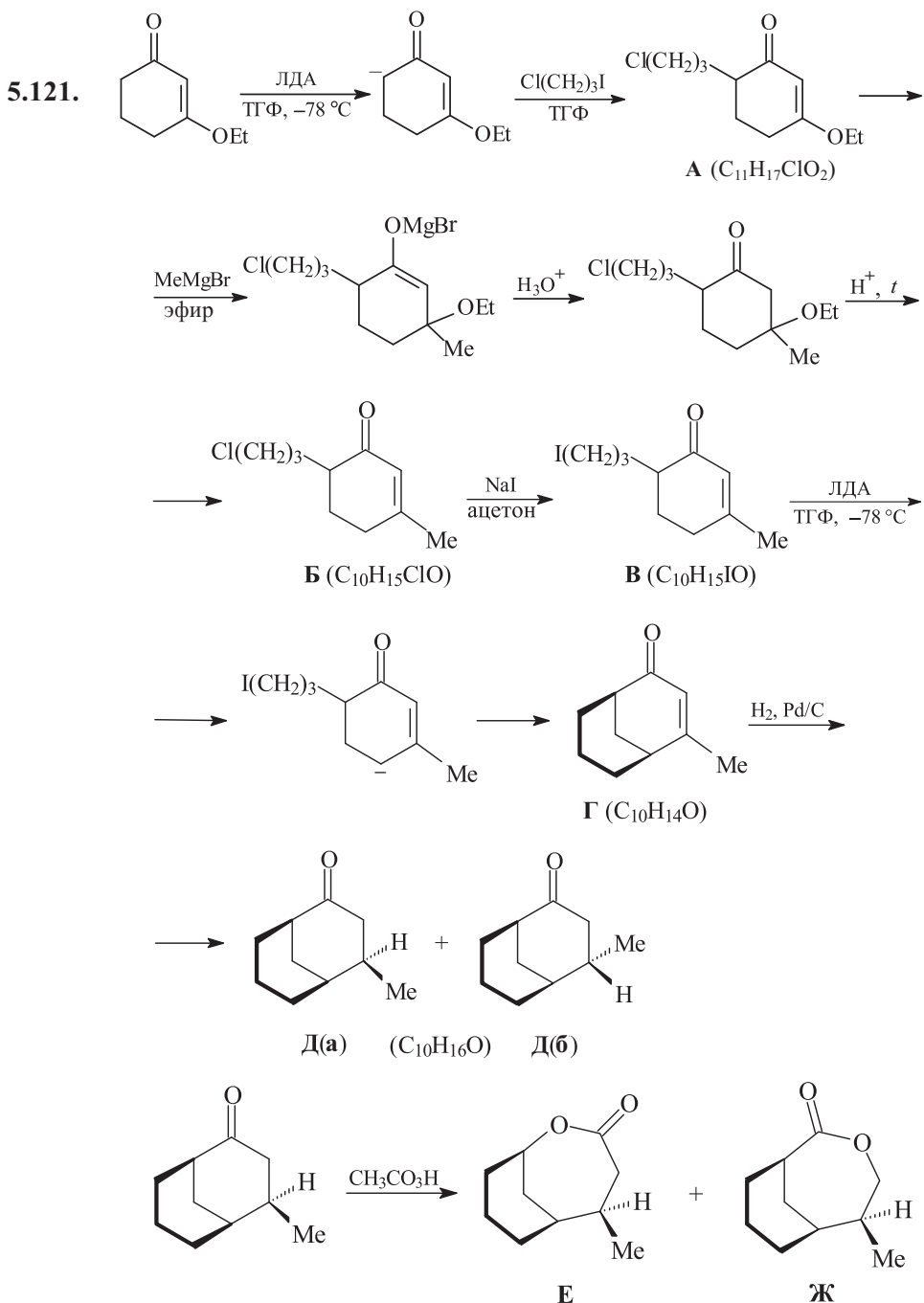
5.120. a)





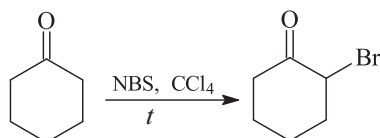
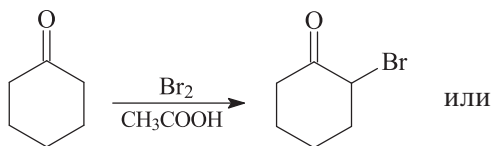
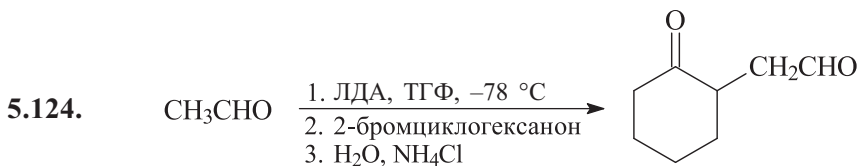
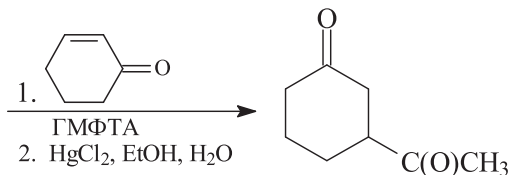
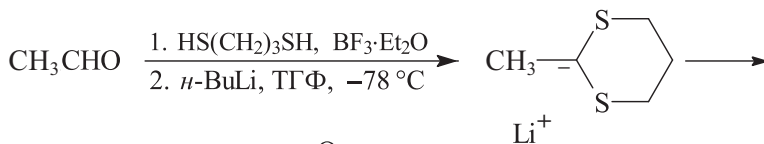
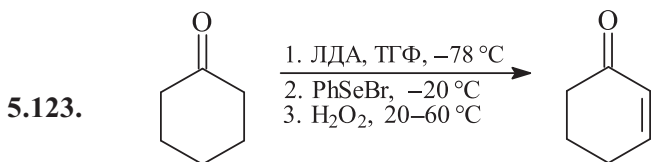
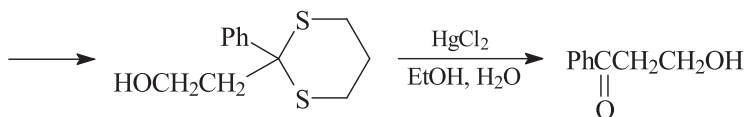
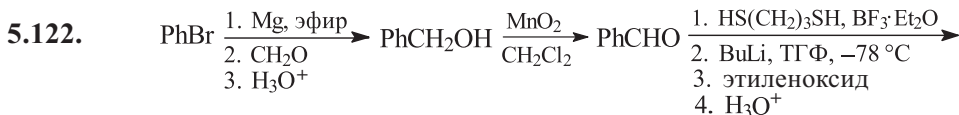
Синтез исходного енолового эфира циклогександиона-1,3:



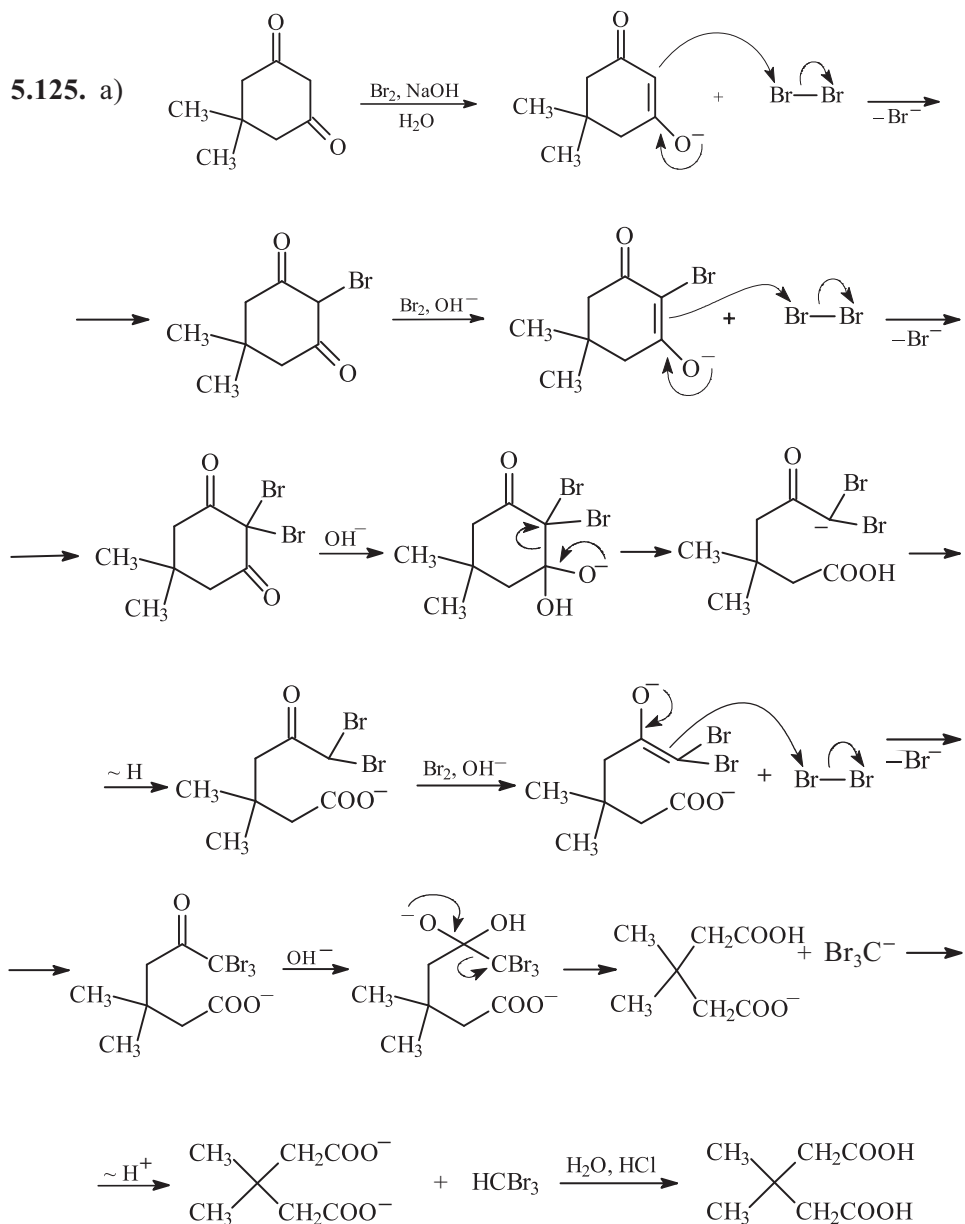


При восстановлении соединения Г молекуле водорода легче подойти к связи С=С с тыльной стороны от триметиленового мостика; видимо, поэтому Д(а) является основным продуктом.

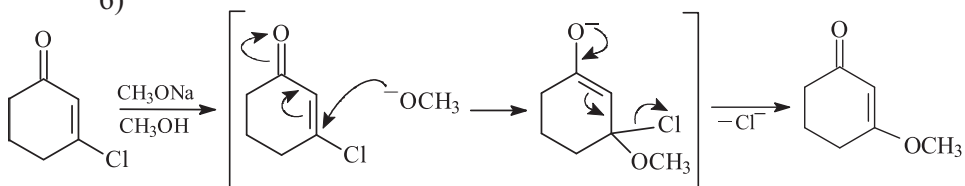
Преимущественное образование сложного эфира **Е** обусловлено тем, что при окислении по Байеру–Виллигеру легкость миграции алкильных групп к атому кислорода возрастает в ряду перв.-С < втор.-С < трет.-С.



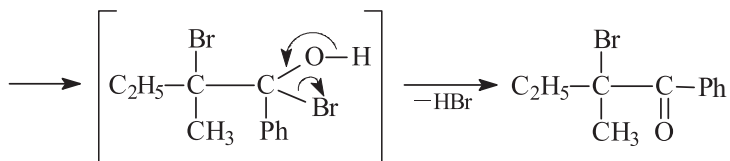
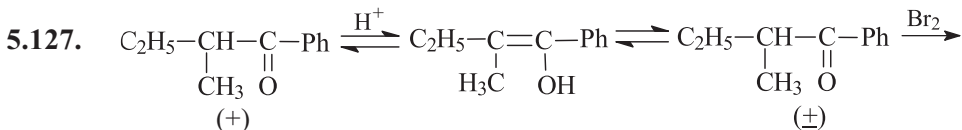
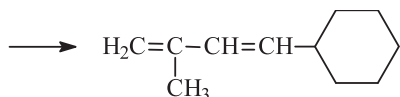
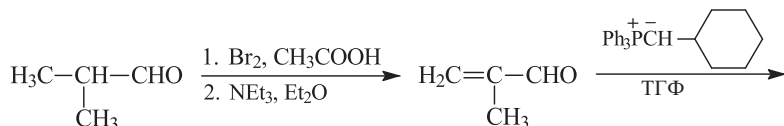
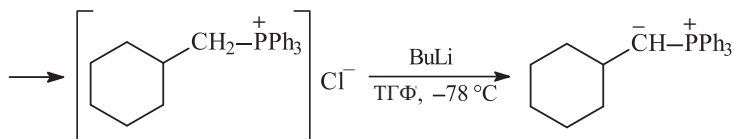
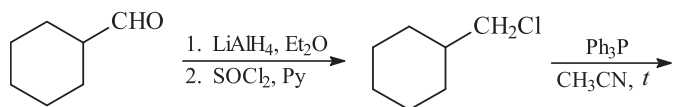
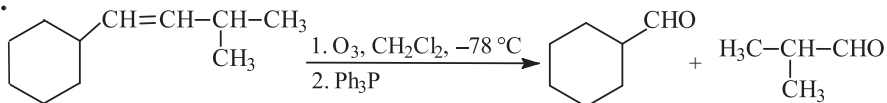
5.125. a)



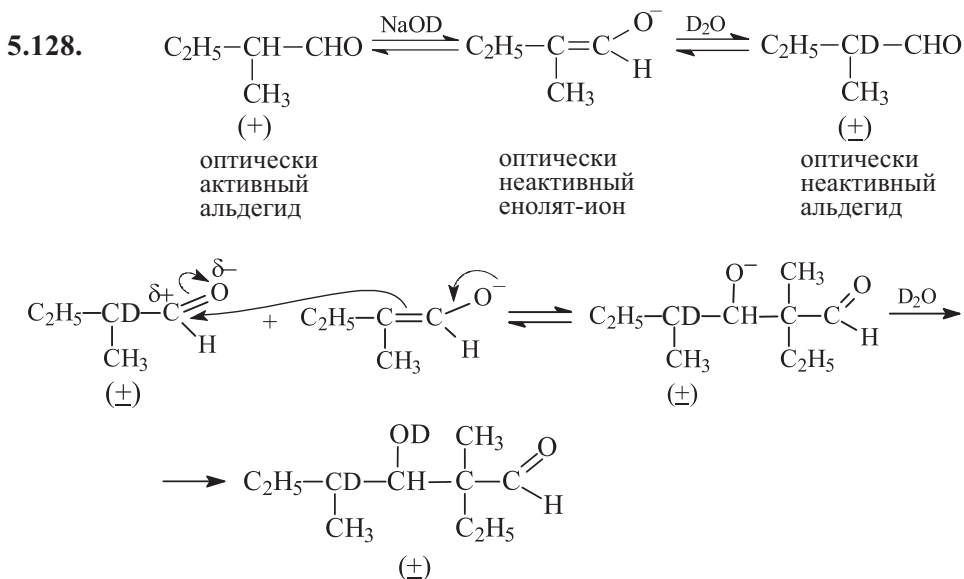
b)



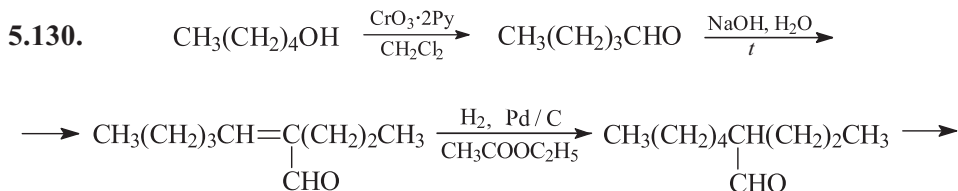
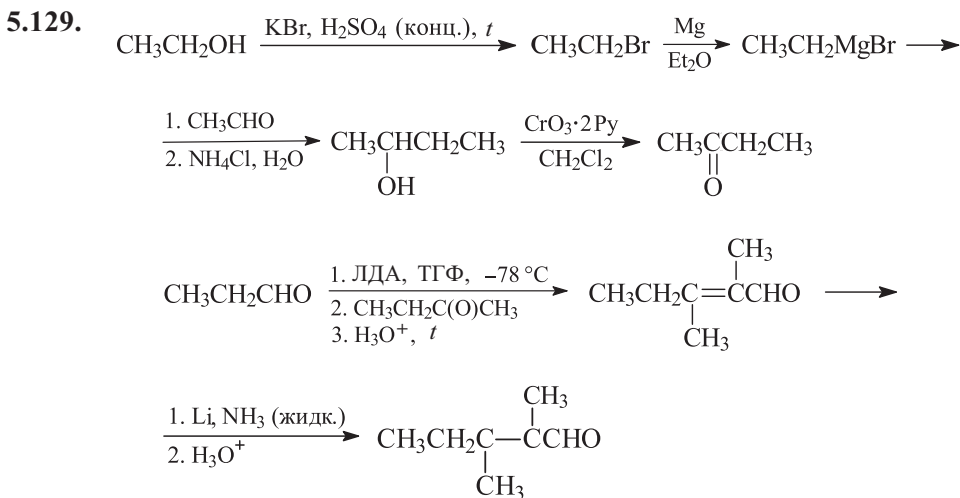
5.126.

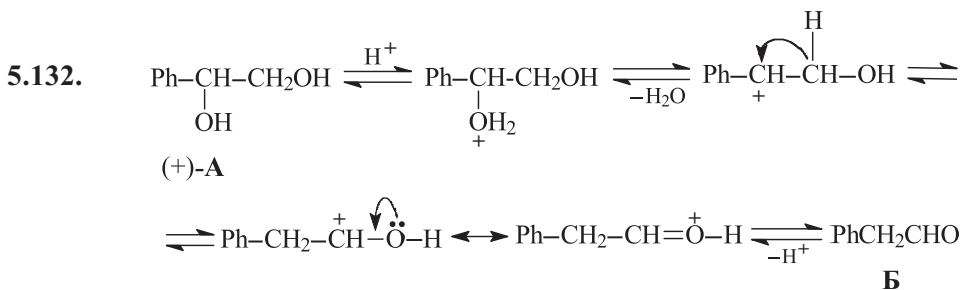
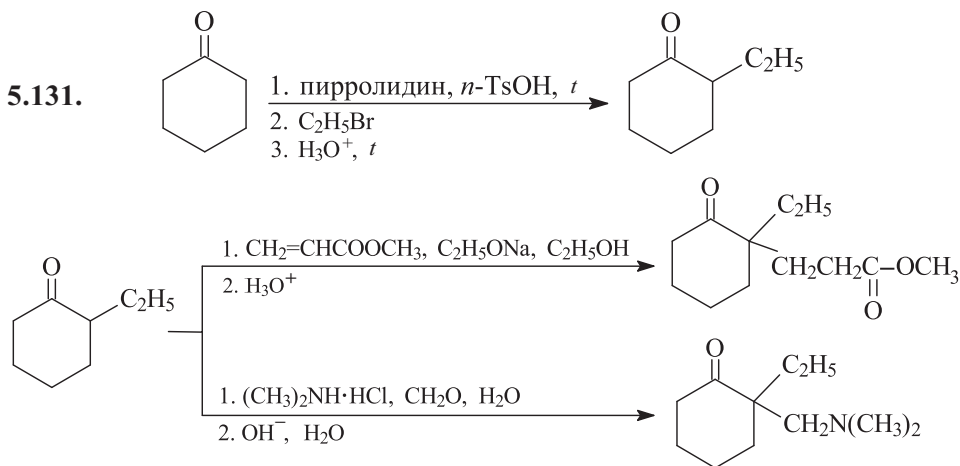
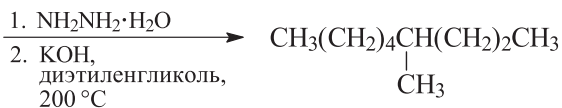


Оба процесса протекают через медленную стадию енолизации исходного оптически активного *втор*-бутилкетона, которая приводит к образованию общего ахирального интермедиата – енола.

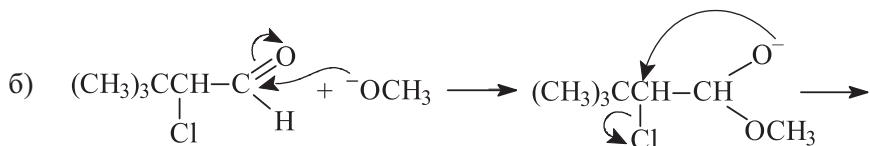
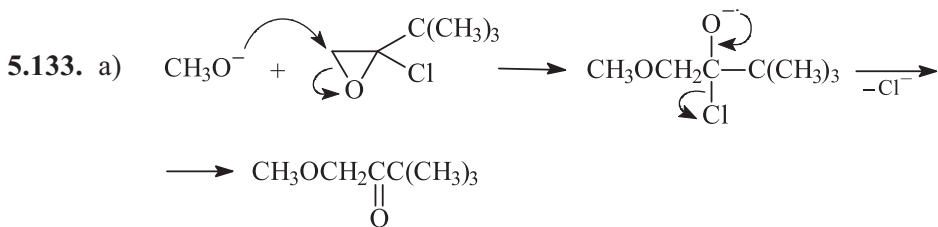


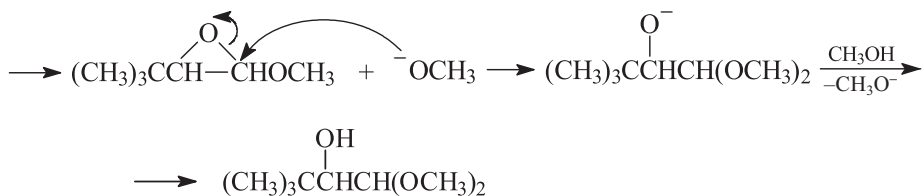
Среди продуктов реакции нет оптически активных соединений, так как все они образуются через ахиральный интермедиат – енолят-анион.



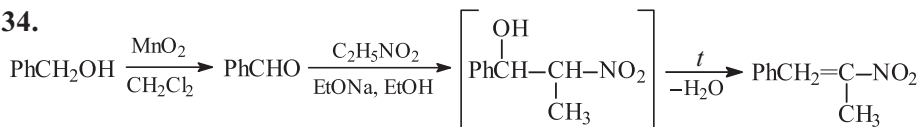


В результате реакции происходит потеря хирального центра и образуется фенилуксусный альдегид, молекула которого ахиральна.

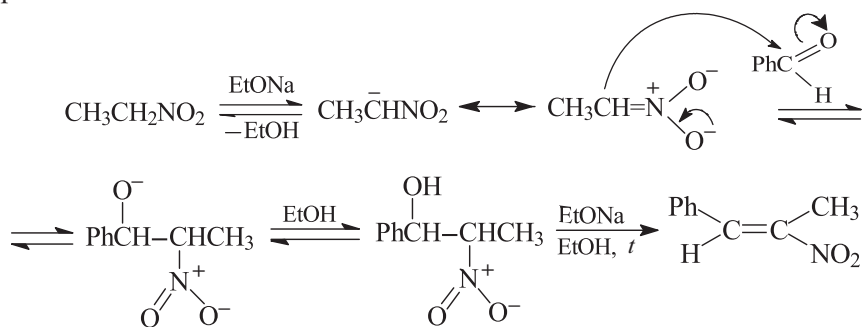




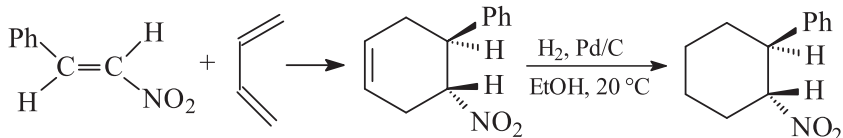
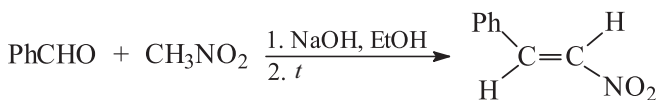
5.134.



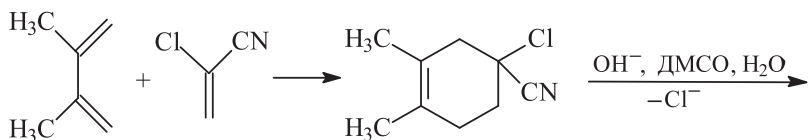
Конденсация альдегидов и кетонов с нитроалканами в присутствии оснований называется реакцией Анри. Продукты реакции Анри – β -нитроспирты или α,β -непредельные нитросоединения, в зависимости от строения субстрата и реагента. Нитроалканы легко депротонируются в присутствии оснований (pK_a нитрометана 10,2) и в реакции с карбонильными соединениями играют роль метиленового компонента.

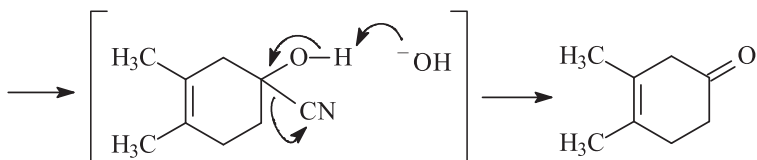


5.135.

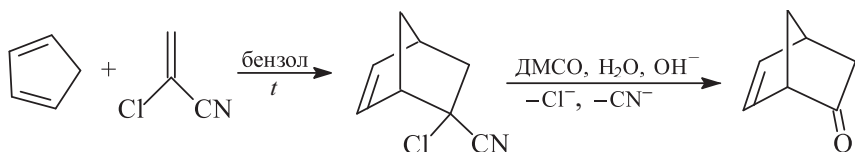


5.136. Механизм щелочного гидролиза до кетона:

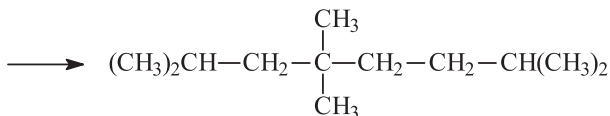
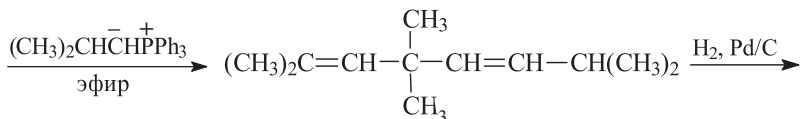
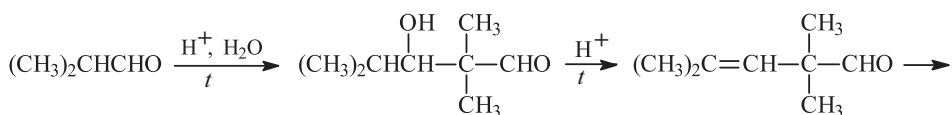




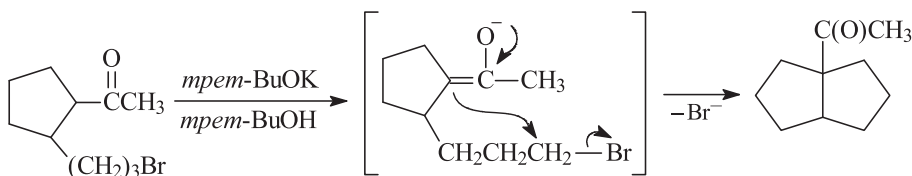
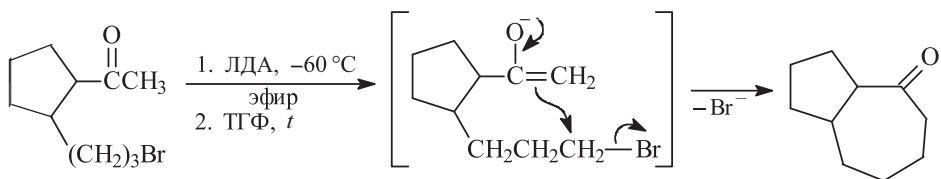
Для того чтобы конечным продуктом оказался норборненон, исходный диен должен быть циклопентадиеном.

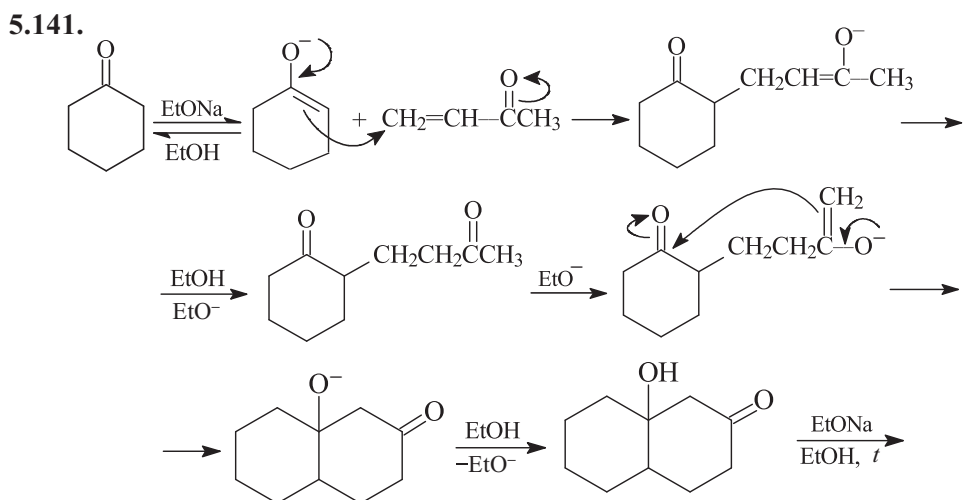
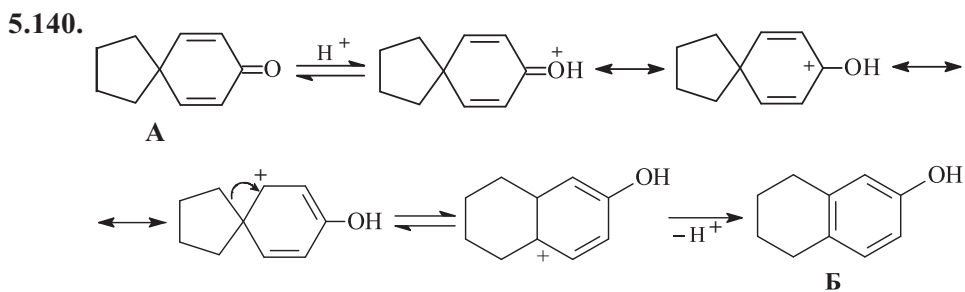
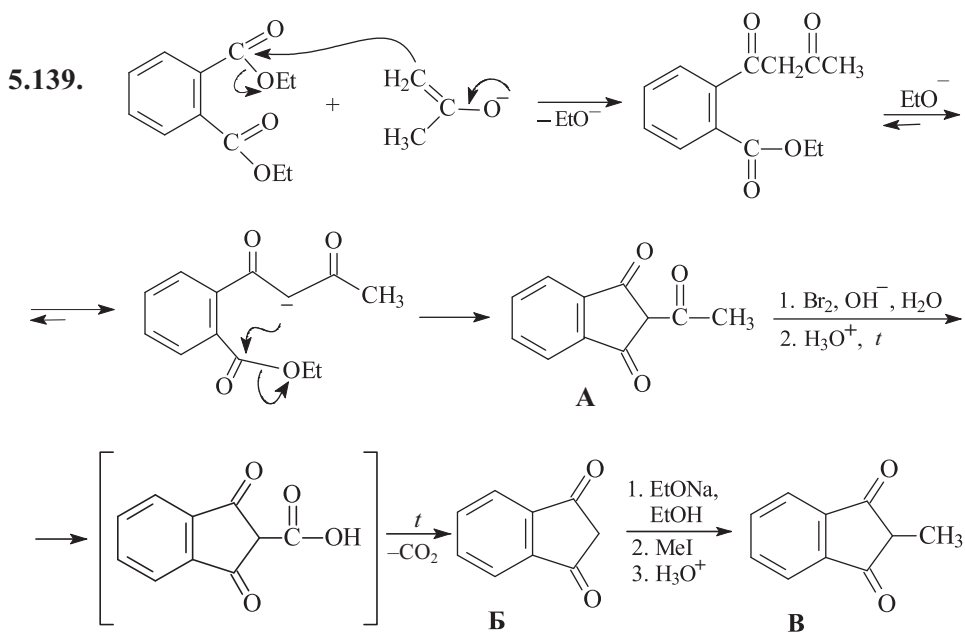


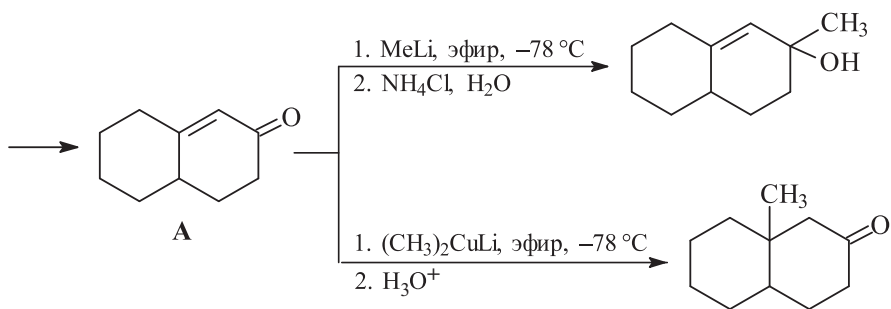
5.137.



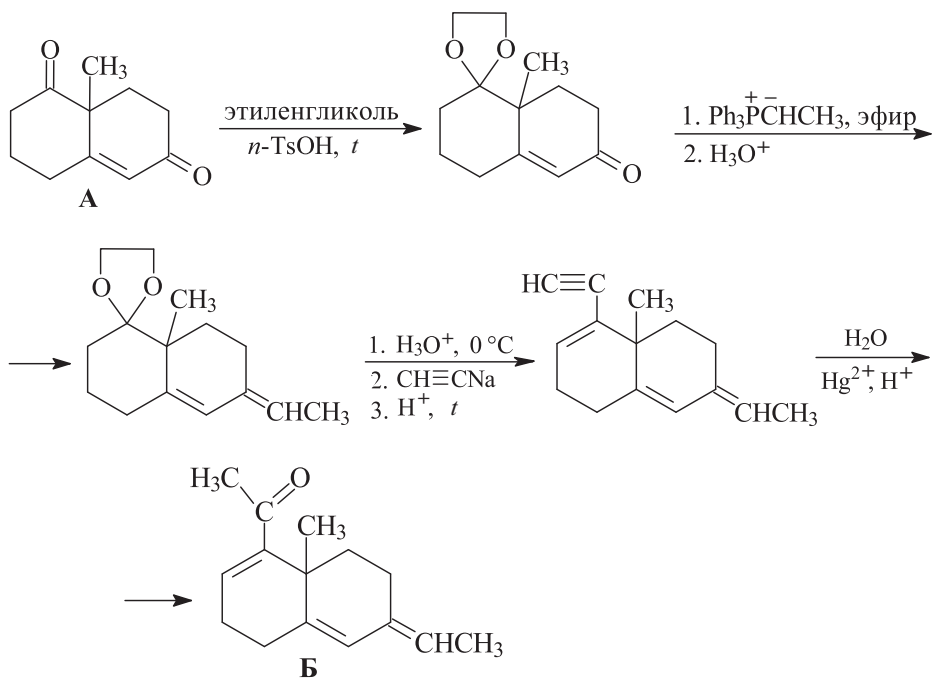
5.138. В случае ЛДА (очень сильно пространственно затрудненного основания) быстро образуется менее замещенный («кинетический») енолят. В равновесных условиях (*трет*-BuOK, *трет*-BuOH) преимущественно образуется более замещенный («термодинамический») енолят.



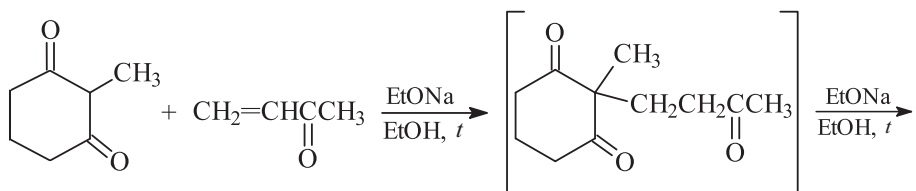


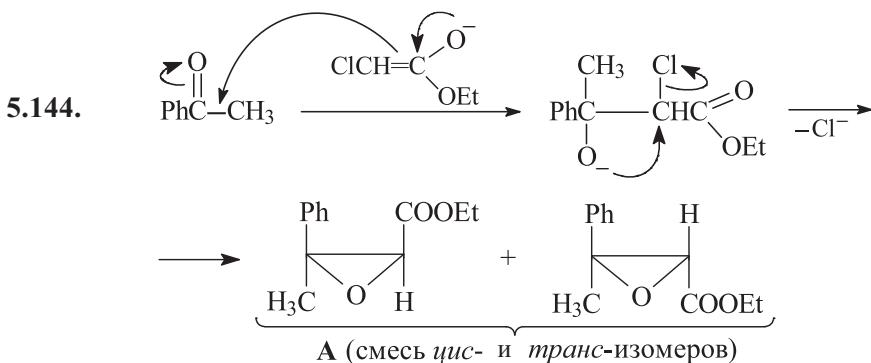
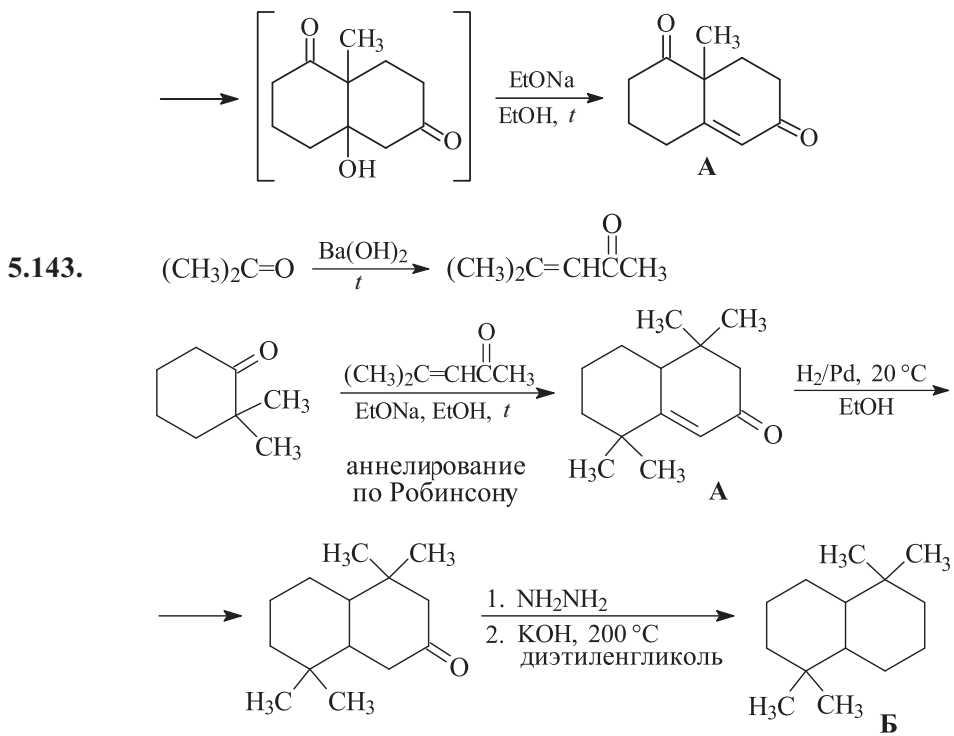


5.142. Реакционная способность карбонильной группы в α,β -непредельном кетоне ниже реакционной способности обычной, то есть несопряженной, карбонильной группы, что позволяет, например, защитить несопряженную карбонильную группу в присутствии сопряженной.

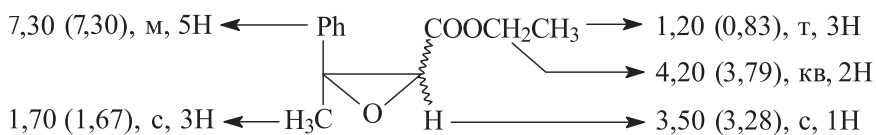


Исходный кетон **A** можно получить аннелированием по Робинсону.

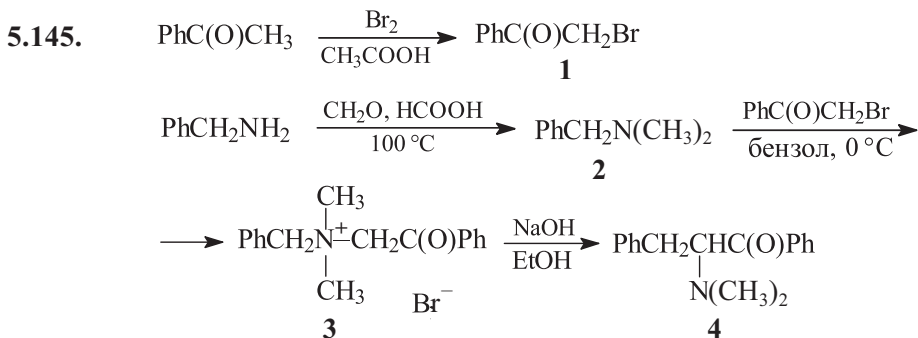




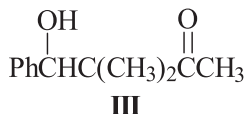
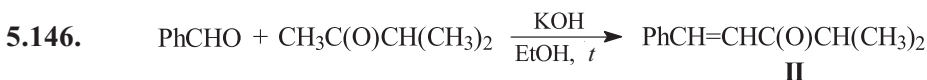
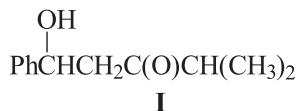
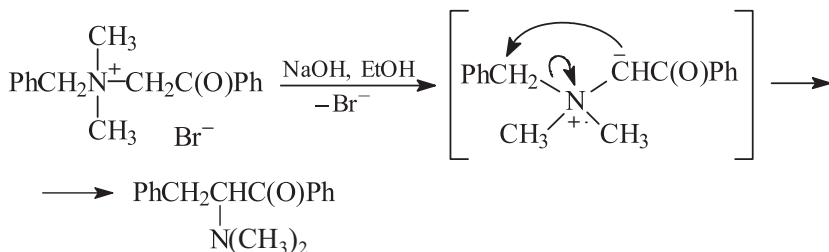
Приведенные спектральные данные полностью соответствуют предлагаемой структуре соединения А. В спектре ПМР соединения А наблюдается двойной набор сигналов одинаковой мультиплетности с близкими химическими сдвигами и равными константами спин-спинового взаимодействия.



Приведенная реакция – частный случай синтеза эпоксидов по Дарзану (реакция Дарзана). Эпоксиды такого строения называются глицидными эфирами.

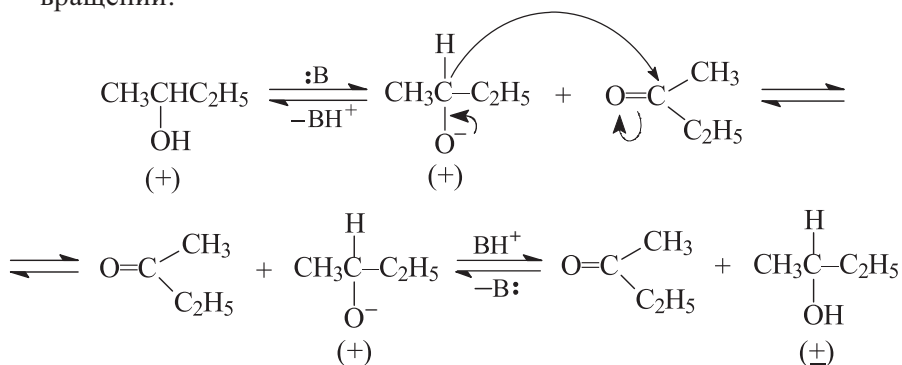


Механизм последней стадии:

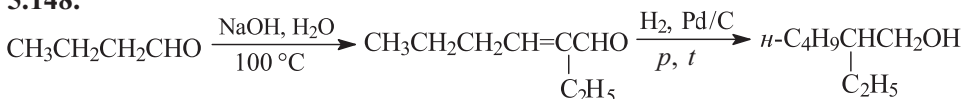


В принципе можно предположить образование трех возможных продуктов (I, II, III) альдольно-кетоновой конденсации. На самом деле образуется только продукт II, содержащий энергетически выгодную сопряженную систему кратных связей C=C и C=O. Особенности протекания альдольно-кетоновой конденсации – обратимость реакции, стерические требования, энергетическая выгодность образования сопряженной системы, нестабильность продуктов альдольной конденсации с фрагментом PhCH(OH)CH₂C(O)-, который очень легко теряет воду как в кислой, так и в щелочной среде – все это способствует образованию именно структуры II.

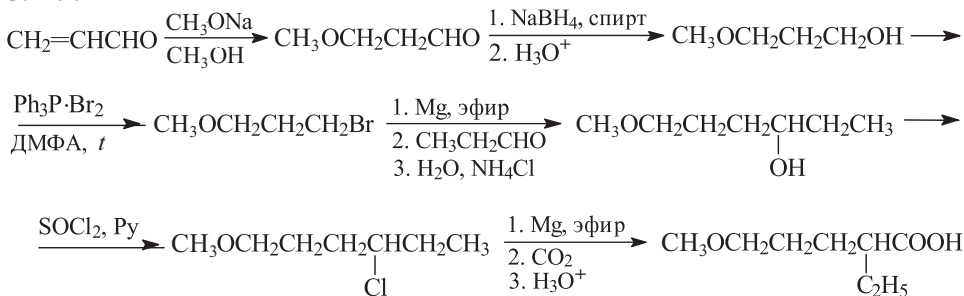
5.147. ОН-кислотность бутанола-2 на два порядка выше СН-кислотности метилэтилкетона, поэтому реализуется следующая цепочка превращений:



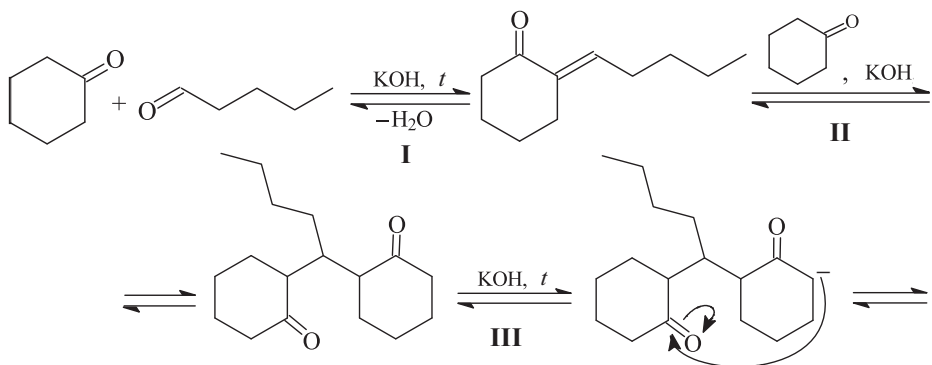
5.148.

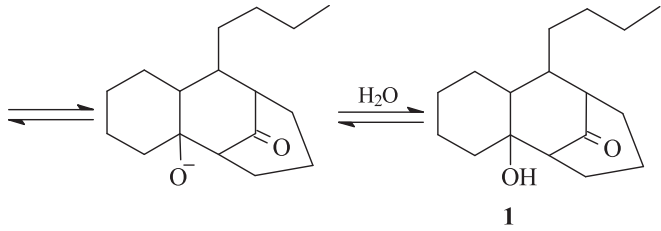


5.149.



5.150. Конечный кетон **1** является продуктом конденсации двух молекул циклогексанона и одной молекулы пентаналь (он содержит 17 атомов углерода).



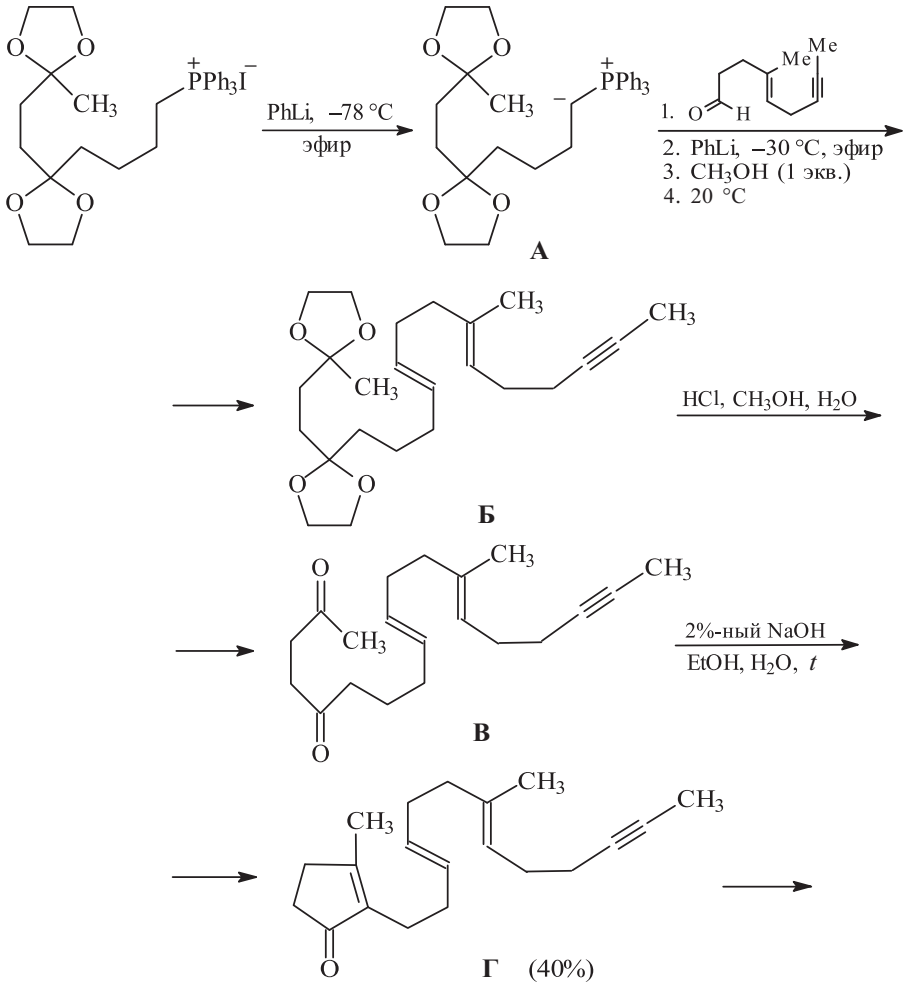


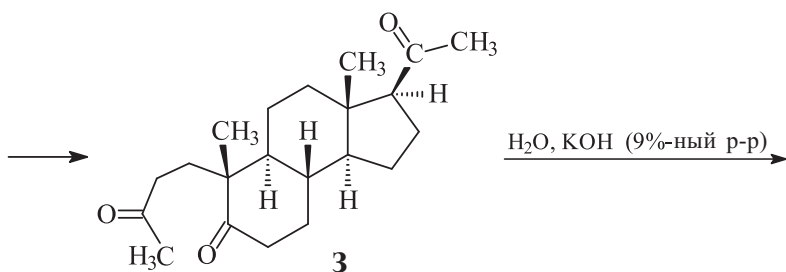
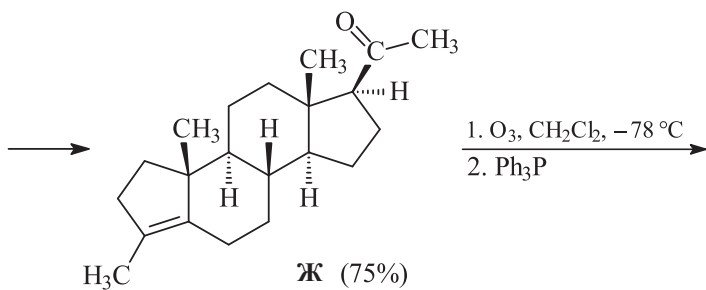
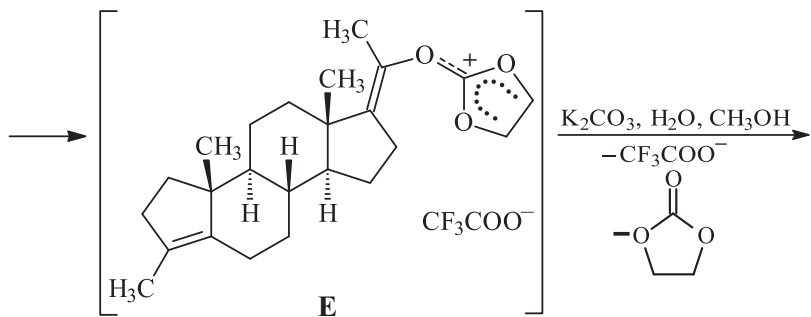
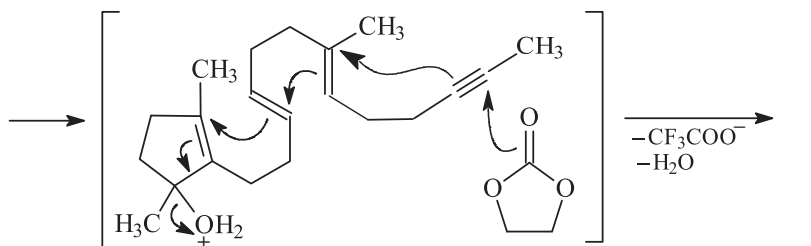
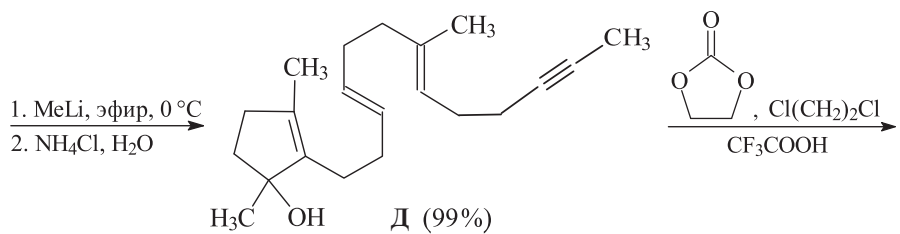
Стадия **I** – альдольно-кетоновая конденсация циклогексанона с пентаналем.

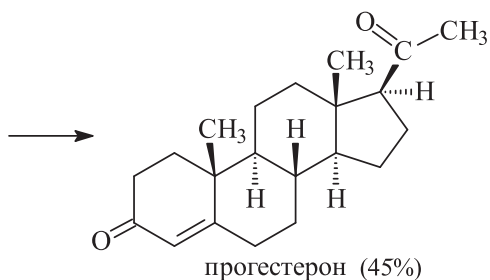
Стадия **II** – сопряженное присоединение по Михаэлю.

Стадия **III** – внутримолекулярная альдольно-кетоновая конденсация двух циклогексаноновых фрагментов.

5.151.





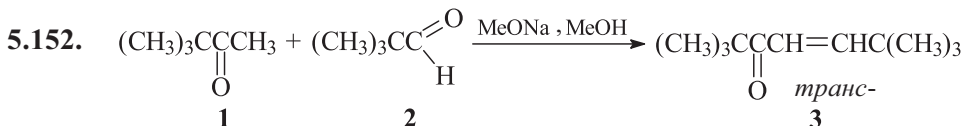
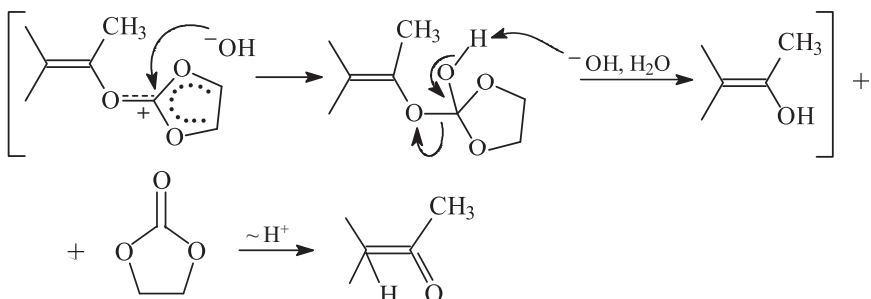


Третичный спирт **Д** инициирует серию превращений, получивших название «домино-реакции»*, в результате чего выстраивается стероидное ядро. Далее проводят озонлиз соединения **Ж** с образованием трикетона **З**, который в дальнейшем претерпевает альдольно-кетоновую конденсацию, приводящую к устойчивому α,β -непредельному шестичленному циклу (другие структурные фрагменты не претерпевают изменений).

Комментарии к решению:

1. Переход **А**→**Б**. Двойное металлизирование в реакции Виттига используют в случае нестабилизированных илидов фосфора для создания *транс*-двойной связи.
2. Переход **В**→**Г**. Низкий выход на этой стадии обусловлен двумя направлениями альдольно-кетоновой конденсации, причем оба приводят к пятичленным циклическим α,β -непредельным кетонам.
3. Движущая сила циклизации с образованием стероидной системы – легкое отщепление воды в кислой среде (субстрат – третичный алиловый спирт) с последующей аллильной перегруппировкой и образование устойчивого карбокатиона [**Е**]. Известно, что карбокатионы такого типа с противоионом BF_4^- (соли Меервейна) устойчивы при комнатной температуре в инертной атмосфере. Кроме того, в результате данной циклизации образуются энергетически выгодные пяти- и шестичленные циклы. Такие взаимосвязанные серии превращений напоминают принцип игры в домино и носят название «домино-реакции».
4. Карбокатион [**Е**] в щелочной среде разрушается с образованием ацетильного фрагмента по следующей схеме:

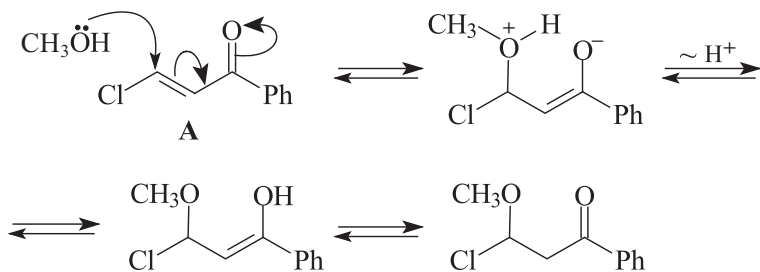
* См. Титце Л., Браше Г., Герике К., Домино-реакции в органическом синтезе. – БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010.



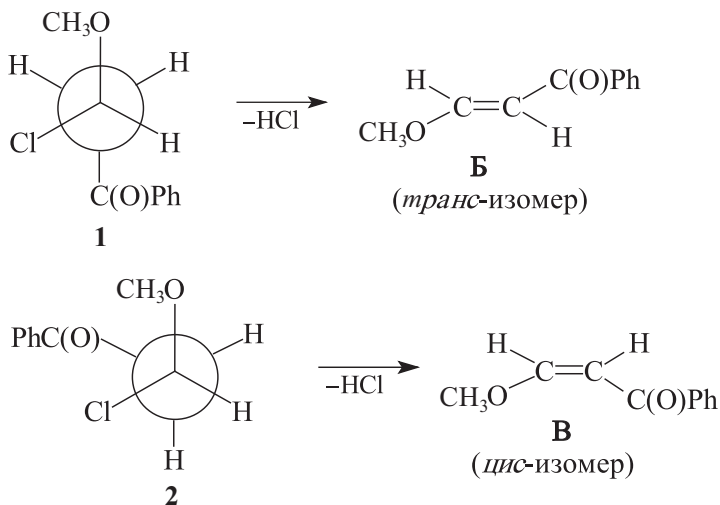
Синтез соединения **1** и **2** см. решение задачи 5.84.

5.153. На первой стадии происходит присоединение метанола по Михаэлю, а на второй осуществляется процесс *анти*-эмилирования HCl.

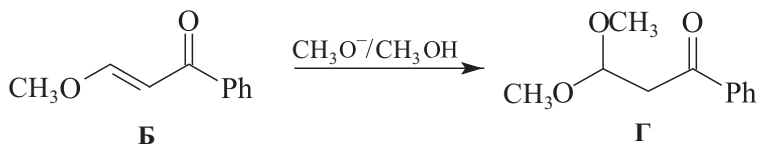
Стадия I:



Стадия II:



Конформация **1**, предшествующая образованию *транс*-изомера **Б**, энергетически более выгодна, так как она менее пространственно напряжена по сравнению с конформацией **2**, предшествующей образованию *цис*-изомера **В**. По этой причине *транс*-изомер **Б** образуется в качестве единственного продукта реакции. Если метанол заменить на более сильный нуклеофил – $\text{CH}_3\text{O}^-/\text{CH}_3\text{OH}$, то конечным продуктом будет диметоксизамещенный кетон **Г**, также образующийся в результате присоединения метанола по Михаэлю.



В отсутствие CH_3ONa последняя реакция не происходит, так как метанол – слабый нуклеофил, а кетон **Б** – неактивный акцептор Михаэля.

Глава 6

Карбоновые кислоты

- 6.1. а) CH_3COOH (pK_a 4,83); б) ClCH_2COOH (pK_a 2,87); в) F_3CCOOH (pK_a 0,52); г) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (pK_a 4,53); д) $\text{NO}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (pK_a 1,48); е) $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ (pK_a 2,85); ж) HCOOH (pK_a 3,75); з) $(\text{COOH})_2$ (pK_a 1,25).

Для двухосновных кислот приведены значения pK_{a1} . Сила этих карбоновых кислот увеличивается в ряду:

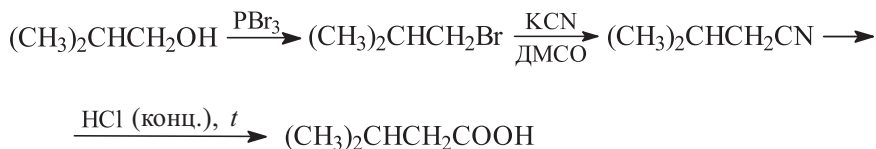
а < г < ж < б < е < д < з < в.

- 6.2. а) X = H (pK_a 4,20); б) X = COOH (pK_a 3,54); в) X = CH_3 (pK_a 4,37); г) X = NO_2 (pK_a 3,43); д) X = Cl (pK_a 4,00); е) X = F (pK_a 4,15); ж) X = OH (pK_a 4,57); з) X = CN (pK_a 3,55); и) X = $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ (pK_a 3,70); к) X = PhO (pK_a 4,57); л) X = CHO (pK_a 3,77); м) X = CH_3O (pK_a 4,50).

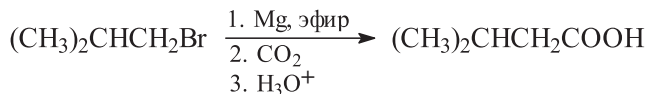
Для терефталевой кислоты (X = COOH) приведено pK_{a1} . Сила приведенных карбоновых кислот увеличивается в ряду:

ж \approx к < м < в < а < е < д < л < и < б \approx з < г

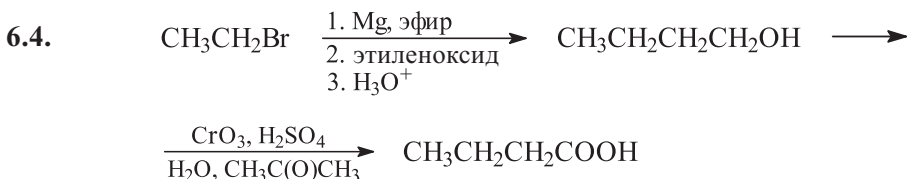
- 6.3. Способ 1



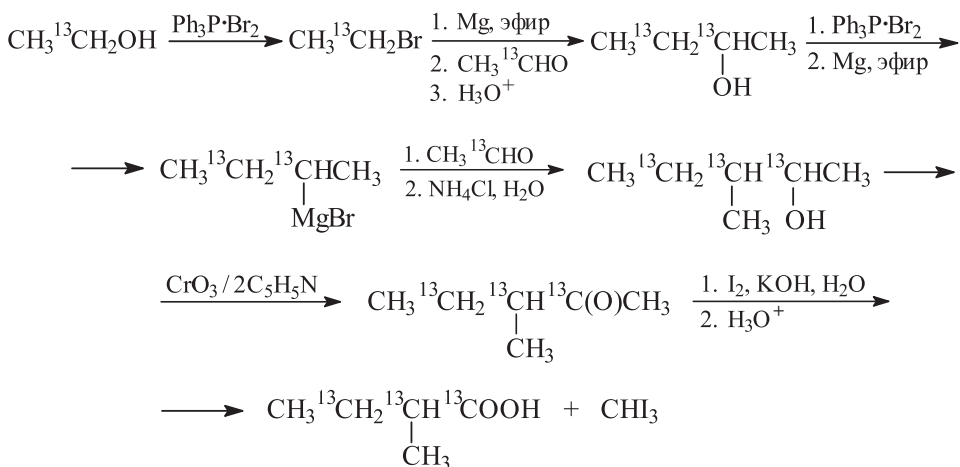
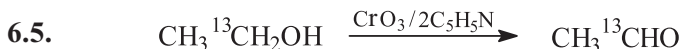
Способ 2



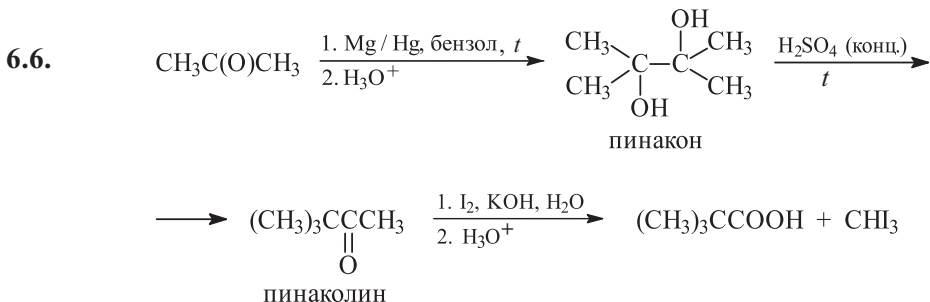
Оба этих способа демонстрируют возможность увеличения углеродной цепи исходного субстрата на один атом углерода.



Реакция магний- или литийорганических соединений с этиленоксидом – пример увеличения углеродной цепи исходного субстрата на два атома углерода.

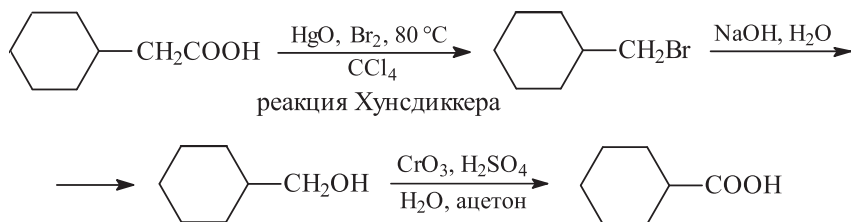


Галоформная реакция является одним из способов уменьшения длины углеродной цепи исходного субстрата на один атом углерода.

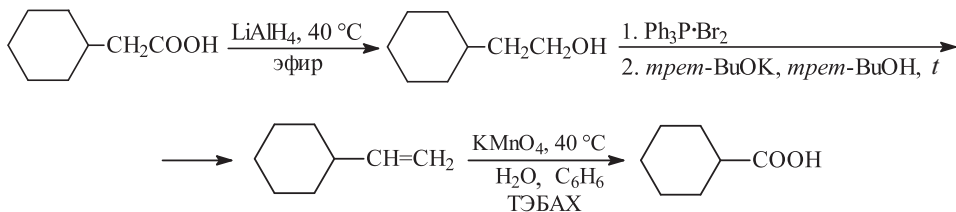


6.7. Превращение циклогексилуксусной кислоты в циклогексанкарбоную кислоту предполагает уменьшение углеродной цепи исходного субстрата на один атом углерода.

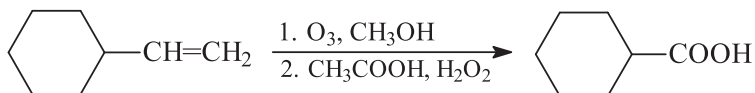
Способ 1



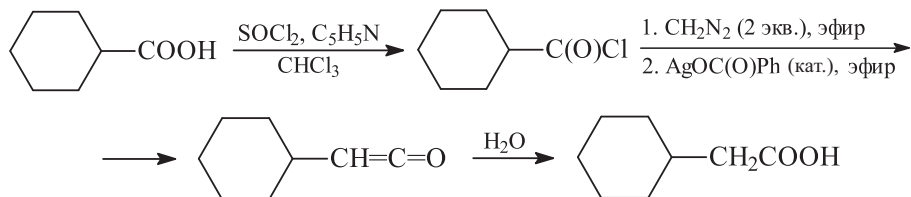
Способ 2



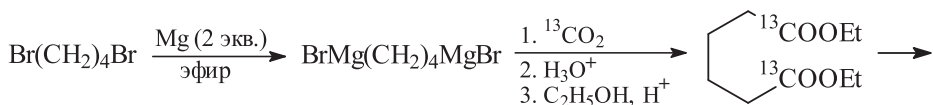
На последней стадии можно также использовать метод окислительного озонлиза.

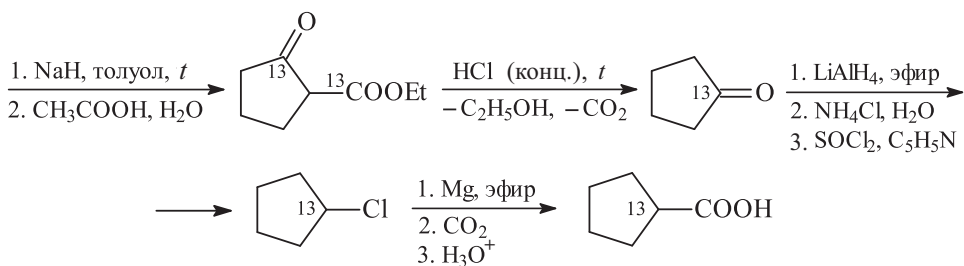


Обратное превращение циклогексанкарбоновой кислоты в циклогексилуксусную кислоту предполагает увеличение углеродной цепи исходного субстрата на один атом углерода. В решении задачи 6.3 рассмотрены металлоорганический метод с использованием литий- и магнийорганических соединений и метод с использованием цианидов щелочных металлов. Для увеличения длины углеродной цепи карбоновых кислот на один атом углерода (гомологизация карбоновых кислот) широко используется метод Арндта–Эйстерта.

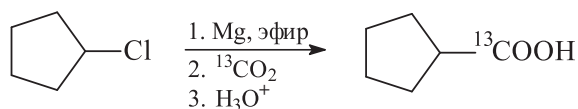


6.8. Для создания пятичленного цикла можно использовать конденсацию Дикмана (внутримолекулярный вариант конденсации Кляйзена).

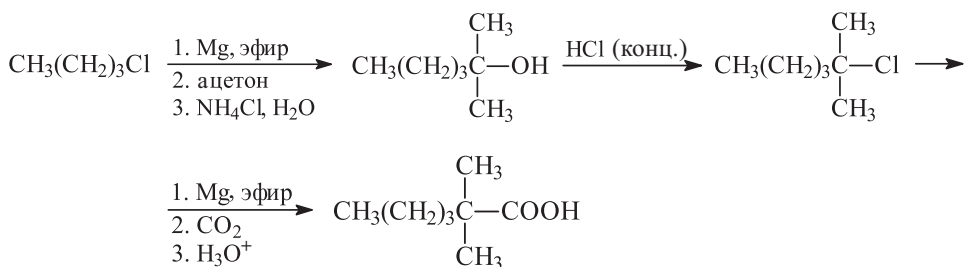




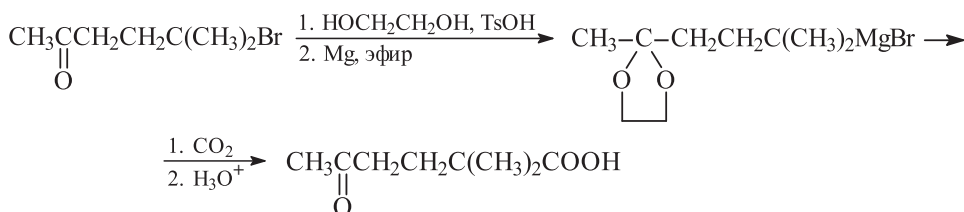
Циклопентанкарбовая кислота, меченная по карбоксильной группе, получается аналогичным способом. В этом случае метка вводится на последней стадии.



6.9. В конечной 2,2-диметилгексановой кислоте карбоксильная группа связана с третичным атомом углерода. В этом случае удобно использовать магнийорганический метод синтеза карбоновых кислот.

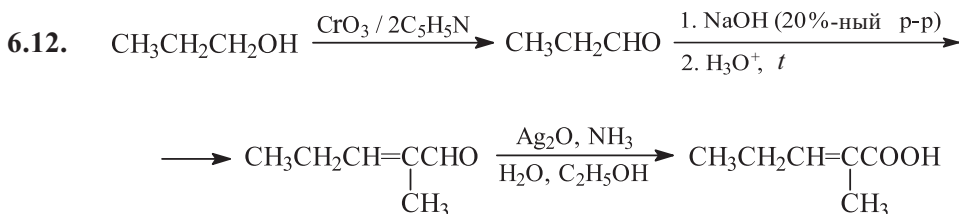
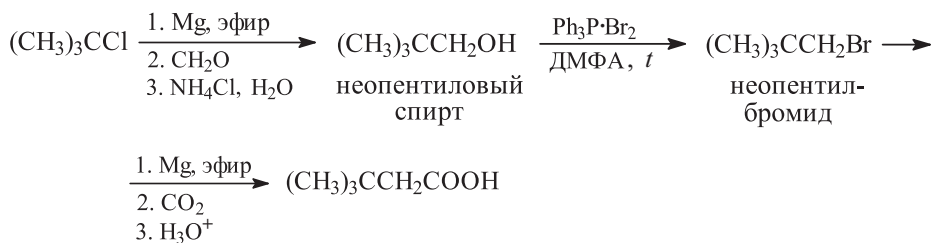
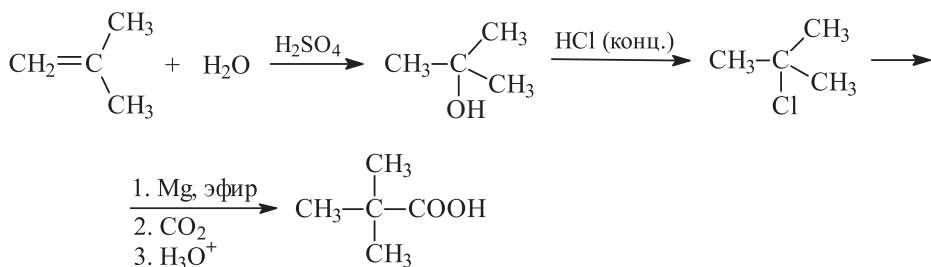


6.10. В данном случае целесообразно использовать магнийорганический метод синтеза карбоновых кислот (см. также решение задачи 6.9), предварительно защитив карбонильную группу.



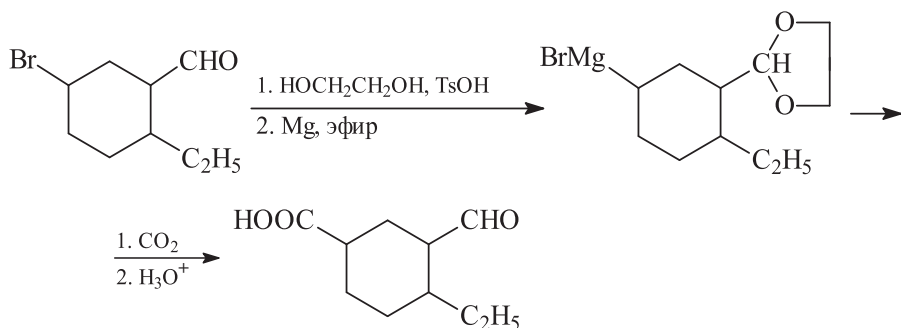
6.11. В 2,2-диметилпропановой (триметилуксусной, пивалевой) кислоте карбоксильная группа соединена с третичным атомом углерода, а в 3,3-диметилбутановой кислоте – с атомом углерода

неопентильной группы. В обоих случаях целесообразно использовать магниорганический метод синтеза карбоновых кислот.



Аммиачный раствор оксида серебра (реактив Толленса) – очень мягкий окислитель, который селективно окисляет альдегидную группу в присутствии кратных связей или других функциональных групп.

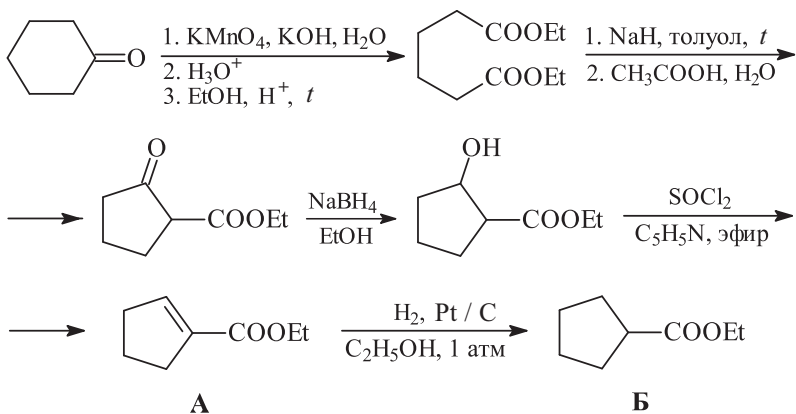
6.13. В данном случае можно использовать магниорганический метод синтеза карбоновых кислот, предварительно защитив альдегидную группу.



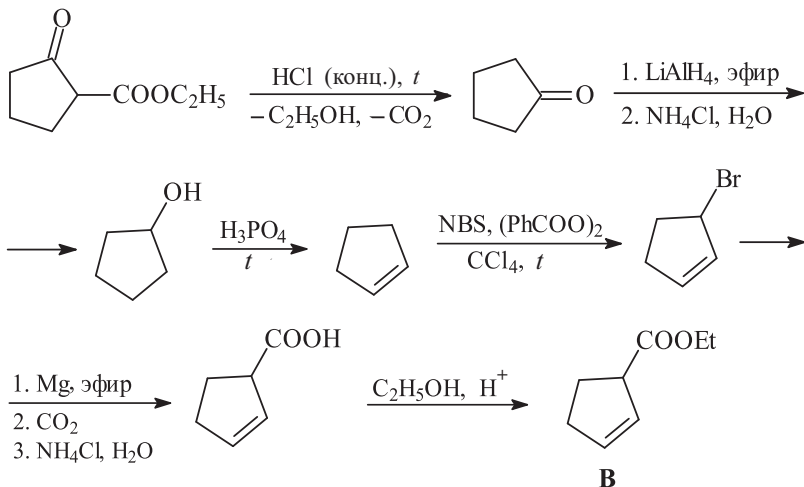
6.14. Для получения циклопентан- и циклопентенкарбоновых кислот разнообразного строения из циклогексанона на первой стадии необходимо решить проблему сужения углеродного цикла. Это можно сделать двумя способами:

- 1) окислительным расщеплением шестичленного кольца циклогексанона до адипиновой кислоты с последующей внутримолекулярной конденсацией ее сложного эфира (конденсация Дикмана);
- 2) перегруппировкой Фаворского α -бромциклогексанона, приводящей к сужению углеродного цикла.

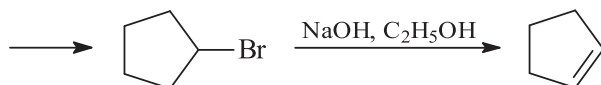
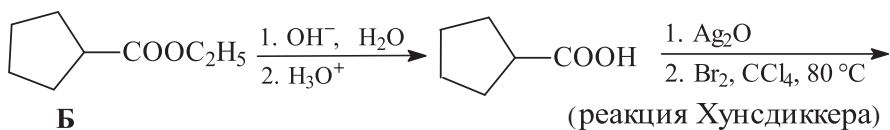
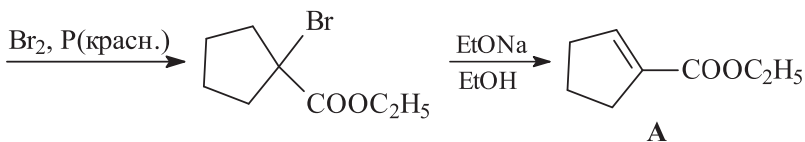
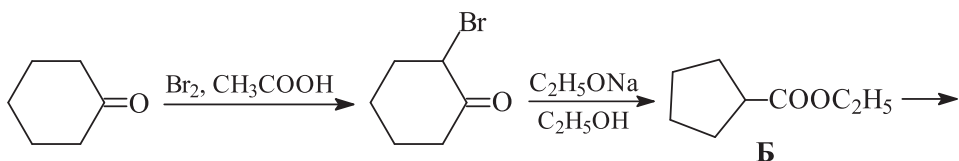
Способ 1. Получение этиловых эфиров циклопентен-1-карбоновой (**A**) и циклопентанкарбоновой (**B**) кислот.



Получение этилового эфира циклопентен-2-карбоновой кислоты (**B**).

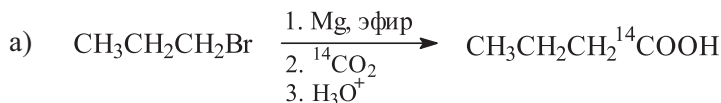
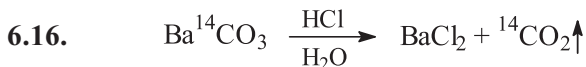
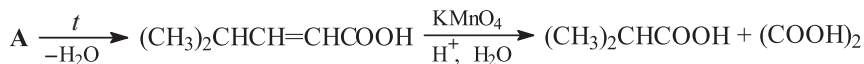
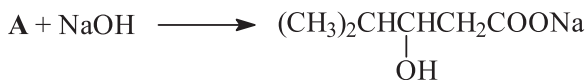
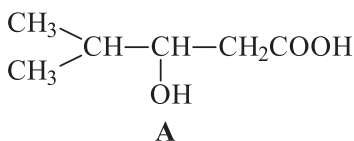


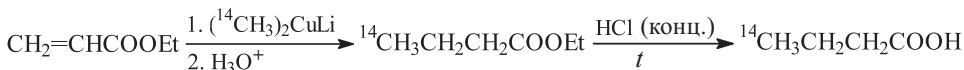
Способ 2. Перегруппировка Фаворского α -бромциклогексанона в присутствии EtONa/EtOH приводит к эфиру **Б**.



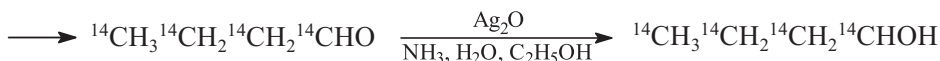
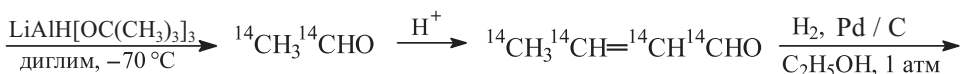
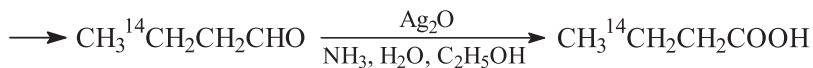
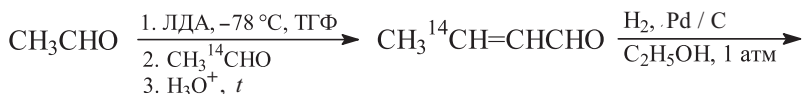
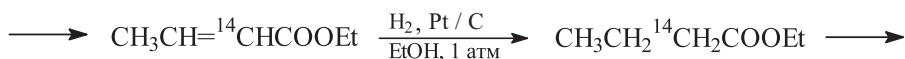
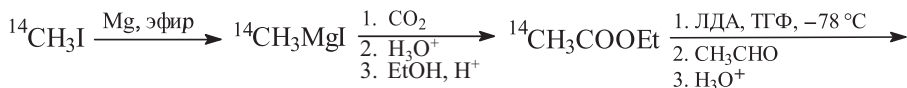
Далее для получения кислоты **В** поступают как в способе 1.

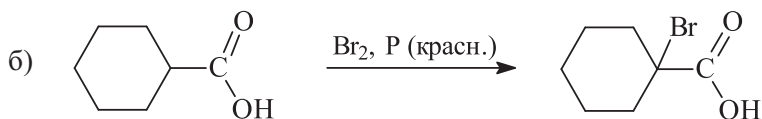
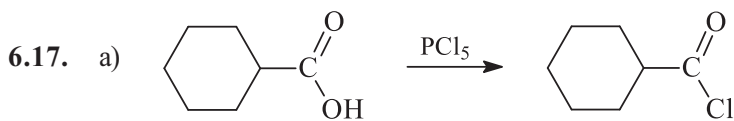
6.15. Оптически активное соединение состава $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$, отвечающее всем указанным в условии задачи требованиям, – 3-гидрокси-4-метилпентановая кислота (**A**).



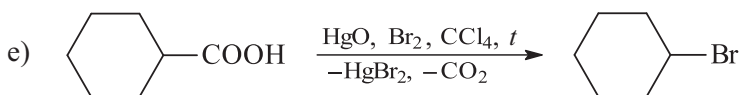
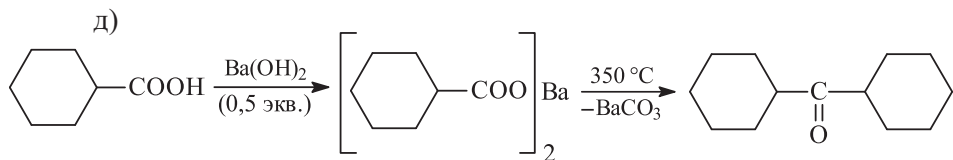
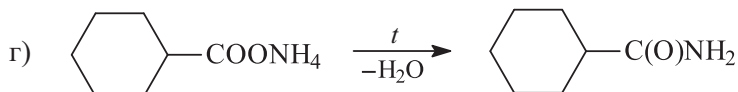
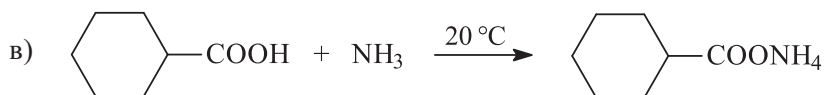


в)



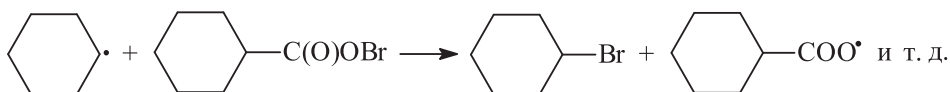
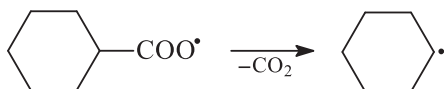
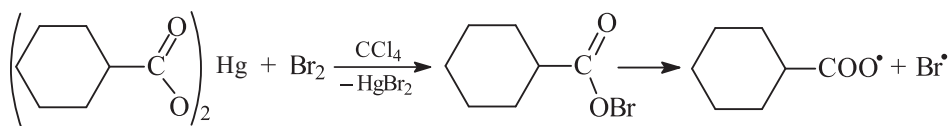


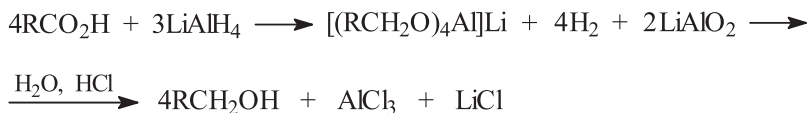
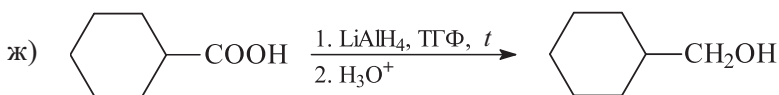
В данном случае Р (красн.) взят в каталитических количествах. При использовании Р (красн.) в стехиометрических количествах образуются бромангидриды α -бромкарбоновых кислот.



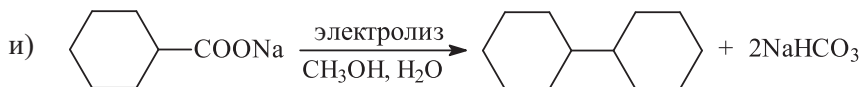
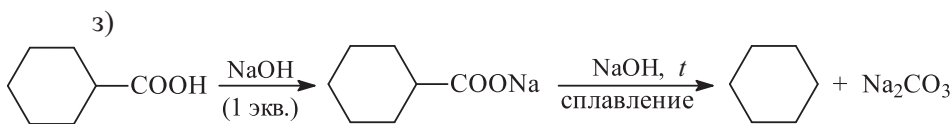
(реакция Бородина–Хунсдиккера)

Механизм реакции Бородина–Хунсдиккера:

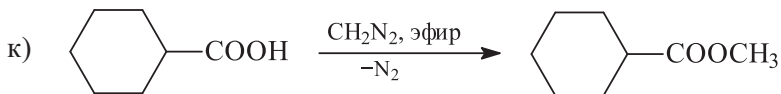
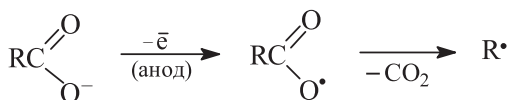
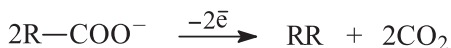




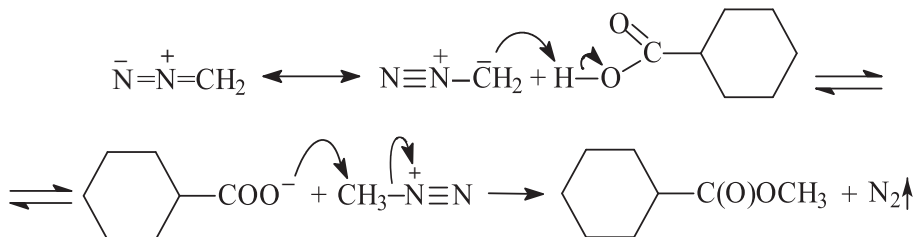
Восстановление карбоксильной группы в присутствии других функциональных групп (NO_2 , CN , COOR) можно селективно осуществить в мягких условиях, используя в качестве восстановителя диборан B_2H_6 .

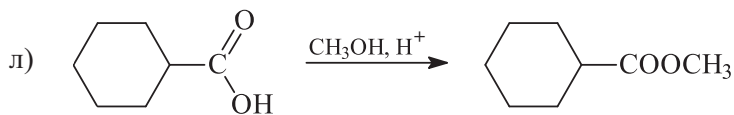


Механизм электролиза растворов солей карбоновых кислот (реакция Кольбе):

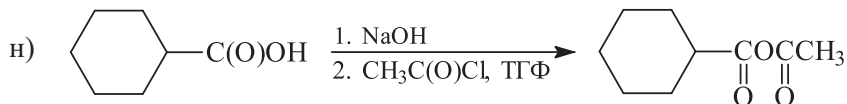
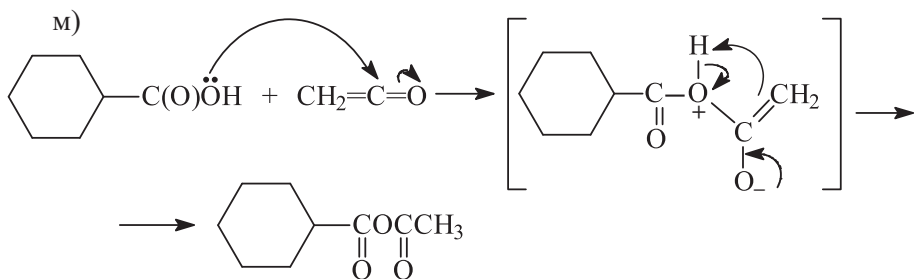
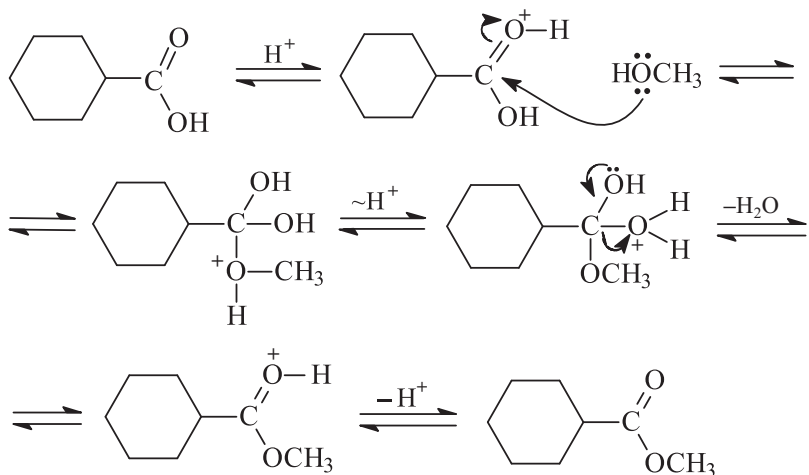


Механизм метилирования карбоновых кислот диазометаном:

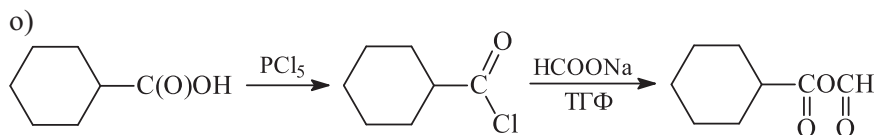




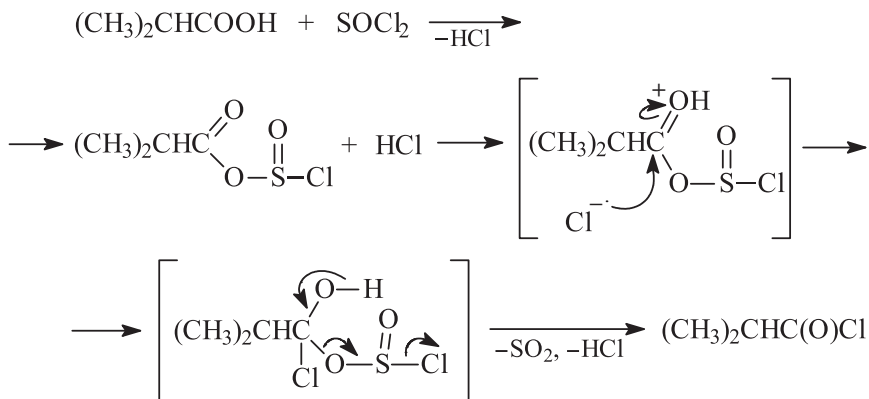
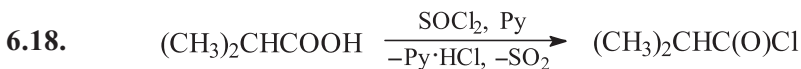
Механизм этерификации карбоновых кислот спиртами по Фишеру:



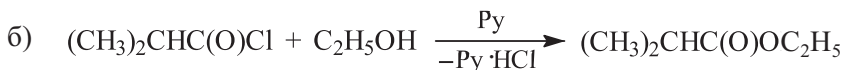
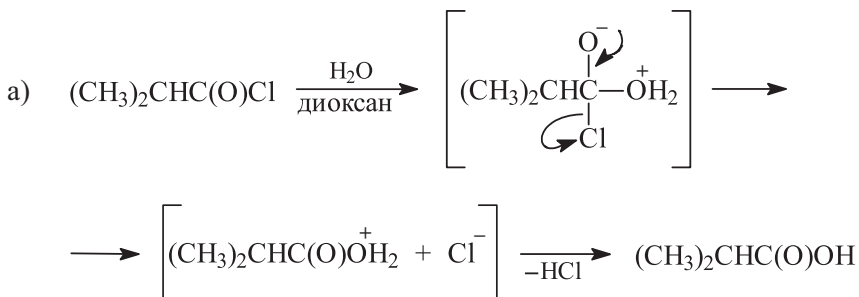
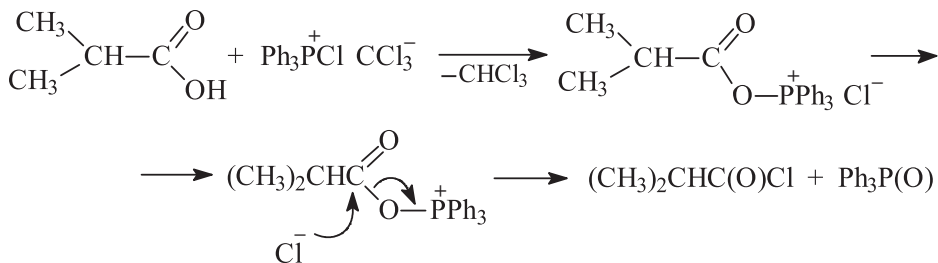
Реакции м) и н) – методы синтеза смешанных ангидридов карбоновых кислот.



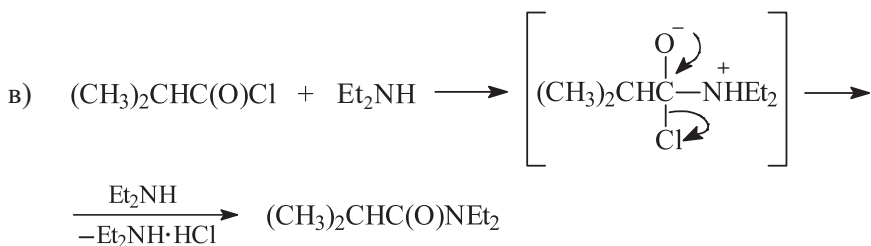
В данном случае образуется смешанный ангидрид муравьиной и циклогексанкарбоновой кислот.



Аналогично карбоновые кислоты реагируют с PCl_3 , PCl_5 и оксалилхлоридом $(\text{COCl})_2$. В случае карбоновых кислот, содержащих кратные связи, удобно использовать комплекс трифенилфосфина с CCl_4 .



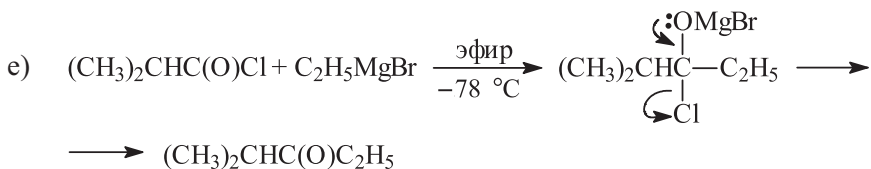
Механизм реакции этерификации хлорангидридов карбоновых кислот спиртами аналогичен механизму их гидролиза (см. пункт а).



- г) Третичные амины образуют с ацилгалогенидами ионные соединения, обладающие сильными ацилирующими свойствами. Наиболее часто в качестве ацилирующего реагента используют ацилпиридиний-катион, который по ацилирующей способности превосходит ацилгалогениды. Если исходный ацилгалогенид содержит α -водородные атомы, то образовавшийся ациламмонийгалогенид медленно превращается в соответствующий кетен.



Механизм реакции см. пункт в.

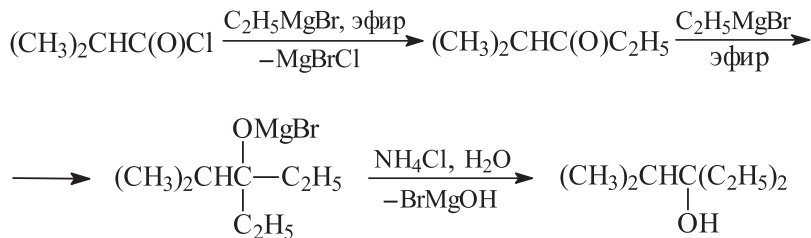


Хотя образующийся кетон существенно менее реакционно-способен по отношению к RMgX по сравнению с исходным ацилгалогенидом, реакцию трудно остановить на первой стадии (присоединении одного эквивалента RMgX к карбонильной группе с последующим замещением атома хлора и образованием кетона).

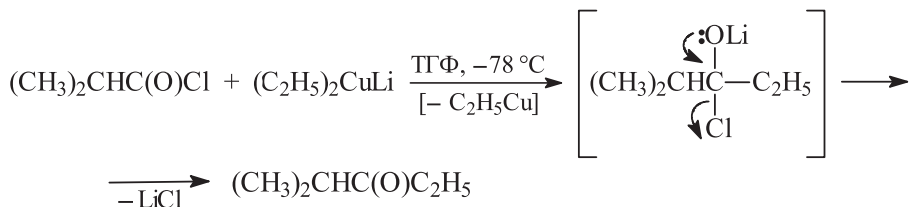
Проведение реакции в присутствии безводного хлорида цинка или галогенидов кадмия на холоду позволяет получать кетоны с хорошими выходами.

Диалкил(арил)цинк- и диалкил(арил)кадмийорганические соединения менее реакционноспособны, чем исходные алкил(арил)магнийгалогениды, и реагируют с хлорангидридами карбоновых кислот более селективно.

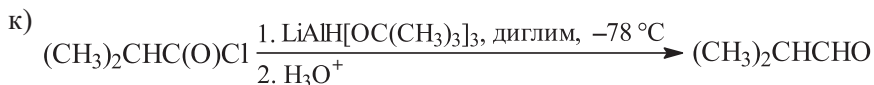
ж) См. также пункт е.



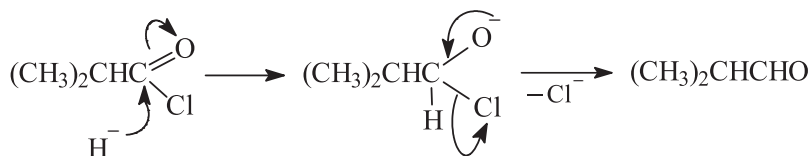
з) Реакция ацилгалогенидов с диалкил-, диарил- и диалкенилкупратами лития – один из лучших современных методов синтеза несимметричных кетонов. Купраты очень медленно реагируют с карбонильными соединениями на холоду и не взаимодействуют с нитрилами, диалкиламидами и эфирами карбоновых кислот.



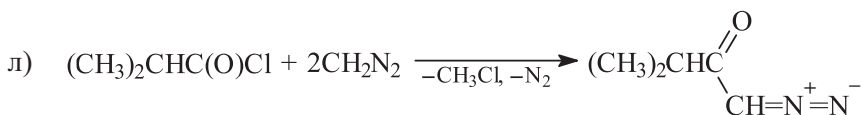
В данном случае используют «отравленный» палладиевый катализатор. В качестве контактных ядов используют серу, хинолин, соли свинца, тетраметилмочевину и др.



В качестве нуклеофильной частицы в данном случае выступает гидрид-анион H^- (упрощенный механизм):

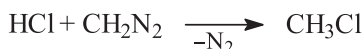
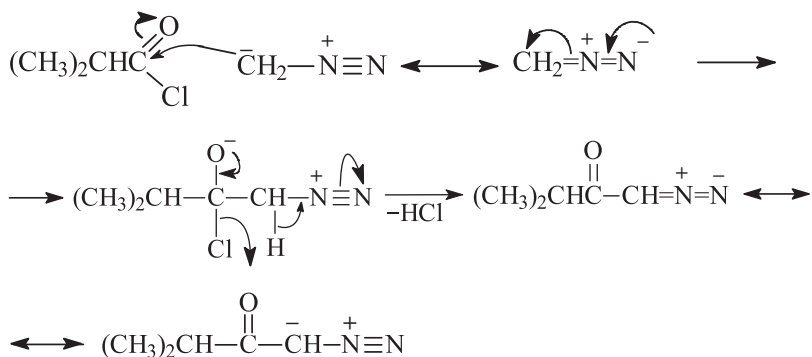


Восстановление хлорангидридов карбоновых кислот немодифицированным литийалюминийгидридом приводит к соответствующим спиртам.

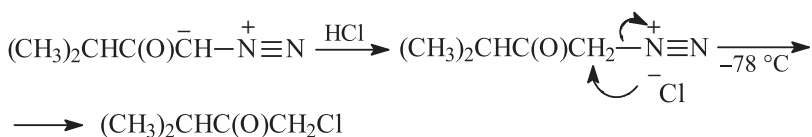


Диазокетон образуется с хорошим выходом, если хлорангидрид добавлять к эфирному раствору диазометана, чтобы диазометан постоянно был в избытке для связывания выделяющегося хлоро-водорода. Для связывания HCl можно использовать триэтиламин.

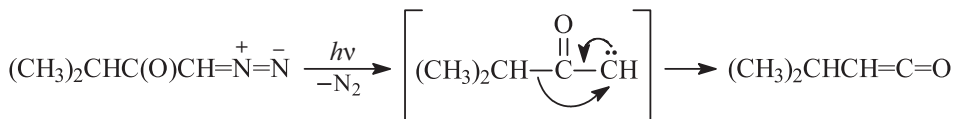
Механизм реакции:



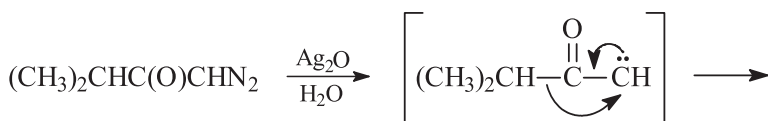
При смешивании реагентов в обратном порядке (или в отсутствие триэтиламина) основным продуктом реакции будет α -хлоркетон (реакция Ниренштайна).

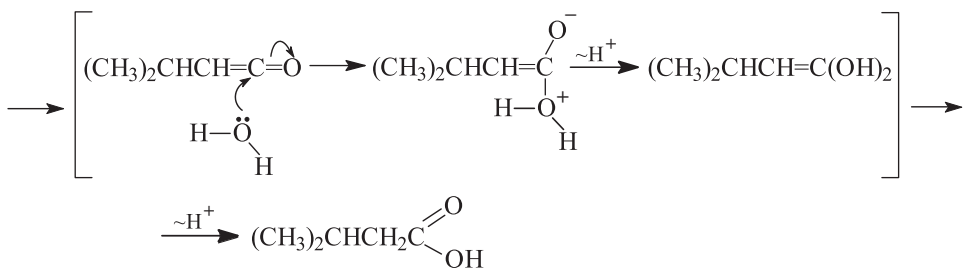


м) См. также пункт л.



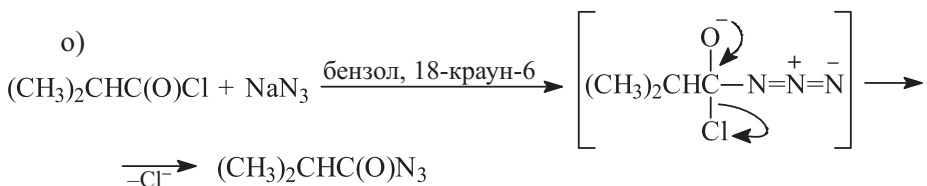
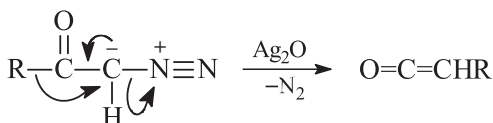
н) Для разложения диазокетона вместо облучения можно использовать оксид или бензоат серебра в качестве катализаторов. См. также пункты л и м.



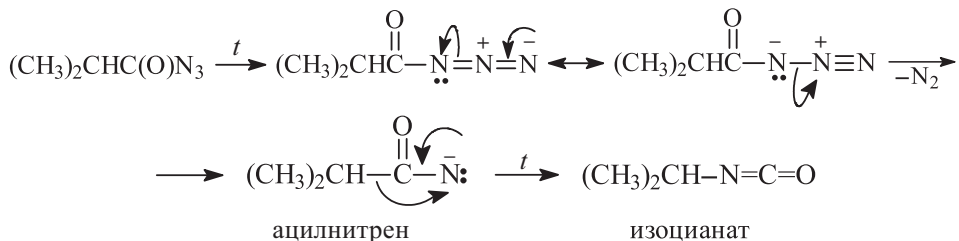


Реакция хлорангидридов карбоновых кислот с диазометаном с последующим разложением образующихся диазокетонов в присутствии ионов серебра в водной среде – это способ гомологизации карбоновых кислот по Арндту–Эйстерту.

Основная стадия реакции Арндта–Эйстерта – превращение диазокетонов в кетены – называется перегруппировкой Вольфа. Перегруппировка Вольфа может протекать по согласованному механизму без промежуточного образования ацилкарбена:

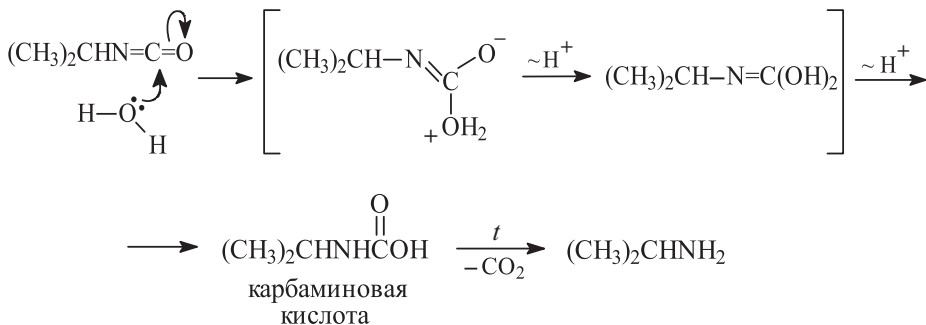


п) На первой стадии образуется ацилазид $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{O})\text{N}_3$ (см. пункт о), который при нагревании в безводной среде превращается в изопропилизоцианат.



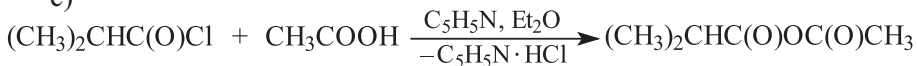
Перегруппировка ацилазидов в изоцианаты называется перегруппировкой Курциуса. Механизм перегруппировки Курциуса включает миграцию алкильного (арильного) радикала к атому азота в промежуточно образующемся ацилнитрене – «гексаэлектронном» (секстетном) аналоге ацилкарбена.

- р) В этом случае первоначально образующийся ацилазид перегруппировывается при нагревании в изоцианат, который быстро присоединяет воду и превращается в термически неустойчивую карбаминую кислоту.

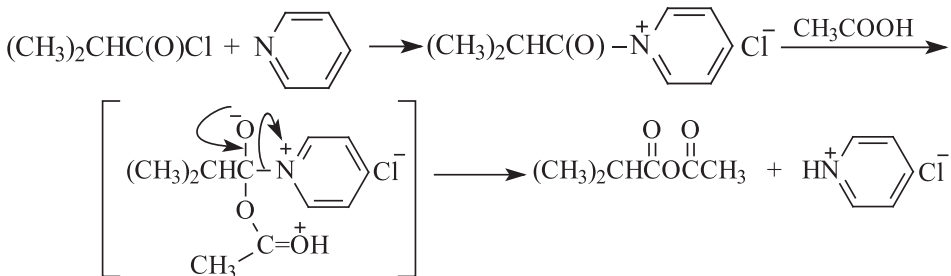


Конечный результат перегруппировки Курциуса в водной среде – образование первичных аминов, углеродная цепь которых на один атом короче углеродной цепи исходных хлорангидридов. Другими словами, перегруппировка Курциуса в водной среде – это удобный метод уменьшения длины углеродной цепи на один атом.

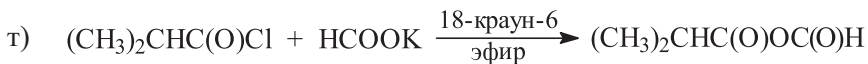
с)



Ацилирующим реагентом по отношению к уксусной кислоте является, по-видимому, 2-метилпропаноилпиридинийхлорид.

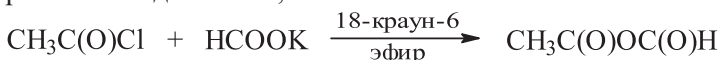


Данную реакцию можно рассматривать как метод синтеза смешанных ангидридов карбоновых кислот.

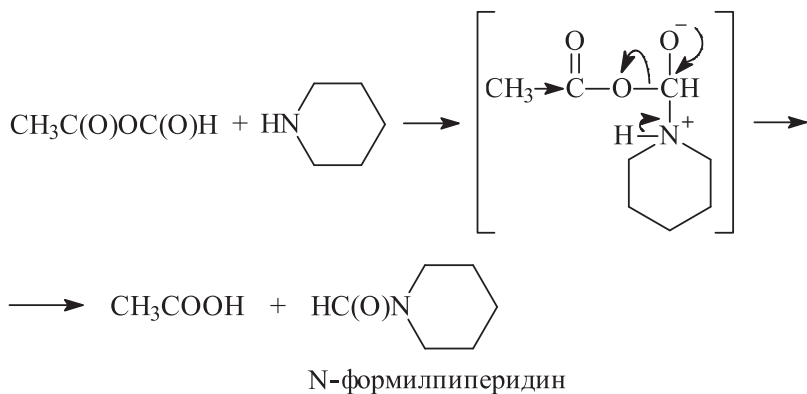


Механизм реакции см. пункт с. 18-Краун-6 повышает растворимость и нуклеофильность формиат-иона. Это один из лучших методов синтеза смешанных ангидридов карбоновых кислот.

6.19. См. решение задачи 6.18, т.



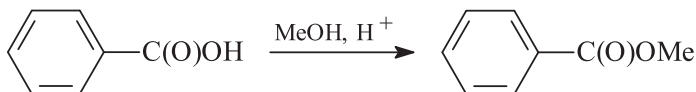
В реакциях с нуклеофильными реагентами муравьиноуксусный ангидрид выступает как формилирующий реагент.



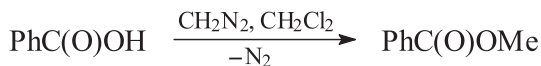
Этот факт можно объяснить большей реакционной способностью формильной карбонильной группы по сравнению с ацетильной: атом углерода формильной группы менее пространственно экранирован и имеет больший положительный заряд.

6.20. Методы синтеза метилового эфира бензойной кислоты (метилбензоата).

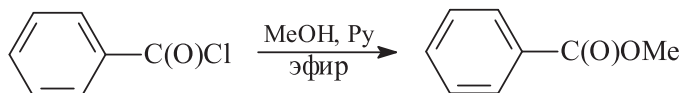
Способ 1. Прямая этерификация бензойной кислоты по Фишеру.



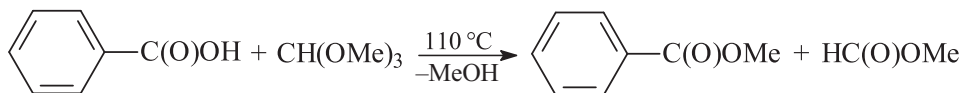
Способ 2. Реакция бензойной кислоты с диазометаном.



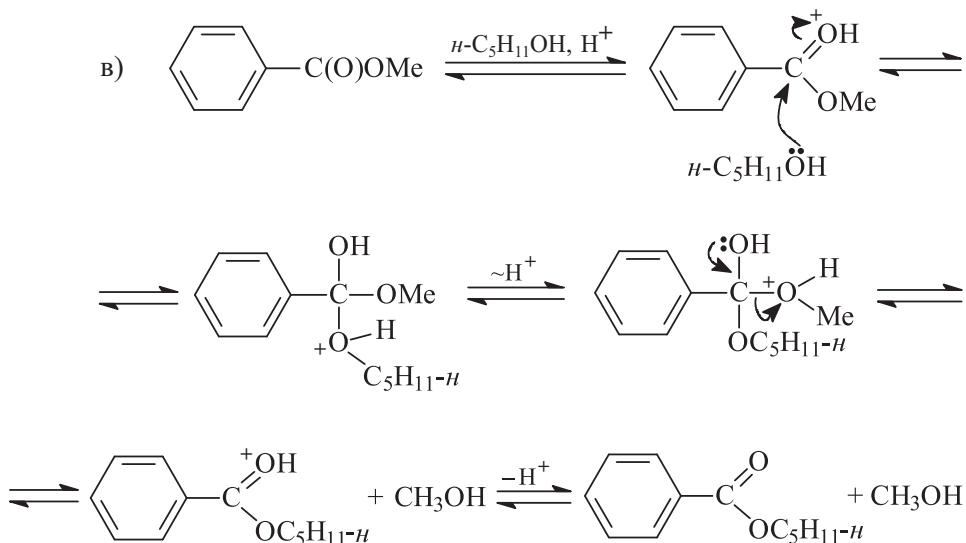
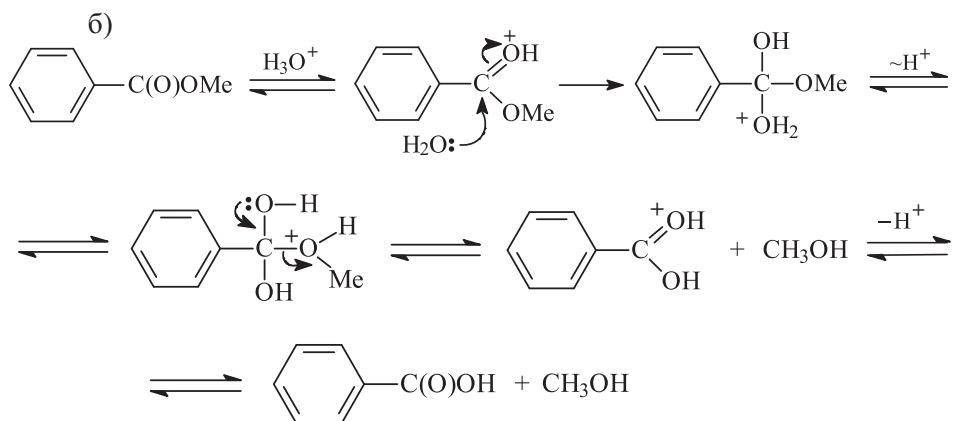
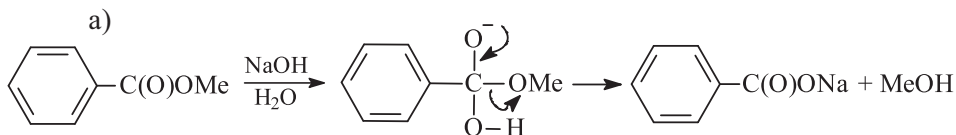
Способ 3. Реакция бензоилхлорида с метанолом.



Способ 4. Этерификация с помощью ортомуравьиного эфира.

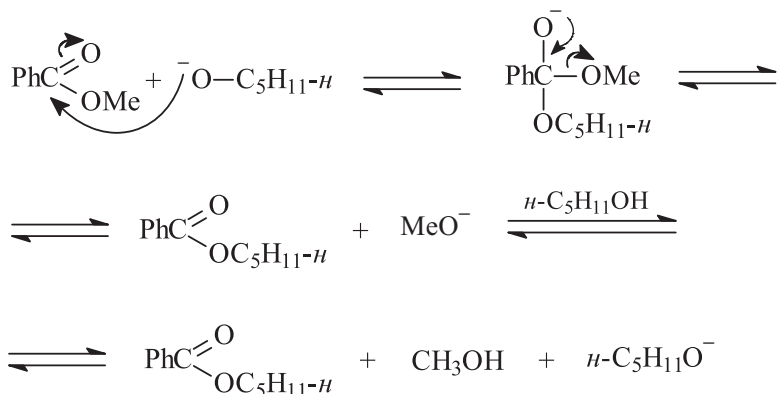


Реакции метилбензоата с указанными в условии задачи реагентами.



Равновесие можно сдвинуть в сторону образования *n*-амилбензоата нагреванием с одновременной отгонкой выделяющегося метанола из реакционной смеси.



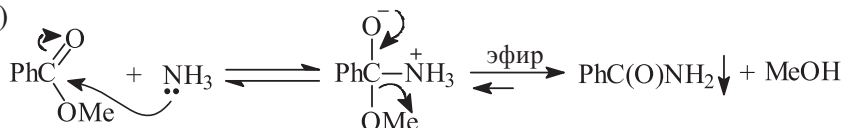


Метанол отгоняют из реакционной смеси и получают *n*-амилбензоат.

д) PhCH_2OH (бензиловый спирт).

е) PhCHO (бензальдегид).

ж)



Равновесие сдвигается в сторону образования бензамида из-за плохой его растворимости в эфире.

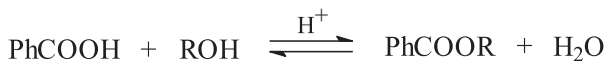
з) $\text{PhC}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (диэтилфенилкарбинол).
 OH

и) $\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{OH}$ (фенилгидроксамовая кислота).

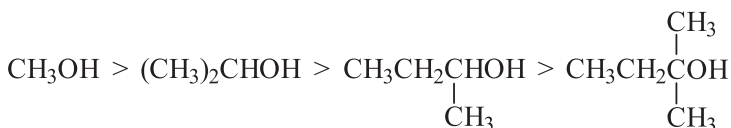
См. также пункт ж.

к) PhC(O)NHNH_2 . См. также пункт ж.

6.21. Полный механизм прямой этерификации кислот спиртами см. решение задачи 6.17, л.



Скорость бензоилирования указанных спиртов уменьшается в ряду:



Положение равновесия в данной реакции существенным образом зависит от строения радикала R. Прямая этерификация карбоновых кислот в присутствии минеральных кислот (метод Фишера) дает наилучшие результаты в случае более нуклеофильных первичных спиртов. В случае вторичных спиртов выход сложного эфира резко снижается, а для получения сложных эфиров третичных спиртов этот метод практически непригоден.

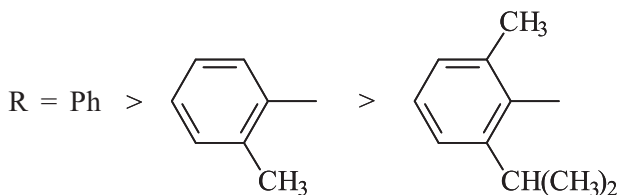


- а) Скорость этерификации указанных алифатических карбоновых кислот этанолом уменьшается в ряду:



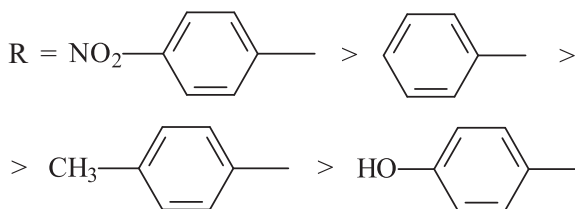
В данном случае скорость реакции этерификации и глубина ее протекания определяются степенью пространственного экранирования реакционного центра (карбонильной группы) радикалом R. Наиболее легко со спиртами реагируют низшие карбоновые кислоты с неразветвленными алкильными радикалами.

- б) Скорость этерификации указанных ароматических карбоновых кислот RCOOH (где R = арил) этанолом уменьшается ряду:



См. также комментарии к решению задания а. Алкильные заместители (+I-эффект) в *орто*-положении уменьшают электроотрицательность фенильной группы и увеличивают ее «объем», что снижает скорость реакции этерификации и сдвигает равновесие влево.

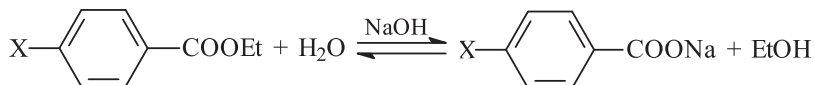
- в) Скорость этерификации указанных *para*-замещенных бензойных кислот (*n*-XC₆H₄COOH) этанолом уменьшается ряду:



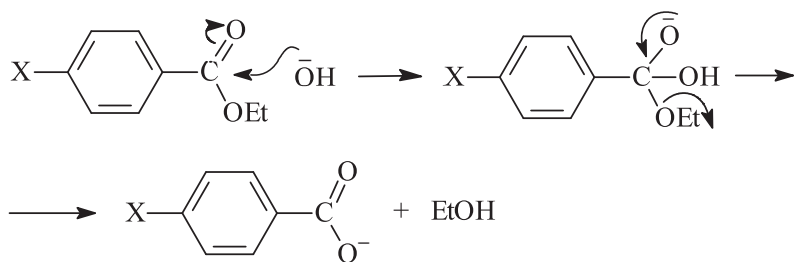
В данном случае все заместители находятся в *para*-положении фенильного кольца и не оказывают существенного пространственного влияния на реакционный центр (карбонильную

группу). Фактором, определяющим скорость реакции этерификации и положение равновесия, в данном случае являются электронные эффекты заместителей в бензольном кольце. Электроноакцепторные заместители (NO_2 оказывает $-I$ - и $-M$ -эффекты) увеличивают электроотрицательность фенильного кольца и облегчают протекание реакции этерификации (увеличивают ее скорость). Электронодонорные заместители (CH_3 , $+I$ -эффект; OH , $+M > -I$) оказывают обратное влияние на скорость реакции этерификации.

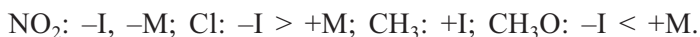
6.23.



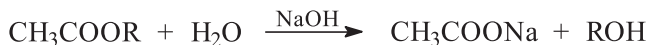
Механизм реакции щелочного гидролиза сложного эфира:



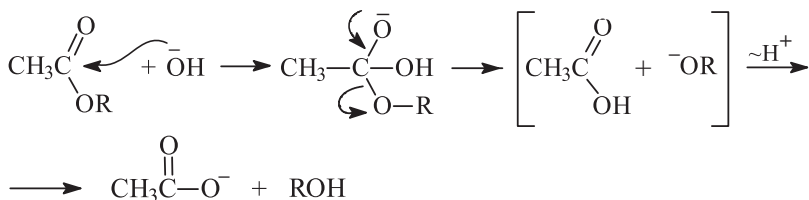
Скорость щелочного гидролиза сложных эфиров зависит от величины положительного заряда на атоме углерода карбоксилатной группы, поэтому чем более электроноакцепторная группа находится в *para*-положении фенильного кольца, тем легче идет гидролиз и тем стабильнее образующийся карбоксилат-анион. Электронные эффекты заместителей X:



6.24.



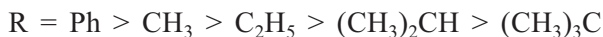
Механизм реакции щелочного гидролиза сложных эфиров



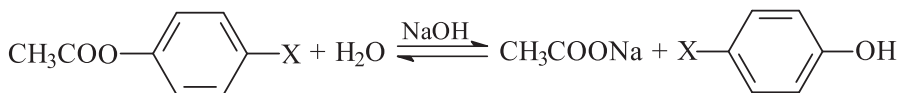
В случае алкильных заместителей R скорость реакции (нуклефильной атаки гидроксид-аниона) определяется главным образом степенью пространственного экранирования реакционного центра

(карбонильной группы). В случае $R = Ph$ ситуация коренным образом меняется, так как фенолят-анион является хорошей уходящей группой в отличие от алкоколят-анионов.

Итак, скорость щелочного гидролиза ацетатов CH_3COOR уменьшается в ряду:



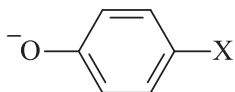
6.25.



Электронные эффекты заместителя X:



В данном случае необходимо оценить влияние заместителя X на величину положительного заряда на атоме углерода карбоксильной группы и на «качество» уходящей группы (оба фактора действуют согласованно).

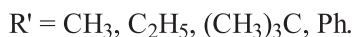
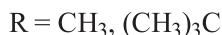
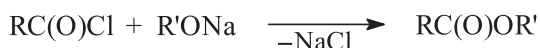
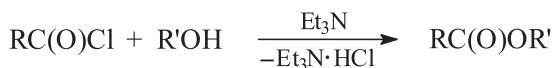


Наиболее легко гидролизуются в щелочных условиях арилацетаты с электрооакцепторными заместителями X. Скорость щелочного гидролиза ацетатов $n-XC_6H_4OOCCH_3$ уменьшается в ряду (для X):

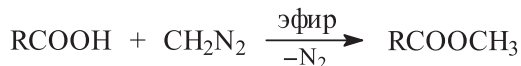


6.26. См. также решение задач 6.21 и 6.22, а.

Внимательный анализ строения сложных эфиров а–д показывает, что их невозможно или практически невозможно получить с хорошими выходами прямой этерификацией спиртами или фенолом соответствующих карбоновых кислот (по Фишеру). Эфиры а, б и д можно получить в неравновесных условиях реакцией хлорангидридов уксусной или триметилуксусной кислот со спиртами (фенолами) или их алкоколятами (фенолятами).

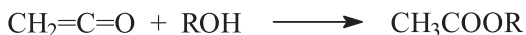


Универсальный метод синтеза метиловых эфиров карбоновых кислот – реакция с диазометаном (механизм реакции см. решение задачи 6.17, к).



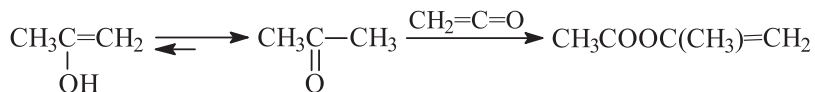
R = алкил, арил

Ацетаты разнообразного строения получают взаимодействием кетена со спиртами и фенолами:

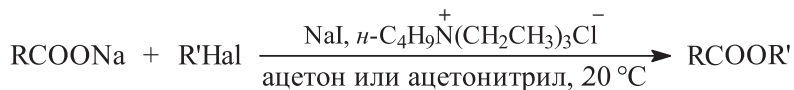


R = алкил, арил

Аналогичным образом получают изопропенилацетат (г), фиксируя енольную форму ацетона кетеном:



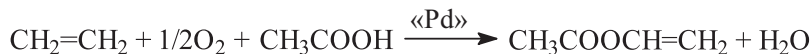
Сложные эфиры с неразветвленными алкильными радикалами можно получать взаимодействием солей карбоновых кислот с алкилгалогенидами в условиях межфазного катализа:



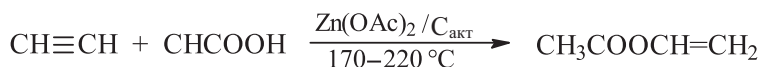
R = алкил, арил; R' = первичный алкил, бензил, аллил;
Hal = Cl, Br.

Промышленные методы синтеза винилацетата.

1. Окислительное присоединение уксусной кислоты к этилену в присутствии солей Pd:

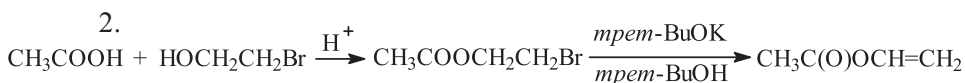


2. Присоединение уксусной кислоты к ацетилену в присутствии ацетата цинка:

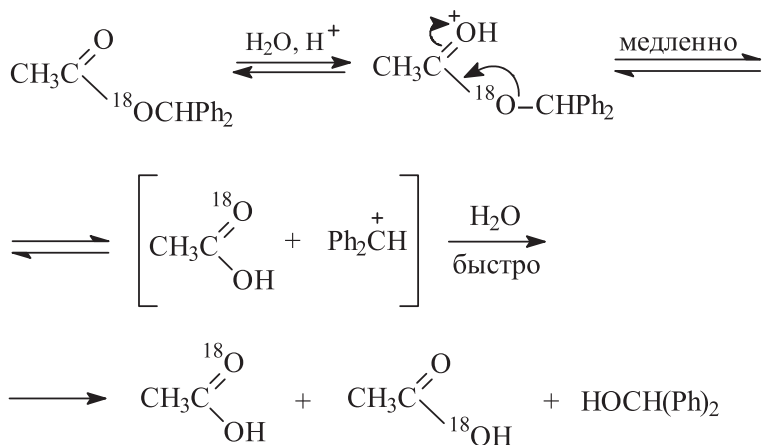


В лаборатории винилацетат можно получить следующими способами:

1. $\text{CH}\equiv\text{CH} + \text{CH}_3\text{COOH} \xrightarrow{\text{Hg}^{2+}} \text{CH}_3\text{COOCH}=\text{CH}_2$

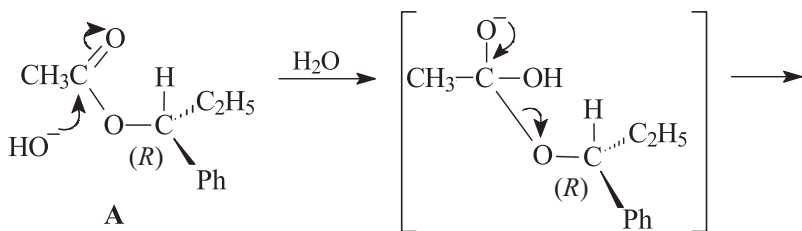


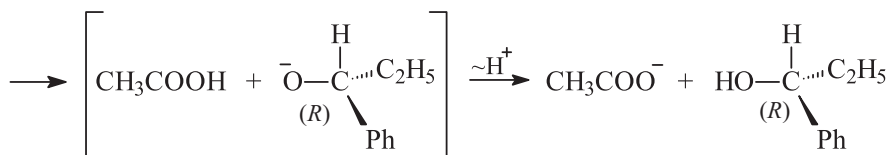
6.27. В данном случае гидролиз сложного эфира будет проходить по мономолекулярному механизму, включающему стадию образования устойчивого бензгидрильного катиона.



В соответствии с приведенным механизмом должен образоваться немеченый бензгидриловый спирт.

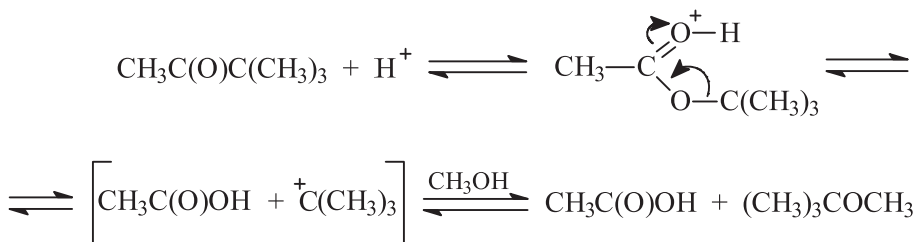
6.28. а) Гидролиз сложных эфиров в щелочной среде протекает по бимолекулярному механизму, включающему образование неустойчивого тетраэдрического промежуточного продукта в результате атаки гидроксид-аниона по карбонильной группе сложного эфира. Распад этого анионного интермедиата приводит к образованию соли уксусной кислоты и оптически активного этилфенилкарбинола, имеющего абсолютную конфигурацию (*R*), идентичную конфигурации исходного сложного эфира. Другими словами, при гидролизе в щелочной среде не затрагивается асимметрический центр исходного сложного эфира.



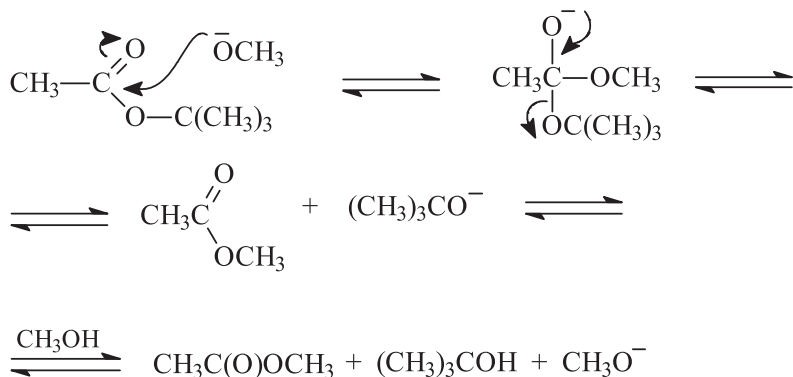


б) В кислой среде гидролиз сложного эфира **A** приведет к оптически неактивному (рацемическому) этилфенилкарбинолу, так как в этом случае реакция идет по мономолекулярному механизму, включающему стадию образования плоского этилфенилкарбокатиона. Полный механизм кислотного гидролиза сложного эфира **A** см. в решении задачи 6.27.

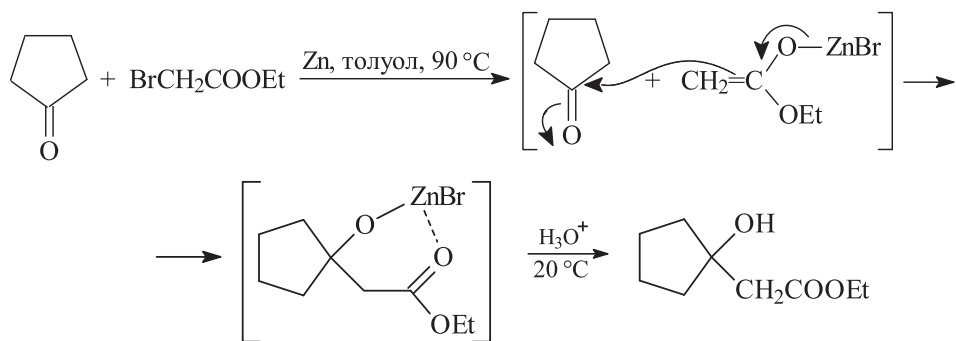
6.29. Переэтерификация *трет*-бутилацетата метанолом в кислой среде протекает по мономолекулярному механизму, включающему стадию образования устойчивого *трет*-бутильного катиона, взаимодействие которого с метанолом приводит к образованию метил-*трет*-бутилового эфира:



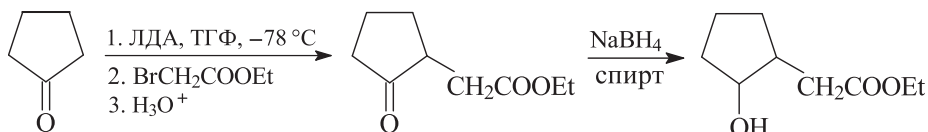
При катализе метилатом натрия переэтерификация идет по бимолекулярному механизму и метил-*трет*-бутиловый эфир не образуется.



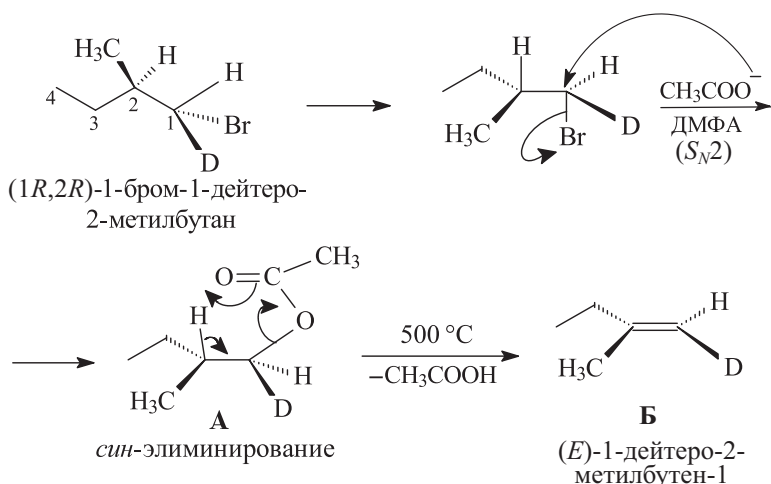
6.30. Первое соединение – этиловый эфир (1-гидроксициклопентил)уксусной кислоты – можно получить реакцией циклопентанона с цинковым енолятом бромуксусного эфира (реакцией Реформатского).



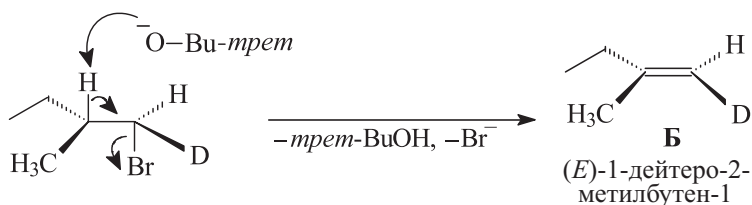
Второе соединение – этиловый эфир (2-гидроксициклопентил)уксусной кислоты – получают алкилированием енолята циклопентанона бромуксусным эфиром, затем кетонную группу продукта алкилирования селективно восстанавливают натрийборгидридом.



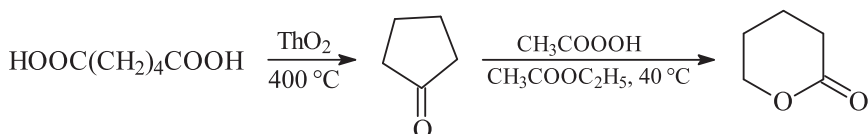
6.31.



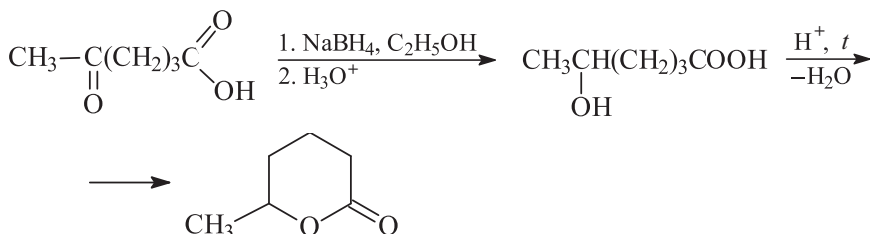
E2 (анти-элиминирование) исходного бромиды под действием *трет*-бутилата калия в *трет*-бутаноле дает аналогичный стереохимический результат.



- 6.32.** Один из лучших методов получения циклически сложных эфиров (лактонов) – реакция Байера–Виллигера. В данном случае целесообразно из адипиновой кислоты получить циклопентанон и обработать его надуксусной кислотой.

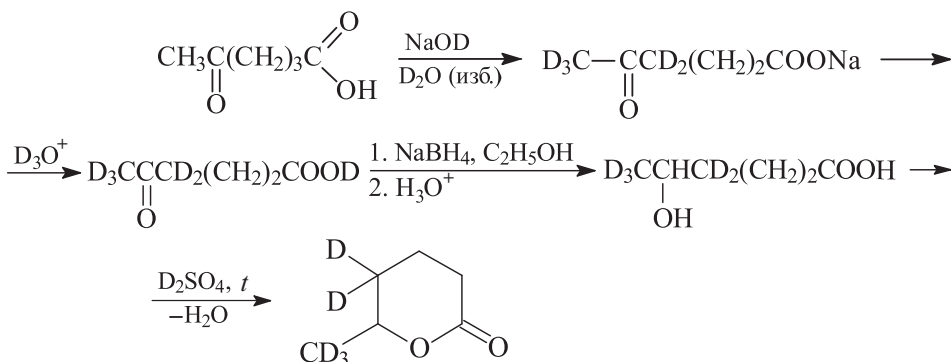


- 6.33.** Необходимо селективно восстановить оксогруппу до гидроксигруппы, а затем в присутствии каталитических количеств серной кислоты получить лактон.

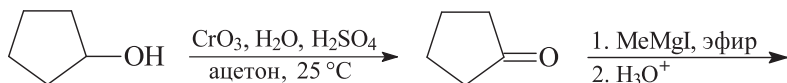


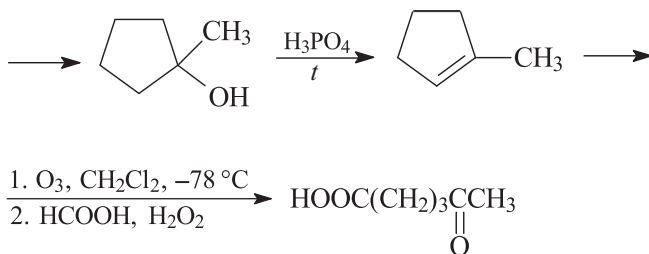
Воду отгоняют из реакционной смеси, используя насадку Дина–Старка.

- 6.34.** Сначала необходимо «выменять» атомы водорода в 4-м и 6-м положениях 5-оксогексановой кислоты на атомы дейтерия, а затем поступить, как рекомендовано в решении задачи 6.33. В качестве катализатора нужно использовать D_2SO_4 .

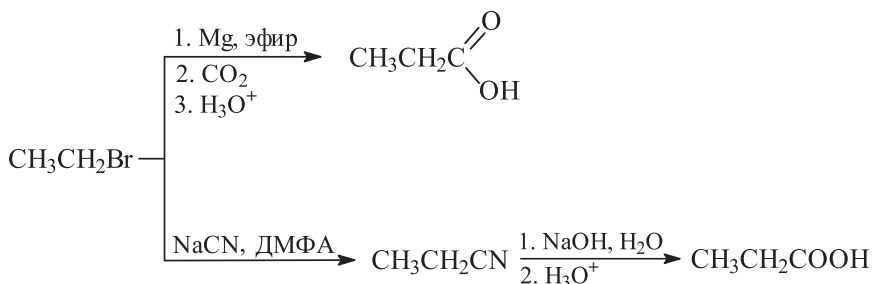
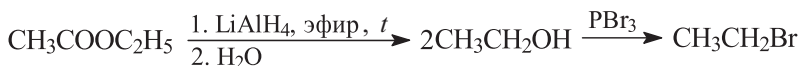


- 6.35.** Из циклопентанола можно получить 5-оксогексановую кислоту, а затем превратить ее в лактон 5-гидроксигексановой кислоты, как рекомендовано в решении задачи 6.33.



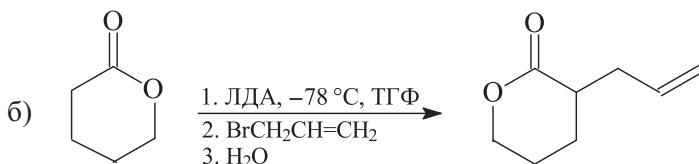


- 6.36. а) Решение данного задания сводится к превращению уксусной кислоты в пропионовую. Можно использовать несколько приемов, например метод Арндта–Эйстера. См. решение задачи 6.18, л, м. Можно получить также этилбромид и превратить его в пропионовую кислоту.



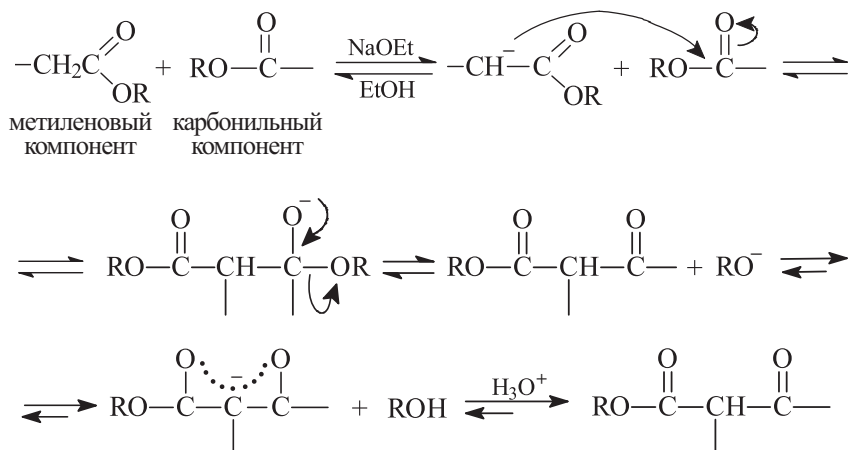
Далее этилпропионат получают прямой этерификацией пропионовой кислоты (по Фишеру).

Примечание. Конечно, в случае доступных соединений так делать никто не будет и приведенные синтезы являются «бумажными», они лишь демонстрируют простые способы увеличения углеродной цепи.



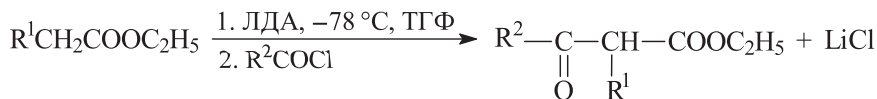
Для α -металлирования сложных эфиров кроме ЛДА можно использовать бис(триметилсилил)амид натрия $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$.

6.37. Механизм сложноэфирной конденсации

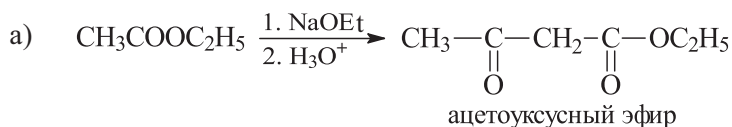


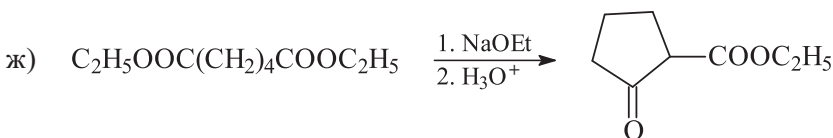
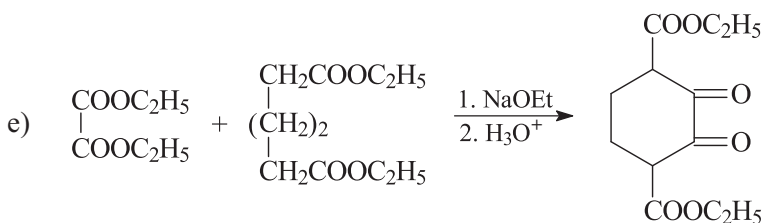
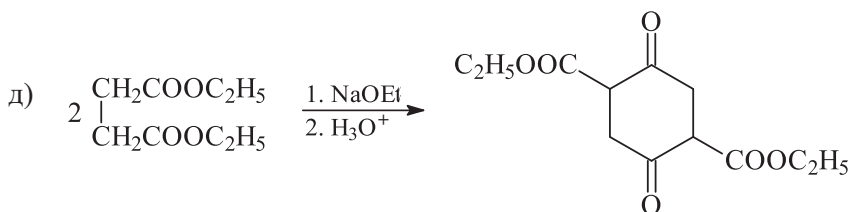
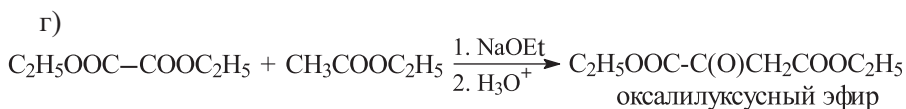
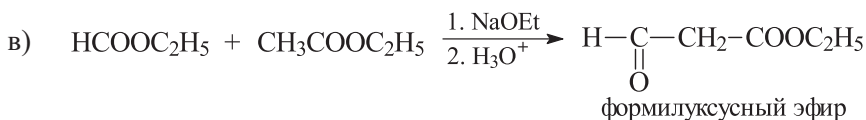
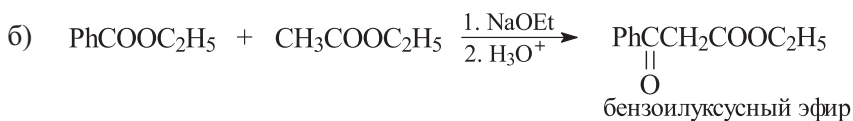
Этилат натрия в данной конденсации играет роль и катализатора, и реагента: его берут в количестве не менее одного эквивалента (по отношению к количеству метиленового компонента; $pK_a \sim 25$). Сложноэфирная конденсация – равновесная реакция; равновесие на последней стадии сдвинуто вправо за счет образования еноля эфира β -кетокислоты ($pK_a \sim 11$). Напомним, что для этанола $pK_a \sim 16$. Перекрестную конденсацию сложных эфиров в присутствии этилата натрия (конденсацию Кляйзена) осуществляют только в том случае, когда один из сложных эфиров (карбонильный компонент) не имеет «активных» α -водородных атомов, то есть он не способен енолизироваться под действием этилата натрия (или других оснований). В качестве карбонильного компонента используют ArCOOR , HCOOR , ROOC-COOR (диалкилоксалаты, эфиры щавелевой кислоты), ROC(O)OR (диалкилкарбонаты), $(\text{CH}_3)_3\text{CCOOR}$.

Современный вариант перекрестной конденсации Кляйзена заключается в C -ацилировании енолятов сложных эфиров.

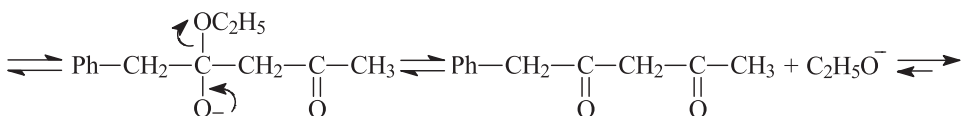
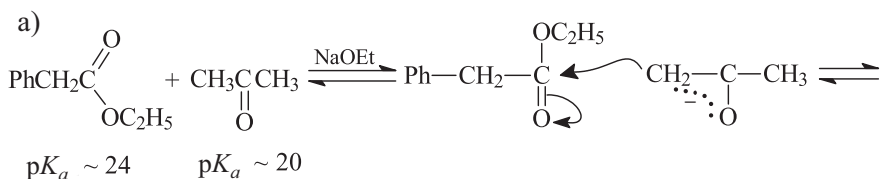


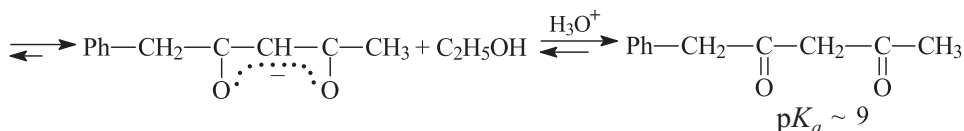
Это универсальный метод, позволяющий получить эфиры β -оксокислот разнообразного строения, то есть в данном случае карбонильный компонент (хлорангидрид) может содержать α -водородные атомы.



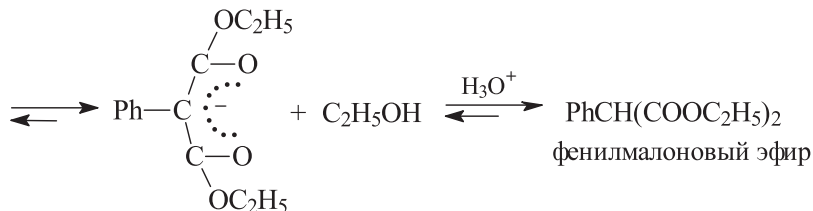
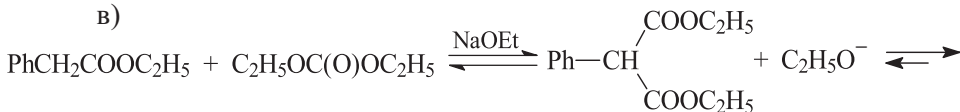


6.38. Конденсация сложных эфиров с кетонами – удобный подход к синтезу 1,3-дикетонов.



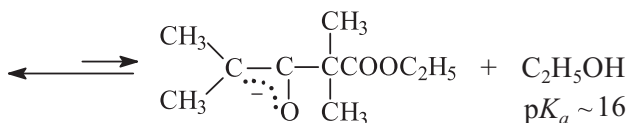
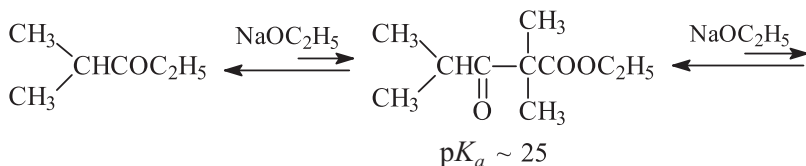


в)

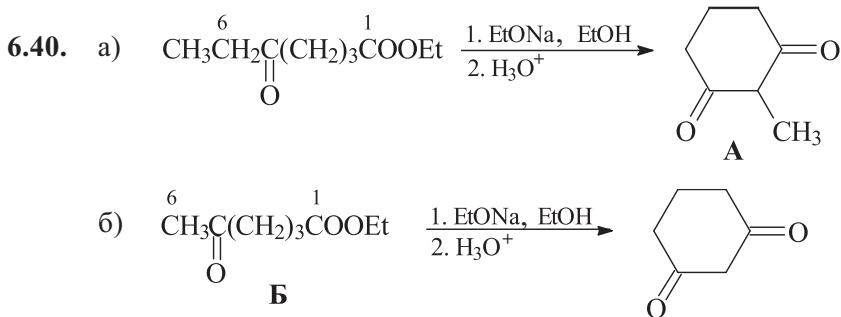
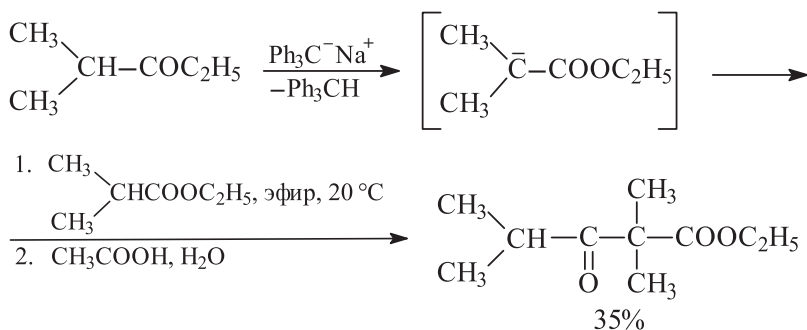


При решении других заданий см. решение задачи 6.37.

- 6.39.** Сложные эфиры типа $\text{R}_2\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ не конденсируются в присутствии этилата натрия, так как равновесие всех стадий механизма сложноэфирной конденсации (см. решение задачи 6.37) в этом случае практически полностью сдвинуто влево.

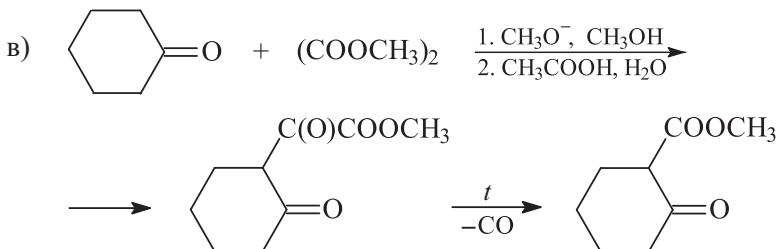


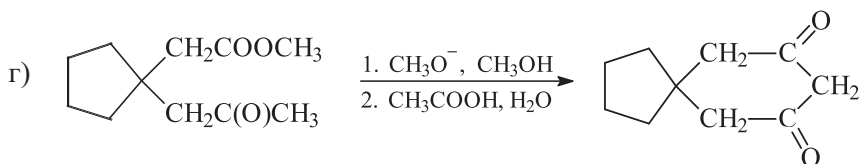
Конденсацию изомаляного эфира можно осуществить с помощью более сильных оснований, таких как трифенилметилнатрий $\text{Ph}_3\text{C}^-\text{Na}^+$ (для трифенилметана $pK_a \sim 31,5$) или гидрида натрия, что делает необратимой стадию енолизации молекулы исходного сложного эфира – метиленового компонента. Следует отметить, что даже в этом случае продукт конденсации образуется с низким выходом.



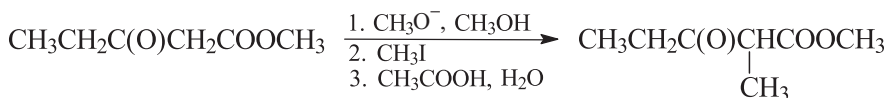
См. также решение задачи 6.38, а. В случае а) происходит циклическая (внутримолекулярная) конденсация кетона со сложным эфиром. В роли метиленового компонента выступает метиленовая группа C(6)H₂; в этом случае конденсация приводит к образованию энергетически выгодного шестичленного цикла. Альтернативный путь – образование четырехчленного цикла (метиленовый компонент C(4)H₂) не реализуется, так как должен образоваться термодинамически менее устойчивый продукт (конденсация обратима). В случае б) аналогичная ситуация: роль метиленового компонента играет метильная группа C(6)H₃. Внутримолекулярная конденсация кетона (метиленовый компонент) со сложным эфиром (карбонильный компонент) в присутствии этилата натрия – удобный метод синтеза циклических 1,3-дикетонных.

6.41. См. также решения задач 6.38, а и 6.40.

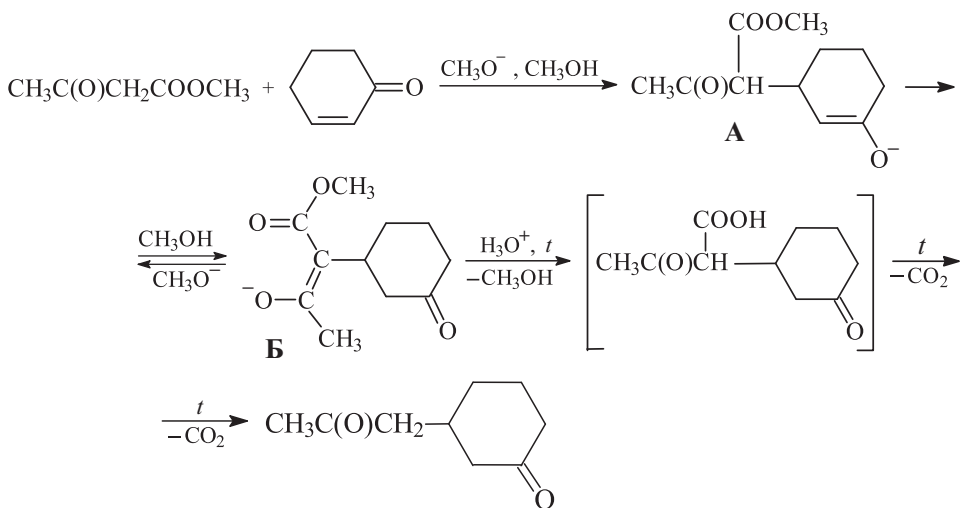




д) Алкилирование β-кетоэфира:



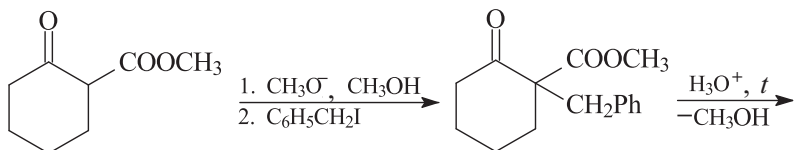
е) Это типичный пример реакции Михаэля: енолят ацетоуксусного эфира – донор Михаэля, циклогексен-2-он-1 – акцептор Михаэля.

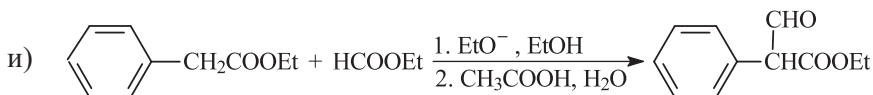
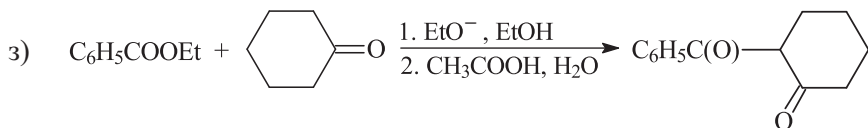
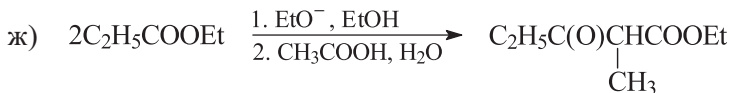
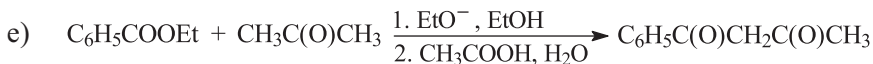
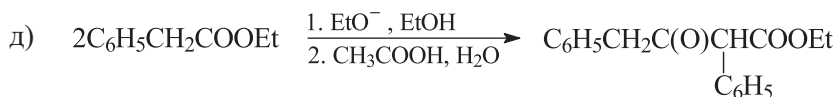
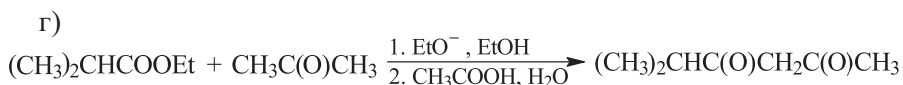
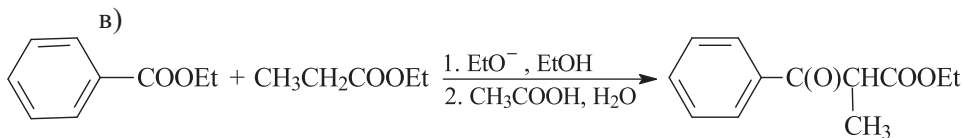
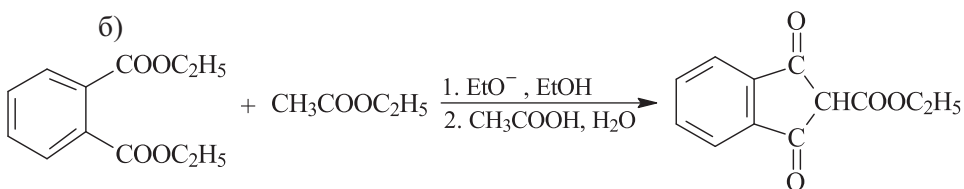
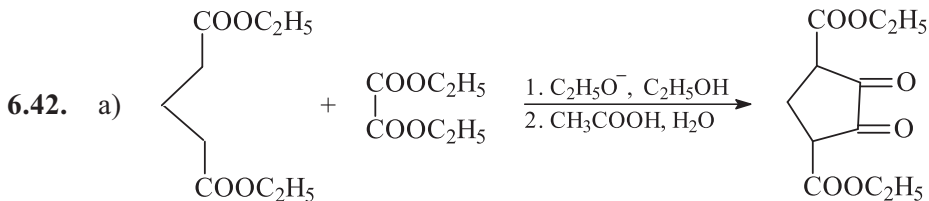
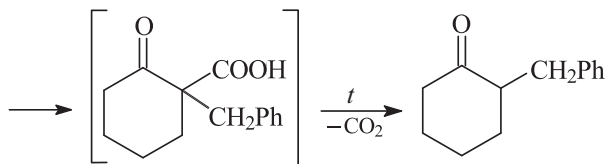


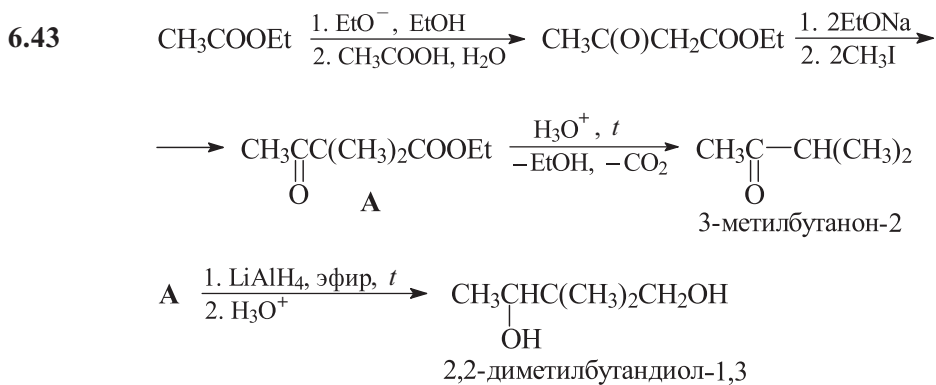
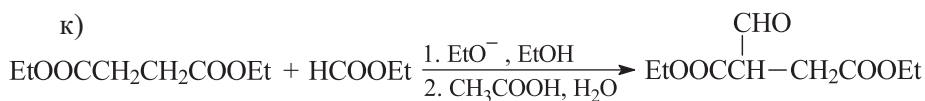
Первоначально образующийся енолят **A** в условиях реакции быстро превращается в более устойчивый енолят **B** (pK_a ацетоуксусного эфира ~ 11 , а pK_a циклогексанона ~ 20).

Присоединение ацетоуксусного эфира к α,β -непредельным карбонильным соединениям в присутствии метилата натрия с последующим кетонным расщеплением продукта присоединения – удобный метод синтеза 1,5-дикарбонильных соединений.

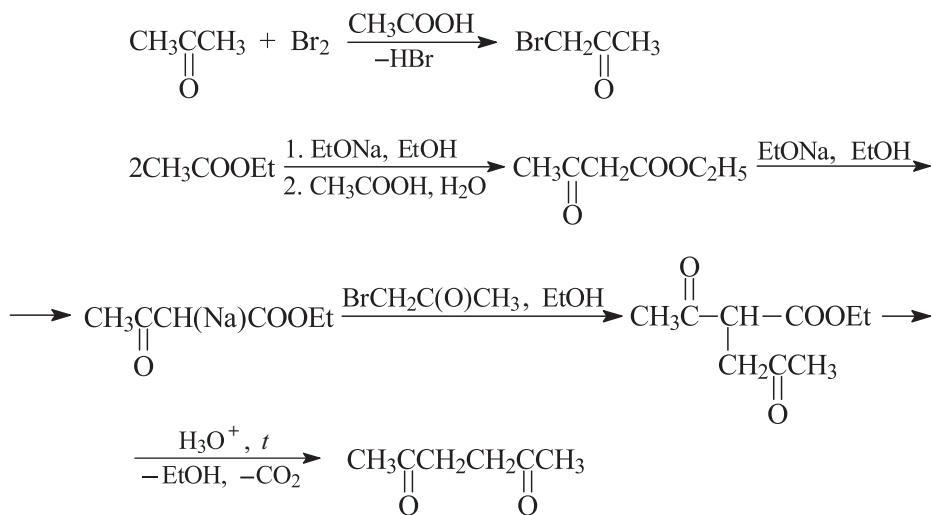
ж) Алкилирование β-кетоэфира и кетонное расщепление продукта α -алкилирования:







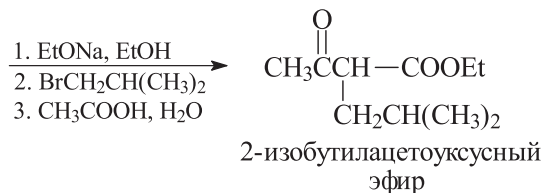
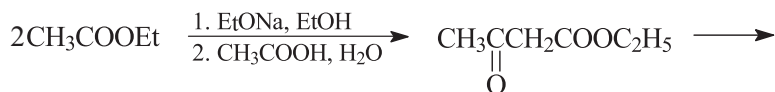
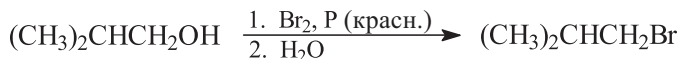
6.44. Необходимо получить натрацетоуксусный эфир, сконденсировать его с α -бромацетоном, продукт конденсации подвергнуть кетонному расщеплению.



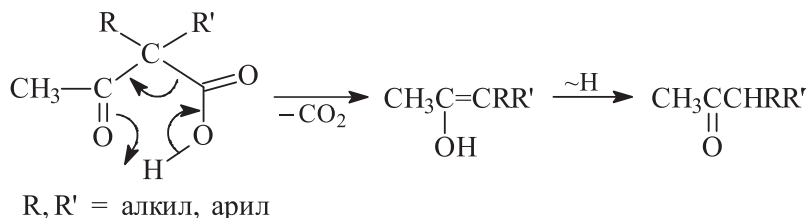
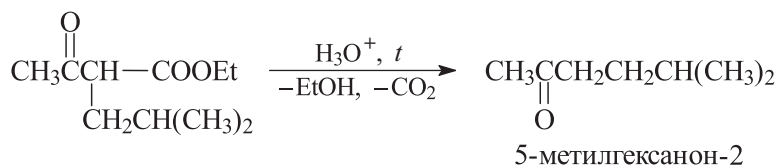
Данная последовательность превращений с участием ацетоуксусного эфира и α -галогенкетонных (альдегидов) позволяет с хорошими выходами получать 1,4-дикарбонильные соединения.

6.45. 5-Метилгексанон-2 является продуктом кетонного, а 4-метилпентановая кислота – продуктом кислотного расщепления 2-изобутил-ацетоуксусного эфира.

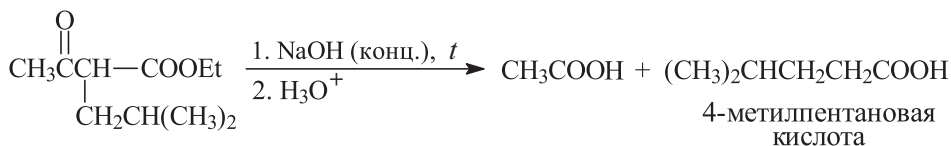
Получение 2-изобутилацетоуксусного эфира:



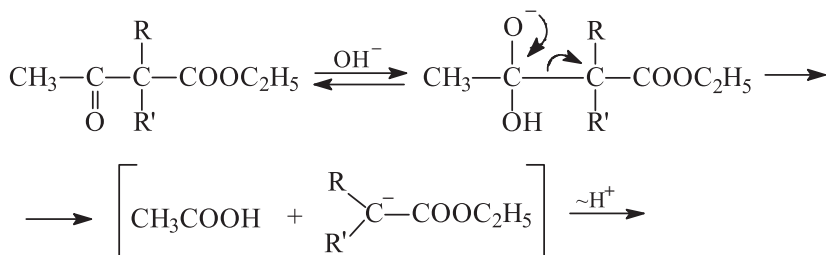
Кетонное расщепление 2-изобутилацетоуксусного эфира:

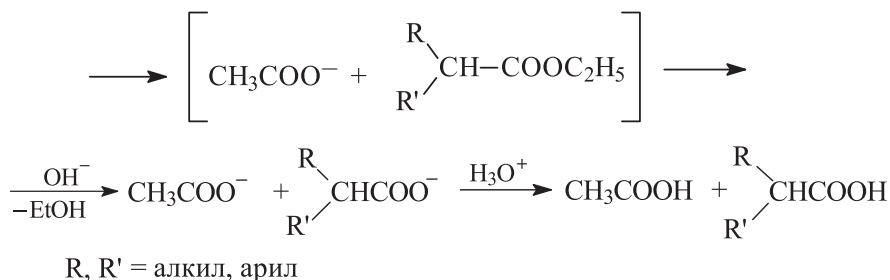


Кислотное расщепление 2-изобутилацетоуксусного эфира:

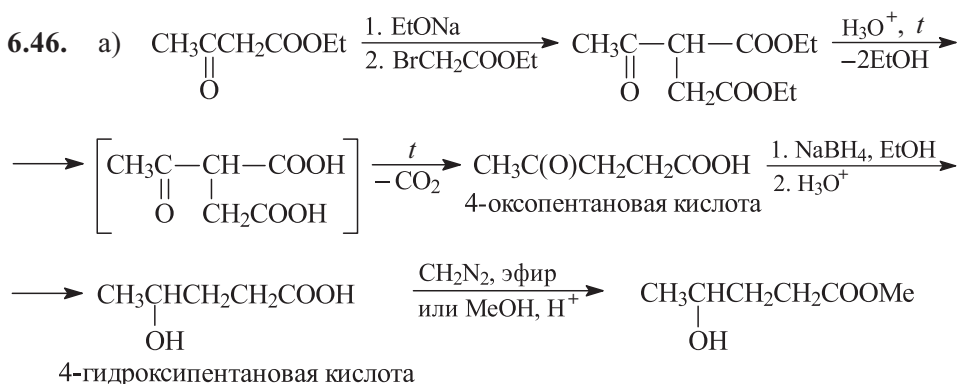


Механизм кислотного расщепления:



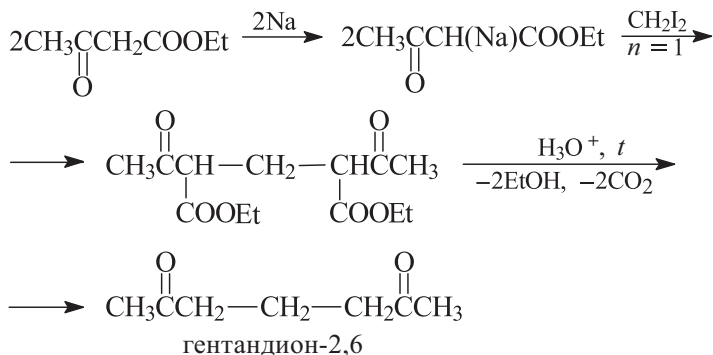


Следует отметить, что кислотное расщепление производных ацетоуксусного эфира протекает с невысокими выходами и редко используется для синтеза карбоновых кислот. Для этой цели обычно используют синтезы с малоновым эфиром.

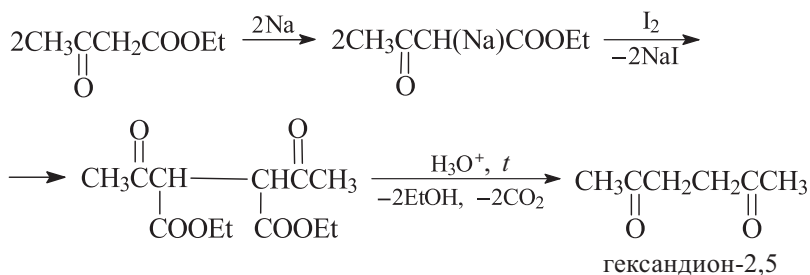


Натрийборгидрид не восстанавливает карбокси- и алкокси-карбонильную (сложноэфирную) группу.

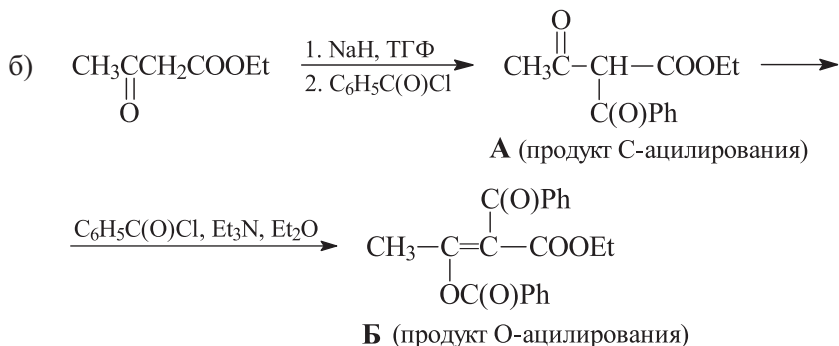
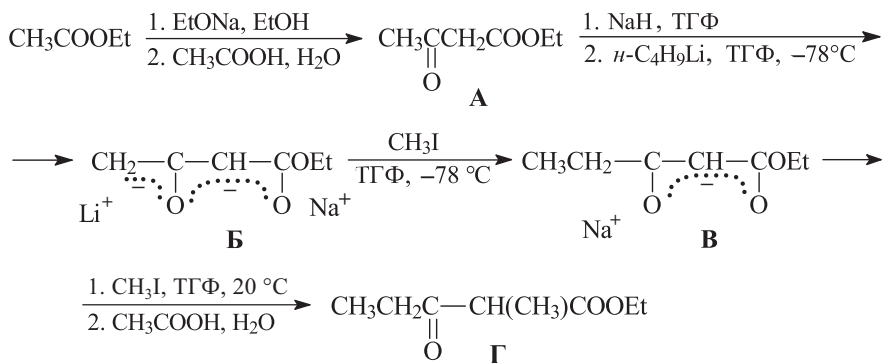
- б) Дикетоны $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{—CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, где $n > 0$, можно получать, «сшивая» натрацетоуксусный эфир дигалогеналканами $\text{Hal}(\text{CH}_2)_n\text{Hal}$ с последующим кетонным расщеплением продуктов реакции.

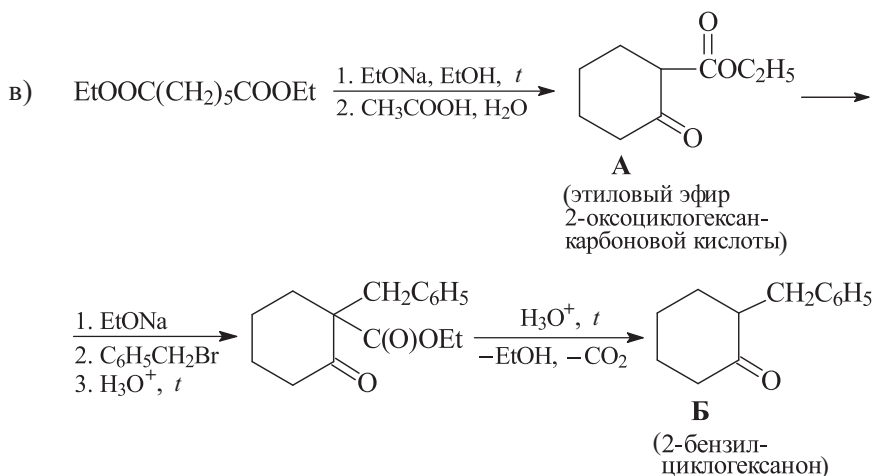


- в) Гександион-2,5 можно получить кетонным расщеплением продукта сдвоявания ацетоуксусного эфира.

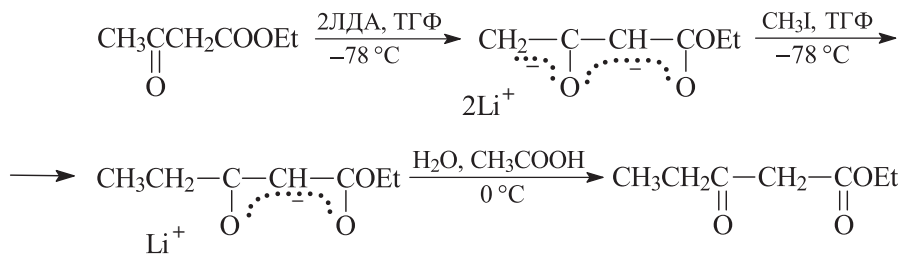


- 6.47. а) При действии двух эквивалентов сильных оснований (гидрид натрия, *n*-бутиллитий, ЛДА, бис(триметилсилил)амид натрия, *трет*-бутиллитий) ацетоуксусный эфир (А) превращается в дианион Б, имеющий два карбанионных центра с существенно различной нуклеофильностью. Большей нуклеофильностью обладает атом углерода бывшей метильной группы (соответствующий ей енолят-анион менее устойчив), что делает возможным его селективное алкилирование с образованием аниона В. Далее анион В можно ввести в реакцию с тем же или другим электрофильным реагентом.

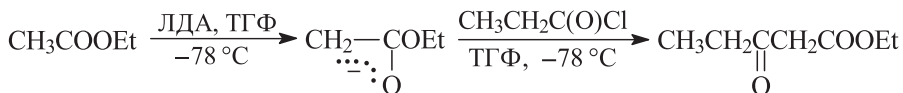




6.48. Пропионуксусный эфир является продуктом метилирования дианиона ацетоуксусного эфира метилиодидом (см. решение задачи 6.47, а).

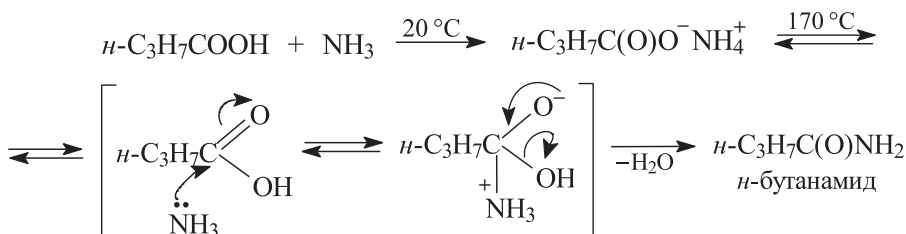


Альтернативный метод синтеза пропионуксусного эфира – С-ацилирование енолята этилового эфира уксусной кислоты хлорангидридом пропионовой кислоты.

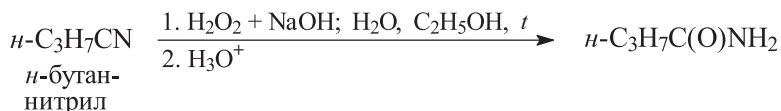


Это один из лучших методов синтеза 1,3-кетоефиров.

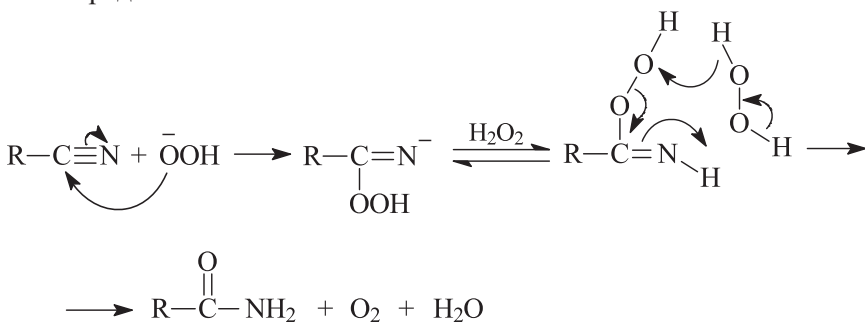
6.49. 1. Получение амидов карбоновых кислот. Замещение гидроксильной группы в карбоновых кислотах на аминогруппу осуществляется в жестких условиях.



2. Гидролиз нитрилов карбоновых кислот. Лучшие результаты достигаются при гидролизе нитрилов перекисью водорода в щелочной среде.

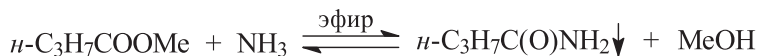


Предполагаемый механизм:



Кислотный и щелочной гидролиз нитрилов протекает в жестких условиях, при которых промежуточные амиды превращаются в карбоновые кислоты. Иногда удается остановиться на стадии образования амидов при гидролизе нитрилов в концентрированной серной кислоте.

3. Аммонолиз сложных эфиров.

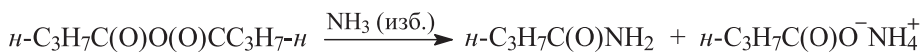


Как правило, амиды карбоновых кислот – твердые вещества, плохо растворимые в эфире, что способствует смещению равновесия в сторону образования амида.

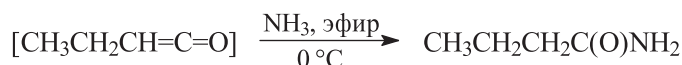
4. Аммонолиз галогенангидридов карбоновых кислот.



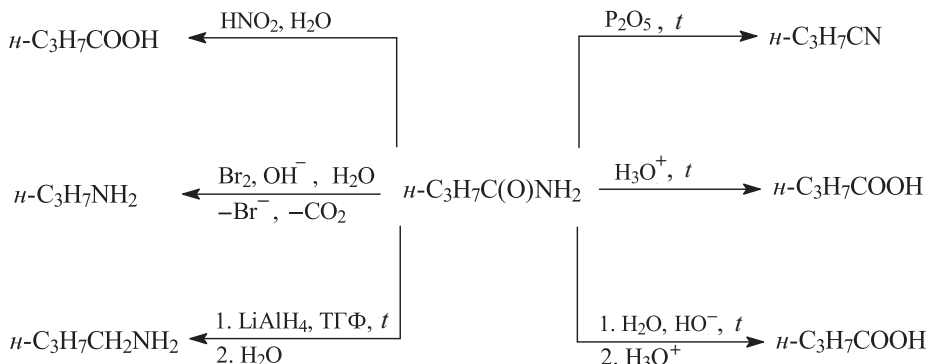
5. Аммонолиз ангидридов карбоновых кислот.



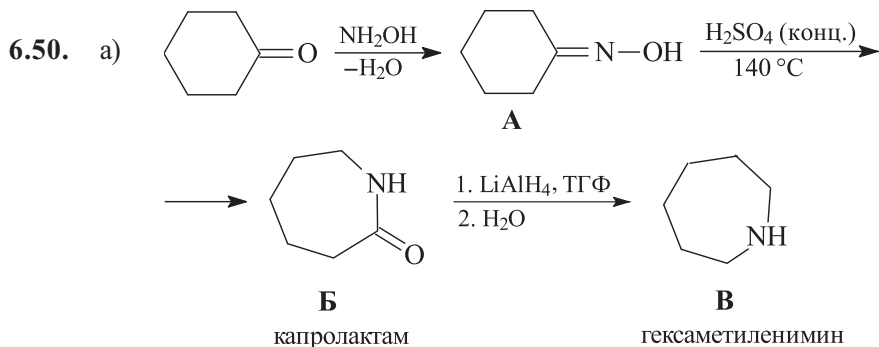
6. Взаимодействие кетенов с аммиаком.



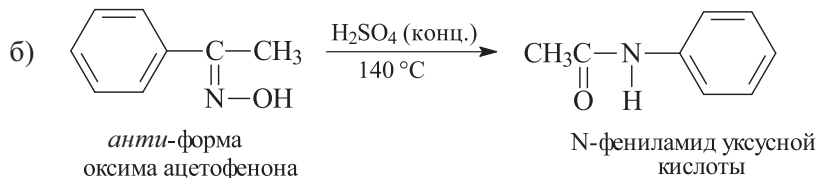
7. Реакции амидов карбоновых кислот:



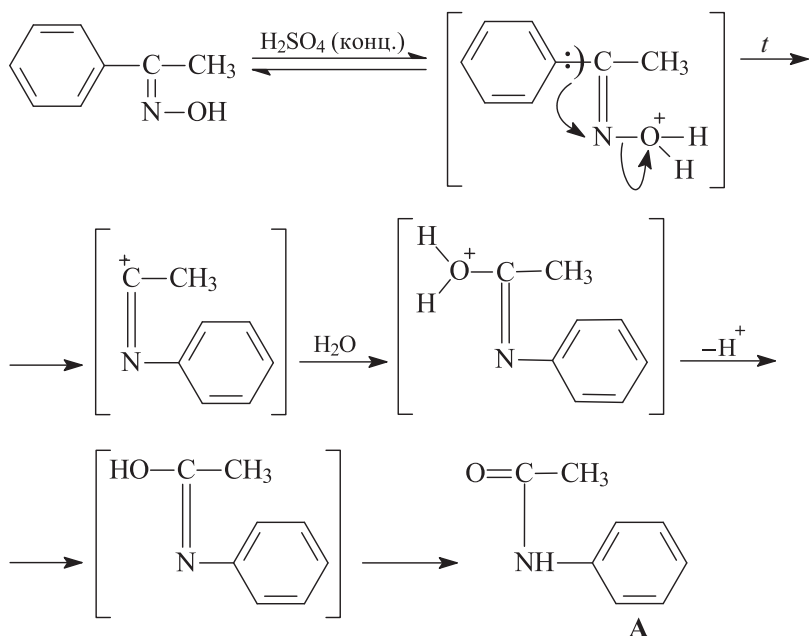
Наибольшее практическое значение имеют реакции, приводящие к образованию первичных аминов (моноалкиламинов).



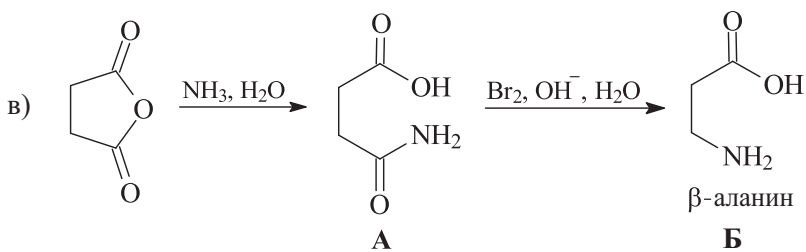
Превращение оксимов в N-алкил- или N-ариламины соответствующих карбоновых кислот под действием кислотных реагентов, называется перегруппировкой Бекмана (механизм см. пункт б). В качестве кислотных реагентов можно использовать концентрированную серную кислоту, полифосфорную кислоту, хлорангидриды карбоновых и сульфокислот, пентахлорид и пентаоксид фосфора и т. д.



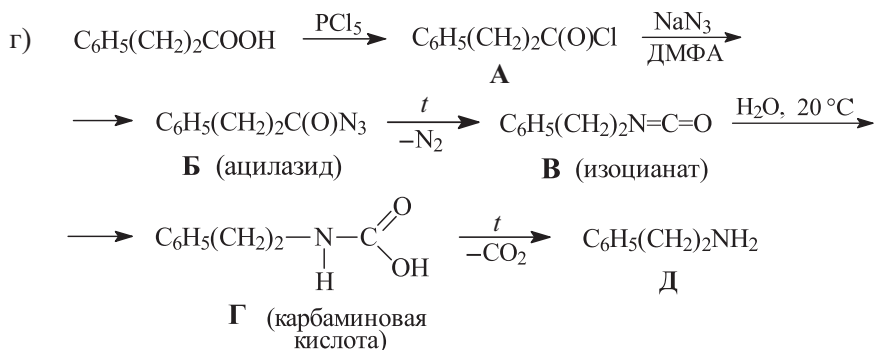
Перегруппировка Бекмана стереоспецифична: к атому изота перемещается алкильный (арильный) радикал, находящийся в *транс*-положении к гидроксильной группе оксима.



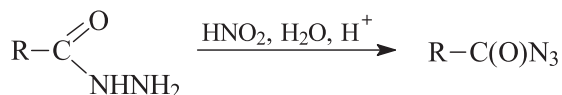
Перемещение алкильного радикала, находящегося в *цис*-положении к гидроксильной группе пространственно затруднено уходящей группой (в данном случае молекулой воды).



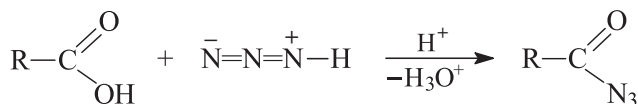
Это один из методов синтеза β -аланина, основанный на перегруппировке Гофмана.



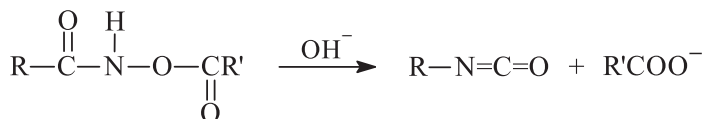
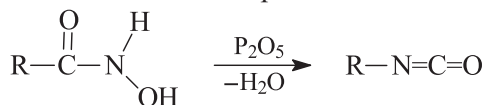
Данная схема демонстрирует способ получения первичных аминов термической перегруппировкой ацилазидов в изоцианаты (перегруппировкой Курциуса) с последующим их гидролизом. При синтезе первичных аминов по реакции Курциуса можно исходить из гидразидов карбоновых кислот.



В реакции Шмидта (перегруппировке Шмидта) ацилазид образуется в результате взаимодействия карбоновой кислоты с азотистой водородной кислотой.



Близкой по механизму и конечному результату к перегруппировкам Гофмана, Курциуса и Шмидта является перегруппировка (реакция) Лоссена, которая заключается в превращении гидроксамовых кислот или их ацильных производных в изоцианаты.



Перегруппировки Гофмана, Курциуса, Шмидта и Лоссена объединяют под общим названием «секстетные перегруппировки»; считается, что стадии образования изоцианата предшествует стадия образования ацилнитрена с шестиэлектронным (секстетным) атомом азота.

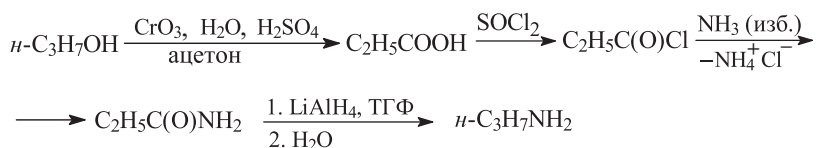


Перегруппировка ацилнитрена в изоцианат аналогична перегруппировке ацилкарбена в кетен (перегруппировка Вольфа; см. решение задачи 6.18, м, н).

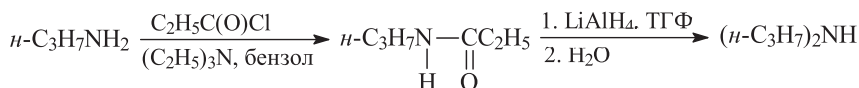
Далее во всех указанных выше реакциях алкил- или арил-изоцианат гидролизуется в соответствующие карбаминовые кислоты, которые при нагревании отщепляют диоксид углерода и превращаются в первичные амины. Получаемые этими методами первичные амины содержат на один атом углерода меньше, чем исходные карбоновые кислоты или их азотные производные.

- 6.51.** В лабораторных условиях амины удобно получать восстановлением соответствующих амидов карбоновых кислот литийалюминийгидридом.

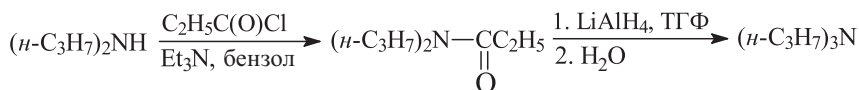
Получение *n*-пропиламина.



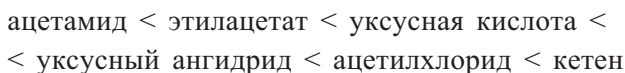
Получение ди(*n*-пропил)амина.



Получение три(*n*-пропил)амина.



- 6.52.** Наиболее сильными ацилирующими реагентами являются кетен и ацетилхлорид, у которых карбонильный атом углерода имеет максимальный положительный заряд (необходимо рассмотреть суммарные электронные эффекты заместителей при карбонильном атоме углерода).



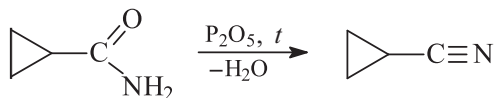
- 6.53.** Получение нитрила циклопропанкарбоновой кислоты.

1. Взаимодействие циклопропилбромид с цианидами металлов (S_N2 -замещение):

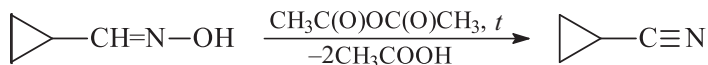


Данную реакцию можно проводить в условиях межфазного катализа. В качестве катализаторов межфазного переноса можно использовать как тетраалкиламмонийхлориды, так и 18-краун-6-полиэфир (перенос цианид-аниона из твердой фазы в органическую).

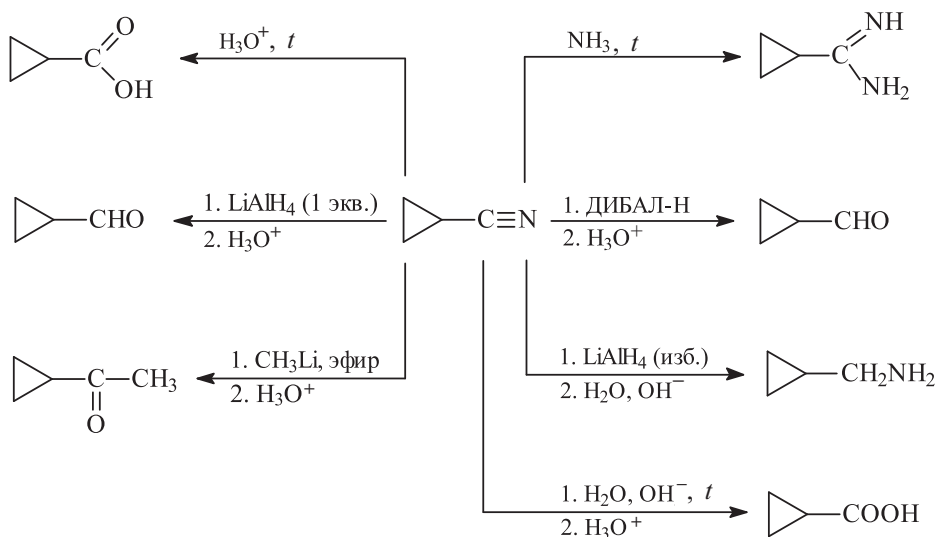
2. Дегидратация циклопропанкарбоксамид с помощью тионилхлорида, хлороксида фосфора, пентаоксида фосфора или трифторуксусного ангидрида.



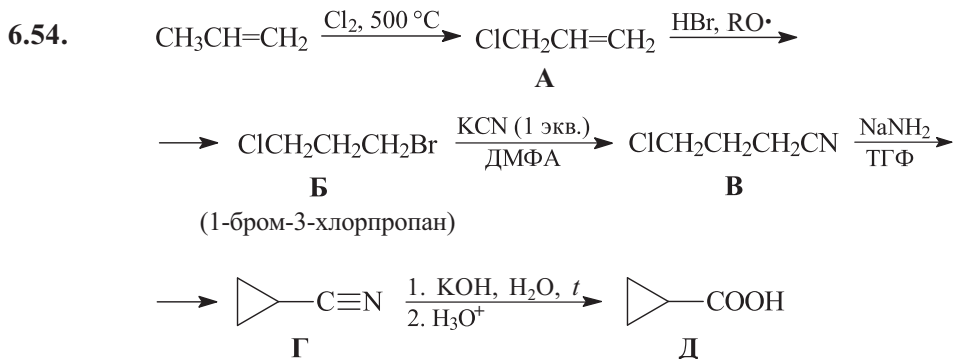
3. Дегидратация оксима циклопропанкарбальдегида. Для этой цели можно использовать дегидратирующие реагенты, приведенные в пункте 2.



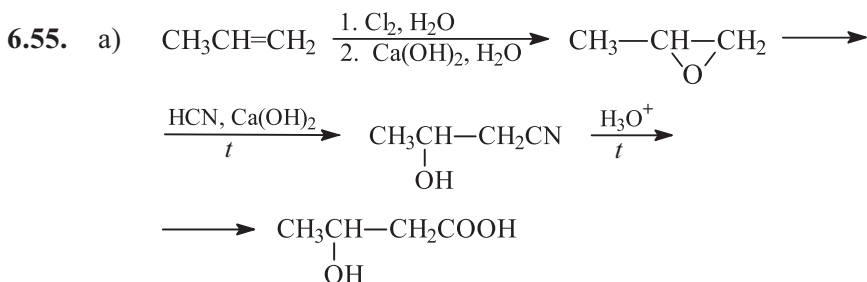
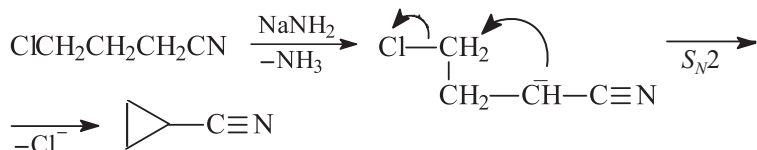
Реакции нитрилов карбоновых кислот:



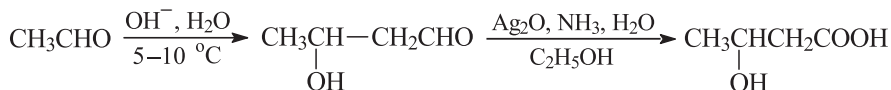
Реакции циклопропилцианида с ДИБАЛ-Н, литийалюминийгидридом или литий(магний)органическими соединениями проводят в среде органического растворителя на холоду. При получении альдегидов взаимодействием нитрила с литийалюминийгидридом используют обратный порядок прибавления реагентов: суспензию гидрида в эфире прибавляют к раствору нитрила в эфире.



Механизм стадии **B** → **Г**:

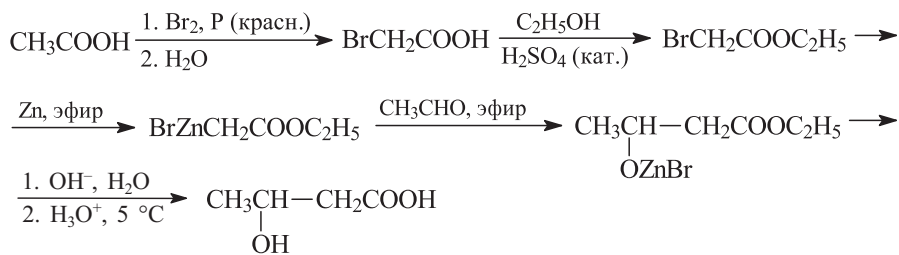


б) Способ 1

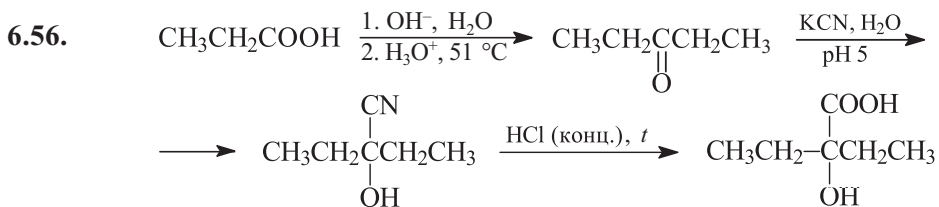


Аммиачный раствор оксида серебра – мягкий окислитель, который селективно окисляет альдегидную группу.

Способ 2



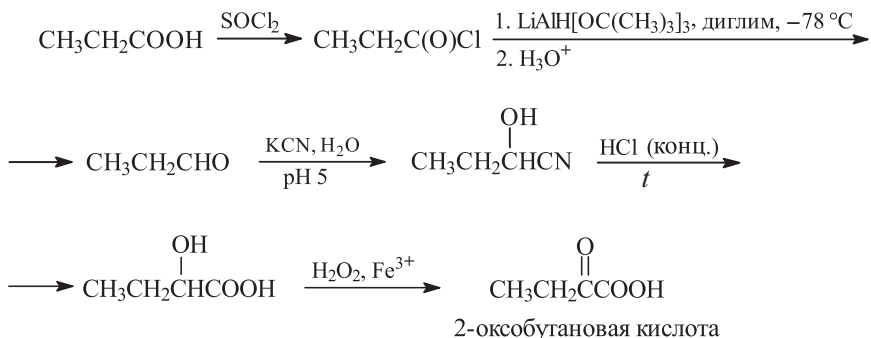
Реакция карбонильных соединений с Zn-енолятами эфиров α -бромкарбоновых кислот с образованием эфиров β -гидроксикарбоновых кислот называется реакцией Реформатского.



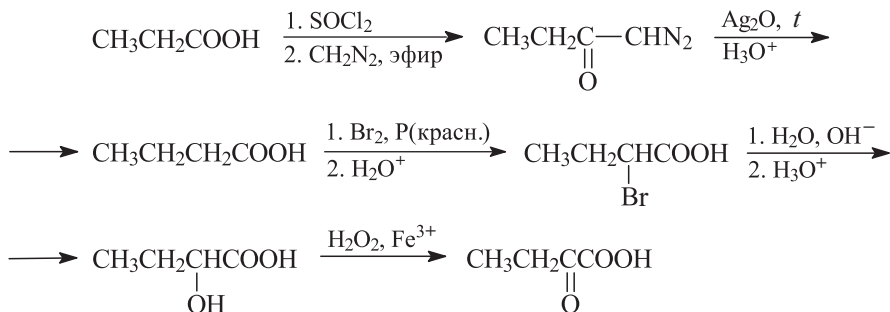
Это метод синтеза 2-гидроксикарбоновых кислот.

6.57. 2-Оксобутановую кислоту можно получить из пропионовой кислоты несколькими способами, однако любой из них предусматривает увеличение углеродной цепи на один атом углерода.

Способ 1. Можно превратить пропионовую кислоту в пропионовый альдегид, затем получить циангидрин пропионового альдегида и превратить его в 2-гидроксибутановую кислоту, которую можно окислить (H_2O_2 , Fe^{3+}) в 2-оксобутановую кислоту.

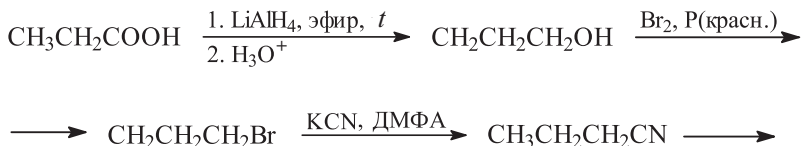


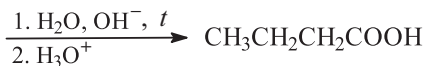
Способ 2. 2-Гидроксибутановая кислота (см. способ 1) может быть получена гидролизом 2-галогенбутановой кислоты.



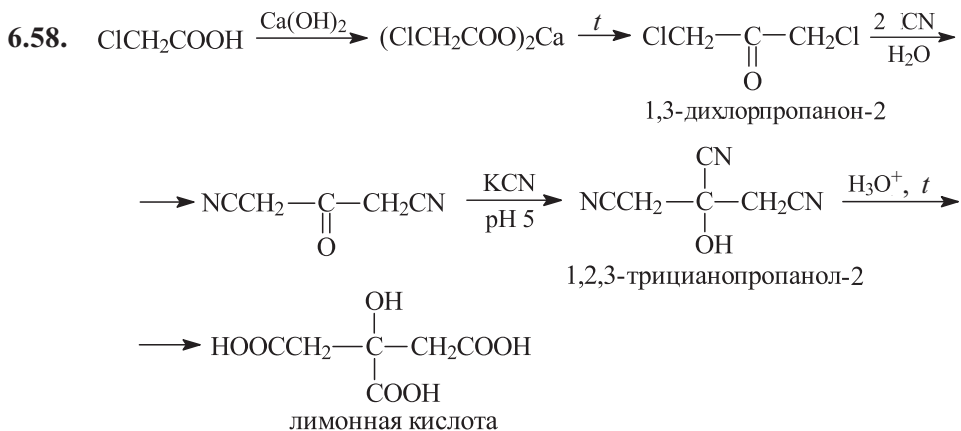
В данном способе использован метод гомологизации карбоновых кислот по Арндту–Эйстерту. Механизм реакции Арндта–Эйстера см. в решении задачи 6.18, л–н.

Способ 3

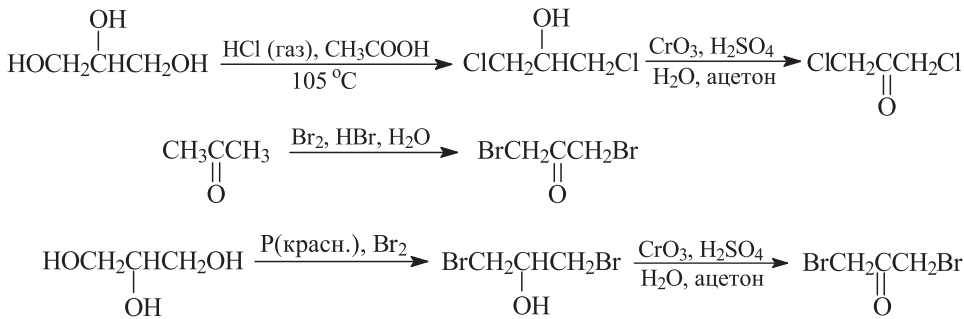




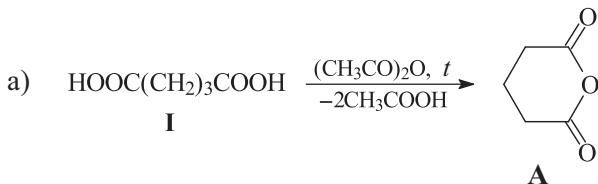
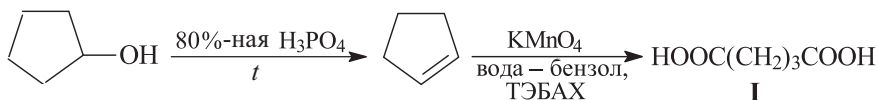
Далее поступают, как в способе 2.

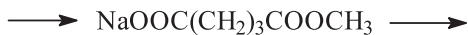
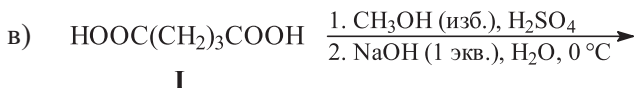
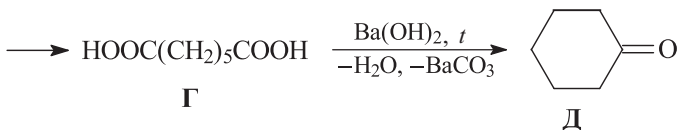
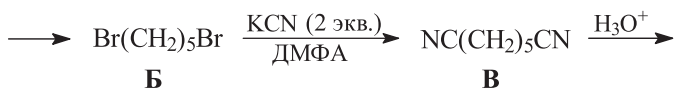
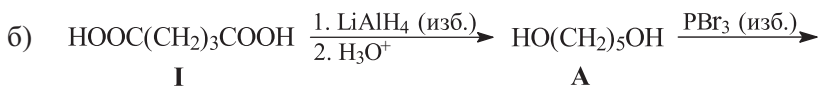


Исходный 1,3-дихлор/дибромацетон можно получить другими способами:



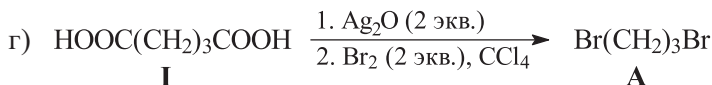
Далее поступают, как описано ранее.





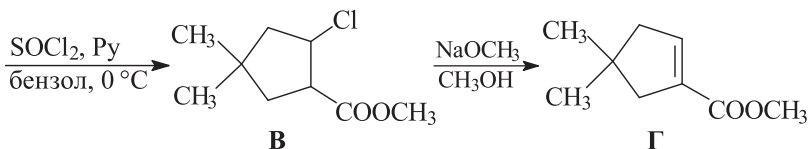
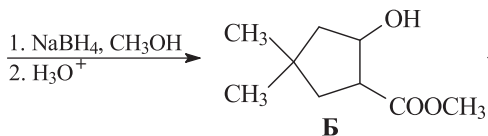
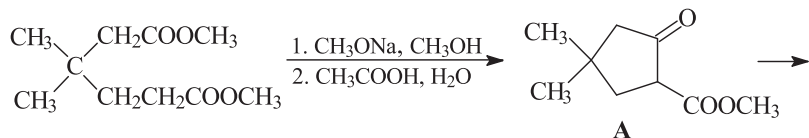
6.59. Получение пентандиовой кислоты.

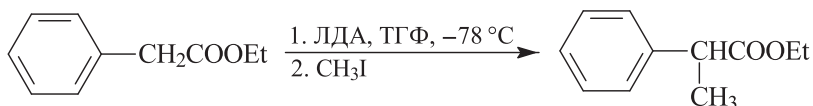
Механизм электролиза растворов солей карбоновых кислот (реакции Кольбе) см. в решении задачи 6.17, и).



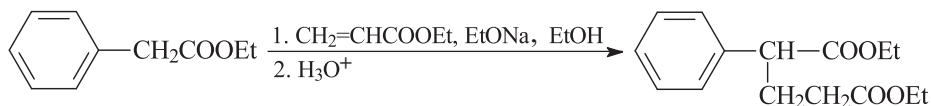
Механизм реакции Хундиккера см. в решении задачи 6.17, е).

6.60.

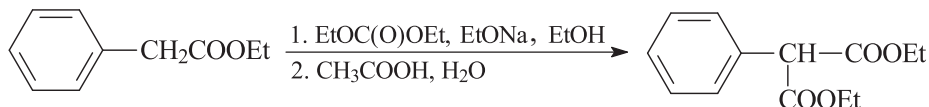
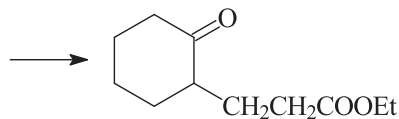
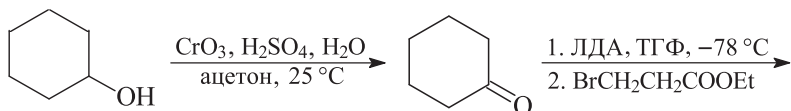
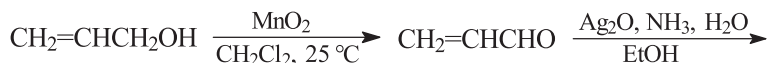
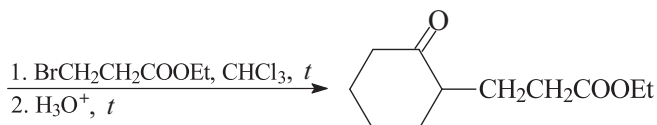
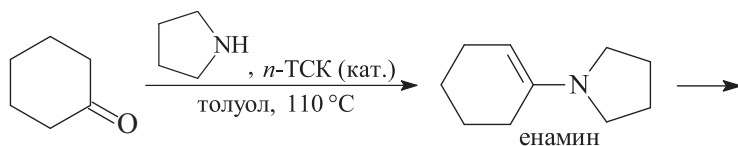


6.61. 1. α -Алкилирование сложного эфира.

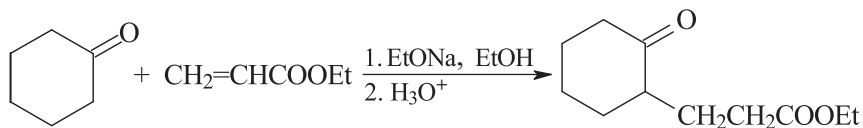
2. Реакция Михаэля.



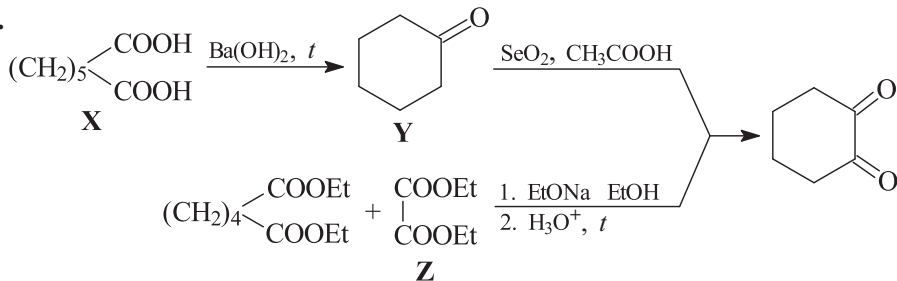
3. Конденсация Кляйзена.

6.62. Способ 1. Алкилирование енолята циклогексанона этиловым эфиром β -бромпропионовой кислоты.Способ 2. Алкилирование 1-морфолиноциклогексена (енамин) этиловым эфиром β -бромпропионовой кислоты.

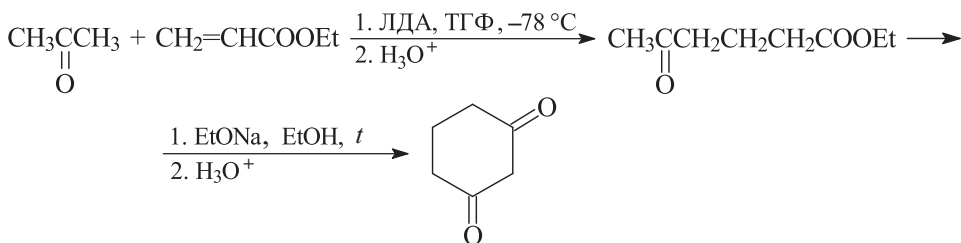
Способ 3. Присоединение енолята циклогексанона к этилакрилату (реакция Михаэля).



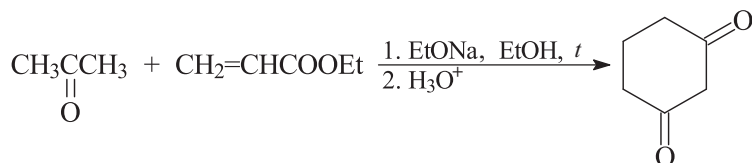
6.63.



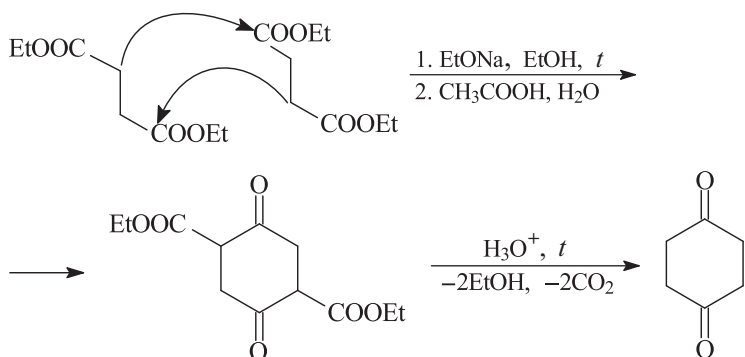
6.64. Циклогександион-1,3 является продуктом внутримолекулярной конденсации этилового эфира 5-оксгексановой кислоты в присутствии этилата натрия. В свою очередь этиловый эфир 5-оксгексановой кислоты может быть получен присоединением по Михаэлю енолята ацетона (донор Михаэля) к этилакрилату (акцептор Михаэля).



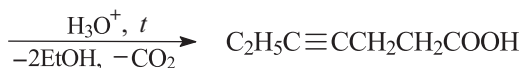
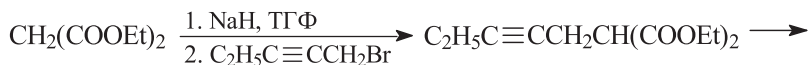
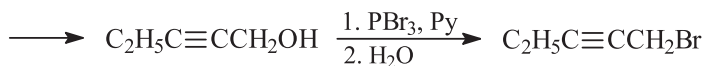
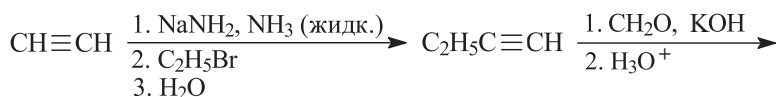
Синтез циклогександиона-1,3 можно осуществить в одну стадию без выделения эфира 5-оксгексановой кислоты в свободном виде.



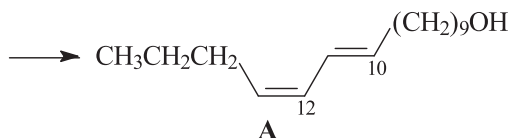
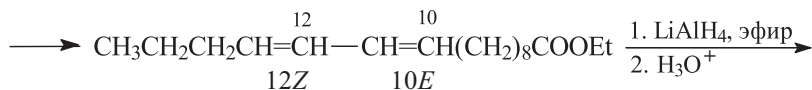
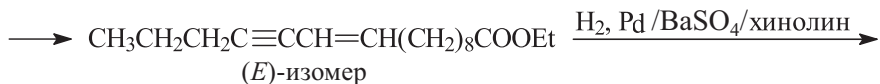
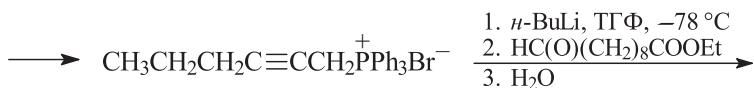
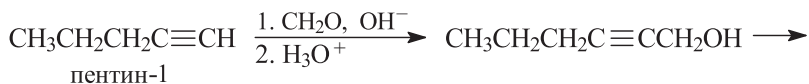
6.65. Циклогександион-1,4 можно получить самоконденсацией диэтилового эфира янтарной кислоты с последующим кетонным расщеплением продукта.



6.66.

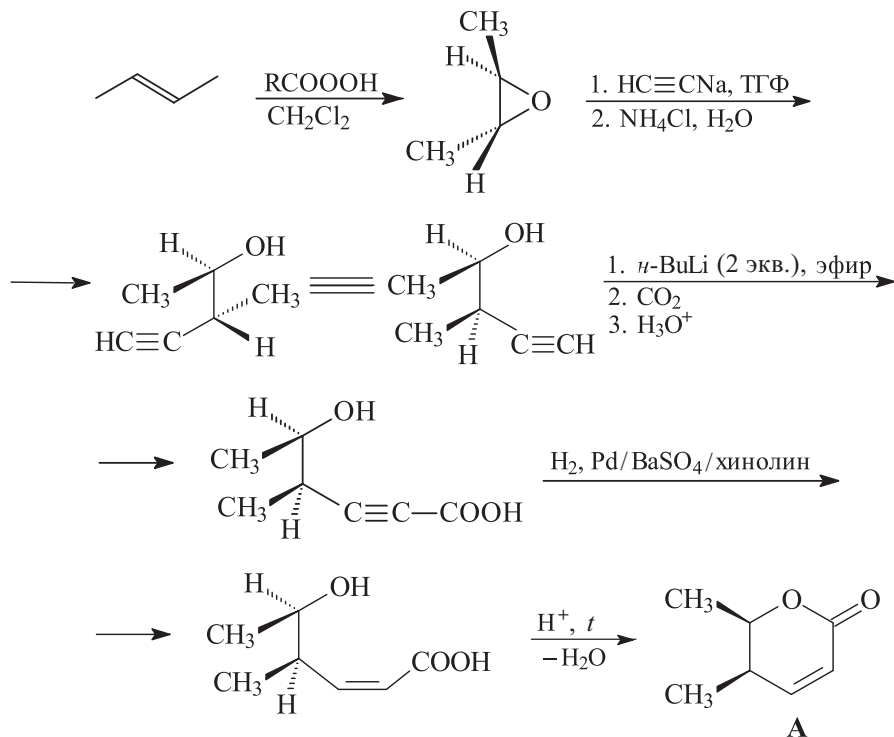


6.67.

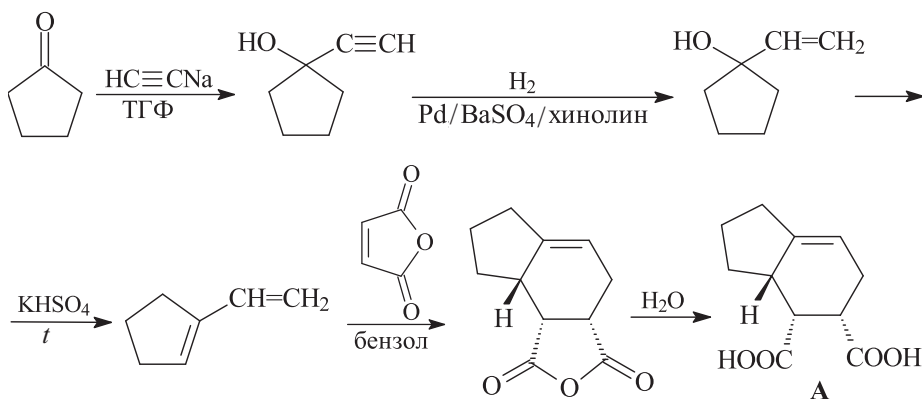


бомбикол: (10E,12Z)-гексадекадиенол-1

6.68. Исходный бутен-2 должен иметь (*E*)-конфигурацию.

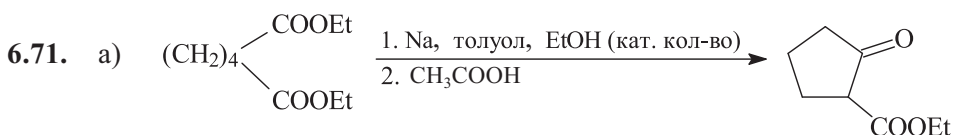
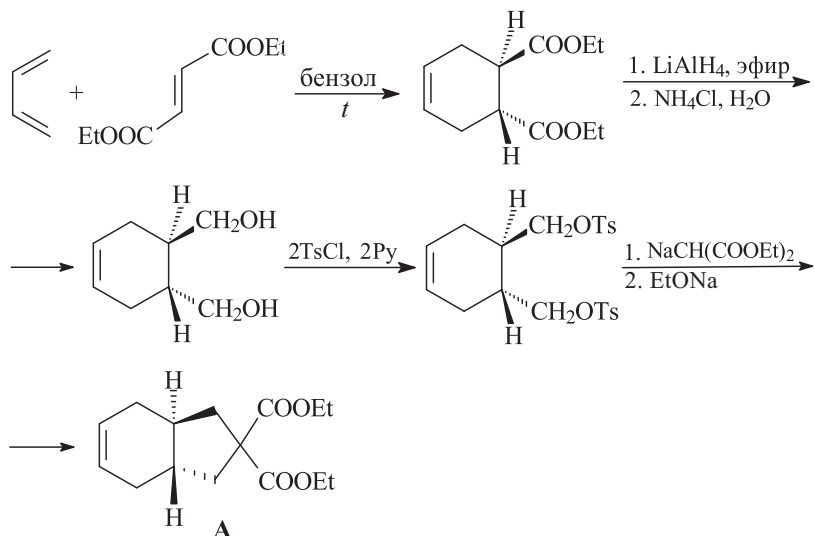


6.69. Анализ стереохимии целевого продукта позволяет предположить, что шестичленный непредельный цикл создавался по методу Дильса–Альдера реакцией 1-винилциклопентена-1 с малеиновым ангидридом (или с малеиновой кислотой).

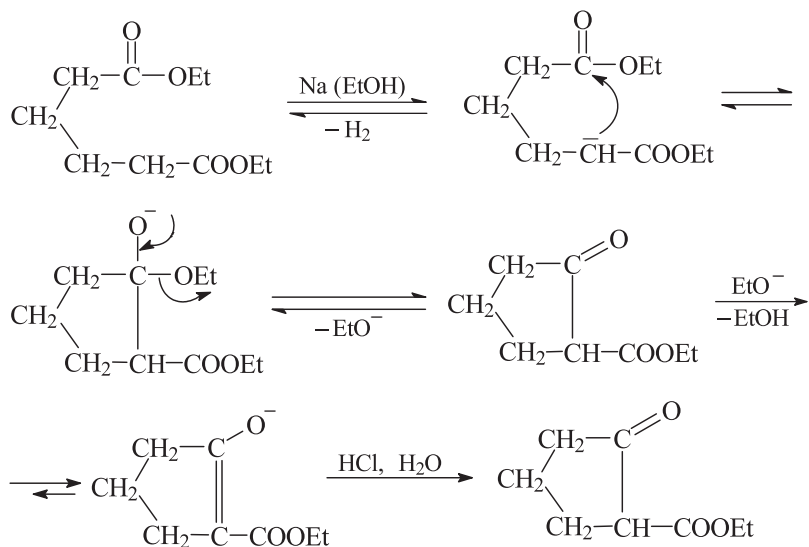


6.70. Для создания непредельного шестичленного цикла с указанной стереохимией целесообразно использовать реакцию Дильса–Альдера между

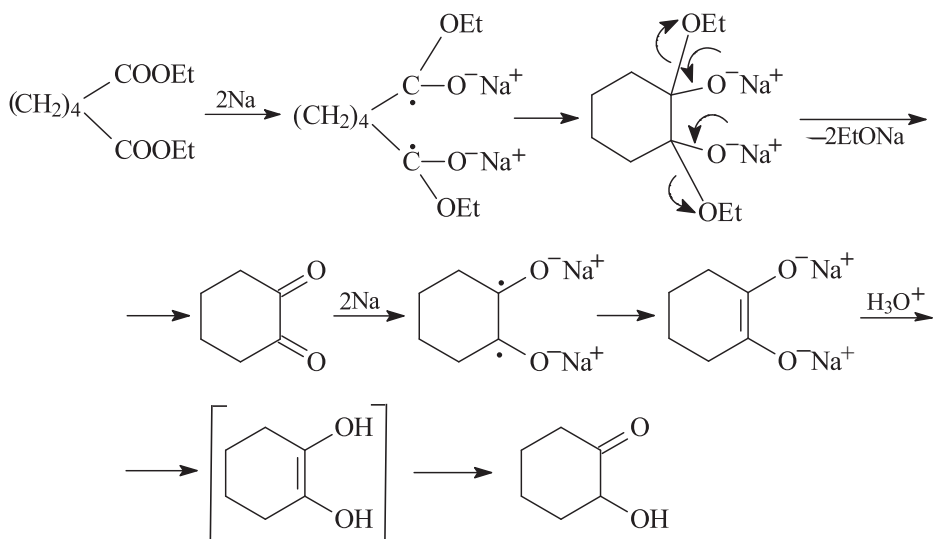
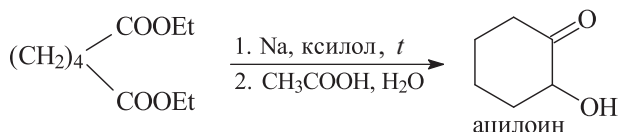
бутадиеном-1,3 и диэтиловым эфиром fumarовой кислоты. Для создания пятичленного цикла можно использовать натрмалоновый эфир.



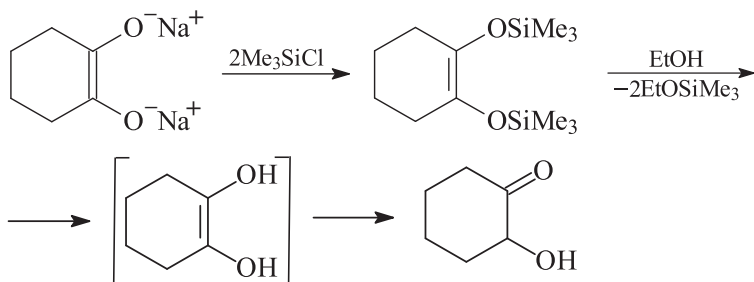
Внутримолекулярная сложноэфирная конденсация (конденсация Дикмана) позволяет получать пяти- и шестичленные циклические β -кетогэфиры. См. также решение задачи 6.37, ж).



- б) Если из исходного диэтилового эфира адипиновой кислоты полностью удалить примесь этанола, то в присутствии натрия протекает ацилоиновая конденсация.



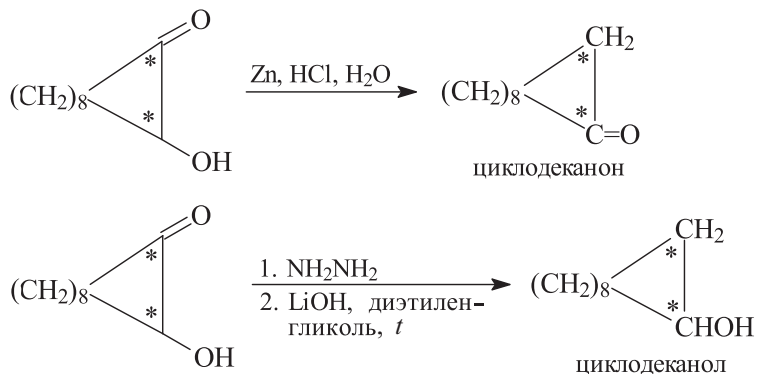
Лучшие выходы ацилоинов получаются при проведении ацилоиновой конденсации в присутствии триметилхлорсилана. В этом случае удастся выделить в чистом виде бистриметилсилиловые эфиры ендиолов, которые при обработке спиртом превращаются в соответствующие ацилоины.



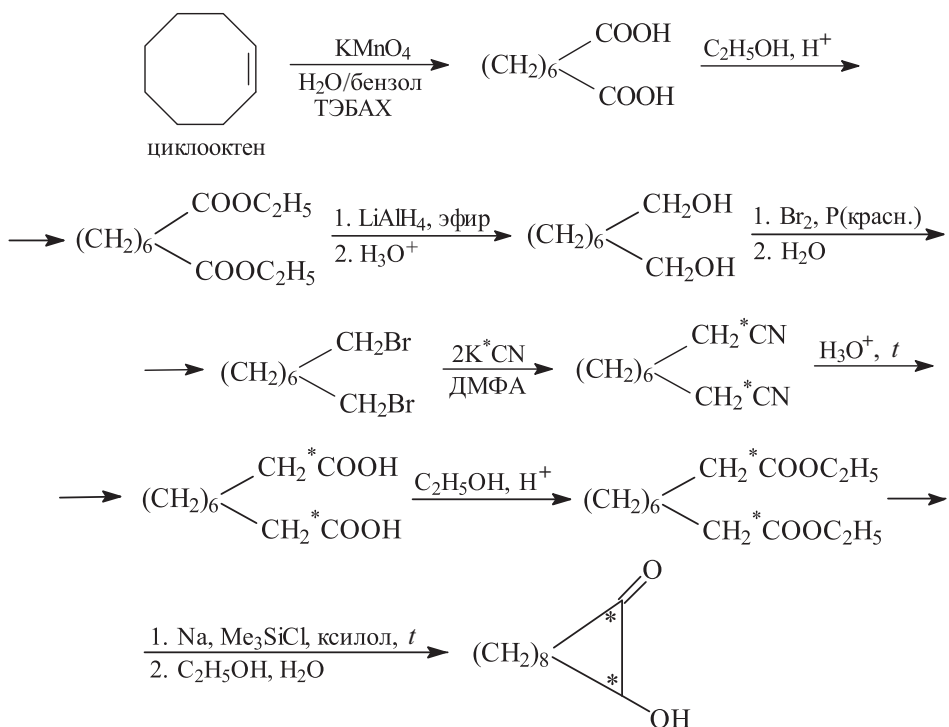
Использование триметилхлорсилана сводит к минимуму побочные процессы (образование 1,2-дикетонов, продуктов конденсаций Дикмана и Кляйзена).

Этим методом можно получать ацилоины, содержащие от 4 до 42 атомов углерода в цикле.

6.72. Циклодеканол и циклодеканон можно получить селективным восстановлением ацилоина, содержащего десятичленный углеродный цикл.

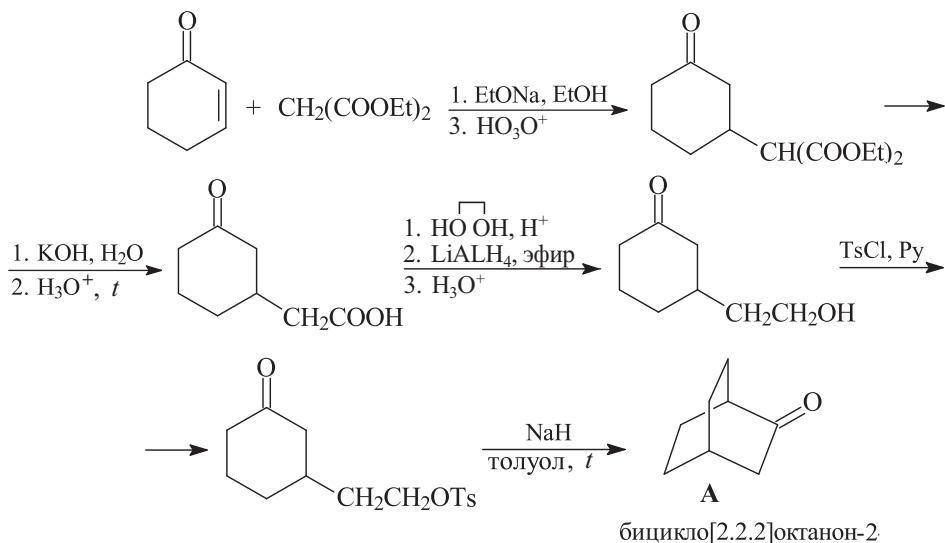


Для синтеза исходного ацилоина, содержащего углеродную метку в положениях 1 и 2, необходимо получить диэтиловый эфир декандиовой кислоты, содержащий углеродную метку в положениях 1 и 10.

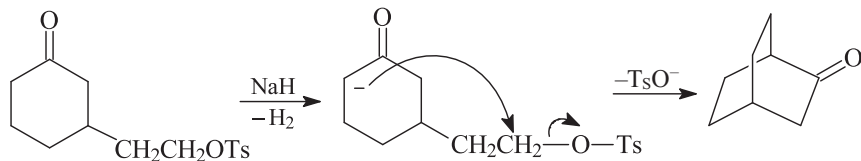


Механизм ацилоиновой конденсации см. решение задачи 6.71.

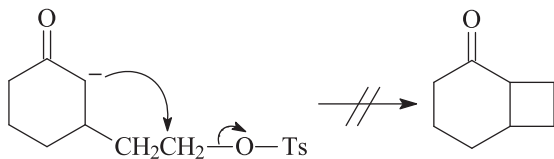
6.73. На первой стадии синтеза необходимо воспользоваться присоединением по Михаэлю енолята малонового эфира к циклогексен-2-ону-1.



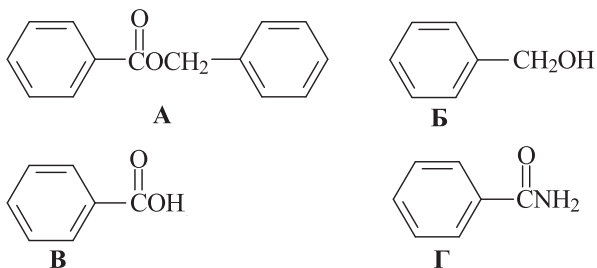
Механизм последней стадии:



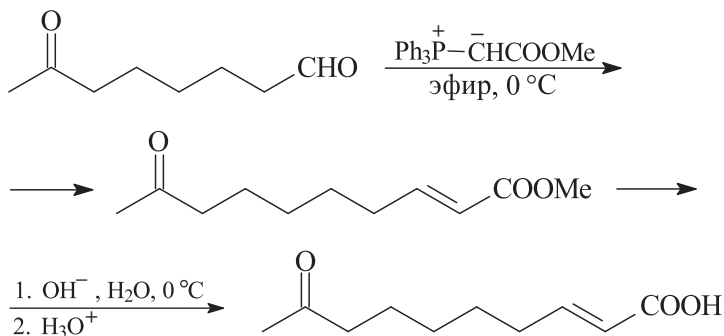
Из двух возможных направлений циклизации реализуется только первое, так как в этом случае образуется термодинамически выгодный шестичленный цикл.



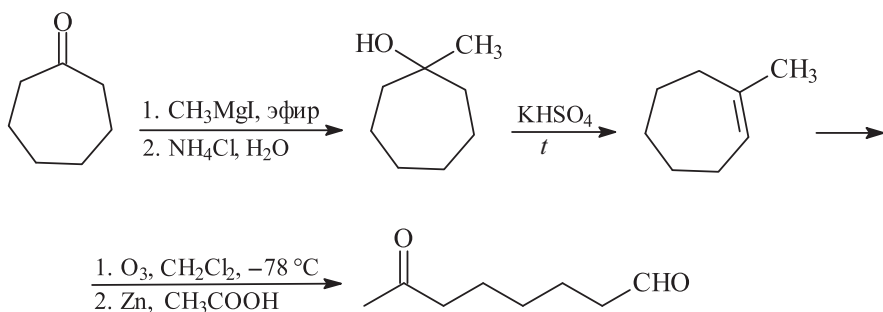
6.74.



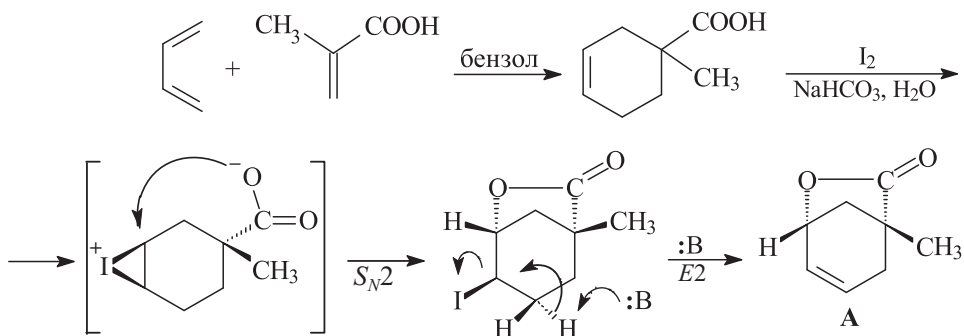
- 6.75. Целевое вещество (2*E*)-9-оксодецен-2-овая кислота может быть получено реакцией Виттига из 7-оксооктанала и соответствующего реагента Виттига с последующим гидролизом сложноэфирной группы. Альдегиды существенно быстрее реагируют с ильдами, чем кетоны. Это позволяет проводить реакцию Виттига с альдегидной группой в присутствии кетонной, не защищая последнюю.



Получение 7-оксооктанала из циклогептанона.

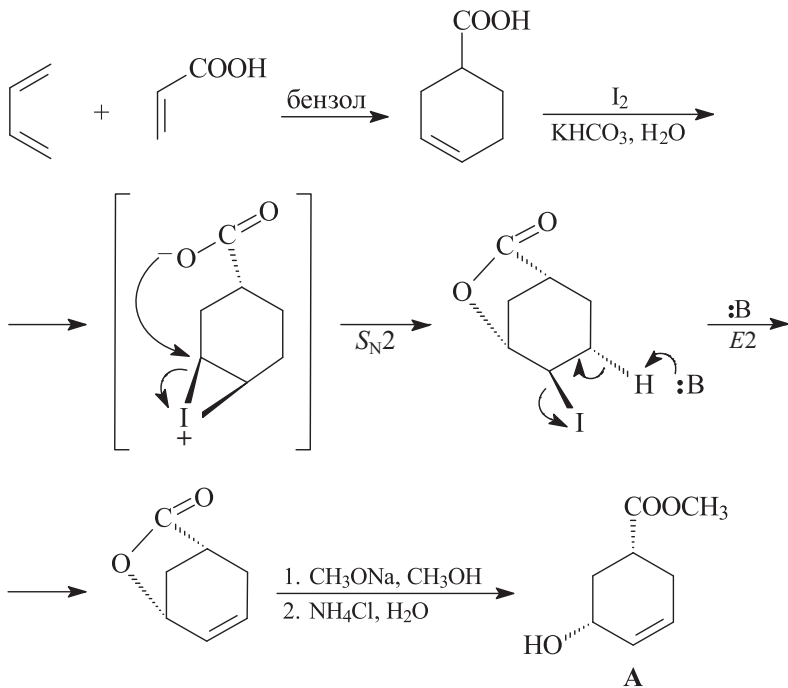


- 6.76. На первой стадии проводят реакцию Дильса–Альдера между метакриловой кислотой и бутадиеном-1,3, затем образовавшуюся 1-метил-3-циклогексен-1-карбоновую кислоту превращают в целевой циклический сложный эфир **A** последовательным добавлением иода в щелочной среде и сильного основания.

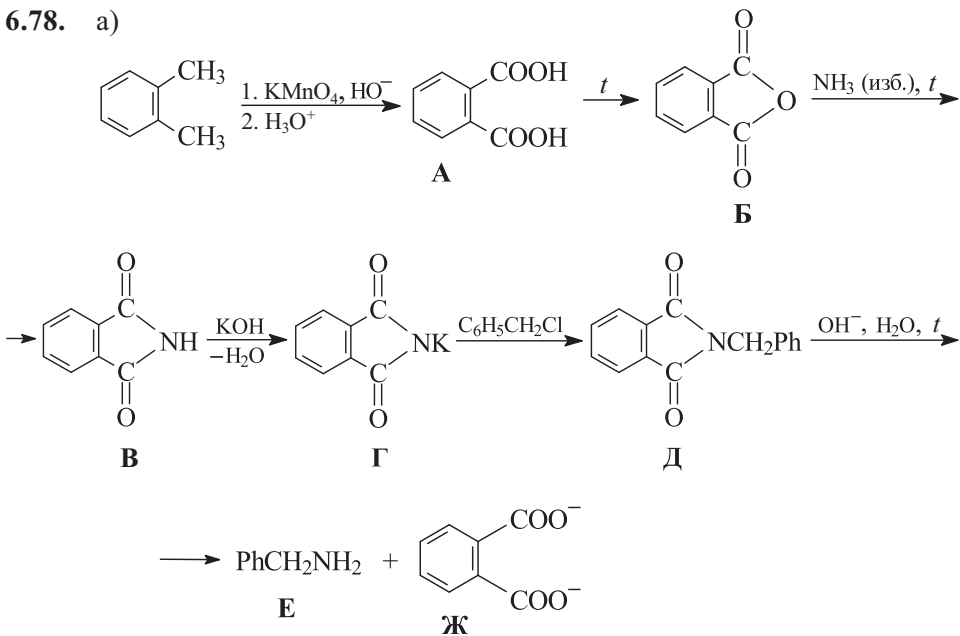


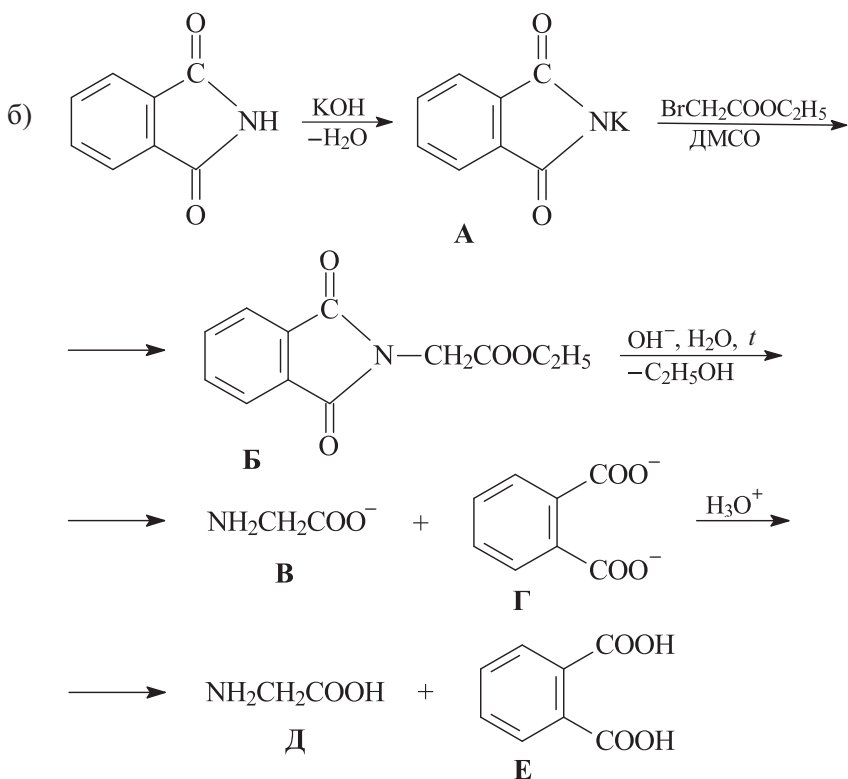
В качестве основания :B можно использовать бис(триметилсилил)-амид натрия.

6.77. См. также решение задачи 6.76.

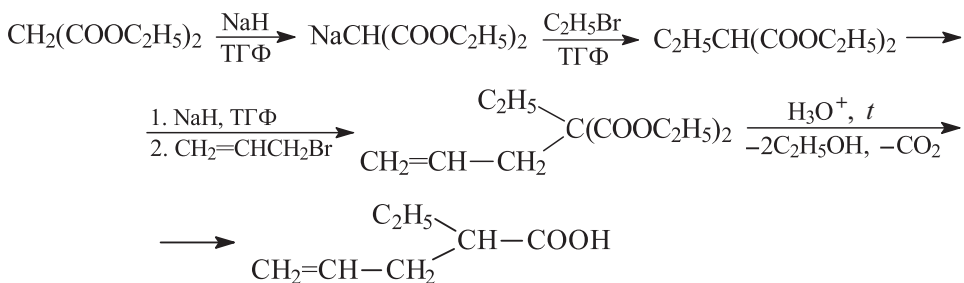


6.78. a)

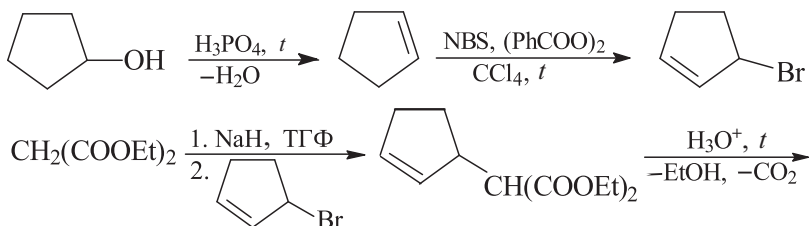


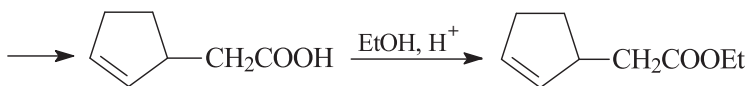


6.79. 2-Этилпентен-4-овую кислоту можно формально рассматривать как дизамещенную уксусную кислоту, которая может быть получена на основе малонового эфира.

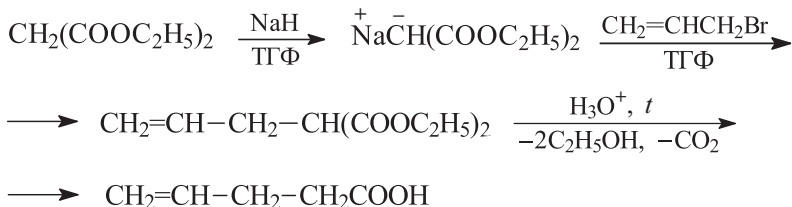


6.80.

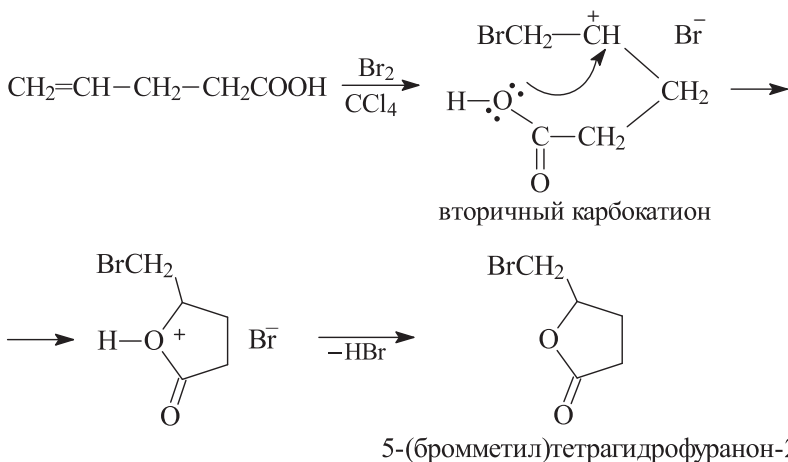




6.81. Получение пентен-4-овой кислоты исходя из малонового эфира.



Реакция пентен-4-овой кислоты с бромом.



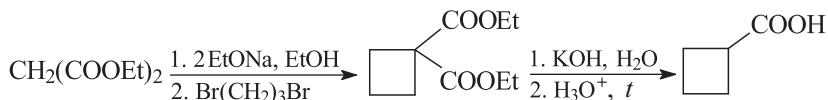
6.82. Получение циклопропанкарбоновой кислоты (малоновый синтез).



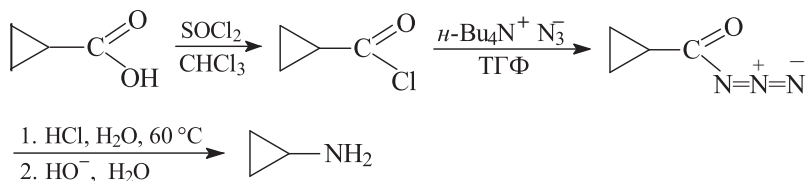
Циклопропанкарбоновая кислота с более высоким выходом получается при использовании метода межфазного катализа.



Получение циклобутанкарбоновой кислоты.



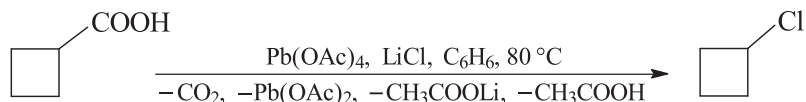
При получении циклопропил- и циклобутиламинов хорошие preparative результаты дает реакция (перегруппировка) Курциуса.



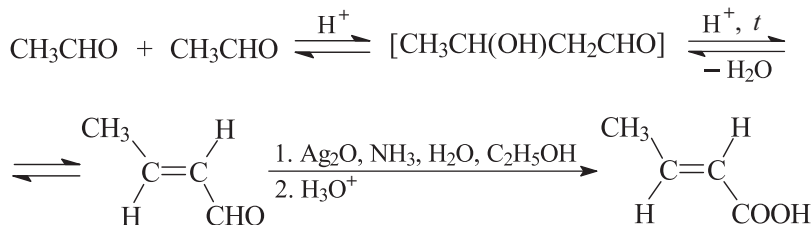
Получить циклопропил- и циклобутилбромиды можно по реакции Хундликера.



Для получения циклопропил- и циклобутилхлоридов можно использовать метод окислительного декарбоксилирования карбоновых кислот под действием тетраацетата свинца в присутствии хлорида лития (метод Кочи).

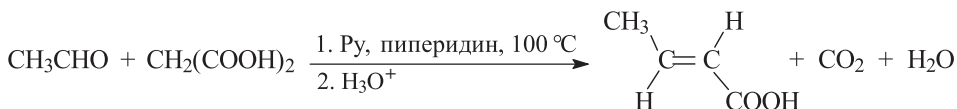


6.83. Способ 1. Окисление кротонового альдегида, получаемого альдольно-кротоновой конденсацией ацетальдегида.

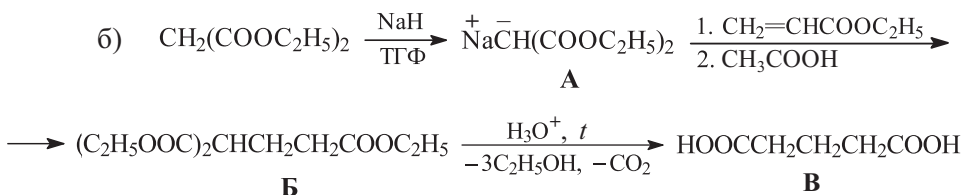
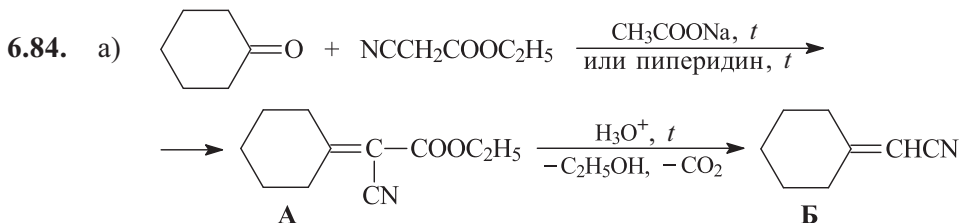
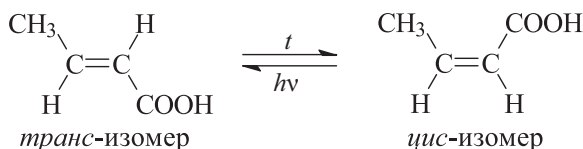


В промышленности кротоновый альдегид окисляют кислородом воздуха в присутствии ванадиевых кислот (HVO_3 , $\text{H}_4\text{V}_2\text{O}_7$, 20–30 °C).

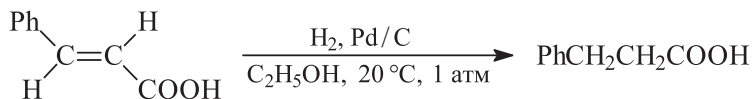
Способ 2. Реакция ацетальдегида с малоновой кислотой в присутствии оснований (конденсация Кнёвенагеля).



Для кротоновой кислоты возможно существование двух геометрических изомеров.

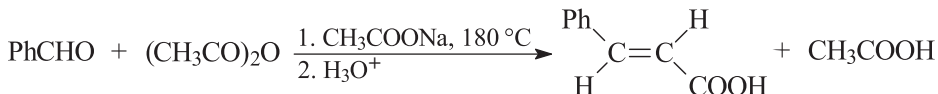


6.85. Наиболее целесообразно 3-фенилпропановую (гидрокориичную) кислоту получать восстановлением коричной (*транс*-3-фенилпропен-2-овой) кислоты или ее эфира с последующим гидролизом.

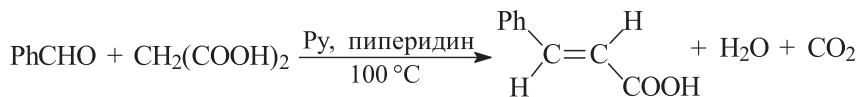


Кориичную кислоту или ее эфир можно получить различными способами.

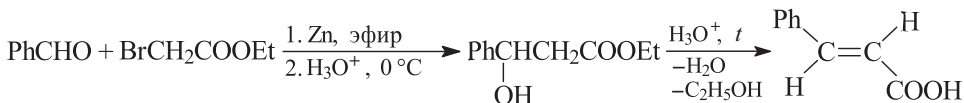
1. Конденсация Перкина:



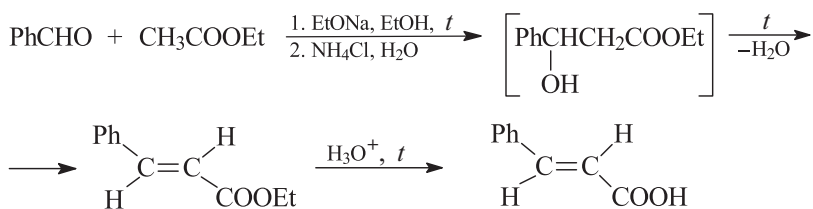
2. Конденсация Кнёвенагеля:



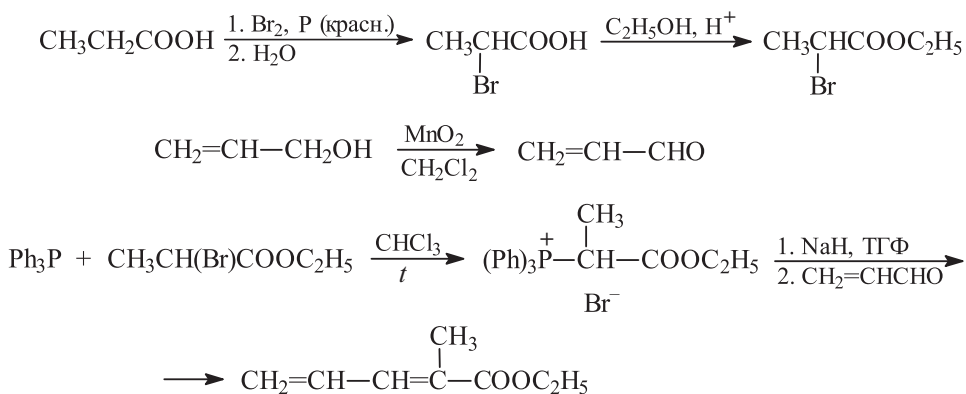
3. Реакция Реформатского:



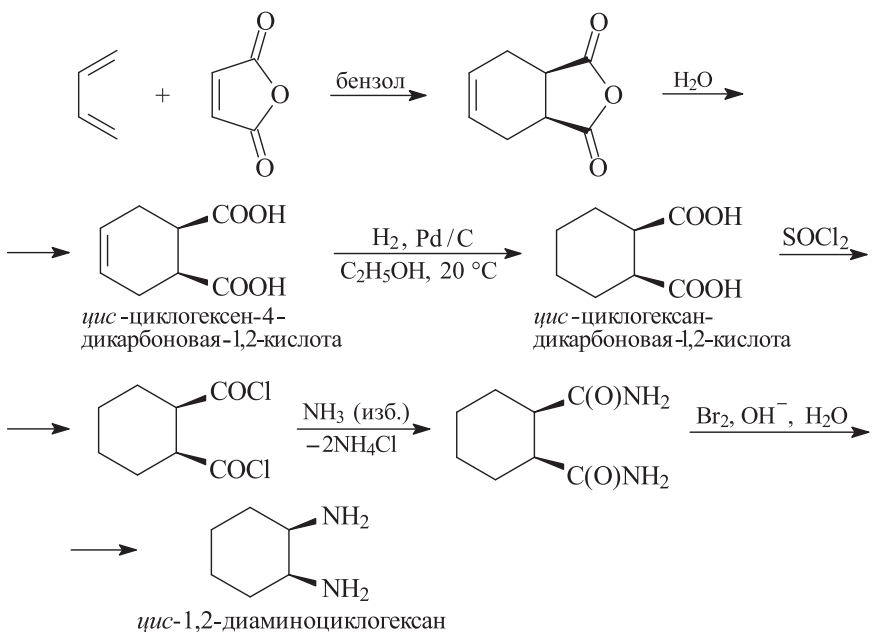
4. Конденсация бензальдегида с этилацетатом:

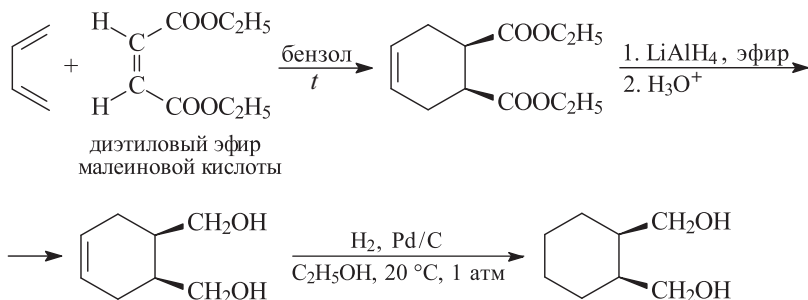


6.86. Этиловый эфир 2-метилпентадиен-2,4-овой кислоты можно получить реакцией Виттига между акroleином и илидом, полученным из трифенилфосфина и эфира 2-бромпропановой кислоты.

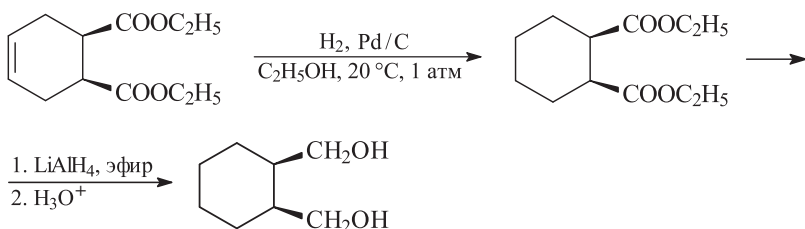


6.87.

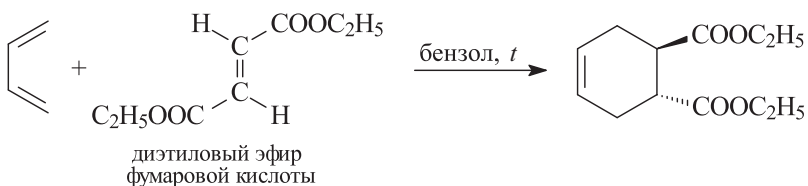


6.88. Получение *цис*-1,2-ди(гидроксиметил)циклогексана.


Можно сначала гидрировать непредельный сложный эфир, а затем сложноэфирные группы восстановить литийалюминийгидридом до спиртовых.



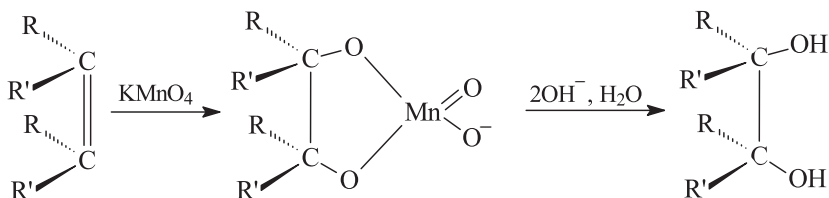
Получение *транс*-1,2-ди(гидроксиметил)циклогексана.



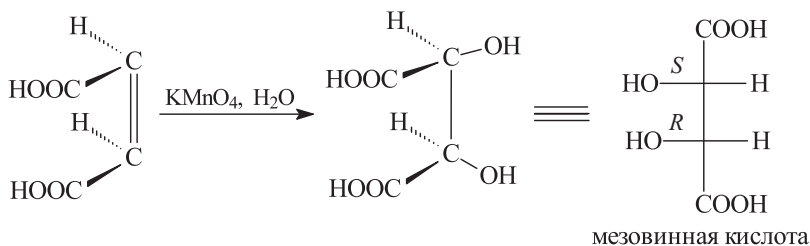
Далее поступают, как описано в предыдущем синтезе.

6.89. а) Гидроксילирование по Вагнеру.

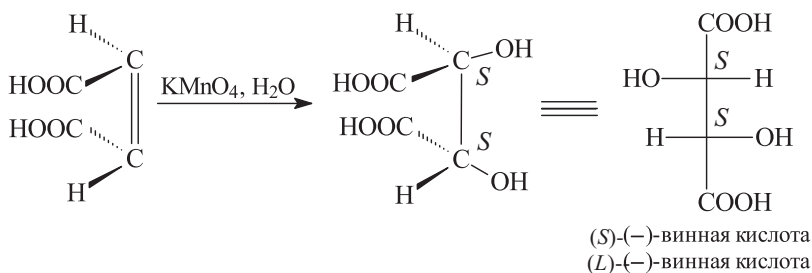
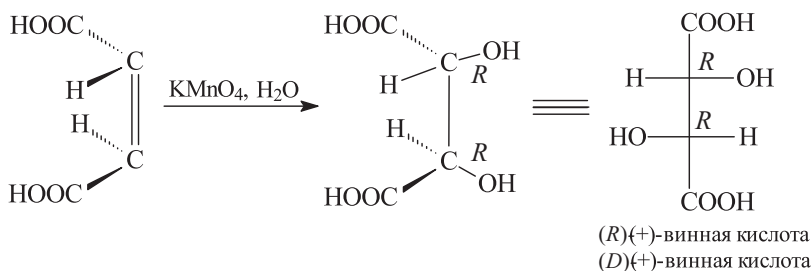
Гидроксילирование обоих атомов углерода двойной связи под действием водного раствора перманганата калия (реакция Вагнера) происходит синхронно через стадию образования циклического эфира марганцевой кислоты, что предопределяет стереохимию всего процесса.



В случае малеиновой кислоты образуется оптически неактивная мезовинная кислота.

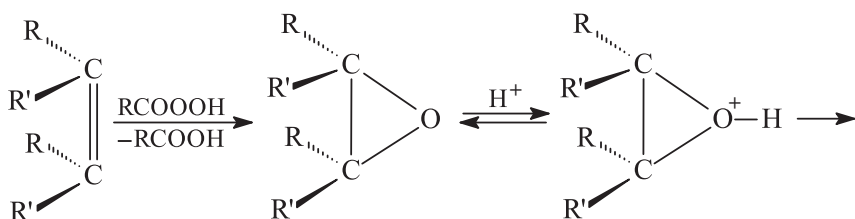


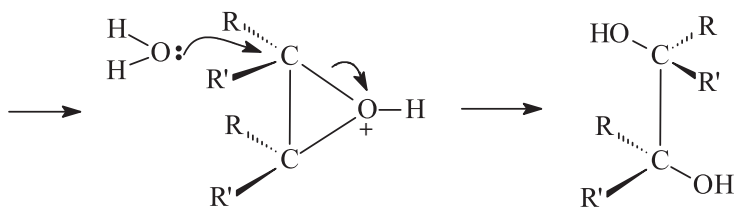
В случае fumarовой кислоты образуется рацемическая смесь оптически активных кислот – (*R*)-(+)-винной и (*S*)-(–)-винной.



б) Гидроксилирование по Прилежаеву.

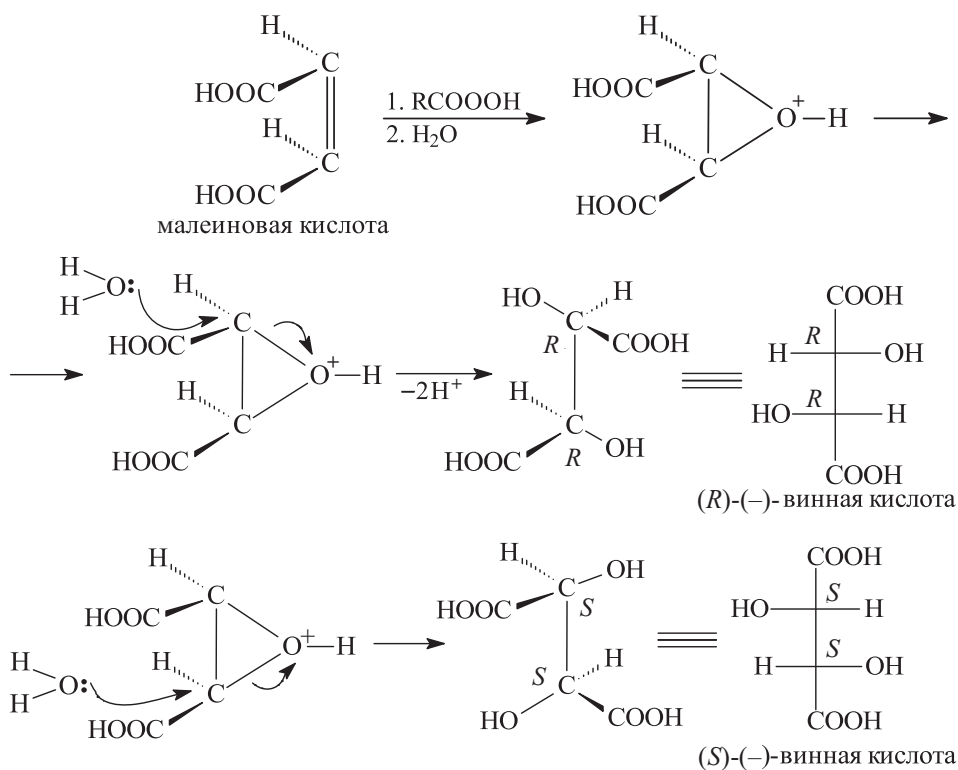
В этом случае гидроксилирование проводят надкислотами в водном растворе (реакция Прилежаева). Данный метод гидроксилирования включает следующие стадии:



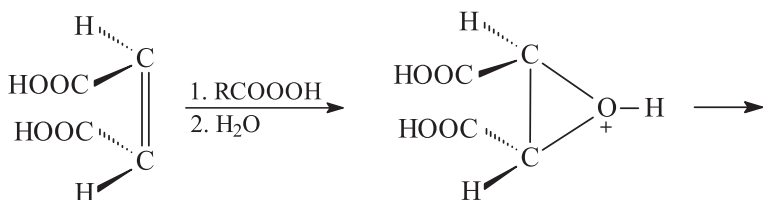


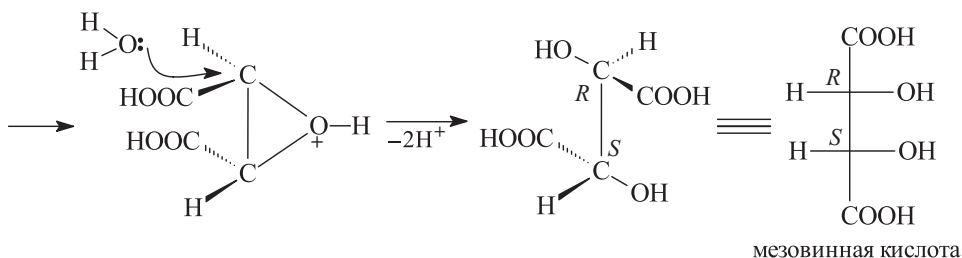
Стереохимический результат гидроксилирования алкенов по Прилежаеву противоположен стереохимическому результату гидроксилирования по Вагнеру.

При гидроксилировании по Прилежаеву малеиновой кислоты образуется рацемическая смесь (*R*)-(+)-и (*S*)-(–)-винных кислот.

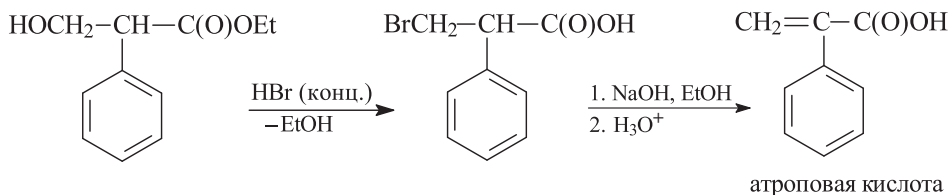
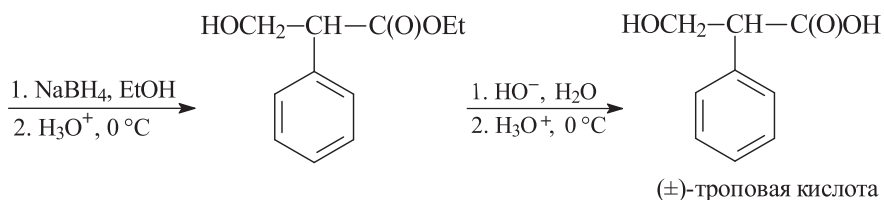
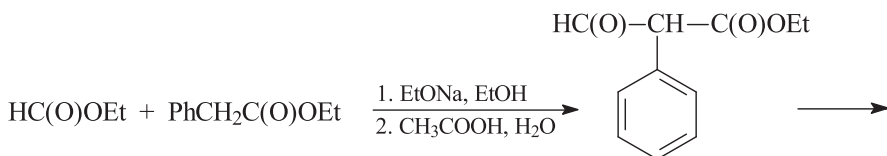


В случае фумаровой кислоты при гидроксилировании по Прилежаеву образуется мезовинная кислота.

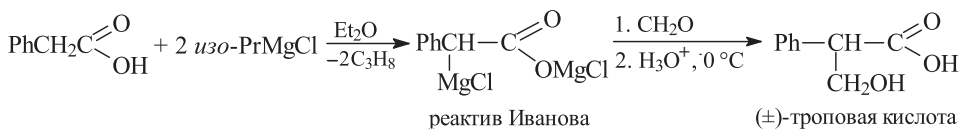




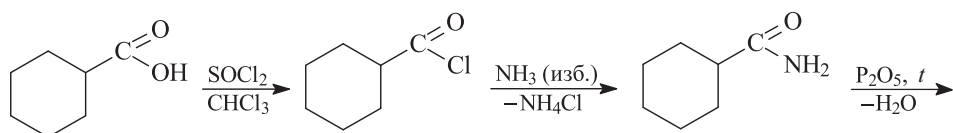
6.90.

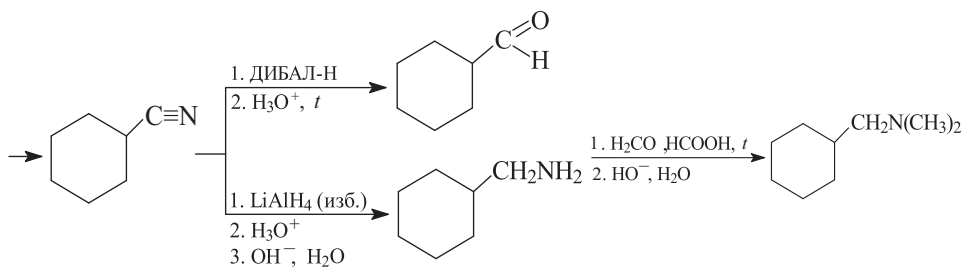


(±)-Троповую кислоту можно также получить из реактива Иванова и параформа.

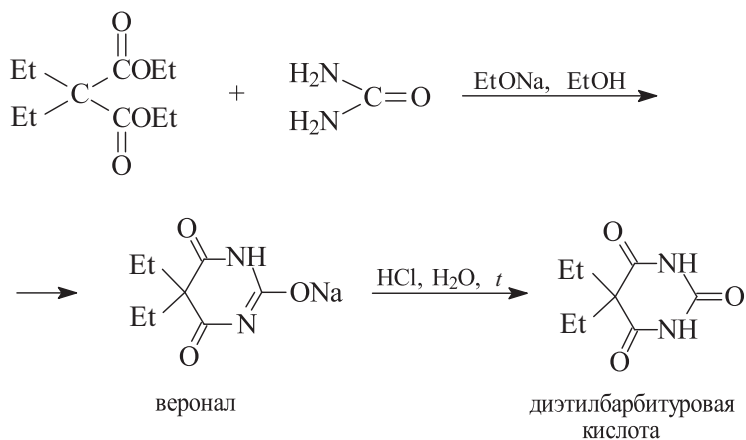


6.91. Общим промежуточным соединением может быть циклогексанкарбонитрил.

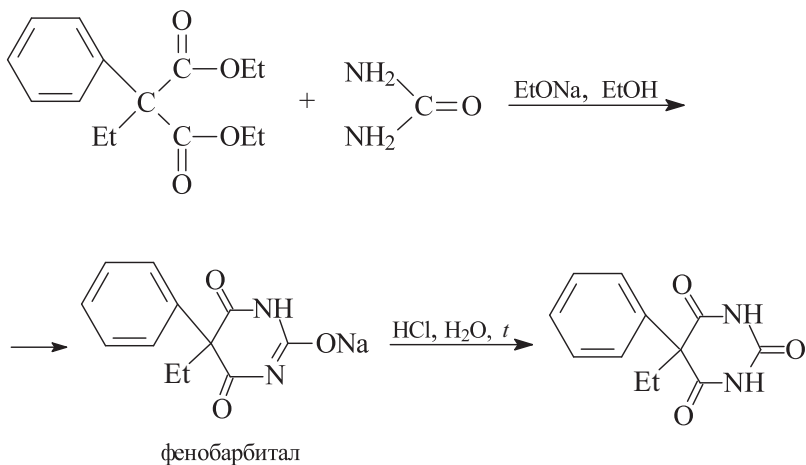




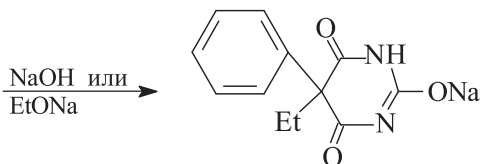
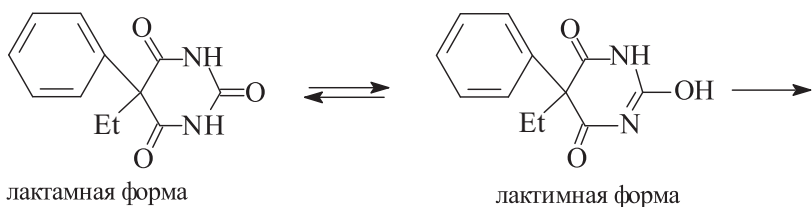
6.92. Веронал (R = Et) получают конденсацией диэтилмалонового эфира с мочевиной в присутствии этилата натрия.



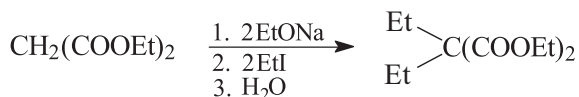
Фенобарбитал (R = Ph) получают конденсацией фенил(этил)малонового эфира с мочевиной.



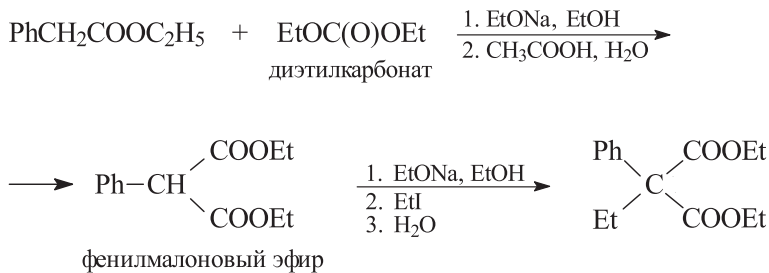
Для С,С-диалкил(арил)барбитуровых кислот характерна лактам-лактимная таутомерия.



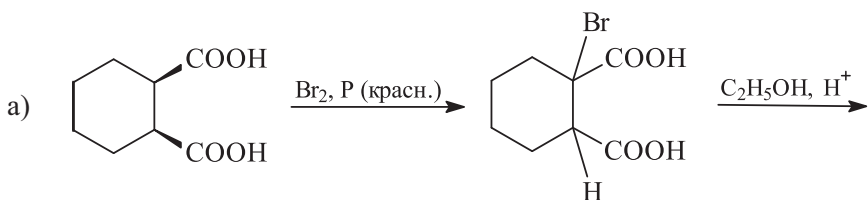
Получение диэтилмалонового эфира.

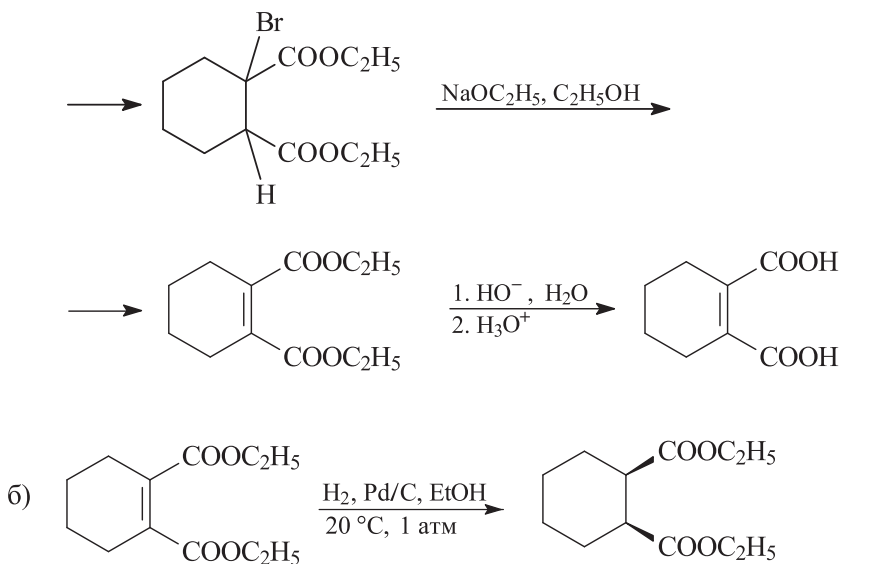


Получение фенил(этил)малонового эфира.

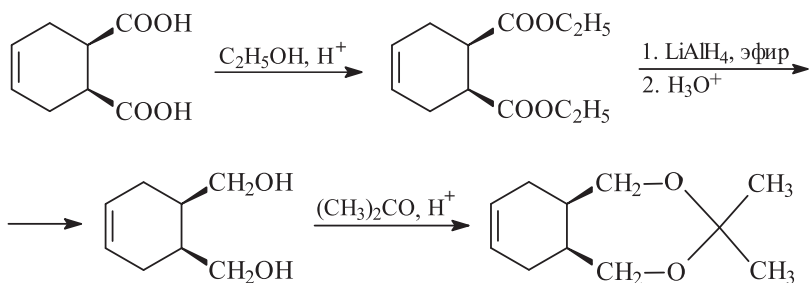


- 6.93.** Сначала получают *цис*-циклогексан-1,2-дикарбоновую кислоту, как описано в решении задачи 6.87, затем ее монобromируют в α -положение, этерифицируют и дегидробромуют.

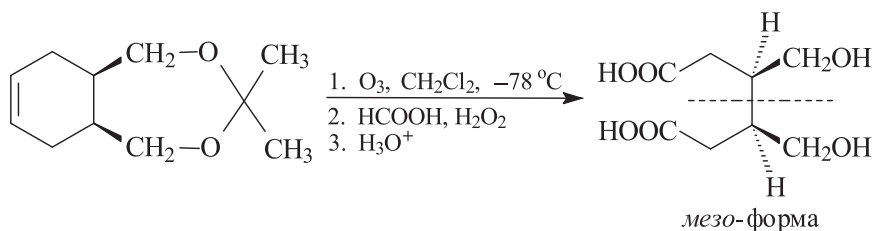




6.94. Сначала получают *цис*-4-циклогексен-1,2-дикарбоновую кислоту как описано в решении задачи 6.87, затем карбоксильные группы восстанавливают литийалюминийгидридом до спиртовых групп и получают циклический кеталь ацетона (изопропилиденовая защита диолов).



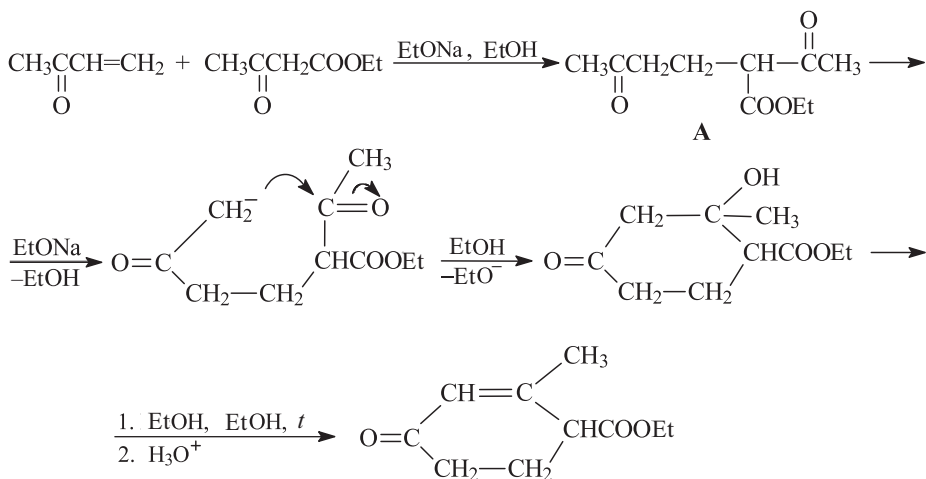
Далее полученный ацеталь подвергают озонолизу и снимают изопропилиденовую защиту.



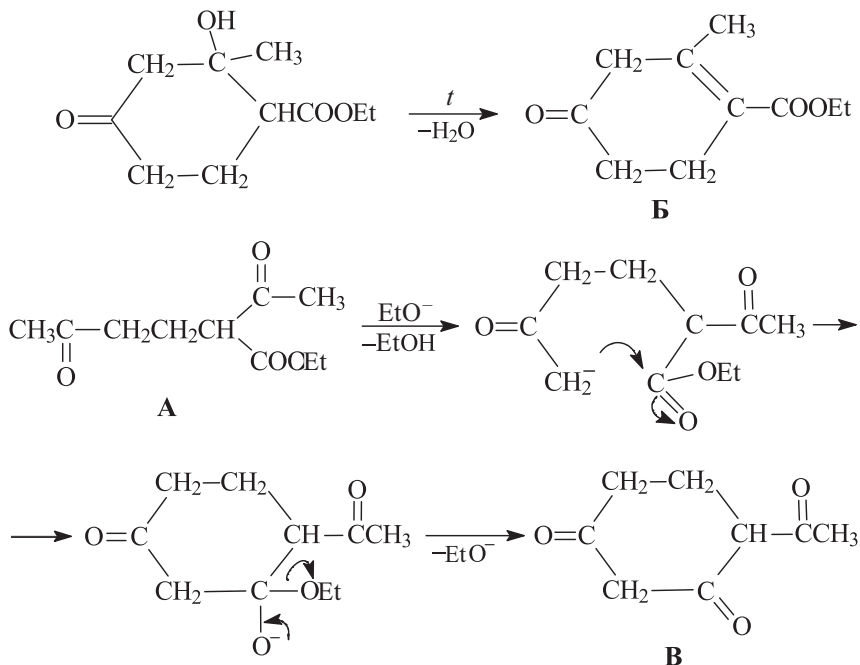
Полученная этим способом 3,4-ди(гидроксиэтил)гександиовая кислота является *мезо*-формой.

- 6.95. Аннелирование по Робинсону включает две последовательные стадии: присоединение по Михаэлю и внутримолекулярную альдольно-кетоновую конденсацию.

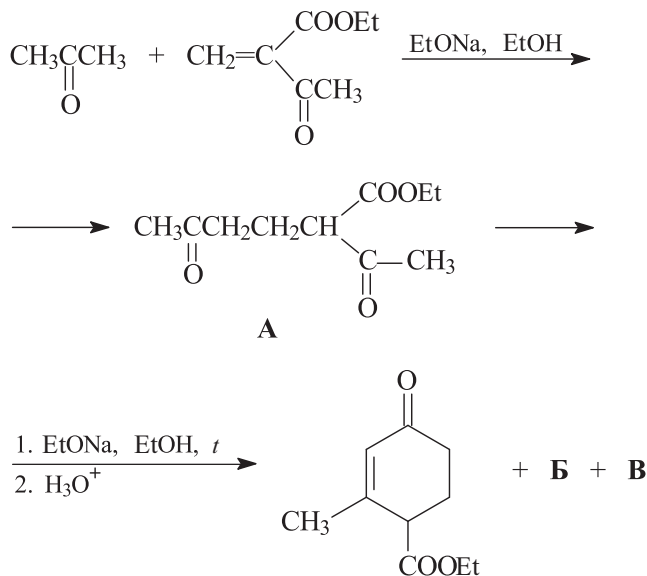
Способ 1.



Возможно также образование небольших количеств непредельного кетоэфира **Б** и трикетона **В**.

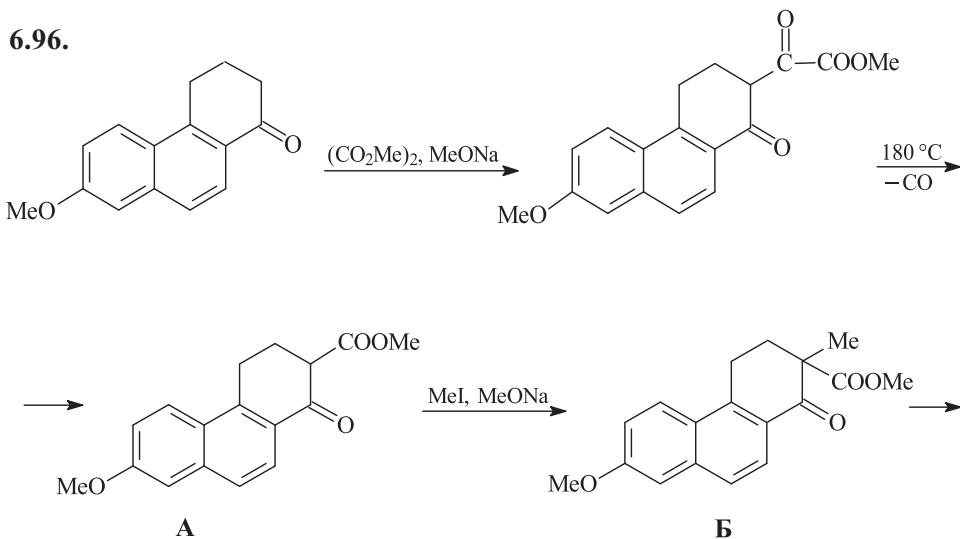


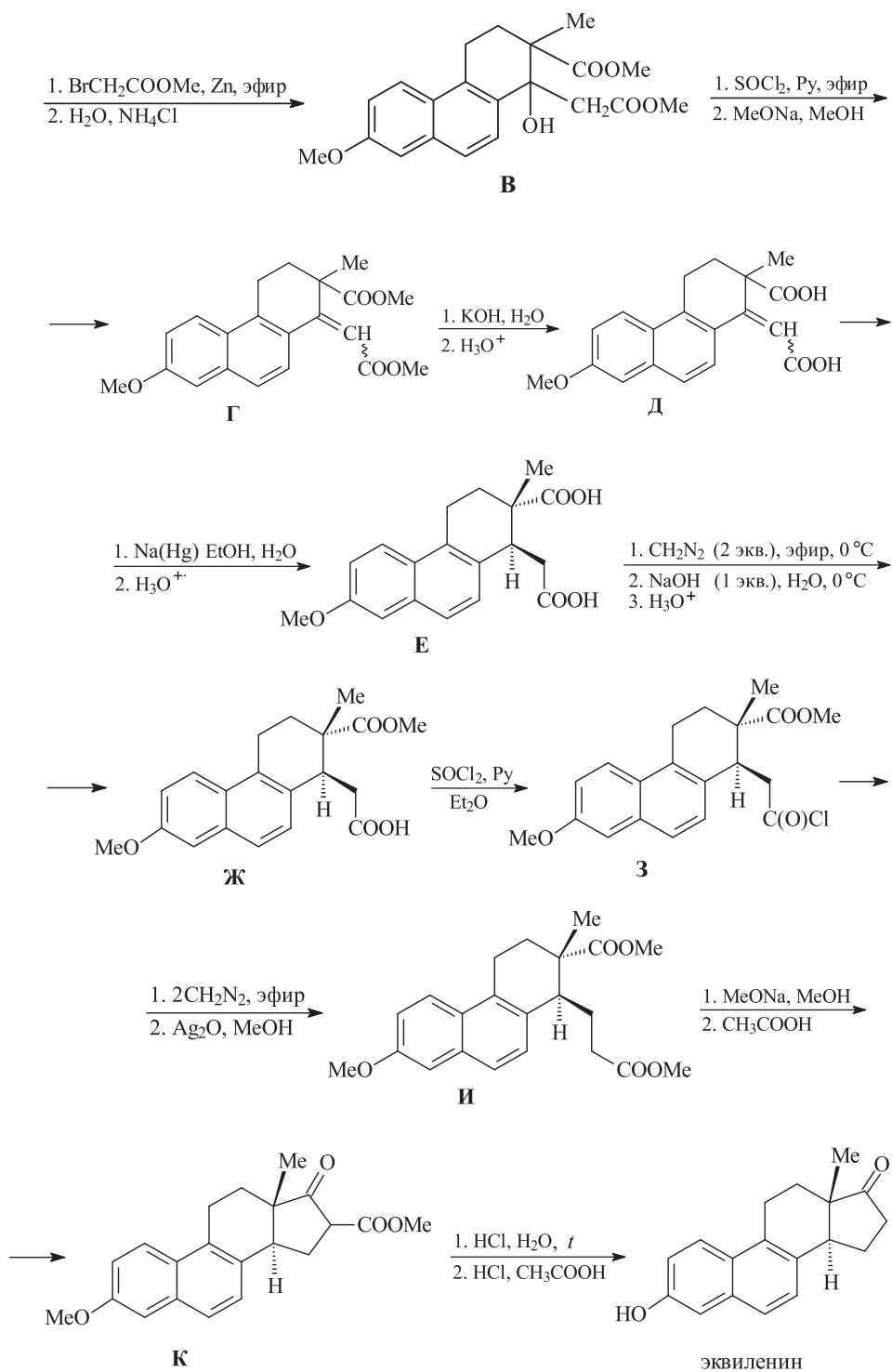
Способ 2.



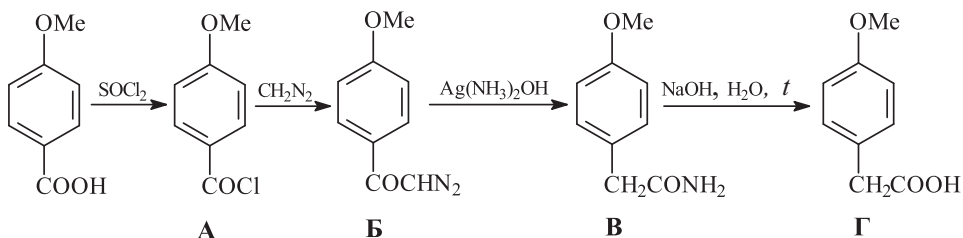
В обоих способах синтеза образуется один и тот же промежуточный продукт **A**. Первый способ (непредельный кетон + ацетоуксусный эфир) перспективнее для получения эфира Хагеманна, так как во втором способе (ацетон + метиленацетоуксусный эфир) кроме побочных продуктов **Б** и **В** образуются также продукты самоконденсации ацетона.

6.96.

**A****B**



6.97.



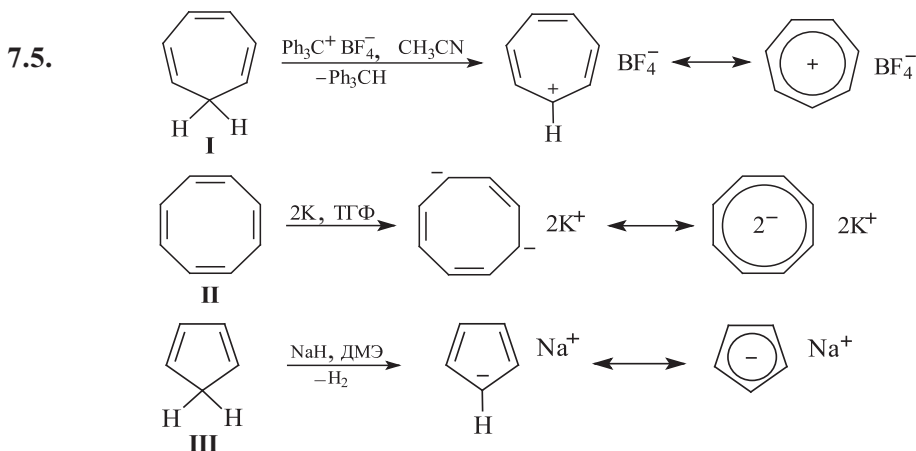
А: ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1740, 1770 ($\text{C}=\text{O}$); спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 3,90 (с, 3H, OMe), 6,92 и 8,04 (м, 4H, ароматический H).

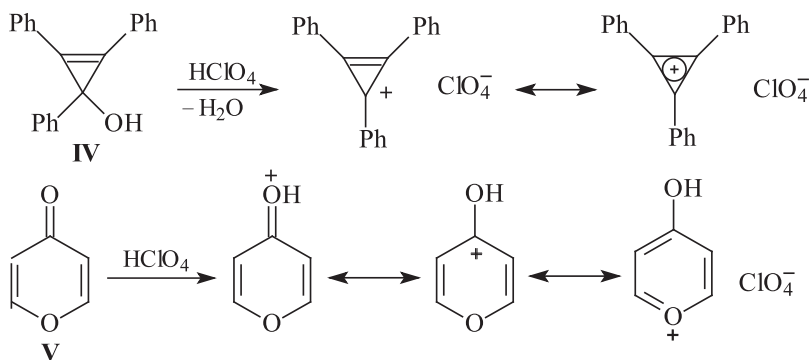
Б: ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2105 (дiazокарбонильная группа); спектр ^1H ЯМР (δ , м. д.): 3,85 (с, 3H, OMe), 5,86 (с, 1H, CHN_2), 6,87 и 7,70 (м, 4H, ароматический H).

В: ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3160, 3340 (NH_2), 1635 ($\text{C}=\text{O}$); спектр ^1H ЯМР (δ , м. д.): 3,29 (с, 2H, CH_2), 3,74 (с, 3H, OMe), 6,84 и 7,19 (м, 4H, ароматический H), 6,75–7,75 (шир. с, 2H, NH_2).

Ароматические соединения. Электрофильное и нуклеофильное ароматическое замещение

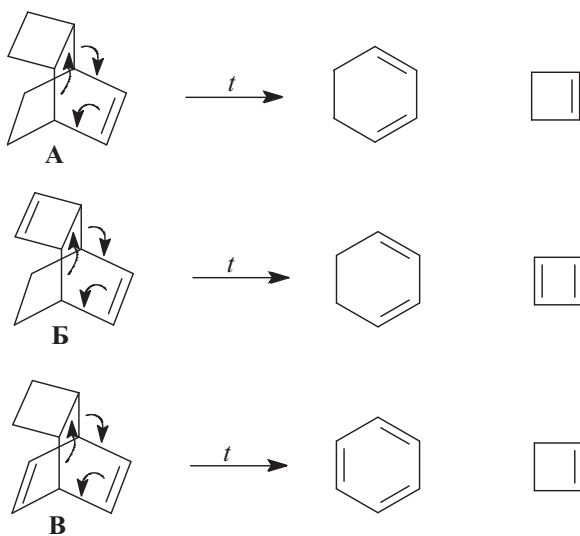
- 7.1. Ароматические соединения: 1, 3, 8, 9, 11, 14, 15, 18–23, 25, 27–29, 31–35; неароматические: 2, 6, 10, 13 (неплоский), 17, 30; антиароматические: 4, 5, 7, 12, 16, 24, 26.
- 7.2. Ароматический пиразол: 3; неароматические: 1, 2, 4. Согласно правилу Хюккеля ароматическими являются полностью сопряженные плоские циклические системы, если в сопряжении участвуют $4n + 2$ электронов, где $n = 0, 1, 2, 3 \dots$. Число $4n + 2$ называется хюккелевским числом электронов. Среди приведенных пиразолов только молекула пиразола 3 полностью отвечает сформулированному выше определению ароматичности. Она является плоской полностью сопряженной системой, где в сопряжении находятся 6 ($n = 1$) электронов: 4 π -электрона пятичленного цикла и 2 s -электрона (неподеленная электронная пара) атома азота.
- 7.3. Ароматические: 1, 3, 4, 6–8, 11; неароматические: 5, 9; антиароматические: 2, 10.
- 7.4. Ароматические: 1–5, 7–9; неароматические: 6 (неплоский). См. также решение задачи 7.12.





7.6. Ароматические соединения: 2, 9, 10, 16, 18, 19, 22, 24, 25, 27, 30.
Неароматические: 5, 14, 21. Антиароматические: 1, 3, 4, 6–8, 11–13,
15, 17, 20, 23, 26, 28, 29.

7.7.



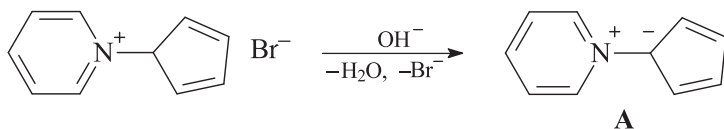
Наиболее легко термоллиз будет происходить для соединения В, так как в этом случае один из продуктов – бензол (ароматическое соединение). Наиболее трудно термоллиз будет проходить для соединения Б, так как он приводит к нестабильному циклобутadienu (антиароматическое соединение).

7.8. Большой дипольный момент должна иметь структура Б.

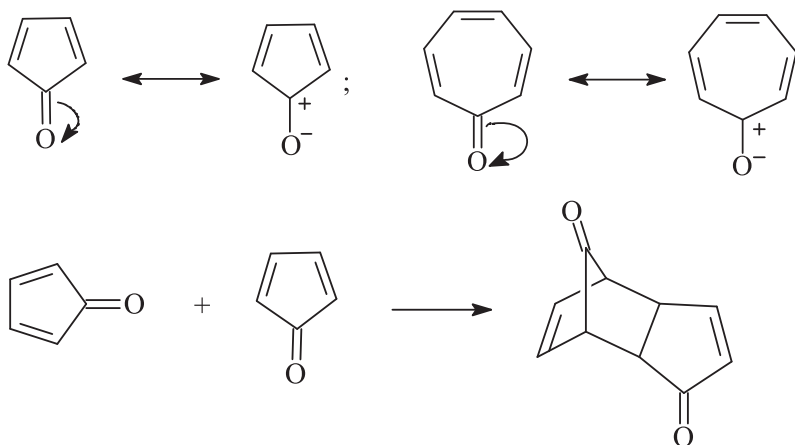


В этом случае обе части диполя – ароматические структуры. В случае структуры А такая ситуация невозможна.

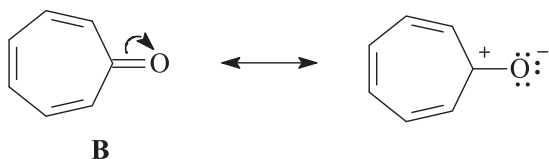
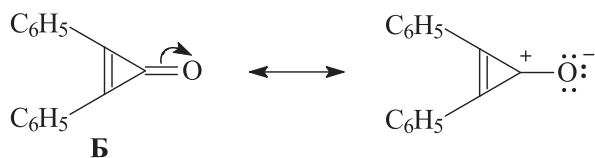
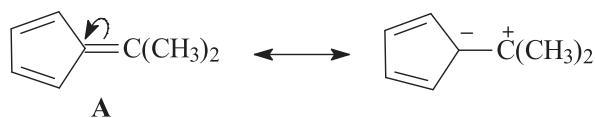
7.9. а) Оба иона, входящие в состав соединения **A**, ароматические.



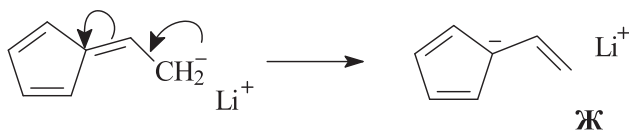
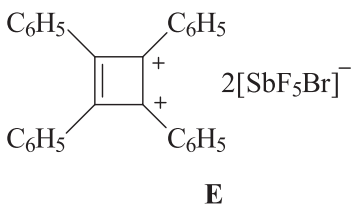
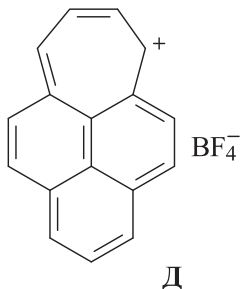
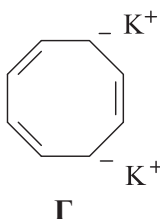
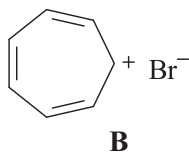
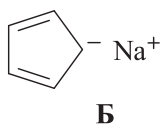
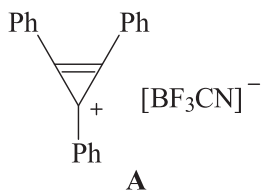
б) В случае циклопентадиен-2,4-она-1 структура с разделенными зарядами антиароматическая, а в случае циклогептатриен-2,4,6-она-1 ароматическая.



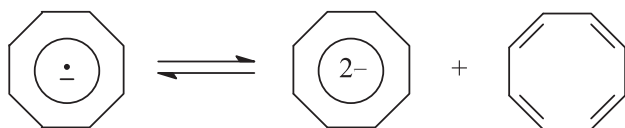
7.10. Более высокие, по сравнению с обычными алкенами и кетонами, дипольные моменты соединений **A–B** обусловлены энергетической выгодностью образования соответствующих полярных структур.



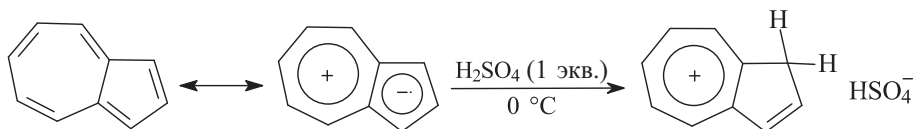
7.11. Реакции а–ж приводят к образованию солеобразных ароматических соединений А–Ж.



7.12. Циклооктатетраен ([8]-аннулен, ЦОТ) – неплоский и неароматический углеводород, молекула которого имеет форму ванны. Плоская (планарная) молекула ЦОТ должна была бы быть антиароматической и иметь довольно существенное угловое напряжение (угол между sp^2 -гибридизованными связями 120° , а угол правильного восьмиугольника 135°), что энергетически невыгодно. При восстановлении двумя эквивалентами калия он превращается в плоский ароматический дианион, в котором все связи углерод–углерод имеют одинаковую длину $1,41 \text{ \AA}$, близкую к длине С–С-связи в бензоле ($1,39 \text{ \AA}$). При одноэлектронном восстановлении молекулы ЦОТ образуется плоский анион-радикал, который легко диспропорционирует на более устойчивый ароматический дианион и молекулу ЦОТ.



- 7.13.** Нафталин и азулен – бициклические ароматические углеводороды с 10π -электронной сопряженной системой. Нафталин бесцветен, а азулен окрашен в темно-синий цвет вследствие образования энергетически выгодной биполярной структуры. В случае азулена реакция с серной кислотой (кислотно-основное взаимодействие) осуществляется по циклопентадиенил-анионному ядру и приводит к устойчивому солеобразному продукту с ароматической системой тропилий-катиона.

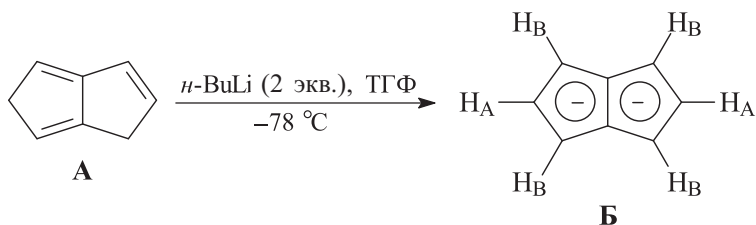


В случае нафталина происходит электрофильное замещение атома водорода нафталинового кольца на сульфогруппу с сохранением ароматической системы нафталина.

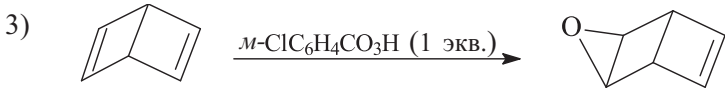
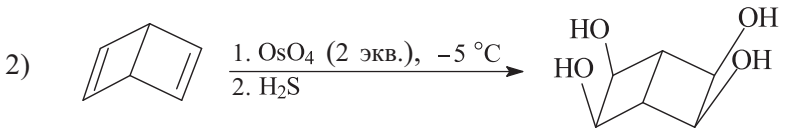
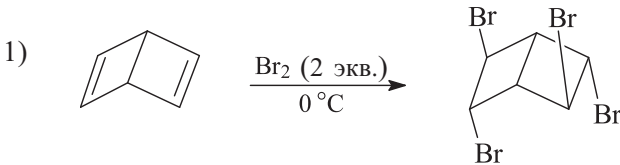
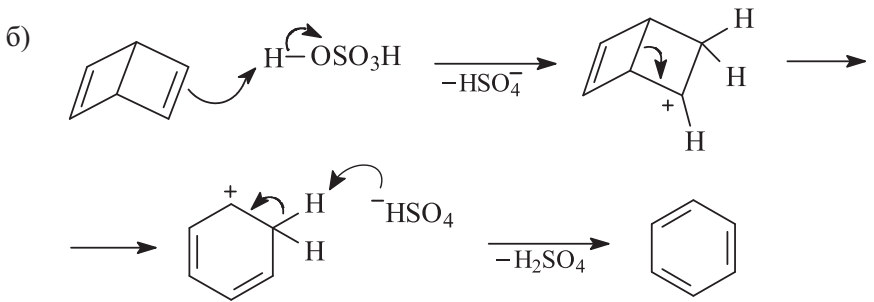
- 7.14.** Химические сдвиги винильных атомов водорода циклогексена и циклооктатетраена близки, так как циклооктатетраен имеет строение циклического полиена с чередующимися простыми и двойными связями (несопряженная система; см. задачу 7.12).

Молекула бензола является полностью делокализованной ароматической системой, поведение которой в магнитном поле существенным образом отличается от поведения молекул циклогексена и циклооктатетраена (см. магнитный критерий ароматичности).

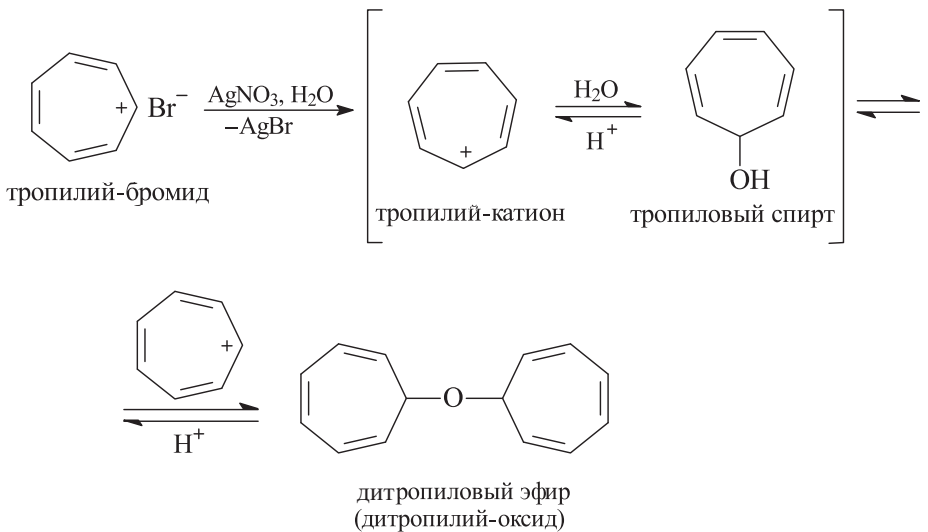
- 7.15.** а) При действии двух эквивалентов бутиллития дигидропента-лен (А) превращается в ароматический бициклический дианион Б.



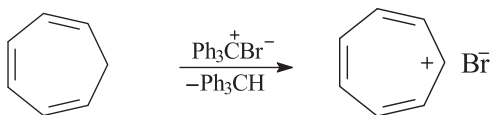
В спектре ЯМР ^1H атомы водорода H_B проявляются при $\delta = 4,98$ м. д. (дублет, 4H_B), а атомы водорода H_A – при $\delta = 5,73$ м. д. (триплет, 2H_A).



7.16. Механизм гидролиза тропилий-бромида:

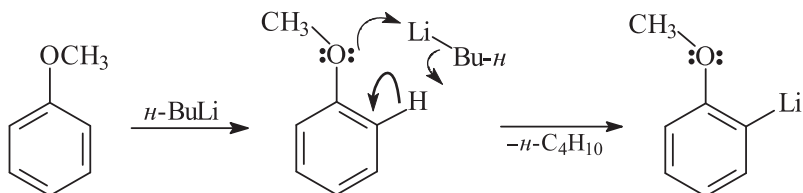


Получение тропилий-бромиды:

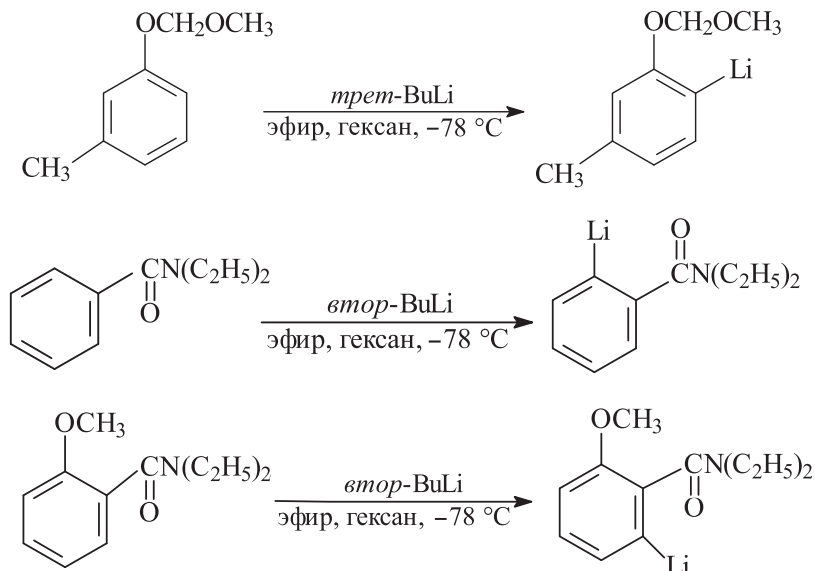


циклогептатриен-1,3,5

7.17. Бензол является слабой СН-кислотой ($pK_a \sim 43$) и не металлируется бутиллитием в отсутствие ТМЭДА или 18-краун-6-полиэфира, которые хелатируют катион лития и увеличивают основность *n*-бутиллития. Напротив, алкилариловые эфиры и диалкилбензиламины металлируются *n*-бутиллитием в мягких условиях (*орто*-литирование) в отсутствие этих комплексообразователей, так как их роль в этом случае выполняют атомы кислорода или азота за счет своих свободных электронных пар.



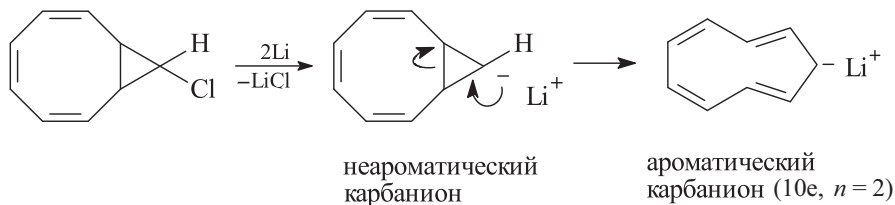
Прием *орто*-литирования можно с успехом использовать и для более сложных субстратов. В этом случае условия проведения реакции литирования и литирующий реагент подбирают с учетом строения и реакционной способности субстрата.



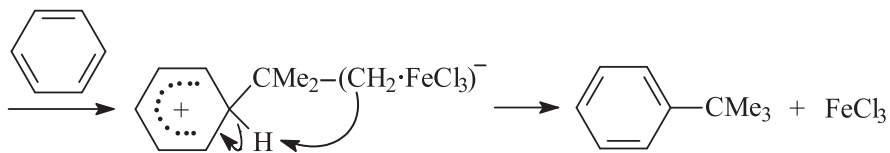
7.18. Для всех приведенных СН-кислот (А–Г) сопряженными основаниями будут структуры, содержащие ароматический циклопентадиенил-анионный фрагмент. Наибольшую кислотность проявляет соединение Г, так как соответствующий ему карбанион является стабильным вследствие $-I$ - и $-M$ -эффектов цианогрупп.

Повышенная СН-кислотность углеводородов А–В обусловлена возможностью делокализации отрицательного заряда соответствующего карбаниона на атомах углерода циклопентадиенильного кольца. Наибольшую СН-кислотность проявляет циклопентадиен В, так как в циклопентадиенильном анионе отрицательный заряд в равной степени делокализован на всех атомах пятичленного кольца, что приводит к значительному выигрышу энергии (анион циклопентадиена изоэлектронен бензолу). В анионах индена и флуорена пятичленные кольца обеднены электронами из-за наличия бензольных ароматических фрагментов, что делает делокализацию отрицательного заряда менее эффективной, чем в случае аниона циклопентадиена (анион индена изоэлектронен нафталину, а анион флуорена – фенантрону).

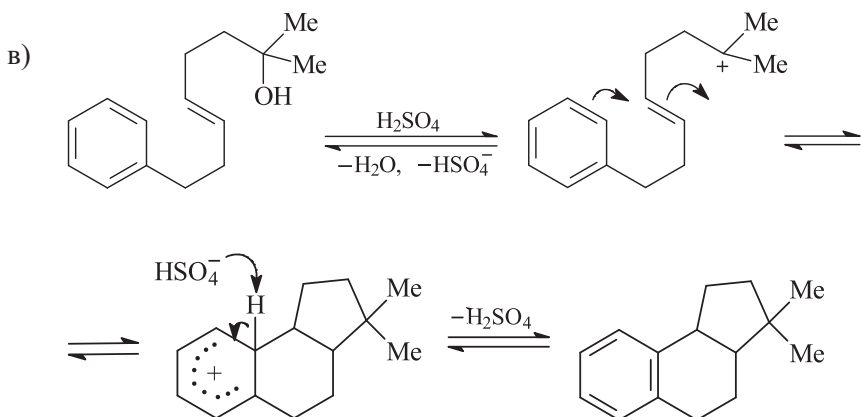
7.19. В результате реакции образуется ароматический карбанион ($10e$, $n = 2$).



7.20 а) $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}_2 + \text{FeCl}_3 \longrightarrow \text{Me}_2\text{C}^+-(\text{CH}_2\cdot\text{FeCl}_3)^- \longrightarrow$



б) См. решение пункта а.



Эту реакцию можно рассматривать как простой пример реакции «домино». Дегидратация третичного спирта с образованием устойчивого третичного катиона позволила осуществить две последовательные циклизации, одна из которых представляет собой внутримолекулярное алкилирование ароматического бензольного кольца.

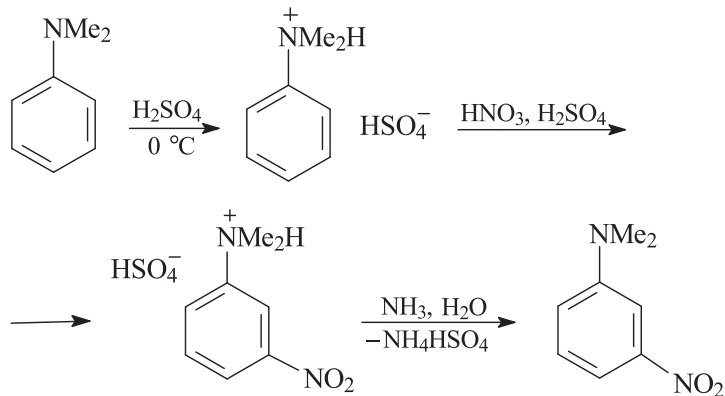
- 7.21. а) *орто/пара*-Ориентанты: $-\text{NMe}_2$, $\text{Alk}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-$, C_6H_5- .
- б) *мета*-Ориентанты: $-\text{NH}_3^+$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NMe}_3^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$.
- в) Активирующие заместители в реакциях электрофильного замещения: $-\text{NMe}_2$, $\text{Alk}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-$, C_6H_5- .
- г) Деактивирующие заместители: $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ и все заместители из пункта б.

Ориентанты I рода (*орто/пара*-ориентанты): а, в и Hal (F, Cl, Br, I).

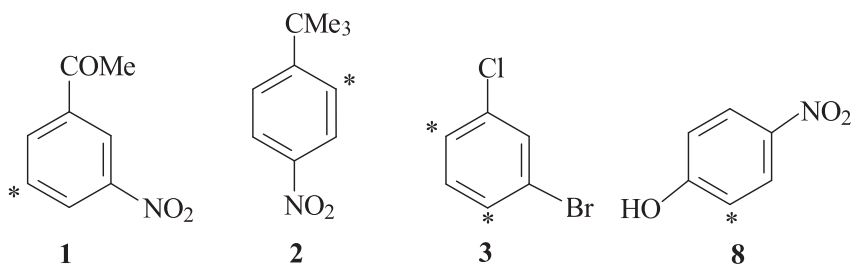
Ориентанты II рода (*мета*-ориентанты): б.

Ориентацию электрофильного замещения в бензольном кольце, содержащем один или несколько заместителей, объясняют с точки зрения стабильности образующегося в качестве промежуточной частицы аренииевого иона (σ -комплекс). В зависимости от величины и направленности действия суммарного электронного эффекта заместитель может стабилизировать или дестабилизировать этот катион. Использование метода граничных структур для объяснения ориентирующего действия заместителя приводится в любом учебнике по органической химии.

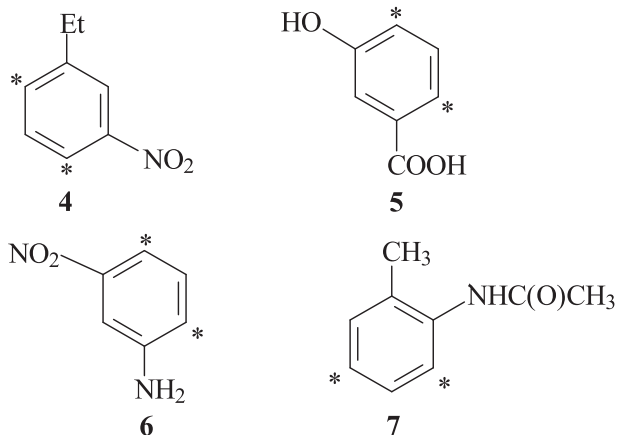
7.22. Диметиламиногруппа является *орто/пара*-ориентантом (ориентантом I рода), но в кислой среде она протонируется и превращается в *мета*-ориентирующую аммониевую группу (ориентант II рода).



7.23. Согласованное действие заместителей в условиях реакций электрофильного замещения будет наблюдаться для структур **1**, **2**, **3**, **8**. Звездочками обозначено место вступления третьего заместителя в бензольное кольцо.



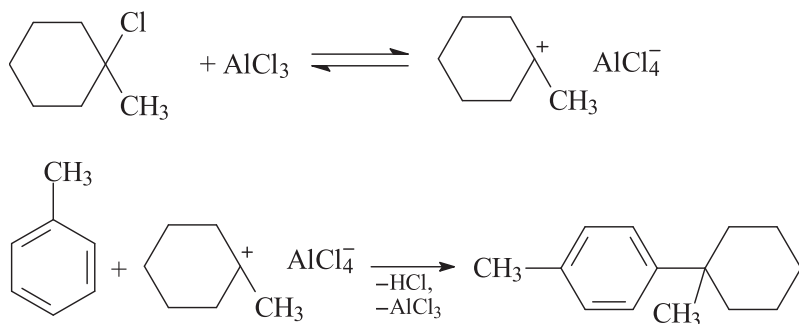
Несогласованное действие заместителей: **4**, **5**, **6**, **7**.



Из приведенных примеров видно, что согласованная ориентация двух заместителей в ароматическом кольце наблюдается при наличии двух ориентантов I рода или двух ориентантов II рода в *мета*-положении друг к другу, а также при *пара*- или *орто*-положении одного ориентанта I рода и одного ориентанта II рода. В случае наличия в бензольном кольце двух активирующих групп более сильный активатор определяет место вступления третьего заместителя (соединение 7). Если бензольное кольцо содержит активатор и дезактиватор, то место вступления третьего заместителя, как правило, определяет активирующая группа (соединения 2, 4, 5, 6, 8).

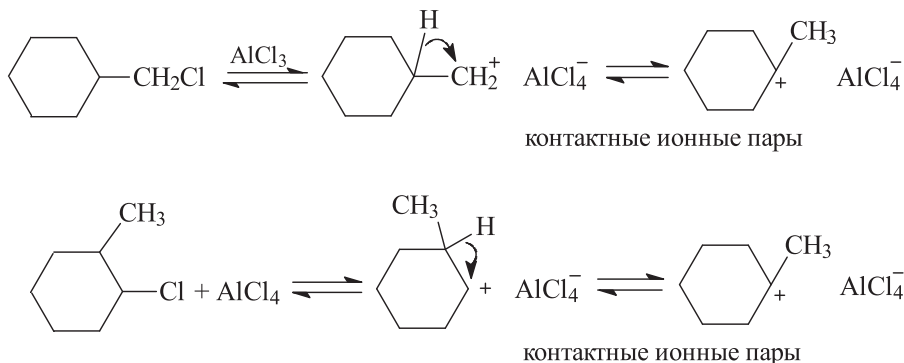
7.24. Во всех трех случаях в смеси продуктов будет преобладать 4-(1-метилциклогексил)толуол.

В случае 1-метил-1-хлорциклогексана:



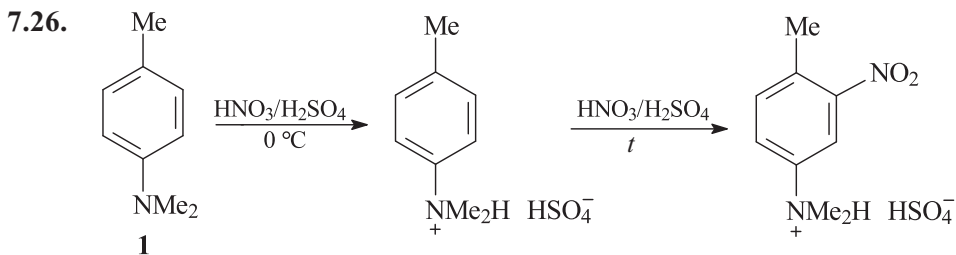
4-(1-метилциклогексил)толуол

В случае (хлорметил)циклогексана и 1-метил-2-хлорциклогексана происходит изомеризация первоначально образующихся катионоподобных электрофильных частиц с первичным и вторичным карбокатионными центрами в более устойчивую частицу с третичным карбокатионным центром.

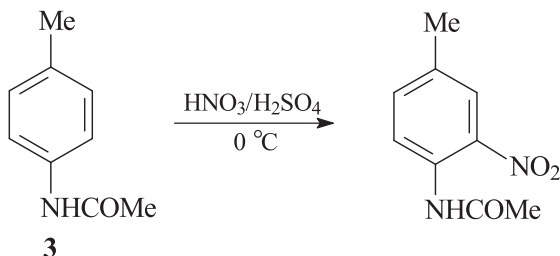


Кроме того, региоселективность реакции электрофильного замещения во всех трех случаях (образование *para*-дизамещенного бензола) обусловлена стерическими факторами, связанными с большим объемом реагирующей электрофильной частицы, что делает пространственно невыгодной атаку молекулы толуола в *орто*-положение бензольного кольца.

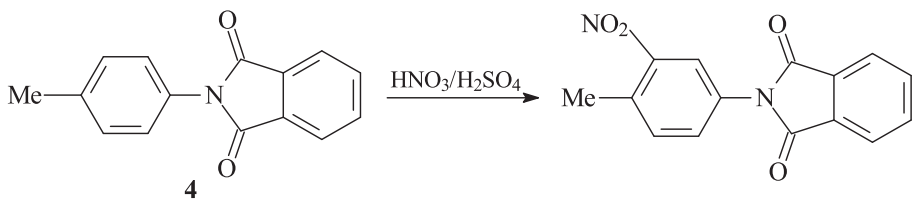
- 7.25. 1. 4-Метилбензойная кислота (*para*-толуиловая кислота) – нитрование.
 2. 2-Гидроксибензойная кислота (салициловая кислота) – нитрование.
 3. Бензойная кислота – нитрование.
 4. Нафталин – нитрование.
 5. Хлорбензол – нитрование.
 6. Бензол – реакция с избытком D_2SO_4 .
 7. Гексадейтеробензол – нитрование.
 8. Тoluол – формилирование и окисление формильной группы.
 9. Хлорбензол – нитрование.
 10. Бензамид – нитрование.
 11. Тoluол – нитрование.



Для структуры 2 см. решение для структуры 1.

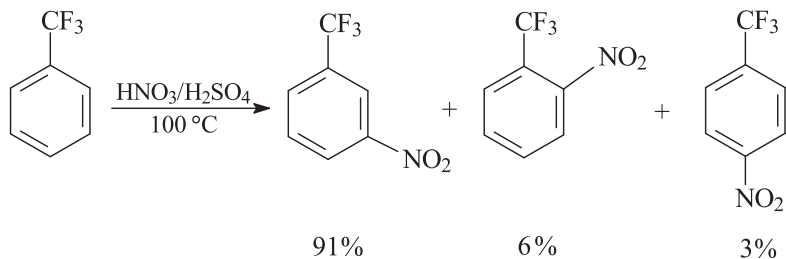
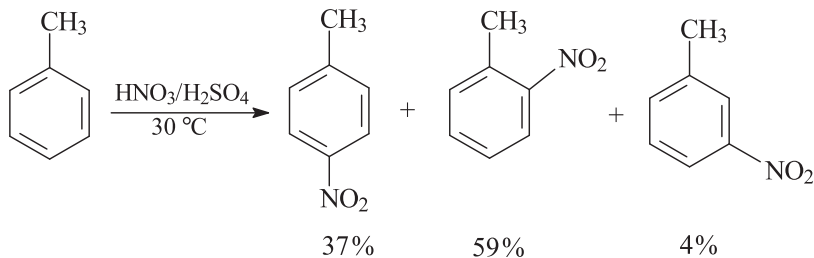


Ацетамидная группа $NHCOCH_3$ более сильный ориентант I рода, чем алкильная или алкоксильная группы.

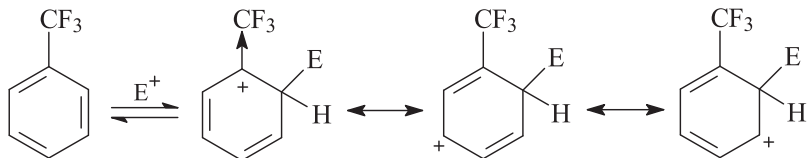


N-Фталимидная группа, в отличие от ацетамидной группы, является менее сильным *орто/пара*-ориентантом. Кроме того, она более объемная, что препятствует вхождению заместителя в *орто*-положение бензольного кольца. В данном случае место вхождения третьего заместителя определяет метильная группа.

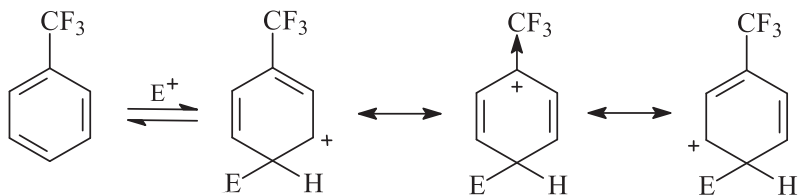
7.27.



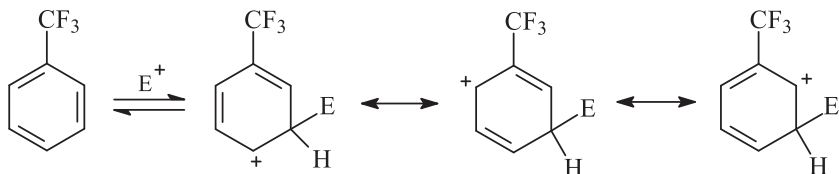
Трифторметильная группа, в отличие от метильной (+I-эффект), обладает сильным –I-эффектом, который дестабилизирует соседний карбокатионный центр, возникающий при электрофильной атаке молекулы трифторметилбензола в *орто*- или *пара*-положение бензольного кольца. Граничные структуры для *орто*-атаки:



Граничные структуры для *пара*-атаки:



Граничные структуры для *мета*-атаки:

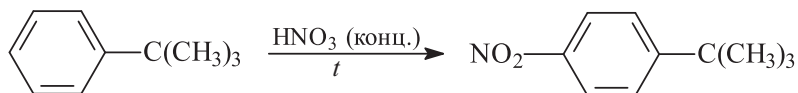


В случае *мета*-атаки реализуется набор граничных структур, среди которых нет энергетически невыгодных структур с карбокатионным центром по соседству с электроноакцепторной трифторметильной группой ($-I$ -эффект). В двух первых случаях такие структуры есть.

Таким образом в случае трифторметилбензола в результате *мета*-атаки электрофилом образуется более устойчивый σ -комплекс, что определяет региоселективность приведенной выше реакции нитрования.

В случае толуола энергетическая картина обратная: более энергетически выгодны граничные структуры, в которых карбокатионный центр находится рядом с электронодонорной метильной группой ($+I$ -эффект), это наблюдается в случае *орто/пара*-атаки электрофилом. В случае *мета*-атаки таких структур нет, и донорная метильная группа не сможет эффективно участвовать в стабилизации σ -комплекса.

- 7.28. Основной продукт нитрования *трет*-бутилбензола концентрированной азотной кислотой при нагревании – 4-нитро-*трет*-бутилбензол, что обусловлено пространственным влиянием объемной *трет*-бутильной группы.



В этом случае (концентрированная HNO_3) образование иона нитрония можно представить следующим образом:



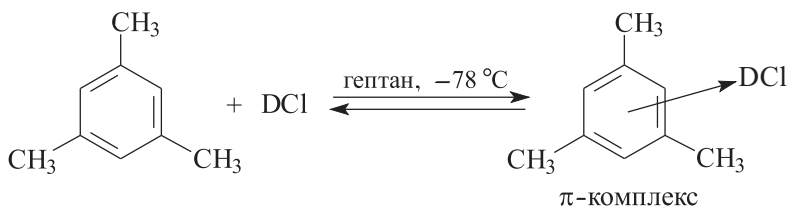
- а) При добавлении воды скорость нитрования меньше, так как снижается концентрация нитроний-катиона.

- б) При добавлении концентрированной серной кислоты скорость реакции резко возрастает. В избытке концентрированной серной кислоты азотная кислота практически полностью превращается в гидросульфат нитрония (равновесие полностью сдвинуто вправо).

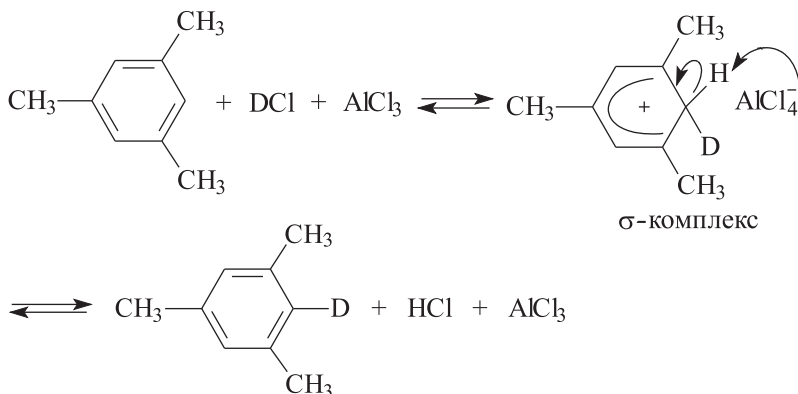


- в) Добавление нитрата лития снижает скорость реакции нитрования концентрированной азотной кислотой, так как нитрат-анион находится в правой части уравнения.
- г) Добавление водного раствора нитрата лития также понизит скорость нитрования. См. пункты а и в.

7.29. Мономолекулярный комплекс мезитилена с DCl состава 1:1 не окрашен, а его растворы в органических растворителях не электропроводны, то есть не содержат ионных частиц. Мезитилен (π -основание) образует с DCl (кислота) на холоду донорно-акцепторный комплекс, который называется π -комплексом. В π -комплексе дейтерий-обмен не происходит.



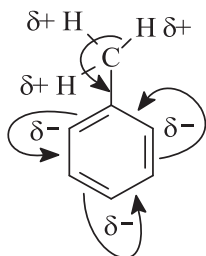
В присутствии AlCl_3 или других кислот Льюиса π -комплекс превращается в ионный σ -комплекс, который окрашен в желтый цвет, а его растворы в органических растворителях проводят электрический ток.



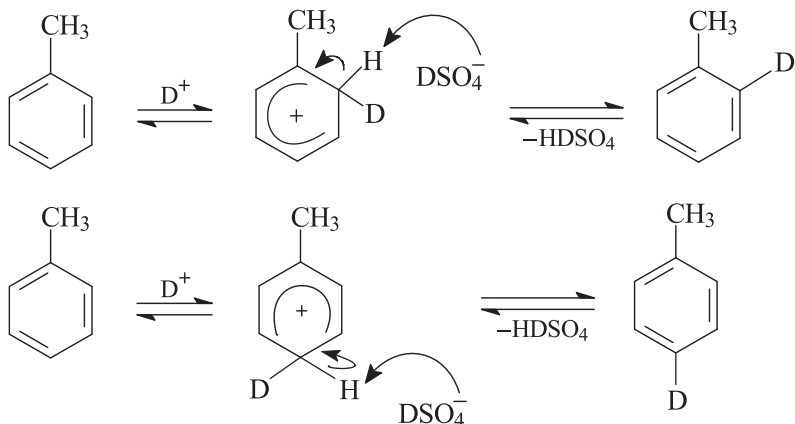
В мезитиле все три атома водорода ароматического кольца довольно быстро обмениваются на дейтерий. Термодинамическая

стабильность σ -комплексов такого типа (арениевых ионов, бензолониевых катионов) существенным образом зависит от строения исходного субстрата и от природы противоиона. Введение электронодонорных заместителей в ароматическое кольцо повышает термодинамическую стабильность соответствующих σ -комплексов. Аналогичное влияние оказывают слабоосновные комплексные противоионы, такие как BF_4^- , SbF_6^- и PF_6^- .

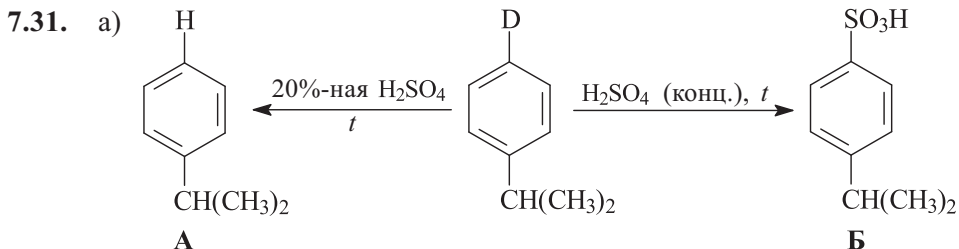
7.30. В случае активирующих заместителей I рода электронная плотность в бензольном кольце в целом возрастает, но особенно она увеличивается в *орто*/*пара*-положениях (статические электронные эффекты заместителей в нереагирующей молекуле). В молекуле толуола электронное влияние метильной группы на π -систему бензольного кольца может осуществляться по механизму σ, π -сопряжения (гиперконъюгации):



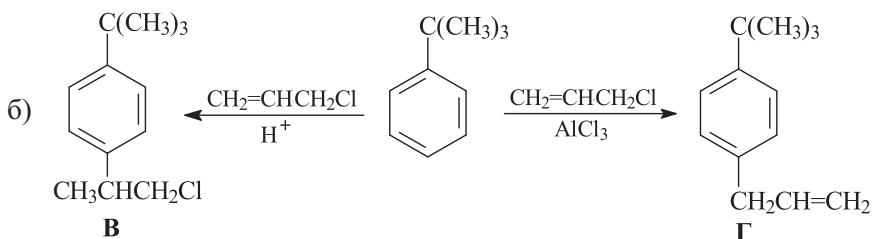
В выбранных условиях D^+ (в системе $\text{D}_2\text{SO}_4\text{--D}_2\text{O}$) будет преимущественно атаковать места с избыточной электронной плотностью, то есть положения 2, 4 и 6 бензольного кольца молекулы толуола. Это приводит к образованию арениевых ионов, в стабилизации которых принимает участие метильная группа за счет $+I$ -эффекта. См. также решение задачи 7.27.



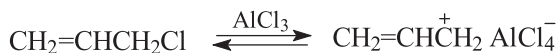
При большом избытке D_2SO_4 и D_2O и длительном выдерживании при комнатной температуре все атомы водорода бензольного кольца молекулы толуола замещаются на атомы дейтерия.



Изопропильная группа является ориентантом I рода (*орто/пара*-ориентантом). Однако вследствие пространственных факторов, она преимущественно направляет входящие электрофилы (H^+ или SO_3H^+) в *пара*-положение бензольного кольца. См. также решение задачи 7.30.

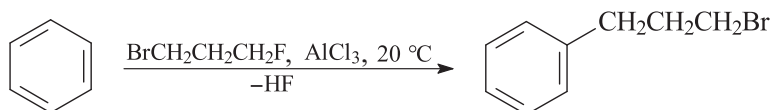


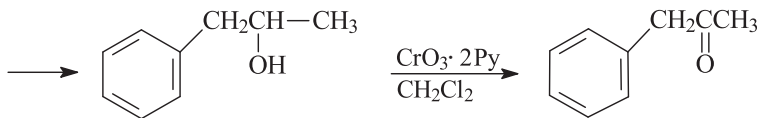
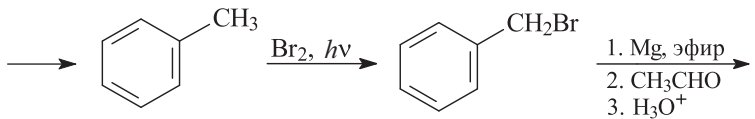
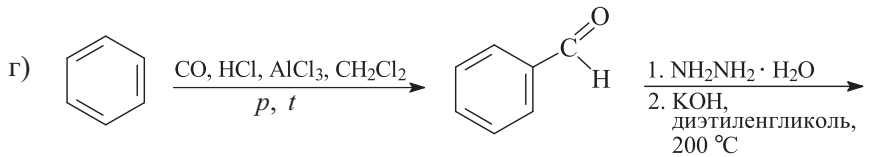
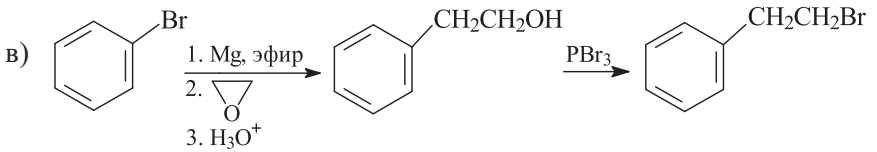
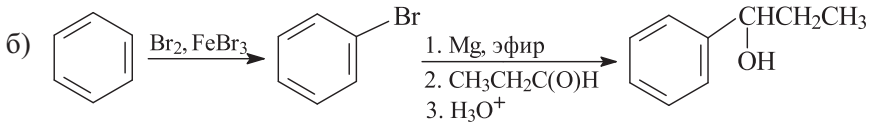
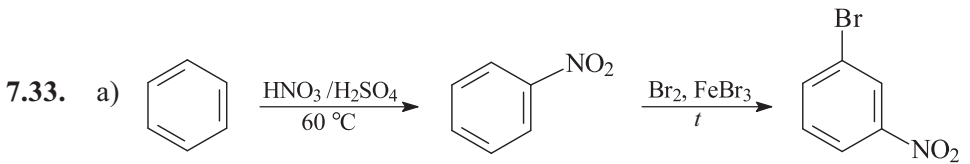
Образование электрофильных частиц с участием аллилхлорида:



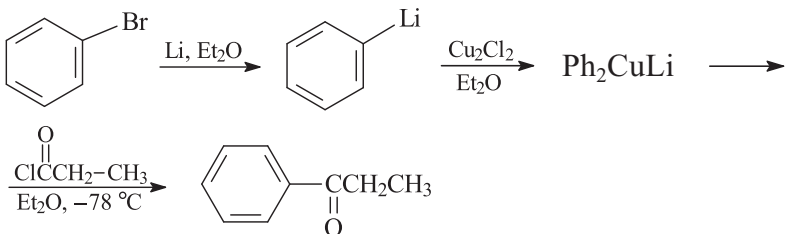
трет-Бутильная группа (*орто/пара*-ориентант) вследствие пространственных факторов направляет входящие электрофилы практически исключительно в *пара*-положение бензольного кольца.

7.32. Активность алкилгалогенидов в реакции Фриделя–Крафтса уменьшается в ряду $RF > RCl > RBr > RI$ параллельно с уменьшением их способности образовывать комплексы с жесткими кислотами Льюиса, например с хлоридом алюминия. Таким образом, несмотря на большую прочность связи C–F, в случае фторидов образование электрофильной алкилирующей частицы в присутствии хлорида алюминия происходит легче (вспомните принцип ЖМКО).

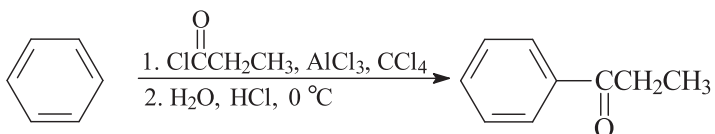




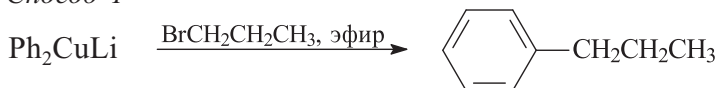
д) Способ 1



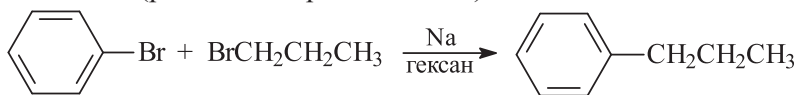
Способ 2



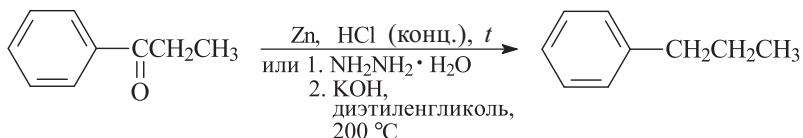
е) Способ 1



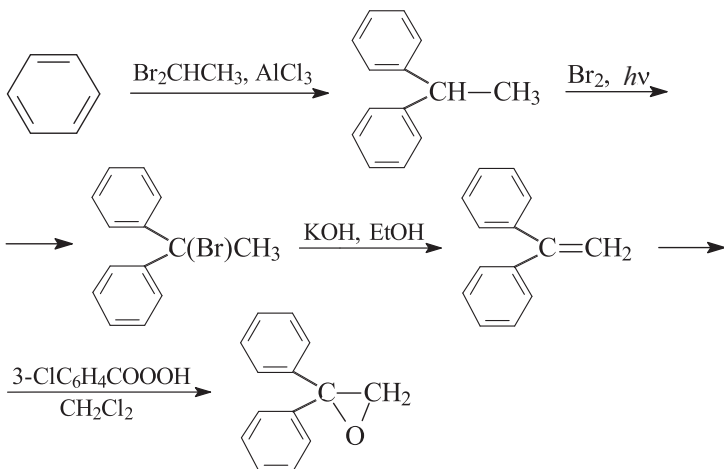
Способ 2 (реакция Вюрца–Фиттига)



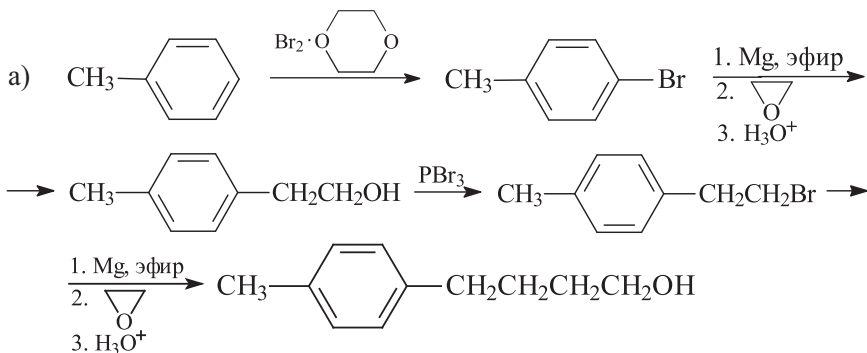
Способ 3



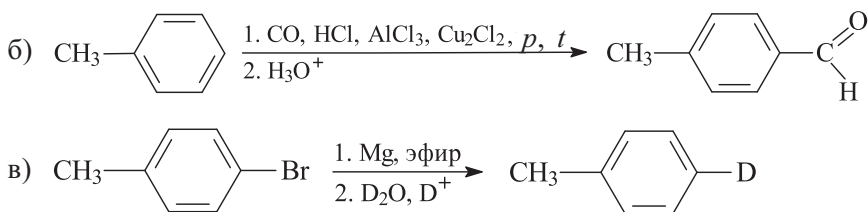
ж)



7.34.

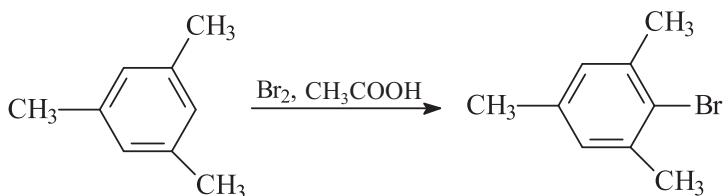


Примечание. При бромировании толуола (Br_2 , AlCl_3) образуется смесь *орто/пара*-бромтолуолов, содержащая 40% *орто*-изомера и 60% *пара*-изомера. *пара*-Бромтолуол (т. пл. 28°C) можно выделить из реакционной смеси вымораживанием (для *орто*-бромтолуола т. пл. -26°C).

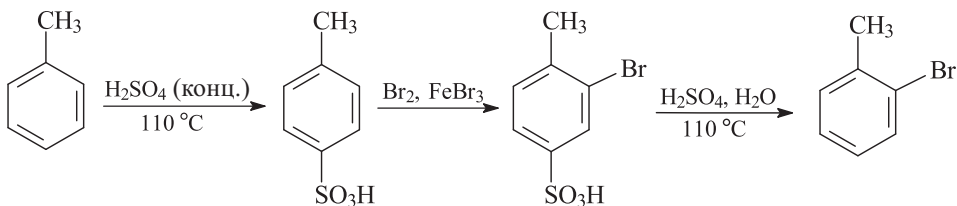


Получение *para*-бромтолуола см. решение задания а.

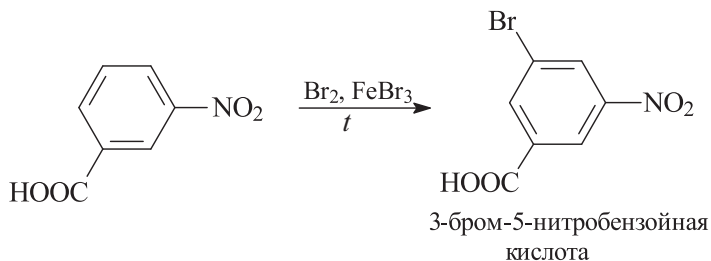
- 7.35. Брутто-формуле C_9H_{12} отвечают следующие ароматические соединения: *n*-пропилбензол, изопропилбензол, изомерные метил(этил)бензолы и изомерные триметилбензолы. Однако только 1,3,5-триметилбензол (мезитилен) дает единственное бромпроизводное в реакции с бромом в уксусной кислоте.



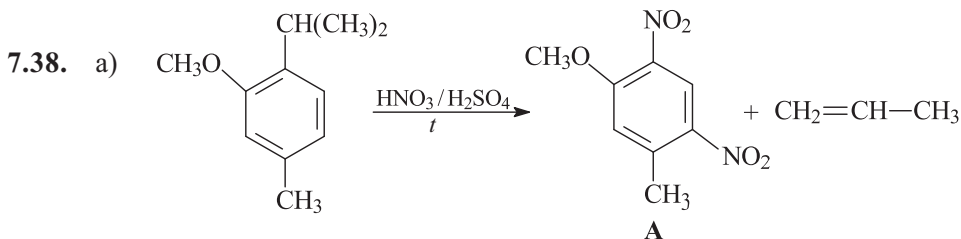
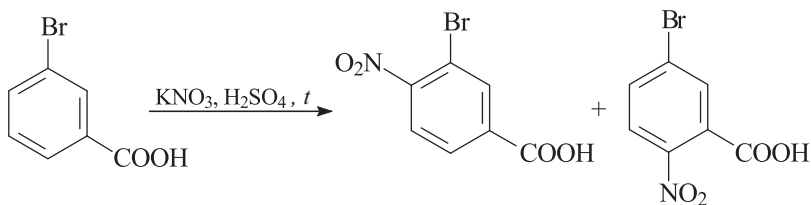
- 7.36. Приведенная схема демонстрирует пример использования сульфогруппы для временной защиты *para*-положения бензольного кольца в молекуле толуола, что возможно благодаря обратимости реакции сульфирования.



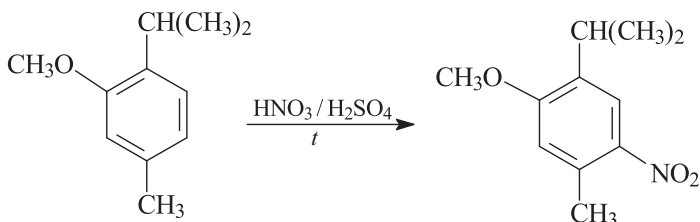
- 7.37. Необходимо использовать 3-нитробензойную кислоту, так как в этом случае будет наблюдаться согласованная ориентация NO_2 - и $COOH$ -групп.



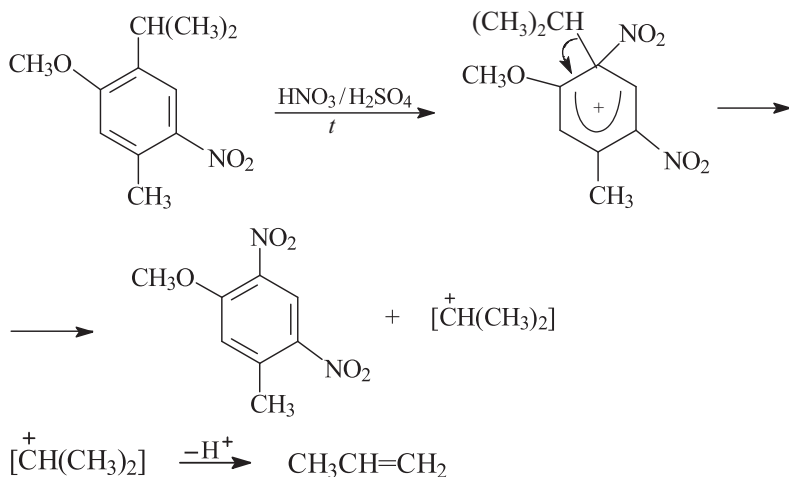
В случае 3-бромбензойной кислоты место вступления нитрогруппы в бензольное кольцо определяется атомом брома, что приводит к образованию двух изомерных дизамещенных бензойных кислот.

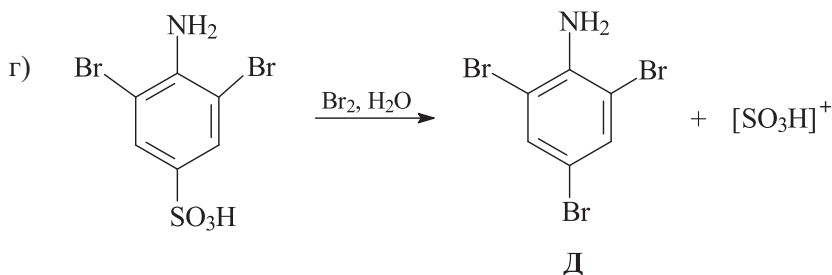
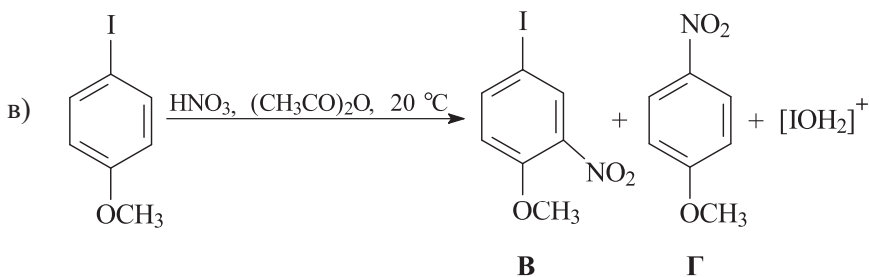
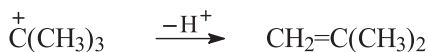
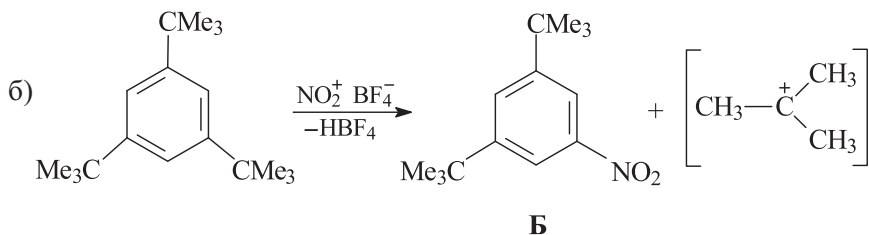


На первой стадии происходит быстрое нитрование исходного соединения в *para*-положение к метоксигруппе (согласованная ориентация CH_3O - и CH_3 -групп).



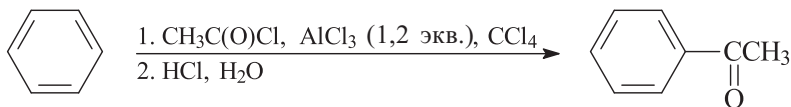
Далее происходит электрофильное *ipso*-замещение изопропильной группы нитроний-катионом.





Из представленных примеров электрофильного *ипсо*-замещения видно, что хорошими уходящими группами являются разветвленные алкильные группы (вторичные или третичные), атомы брома или иода, а также сульфогруппа, то есть те группы, которые могут отщепляться в виде положительно заряженных частиц.

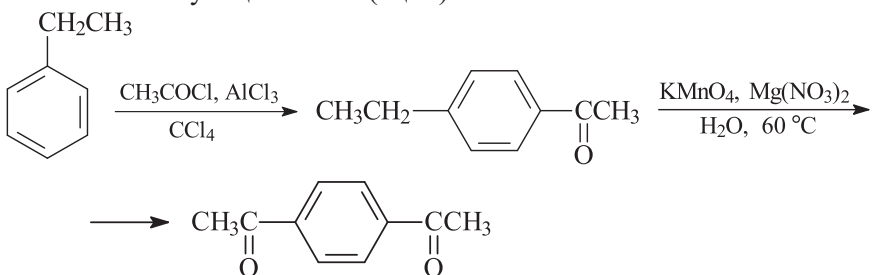
7.39.



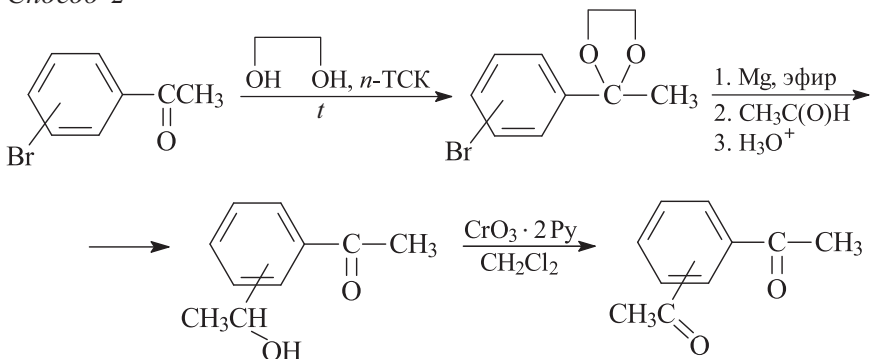
Отсутствие в продуктах ацилирования диациларенов объясняется двумя причинами: во-первых, комплекс ацетилхлорида с хлоридом алюминия является электрофилом средней силы, а во-вторых, введение одной ацильной группы сильно дезактивирует молекулу и делает невозможным дальнейшее ацилирование.

Диацильные производные бензола можно получить другими путями.

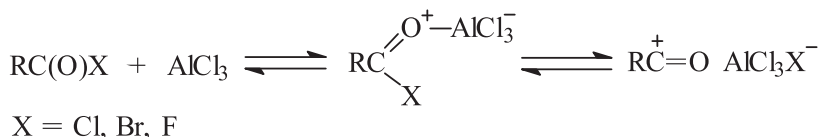
Способ 1. Окисление бензильной метиленовой группы соответствующих алкил(ацил)бензолов.



Способ 2

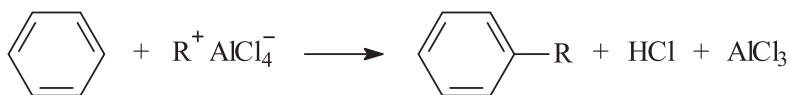
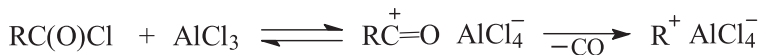


7.40. Образование ацилирующего электрофильного агента в реакции ацилирования можно представить следующей схемой:



В зависимости от строения радикала R меняется стабильность солей ацилия. Хлорангидриды 1–3, приведенные в условии задачи,

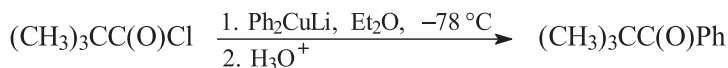
легко теряют молекулу оксида углерода(II) в присутствии хлорида алюминия и превращаются в комплексы соответствующих алкил-хлоридов с хлоридом алюминия.



Во всех трех случаях радикалу R соответствует устойчивый карбокатион

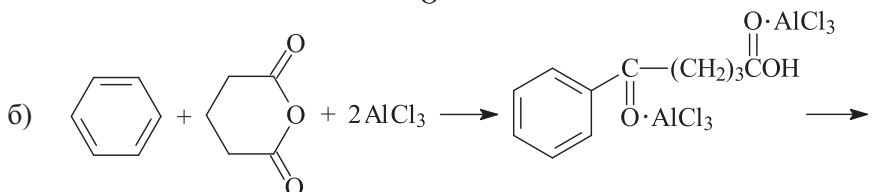
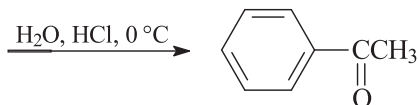
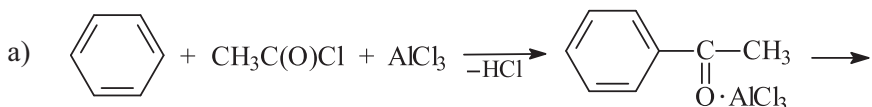


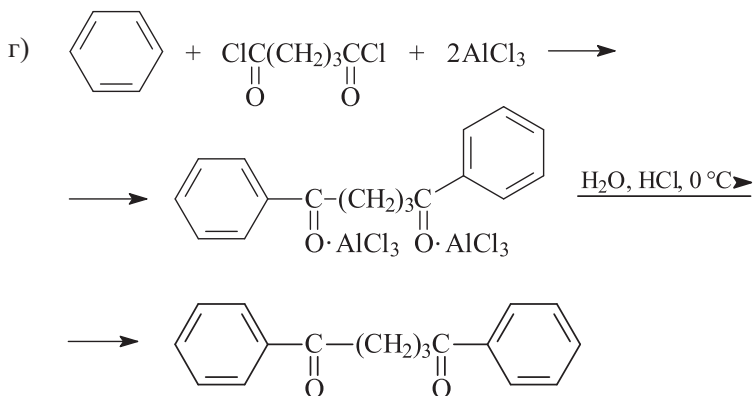
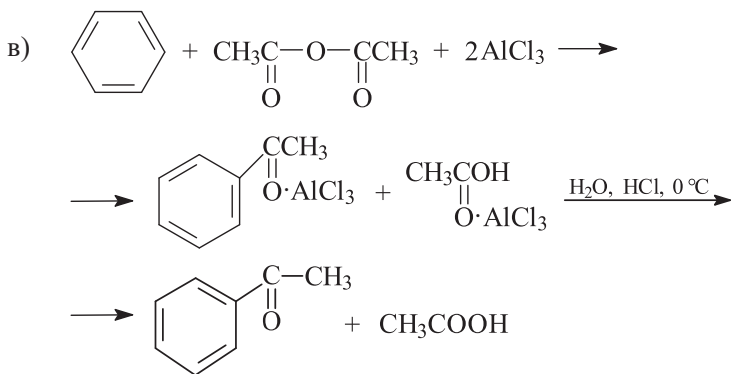
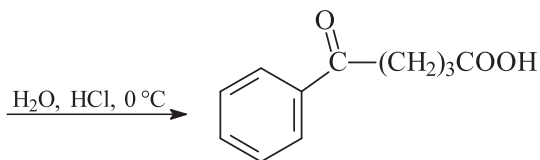
Для препаративного синтеза соответствующих ацильных производных бензола можно использовать металлоорганический метод синтеза кетонов из хлорангидридов карбоновых кислот.



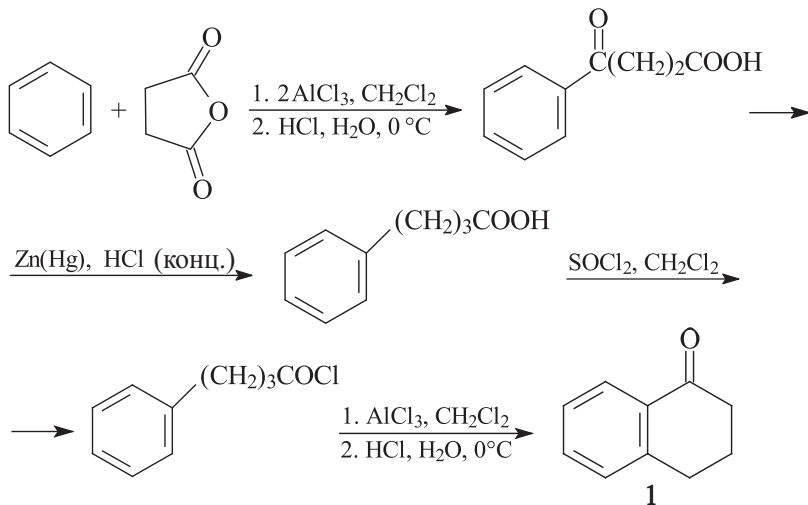
Можно также использовать магни- и цинкорганические соединения.

7.41. Хлорид алюминия образует более прочные молекулярные комплексы с продуктами ацилирования (арилкетонами, карбоновыми кислотами), чем с исходными ацилгалогенидами. Поэтому в реакциях ацилирования используют эквивалентное или несколько большее количество хлорида алюминия по отношению к количеству ацилгалогенида. В случае использования в качестве ацилирующих реагентов ангидридов карбоновых кислот используют двойное количество хлорида алюминия.

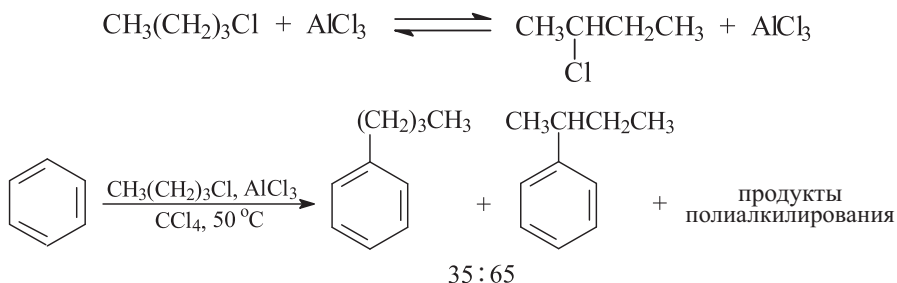




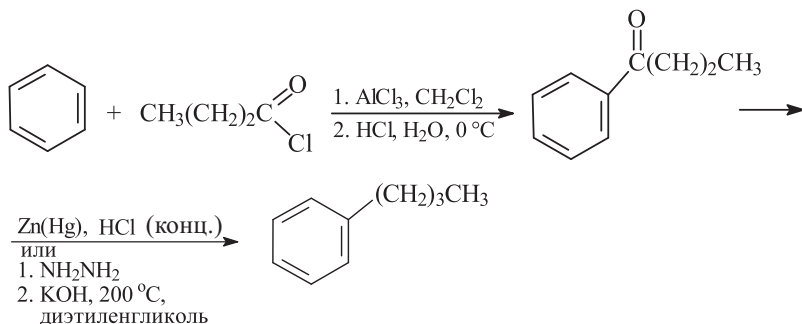
7.42.



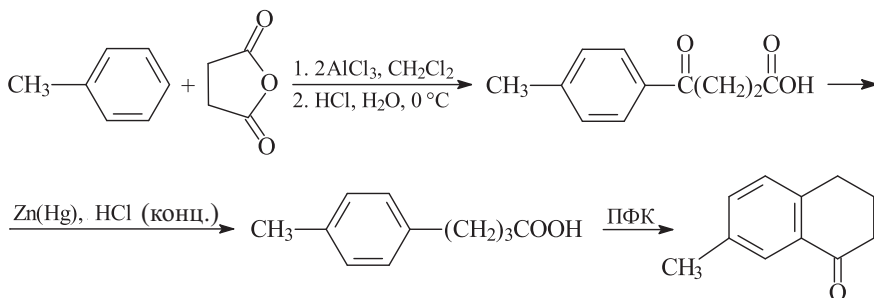
7.43. Недостатки метода прямого алкилирования по Фриделю–Крафцу связаны с изомеризацией алкилирующего агента и образованием продуктов полиалкилирования.

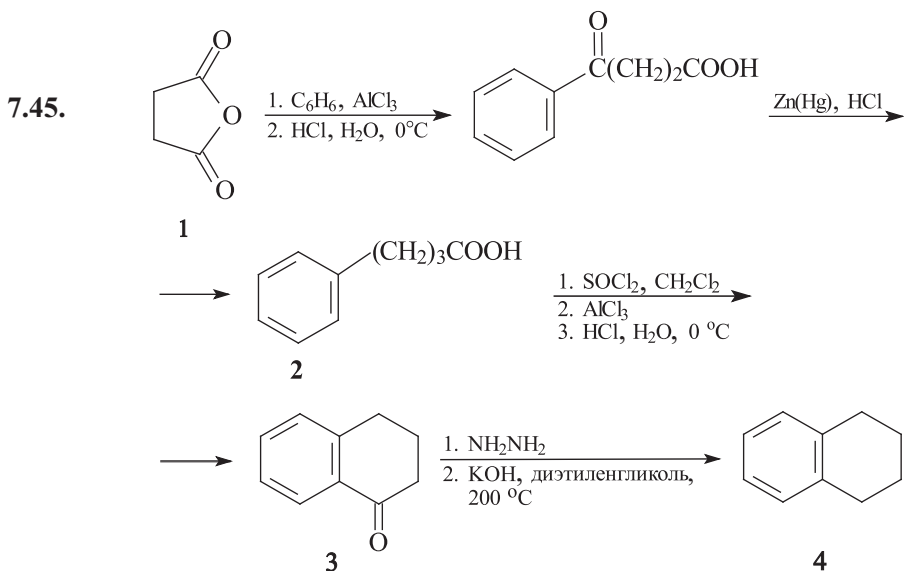


На практике бензол сначала ацилируют, а потом ацильное производное восстанавливают по Клемменсену в системе $\text{Zn}(\text{Hg}) / \text{HCl}$ (конц.) или по Кижнеру–Вольфу в системе $\text{NH}_2\text{NH}_2 / \text{KOH} /$ диэтиленгликоль при нагревании ($\sim 200^\circ\text{C}$).

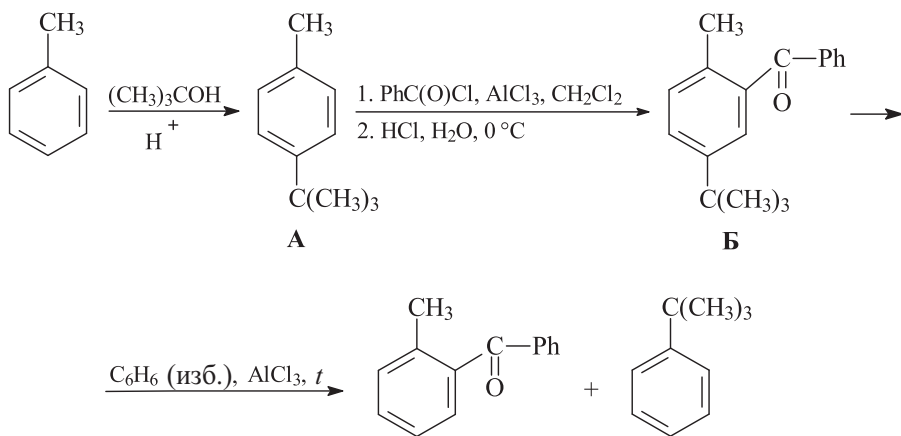


7.44. Для аренов, содержащих заместители I рода (алкил-, арил-, алкокси-, ароксид-, галоген), ацилирование ангидридами карбоновых кислот осуществляется региоселективно в *para*-положение бензольного кольца, так как ацилирующим агентом в этом случае является, как правило, объемный комплекс $\text{As}_2\text{O} \cdot 2\text{AlCl}_3$. Этот комплекс преимущественно атакует исходный ароматический субстрат в пространственно менее затрудненное *para*-положение.



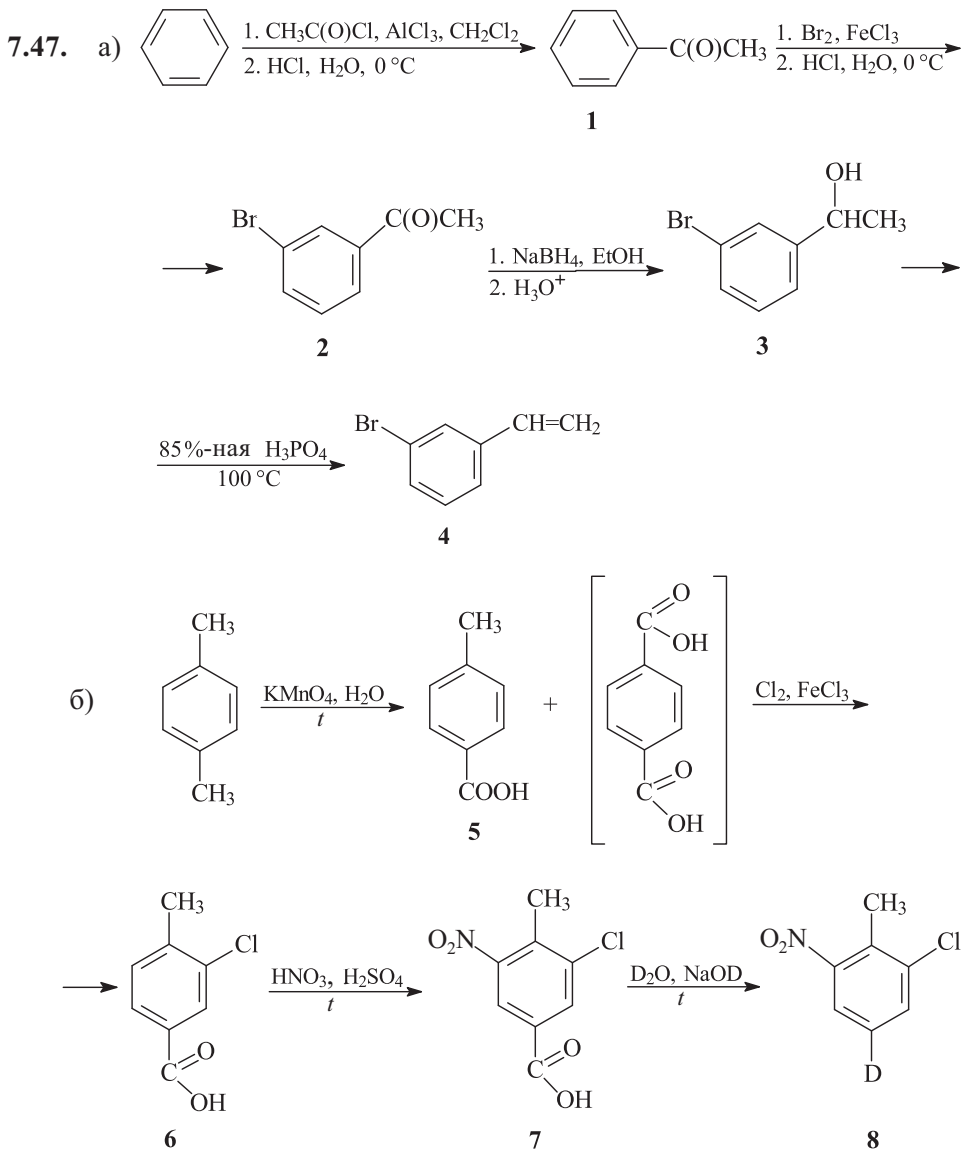


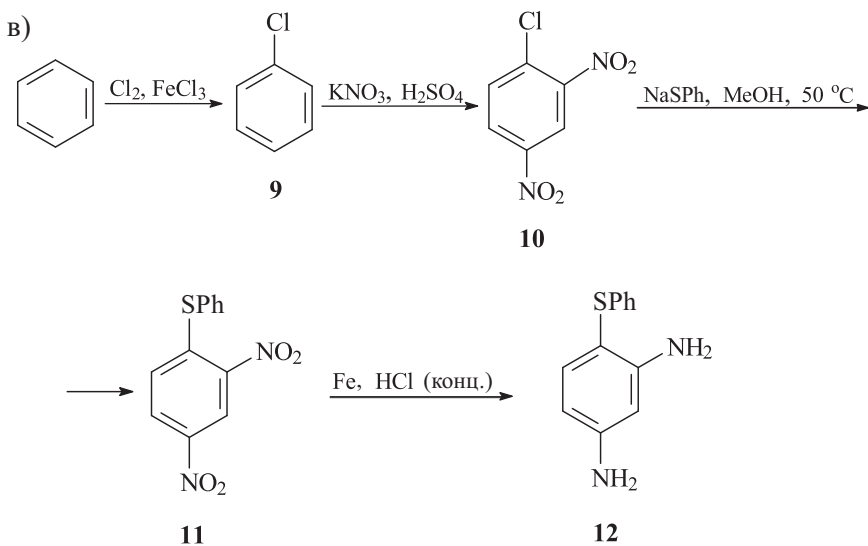
7.46. *tert*-Бутильная группа пространственно блокирует *орто*-положение бензольного кольца и направляет входящий электрофил в *пара*-положение, если оно свободно. Если же *пара*-положение (по отношению к *tert*-бутильной группе) занято другим активирующим ориентантом I рода, то электрофил атакует *орто*-положение кольца по отношению к этому ориентанту (или *мета*-положение к *tert*-бутильной группе).



Фактически, в данном случае мы использовали *tert*-бутильную группу для защиты *пара*-положения молекулы толуола, так как его прямое бензоилирование приведет исключительно к 4-метилбензофенону. Удаляется защитная *tert*-бутильная группа

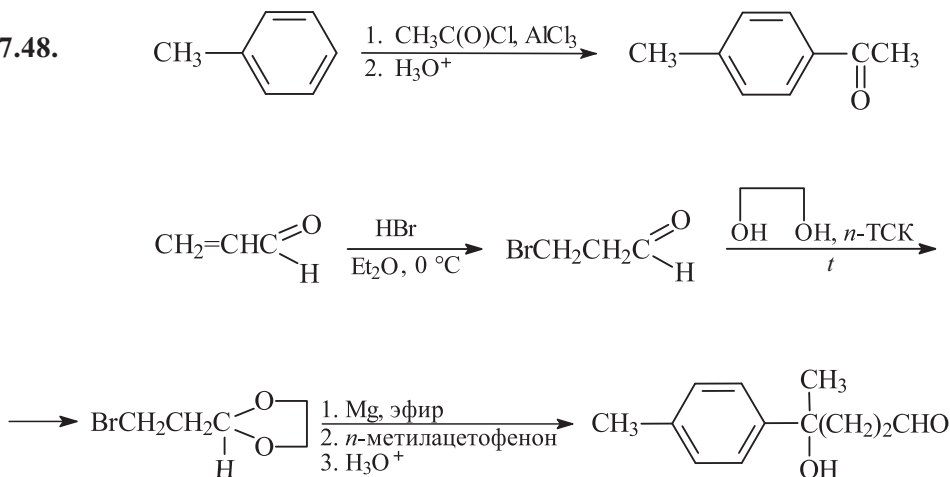
нагреванием субстрата с большим избытком бензола в присутствии кислот Льюиса или протонных кислот. Протонированный субстрат **Б** (или его комплекс с кислотой Льюиса) является *трет*-бутилирующим агентом для молекулы бензола, что связано с легкостью образования *трет*-бутильного катиона. Недостатком использования *трет*-бутильной группы в качестве защитной является ее склонность к *инсо*-замещению в условиях проведения реакций электрофильного замещения (см. решение задачи 7.38).



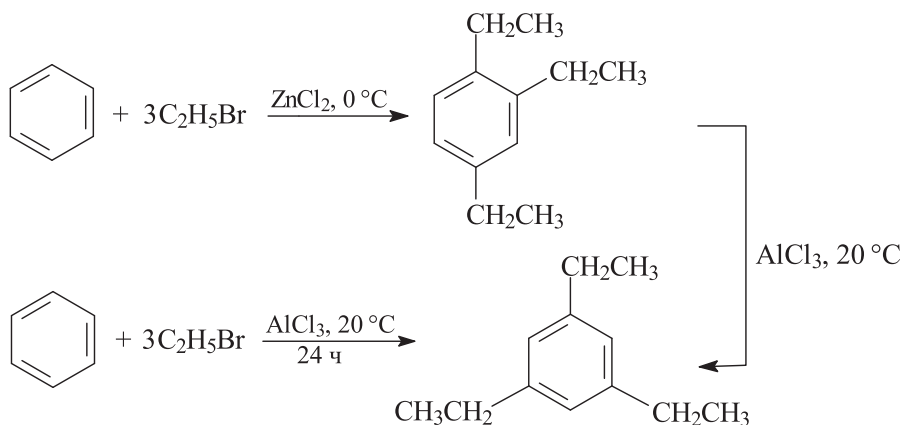


Замещение атома хлора в 2,4-динитрохлорбензоле на группу $-\text{SPh}$ осуществляется по бимолекулярному механизму ароматического нуклеофильного замещения (механизм присоединения–отщепления).

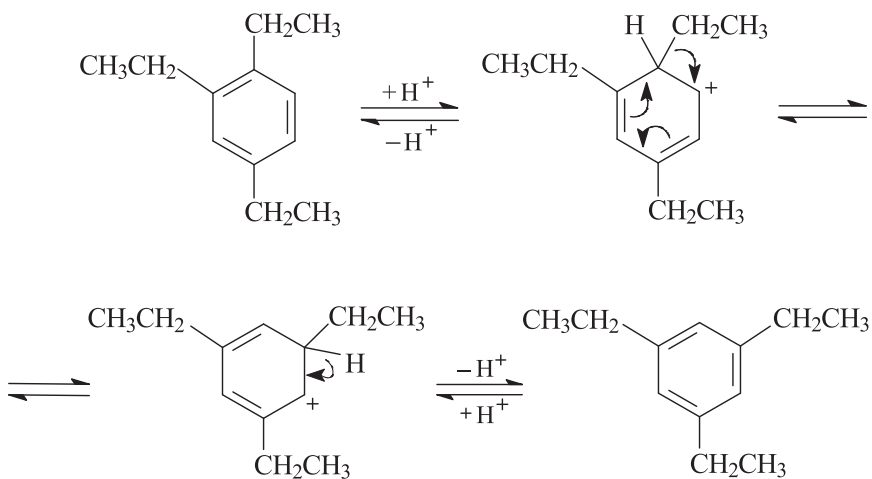
7.48.



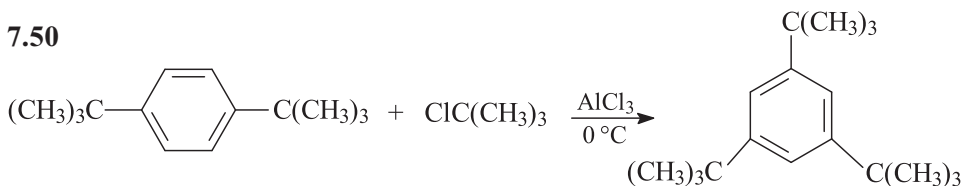
7.49. Реакция алкилирования по Фриделю–Крафтсу обратима и подчиняется термодинамическому контролю. В продуктах реакции преобладают более стабильные (менее пространственно затрудненные) 1,3-диалкил- или 1,3,5-триалкилбензолы.



Первоначально образуется 1,2,4-триэтилбензол (продукт кинетического контроля), который в присутствии AlCl_3 и выделяющегося бромоводорода изомеризуется в более стабильный 1,3,5-триэтилбензол. Изомеризация происходит на стадии образования аренониевого катиона в результате внутримолекулярного 1,2-сдвига этильной группы.

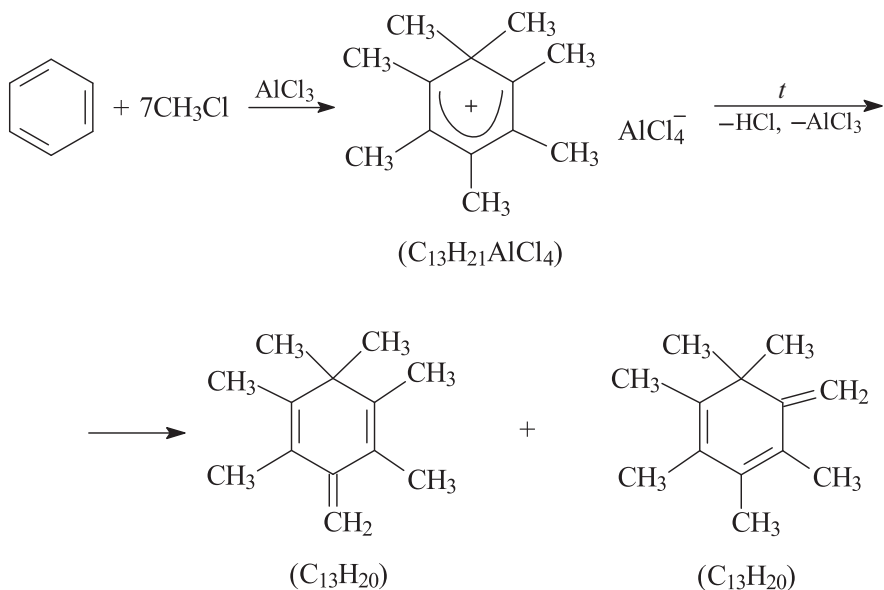


7.50

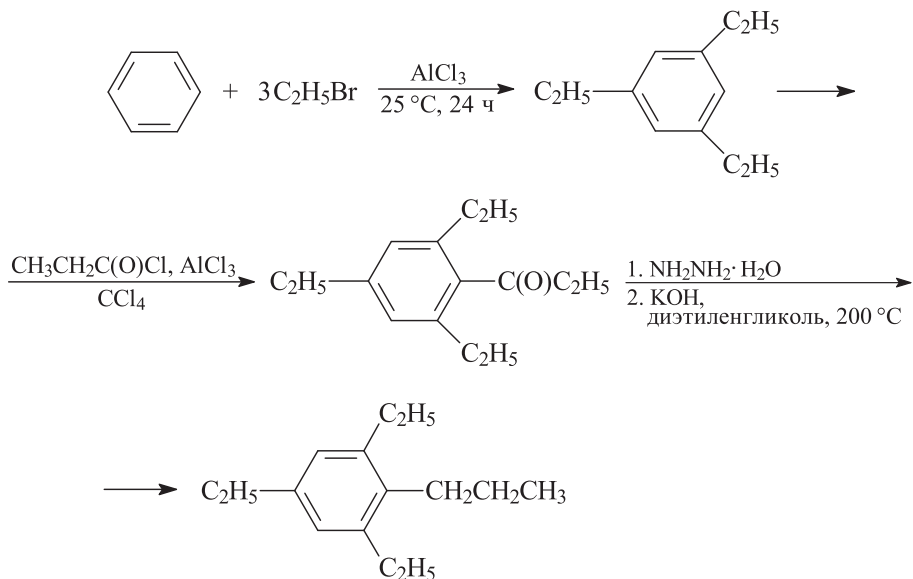


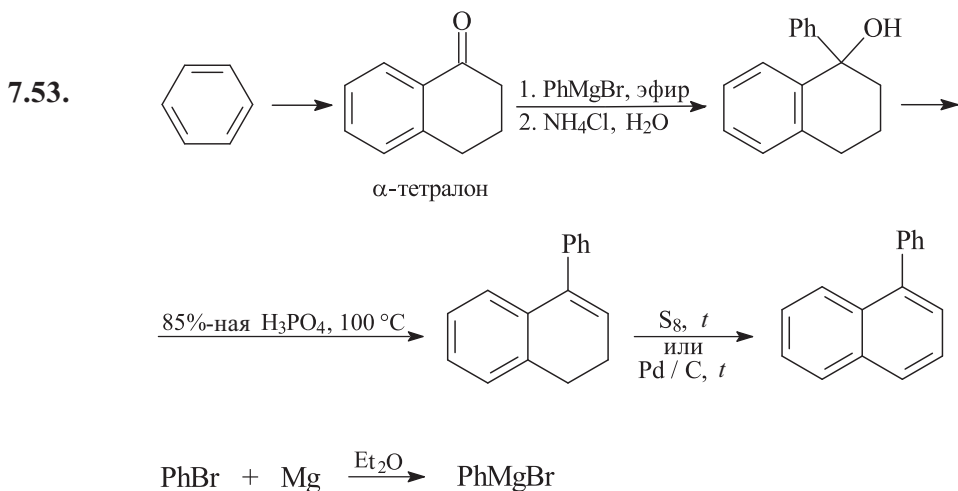
См. решение задачи 7.49.

7.51. При действии избытка метилхлорида в присутствии хлорида алюминия бензол превращается в гептаметилбензолониевый катион, стабилизированный +I-эффектами семи метильных групп. При нагревании происходит отщепление хлороводорода, что приводит к образованию двух изомерных сопряженных триеновых систем.



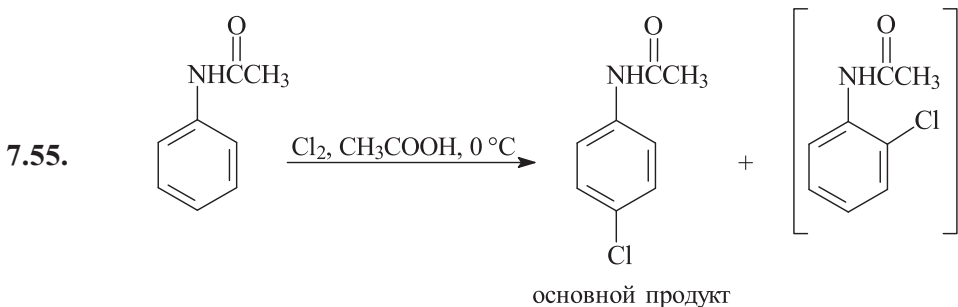
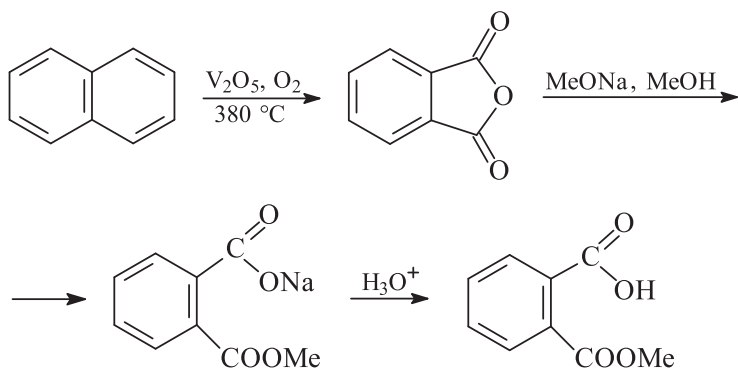
7.52. См. также решение задач 7.43 и 7.49.

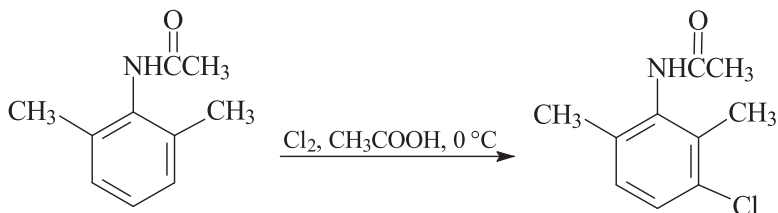




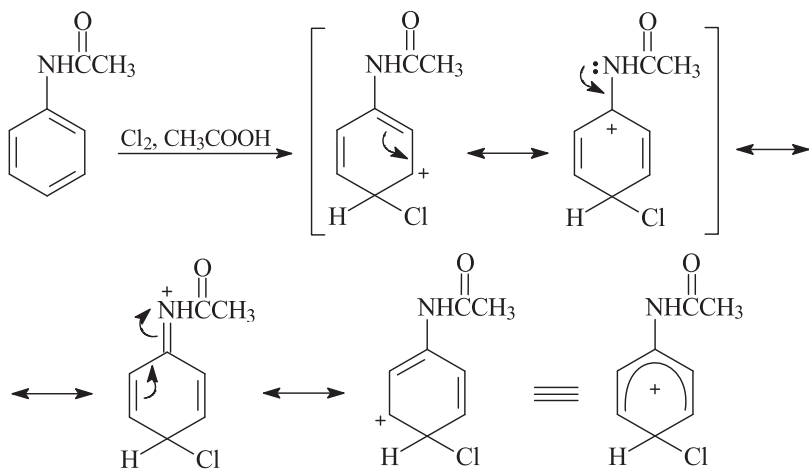
Синтез α -тетралона из бензола и янтарного ангидрида см. решение задачи 7.42.

7.54. На первой стадии синтеза необходимо разрушить одно ароматическое кольцо нафталиновой системы, что в промышленности достигается каталитическим окислением нафталина кислородом воздуха.



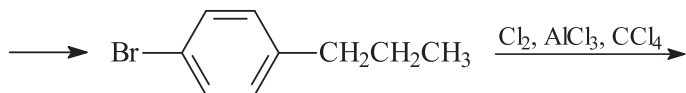
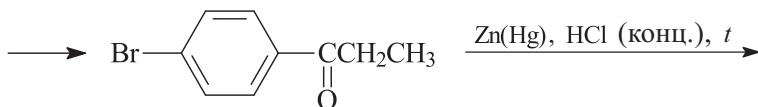
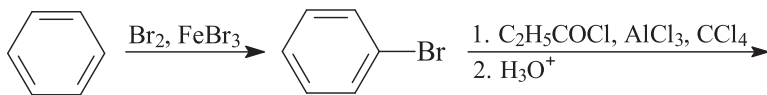
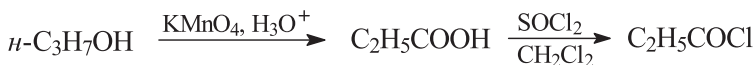


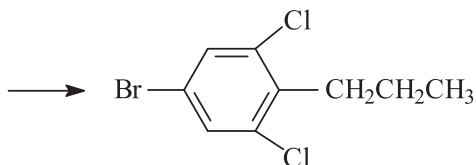
Стабилизация бензолониевого катиона (σ -комплекса) в случае ацетамида:



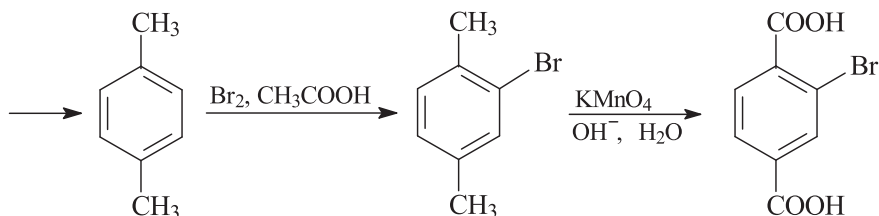
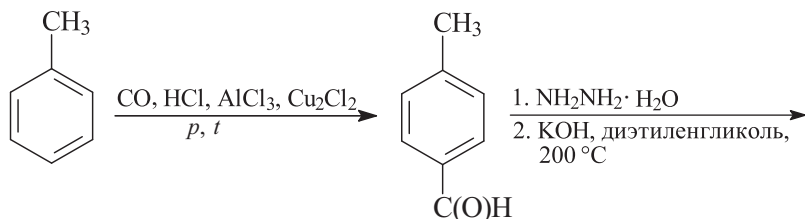
В случае 2,6-диметилацетанилида вследствие пространственных эффектов двух *орто*-метильных групп ацетамидная группа выведена из сопряжения с бензольным кольцом и своей неподеленной электронной парой атома азота практически не участвует в стабилизации σ -комплекса. Место вхождения электрофила (Cl^+) в этом случае контролируется согласованным действием двух метильных групп, которые являются активирующими *орто/пара*-ориентантами I рода.

7.56.

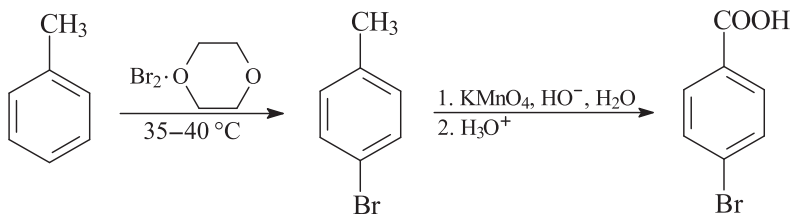




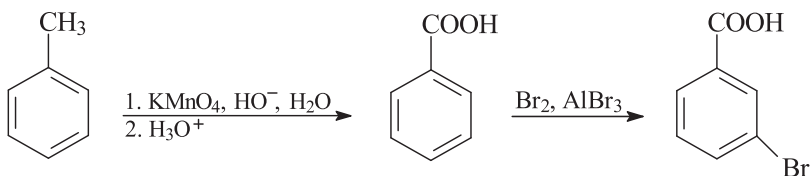
7.57.



7.58. 1. Получение *para*-бромбензойной кислоты из толуола. В этом случае для селективного бромирования толуола можно использовать объемный бромлирующий реагент диоксандибромид.



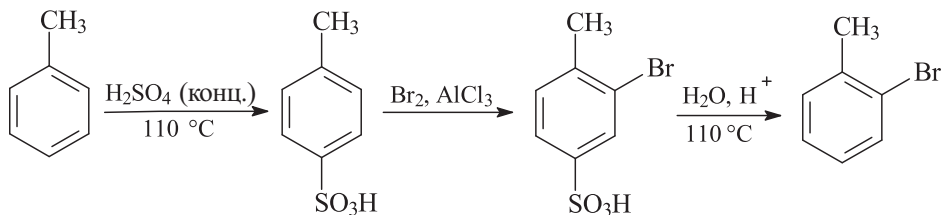
2. Получение *meta*-бромбензойной кислоты.



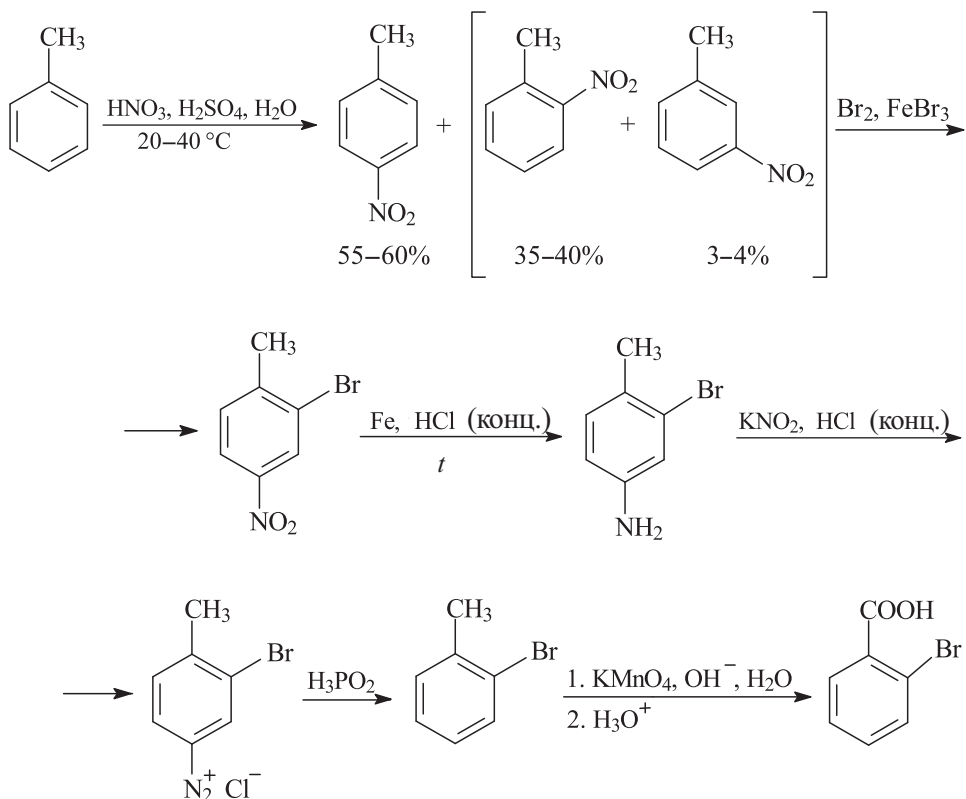
3. Получение *ortho*-бромбензойной кислоты.

Для получения *ortho*-изомеров производных бензола из монозамещенных бензолов, содержащих ориентиранты I рода, обычно *para*-положение исходного реагента защищают сульфированием (способ 1), нитрованием (способ 2) или введением *трет*-бутильной группы (способ 3).

Способ 1



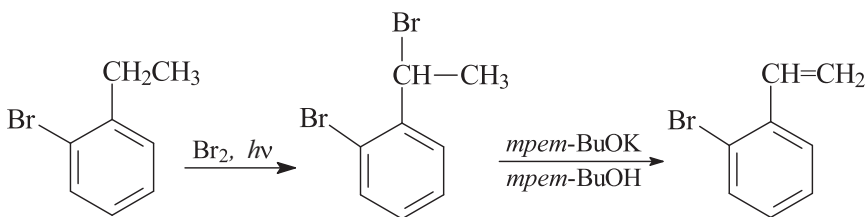
Способ 2



пара-Нитротолуол (т. пл. 54,5 °С) отделяют от *орто*- и *мета*-нитротолуолов (т. пл. –9,55 и 16,1 °С соответственно) вымораживанием; затем смесь *орто*- и *мета*-изомеров разделяют перегонкой в вакууме.

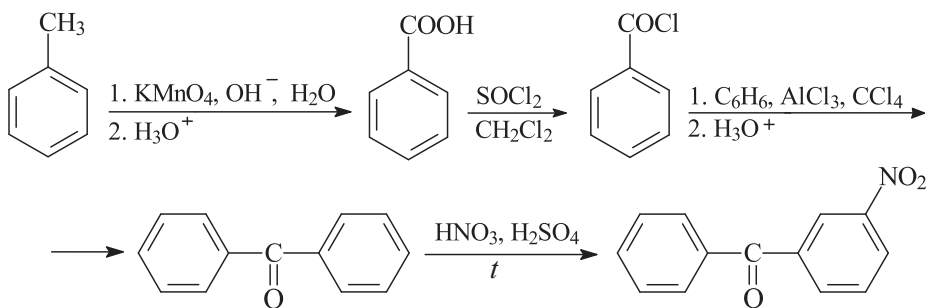
Способ 3. См. решение задачи 7.46.

7.59. Сначала получают *орто*-бромэтилбензол одним из способов, описанных в решении задачи 7.58; затем его броморируют в боковую цепь в радикальных условиях.

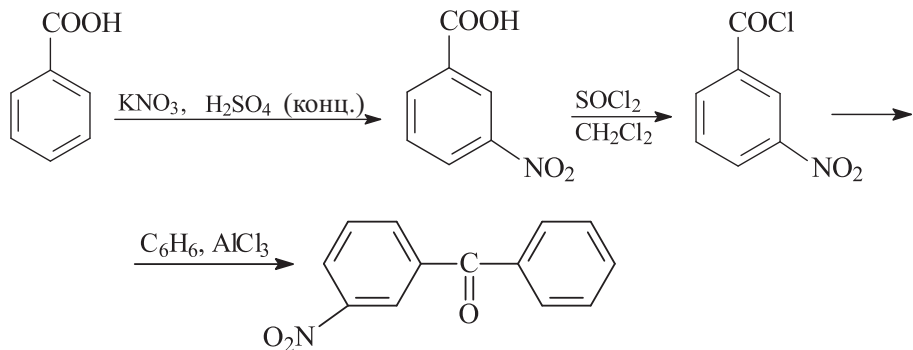


7.60. *мета*-Нитробензофенон можно получить двумя способами: нитрованием бензофенона или ацилированием бензола хлорангидридом *мета*-нитробензойной кислоты.

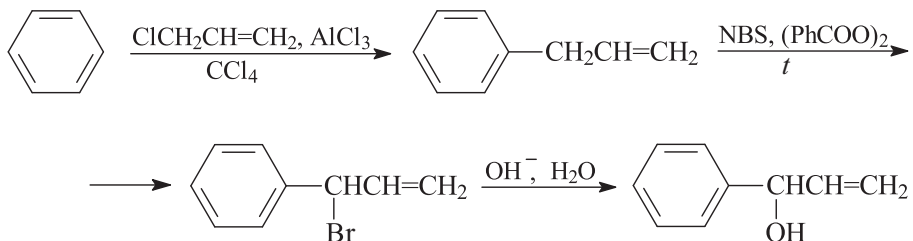
Способ 1

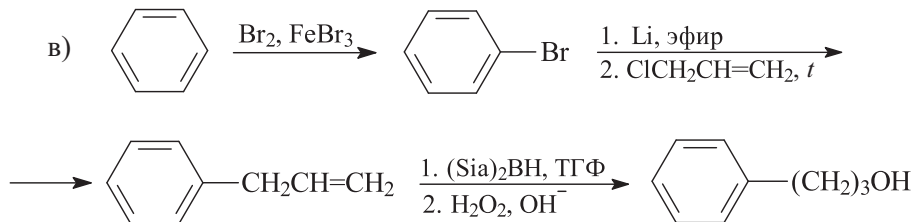
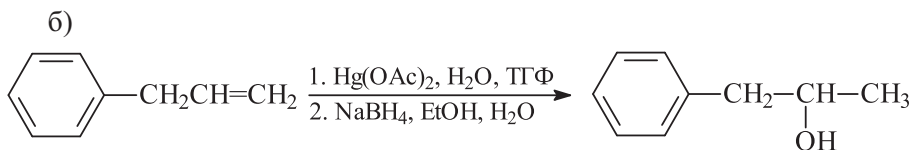


Способ 2

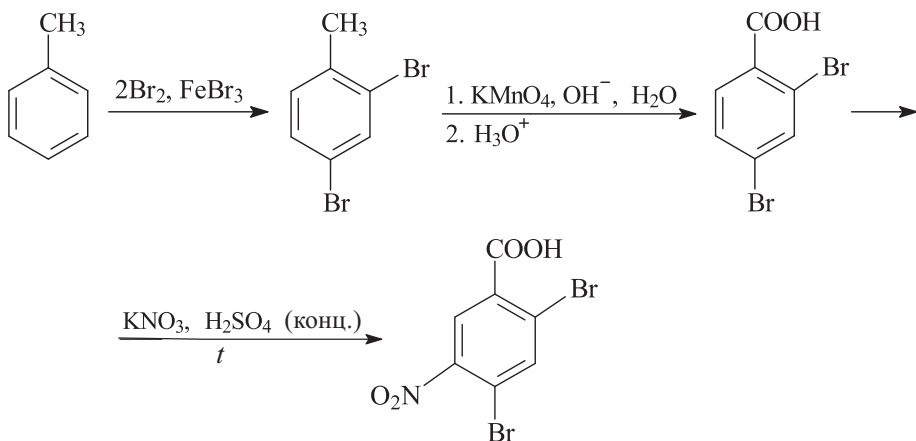


7.61. а)

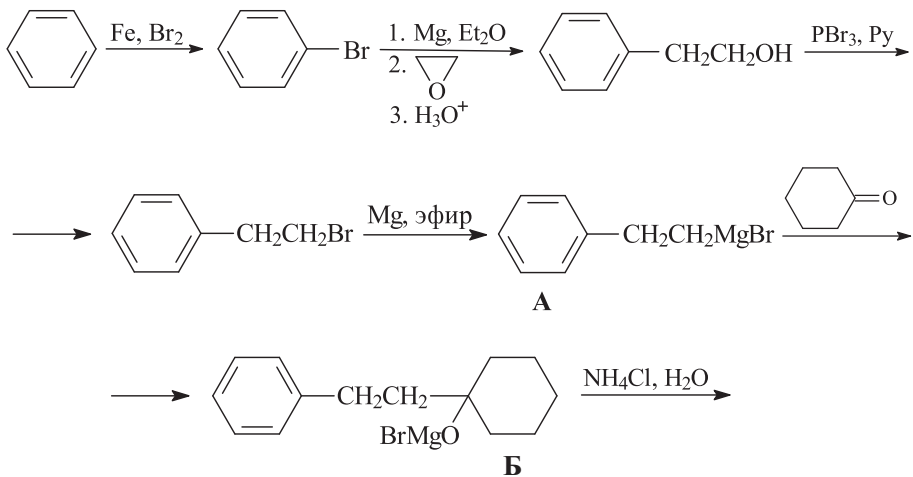


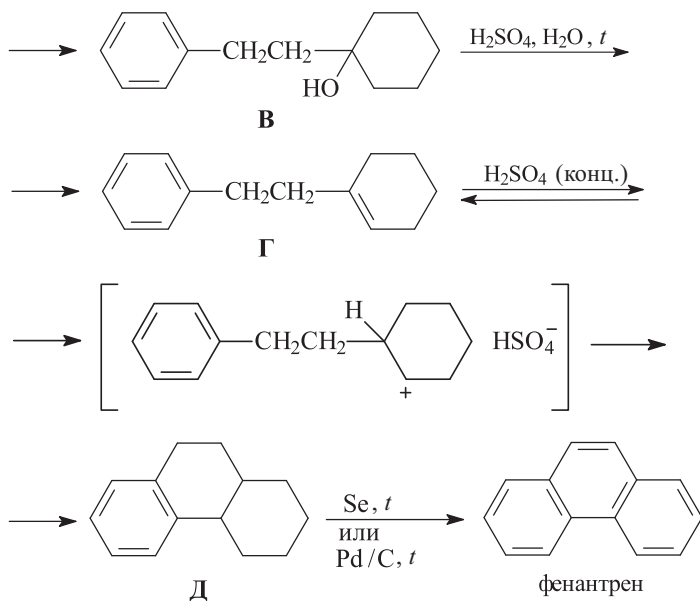


7.62.

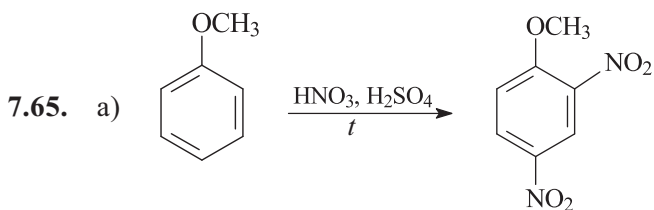
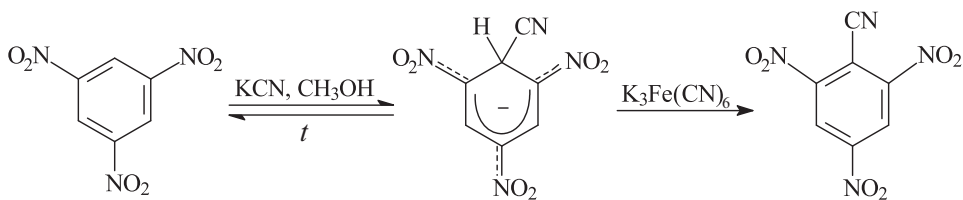


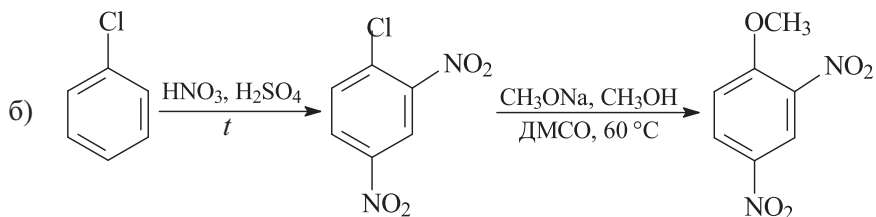
7.63.



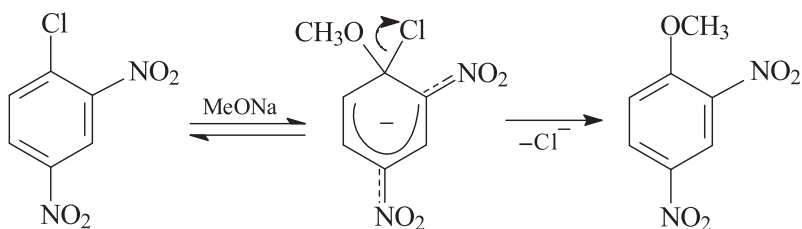


7.64. Это пример нуклеофильного замещения атома водорода, активированного тремя нитрогруппами, находящимися в *орто*- и *пара*-положениях ароматического кольца. Реакция протекает через стадию образования анионного σ -комплекса (см. комплексы Мейзенгеймера), стабилизированного нитрогруппами. Гидрид-ион – «плохая» уходящая группа, поэтому для превращения σ -комплекса в конечный продукт его необходимо окислить, например, трикалийгексацианоферратом. В качестве окислителей можно также использовать бром, NBS, катионы тропилия или трифенилметила, а также кислород воздуха.

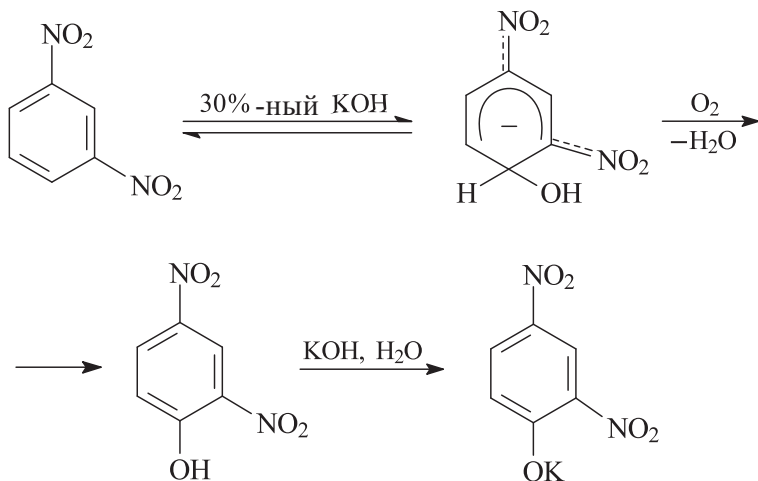




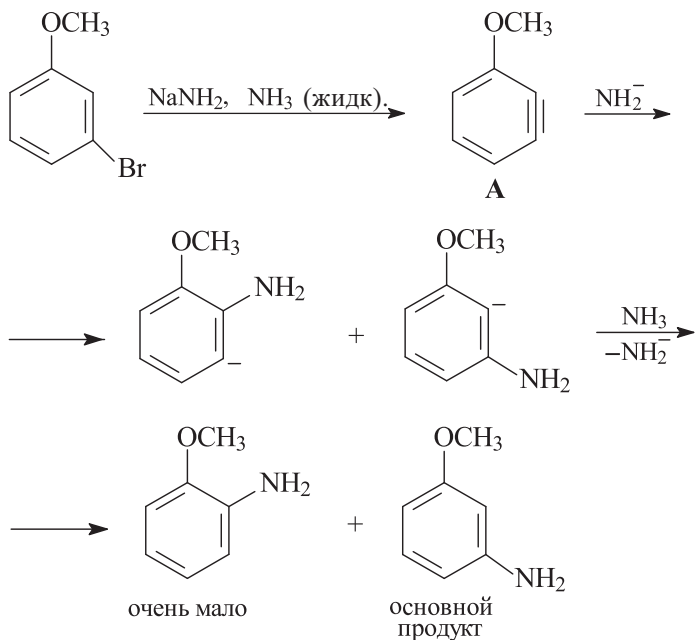
Превращение 2,4-динитрохлорбензола в 2,4-динитроанизол осуществляется по бимолекулярному механизму присоединения–отщепления (S_NAr) с участием анионного σ -комплекса (комплекса Мейзенгеймера), стабилизированного двумя нитрогруппами.



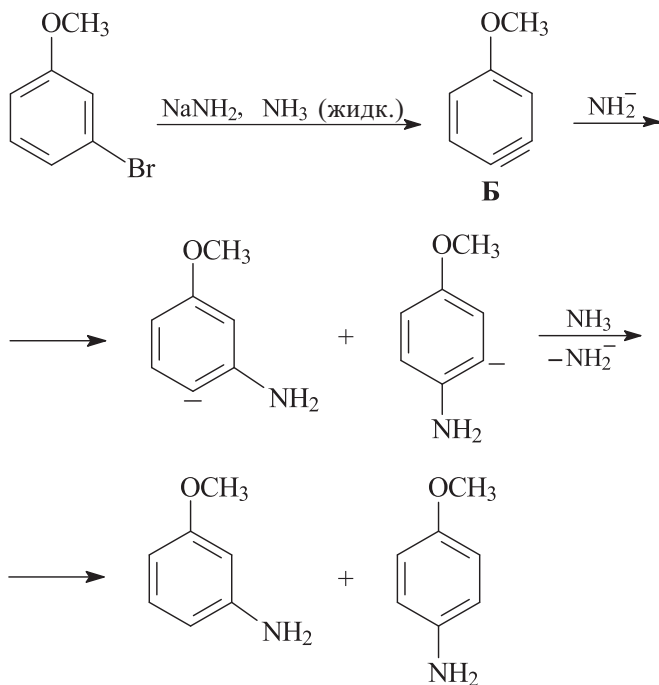
7.66. См. решение задачи 7.64.



7.67. Механизм нуклеофильного замещения атома хлора в 2,4-динитрохлорбензоле см. в решении задачи 7.65. В случае *мета*-броманизола реализуется другой механизм ароматического нуклеофильного замещения – механизм отщепления–присоединения, включающий стадию образования двух возможных дегидробензолов **A** и **Б**.

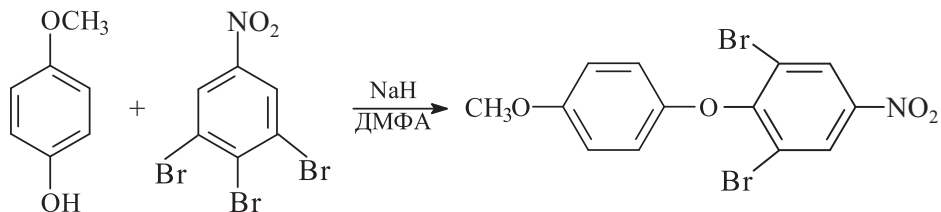


орто-Анизидин образуется в очень незначительном количестве. Подробное объяснение этому факту см. в решении задачи 7.73. Немного образуется и *пара*-анизидина.

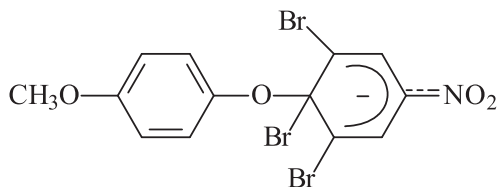


Нуклеофильное замещение атомов галогенов в ароматических субстратах, не активированных сильными электроноакцепторными заместителями, протекает по ариновому механизму в жестких условиях (p , t) или в присутствии сильных оснований (NaNH_2 , ЛДА).

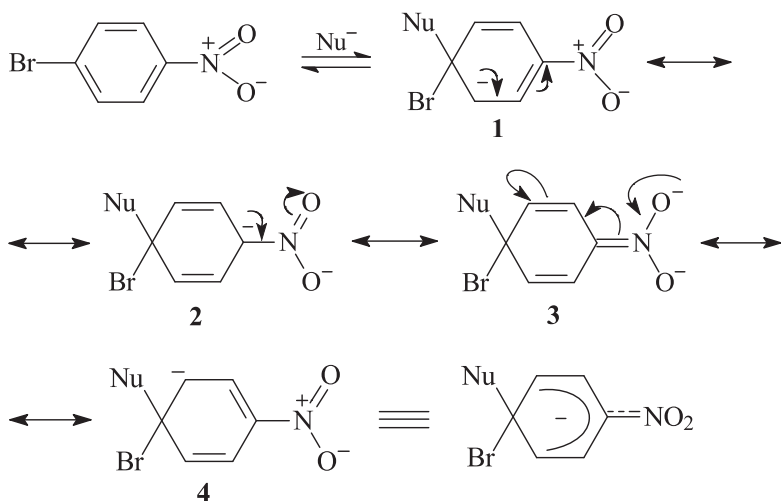
7.68.



Реализуется бимолекулярный механизм ароматического нуклеофильного замещения (механизм присоединения–отщепления), включающий стадию образования анионного σ -комплекса (комплекса Мейзенгеймера). Селективно замещается атом брома, находящийся в *пара*-положении к нитрогруппе, так как в этом случае нитрогруппа стабилизирует образующийся σ -комплекс за счет $-I$ - и $-M$ -эффектов.



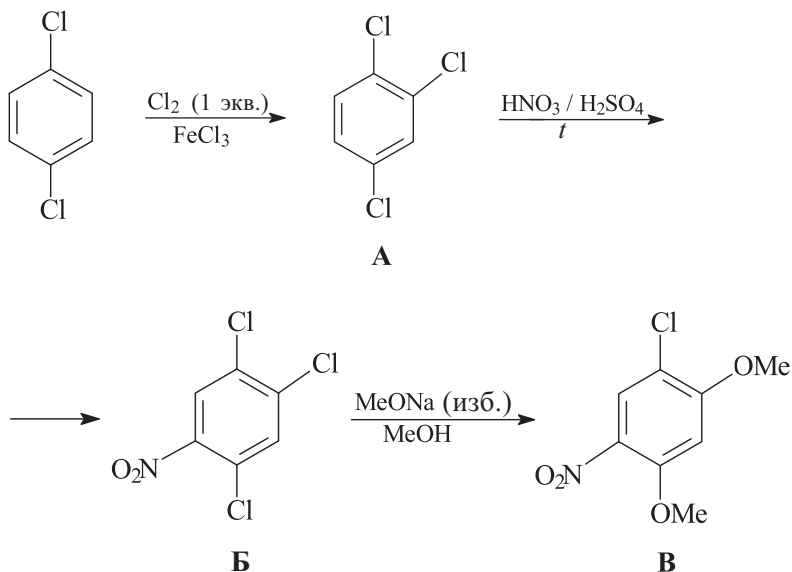
В общем случае участие нитрогруппы в стабилизации анионных σ -комплексов можно представить в виде набора граничных структур.



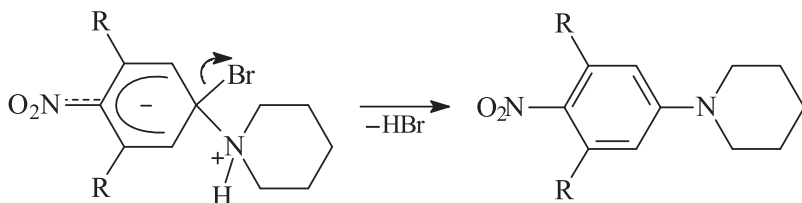
Наиболее энергетически выгодными являются граничные структуры **2** и **3**.

Подобная стабилизация анионного σ -комплекса возможна также в случае *орто*-бромнитробензола и невозможна в случае *мета*-бромнитробензола.

7.69. См. также решение задачи 7.68.



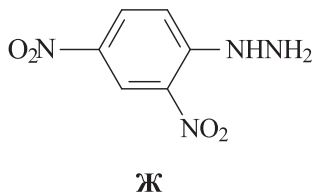
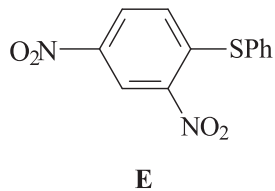
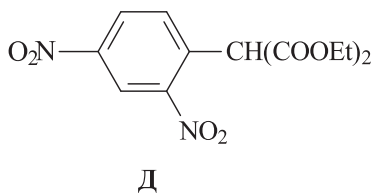
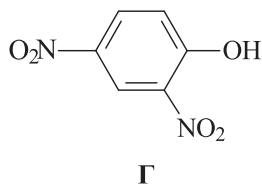
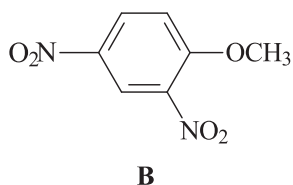
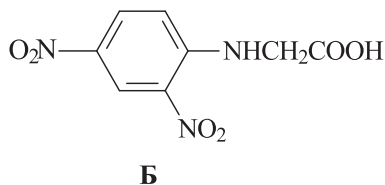
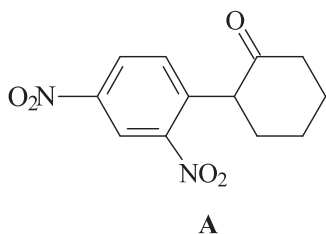
7.70. Реакция протекает по бимолекулярному механизму присоединения–отщепления (S_NAr) через стадию образования анионного σ -комплекса (комплекса Мезенгеймера).



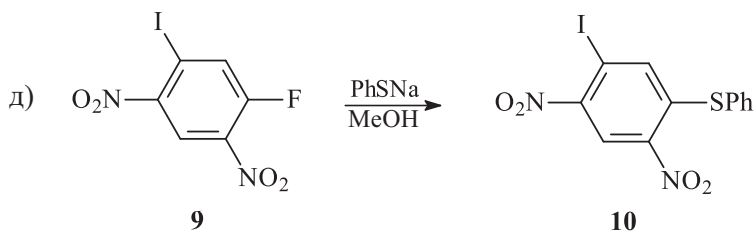
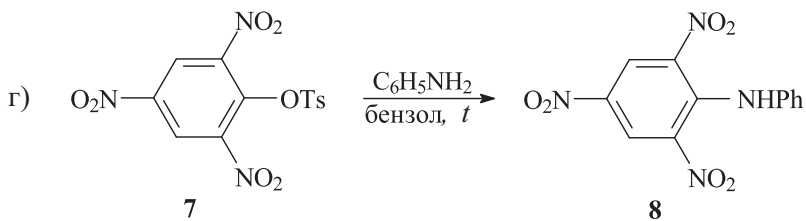
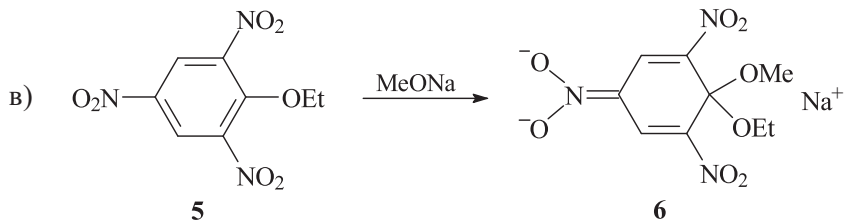
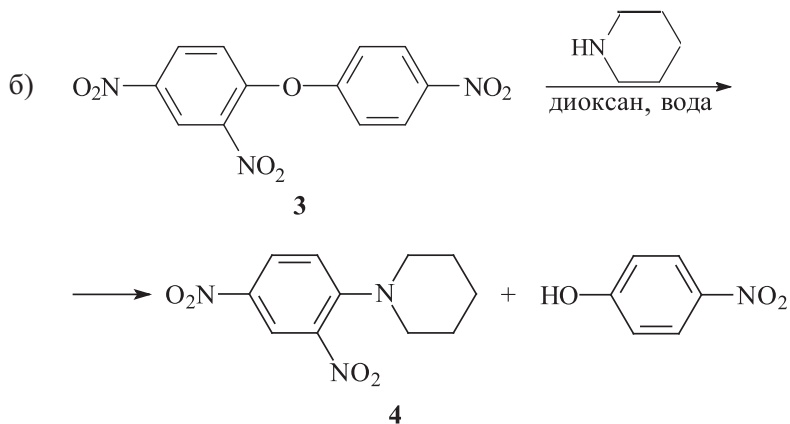
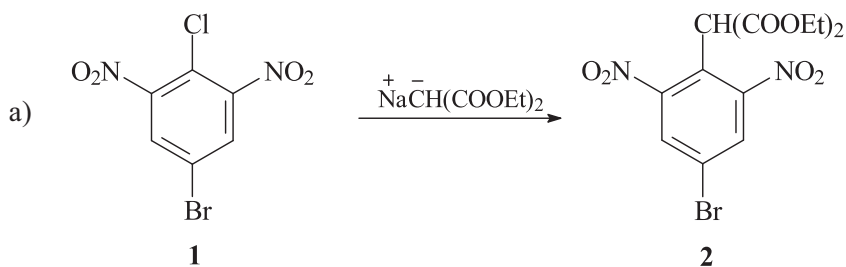
При $R = \text{H}$ участие нитрогруппы в стабилизации σ -комплекса является более существенным, поэтому реакция в данном случае протекает с большей скоростью.

В случае $R = \text{CH}_3$ две *орто*-метильные группы выводят нитрогруппу из сопряжения с бензольным кольцом, что повышает энергию соответствующего анионного σ -комплекса и замедляет реакцию нуклеофильного замещения.

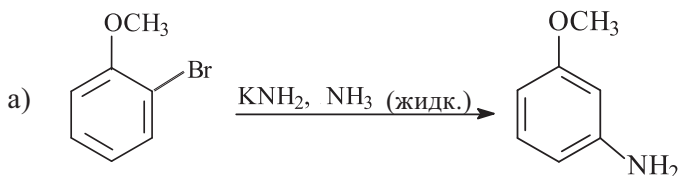
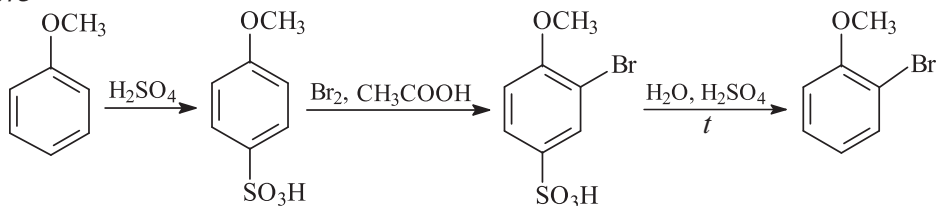
7.71. В данном случае все продукты **А–Ж** образуются в результате реакций нуклеофильного замещения атома фтора, активированного двумя нитрогруппами, находящимися в *орто*- и *пара*-положениях ароматического кольца. Реализуется бимолекулярный механизм присоединения–отщепления (S_NAr). См. также решение задачи 7.68.



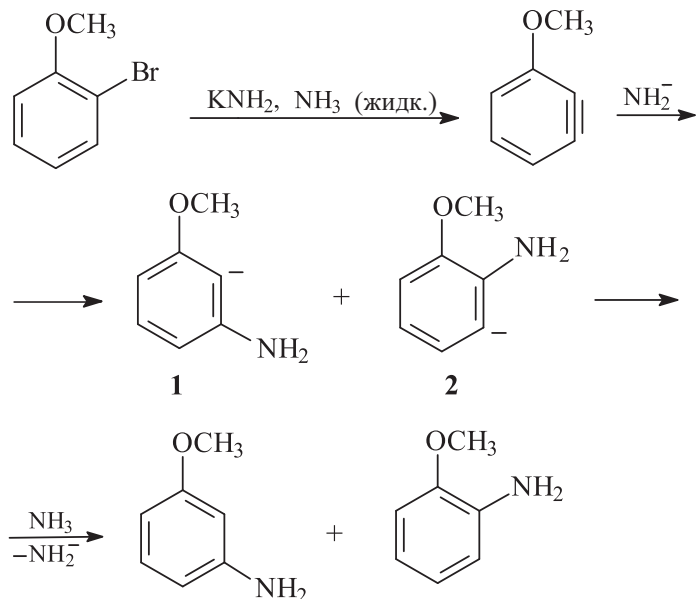
7.72. Продукты **2, 4, 6, 8, 10** превращений, представленных в условии задачи, образуются по бимолекулярному механизму ароматического нуклеофильного замещения (S_NAr). Это механизм присоединения–отщепления, предполагающий промежуточное образование анионных σ -комплексов (комплексов Мейзенгеймера). Подробнее см. решение задачи 7.68.



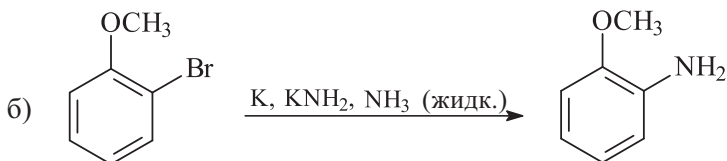
7.73



В этом случае реализуется ариновый механизм ароматического нуклеофильного замещения – механизм отщепления–присоединения.

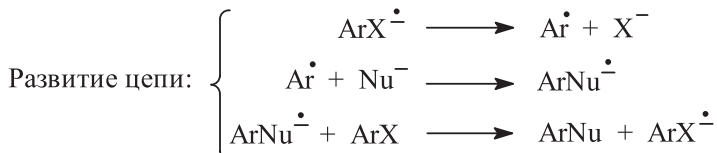


Анион **1** более стабилен, так как отрицательный заряд стабилизируется $-I$ -эффектом CH_3O -группы. В результате реакции образуется *m*-метоксианилин (*мета*-анилидин) с выходом более 95%.



В этом случае реализуется $S_{RN}1$ -механизм ароматического нуклеофильного замещения с участием свободных радикалов. В общем виде этот механизм можно представить следующим образом:

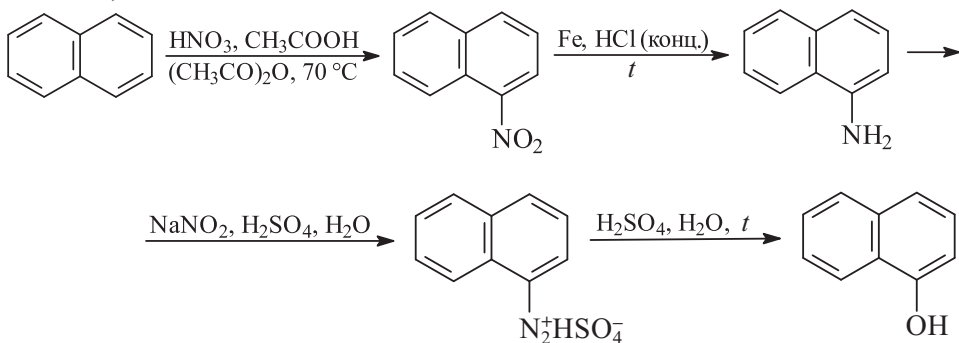
Инициирование цепи: $ArX + e^- \longrightarrow ArX^{\dot{-}}$ (анион-радикал)



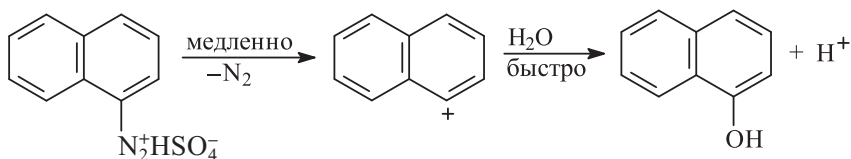
Обрыв цепи: $Ar^{\dot{}} + \text{растворитель} \longrightarrow ArH$

В данном примере роль одноэлектронного восстановителя играет так называемый «сольватированный» электрон, который образуется при растворении щелочных металлов в жидком аммиаке (раствор темно-синего цвета). Иногда эту роль может выполнять сам нуклеофильный реагент в реакциях, инициируемых УФ-облучением.

7.74. а)

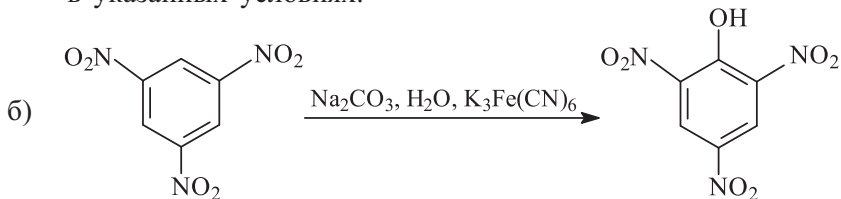


Гидролиз 1-нафтильдиазонийгидросульфата до α -нафтола осуществляется по мономолекулярному механизму нуклеофильного ароматического замещения S_N1 , включающему промежуточное образование α -нафтильного катиона.

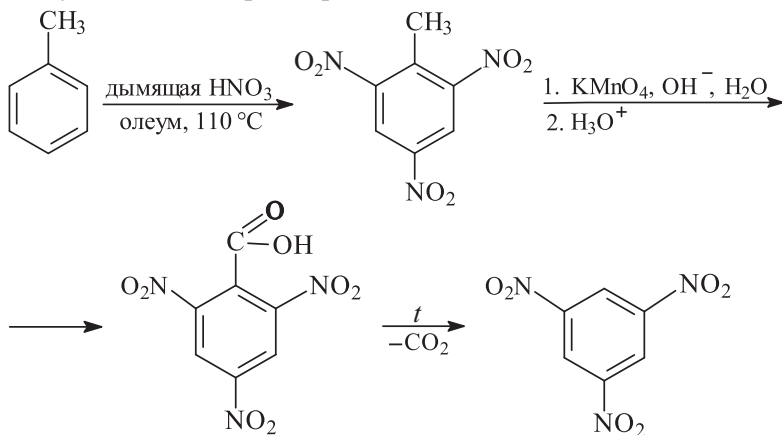


На практике обычно гидролизуют именно гидросульфат диазония, который содержит слабонуклеофильный противоион гидросульфат-ион, что исключает образование побочных

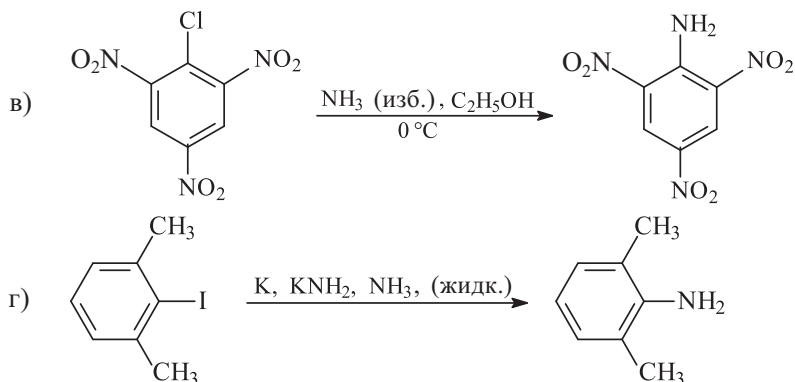
продуктов. При этом образуется некоторое количество гидросульфата α -нафтола, который также гидролизуется при нагревании до целевого α -нафтола. Если же гидролизовать, например, хлорид α -нафтилдиазония, то будет наблюдаться образование значительного количества α -хлорнафталина в качестве побочного продукта, загрязняющего целевой α -нафтол. Это связано с существенно большей нуклеофильностью хлорид-аниона по сравнению с молекулой воды и гидросульфат-анионом, а также с невозможностью гидролиза α -хлорнафталина до α -нафтола в указанных условиях.

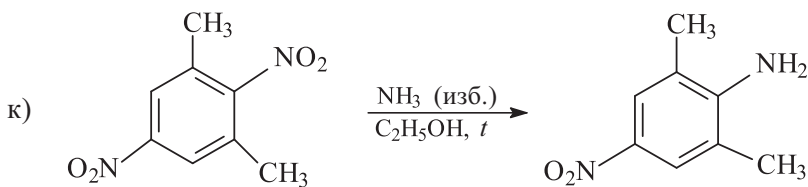
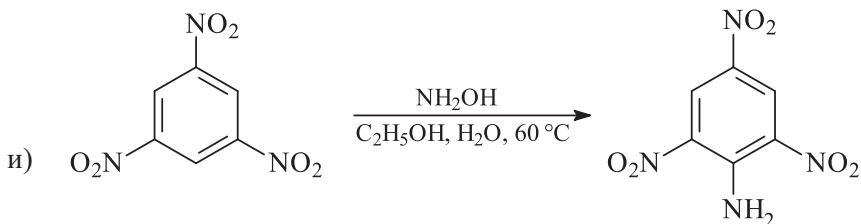
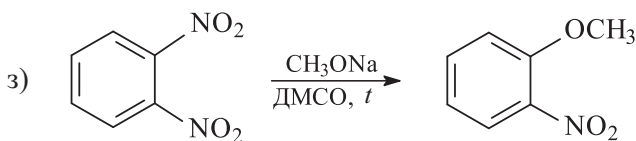
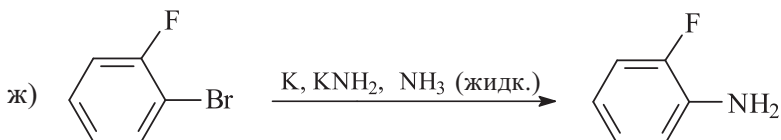
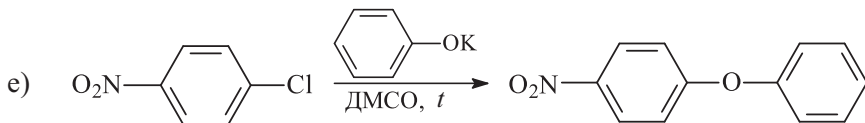
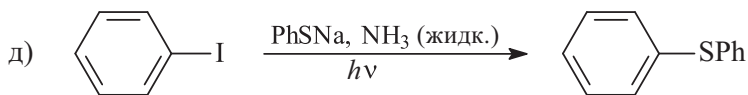


Получение 1,3,5-тринитробензола.

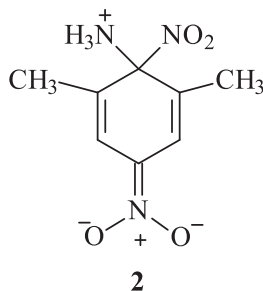
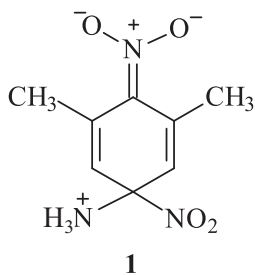


Примечание. Прямое нитрование бензола до 1,3,5-тринитробензола протекает с очень низким выходом (3–5%).



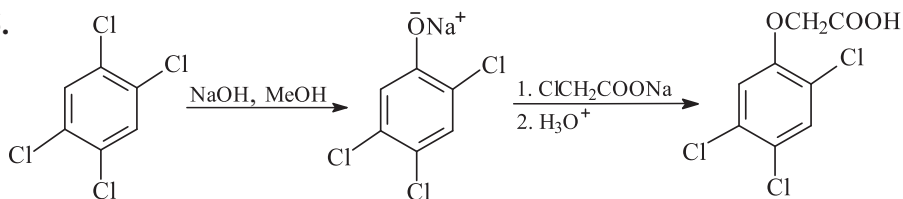


В последнем случае при атаке субстрата молекулой аммиака могут образоваться два анионных σ -комплекса **1** и **2**.



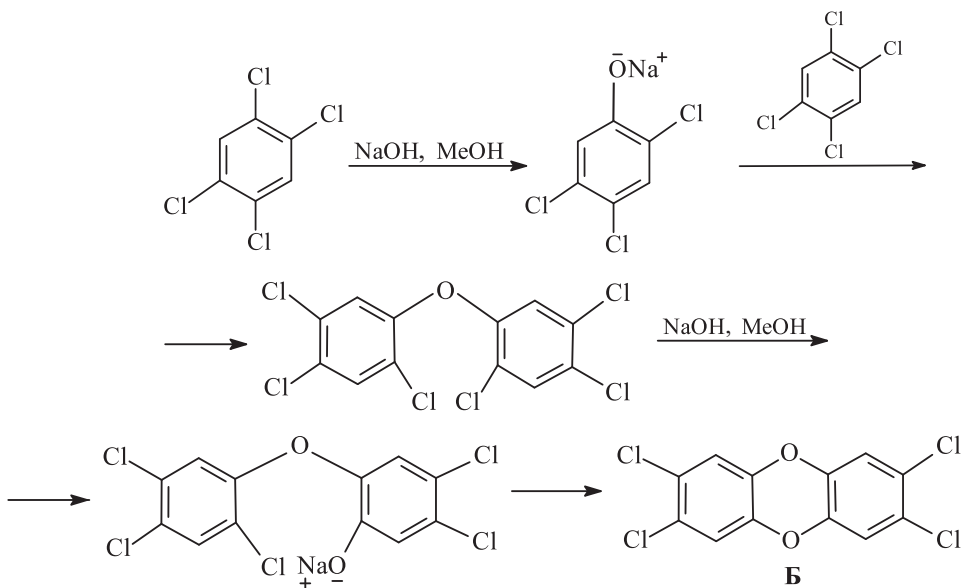
σ -Комплекс **1**, в котором две метильные группы и нитрогруппа должны располагаться в одной плоскости, менее энергетически выгоден, чем σ -комплекс **2**, в котором нет значительных пространственных затруднений. См. также решение задачи 7.70.

7.75.

**A**

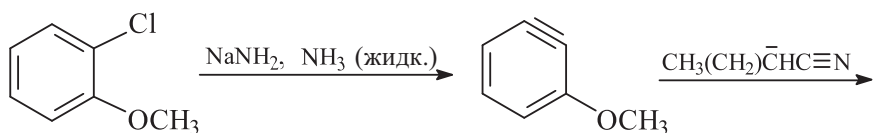
гербицид 2,4,5-T

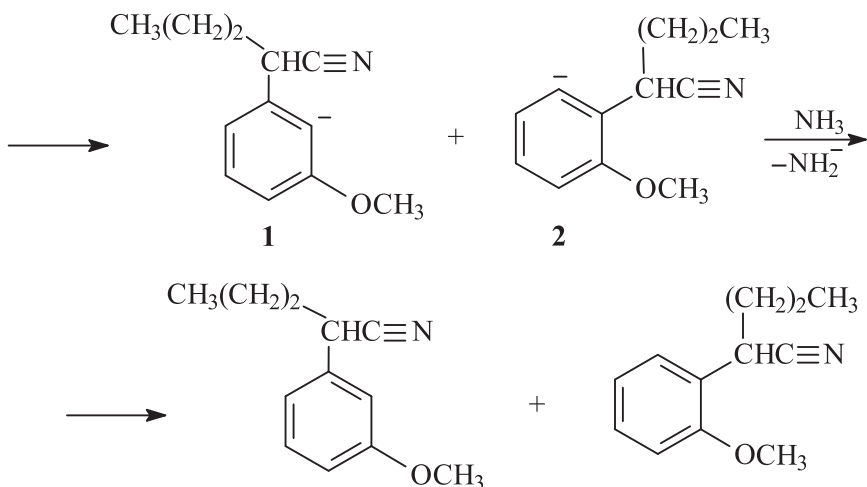
Бензодиоксин **B** образуется по следующей схеме:

**B**

Все стадии приведенной схемы – бимолекулярное ароматическое нуклеофильное замещение (S_NAr ; реализуется механизм присоединения–отщепления с промежуточным образованием анионных σ -комплексов).

7.76. а) В этом случае реализуется ариновый механизм (механизм отщепления–присоединения).

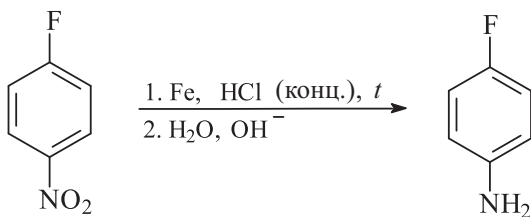
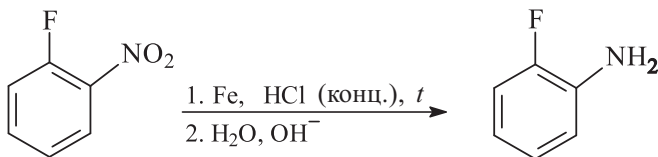
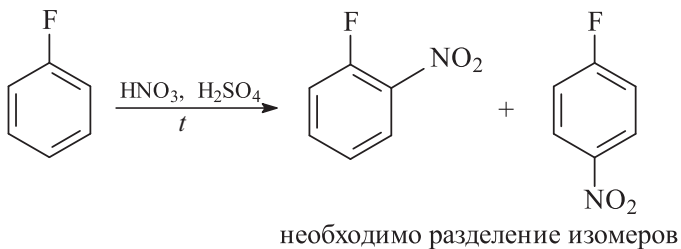




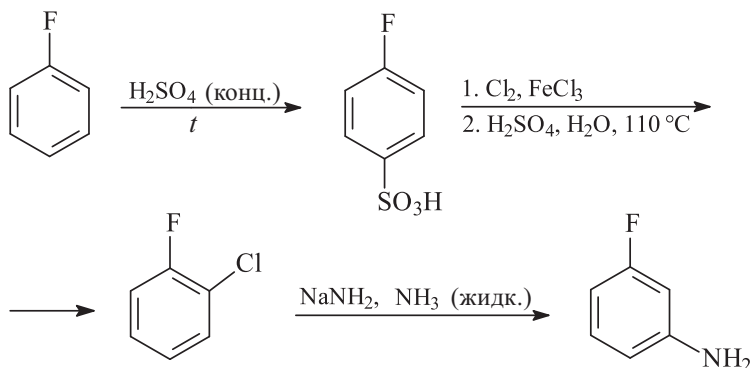
Анион **1** более стабилен вследствие $-I$ -эффекта CH_3O -группы, что приводит к преимущественному образованию соответствующего *мета*-замещенного бензола. См. также решение задачи 7.73, а.

- б) В этом случае реализуется бимолекулярный механизм ароматического нуклеофильного замещения ($S_N\text{Ar}$; механизм присоединения–отщепления). См. также решение задачи 7.68.

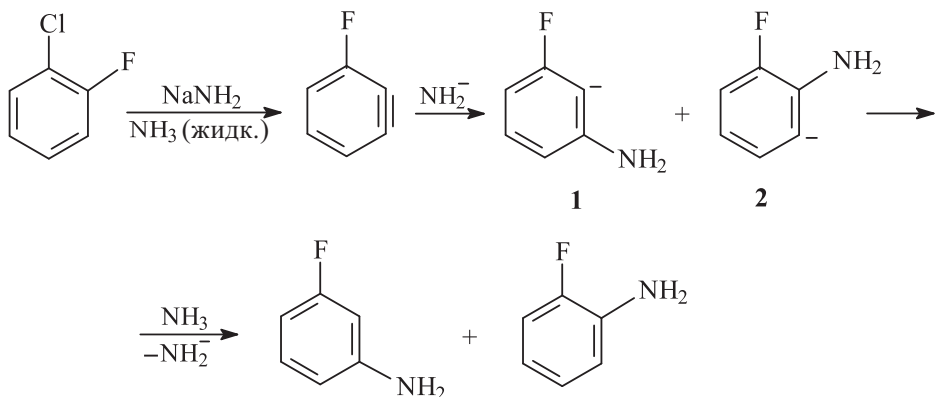
7.77. Получение *орто*- и *пара*-фторанилинов.



Получение *мета*-фторанилина.



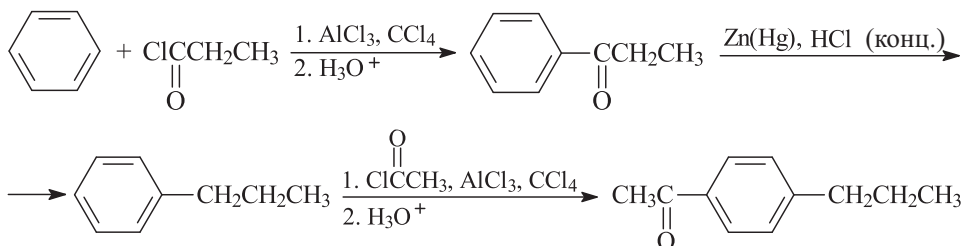
Превращение *орто*-фторхлорбензола в *мета*-фторанилин при действии $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3$ (жидк.) протекает по ариновому механизму.



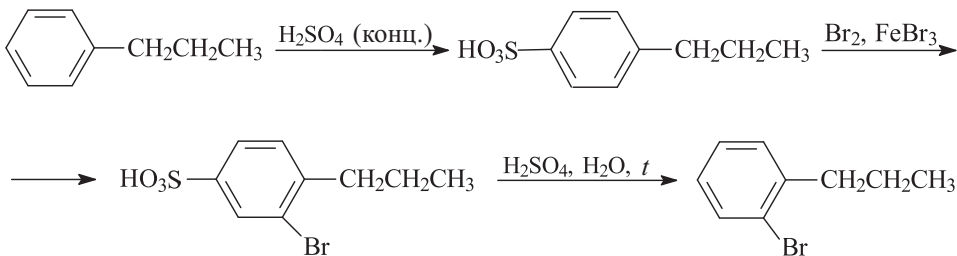
Анион **1** стабильнее аниона **2** за счет $-I$ -эффекта атома фтора, поэтому *мета*-фторанилин образуется в качестве основного продукта (~99%).

7.78. Необходимо получить енолят 4-(*n*-пропил)ацетофенона и ввести его последовательно в реакцию с *орто*-бром- и *пара*-бром(*n*-пропил)-бензолом в условиях $S_{\text{RN}}1$ -ароматического нуклеофильного замещения.

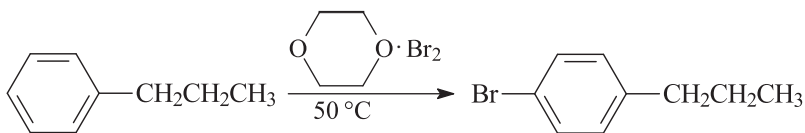
Получение 4-(*n*-пропил)ацетофенона.



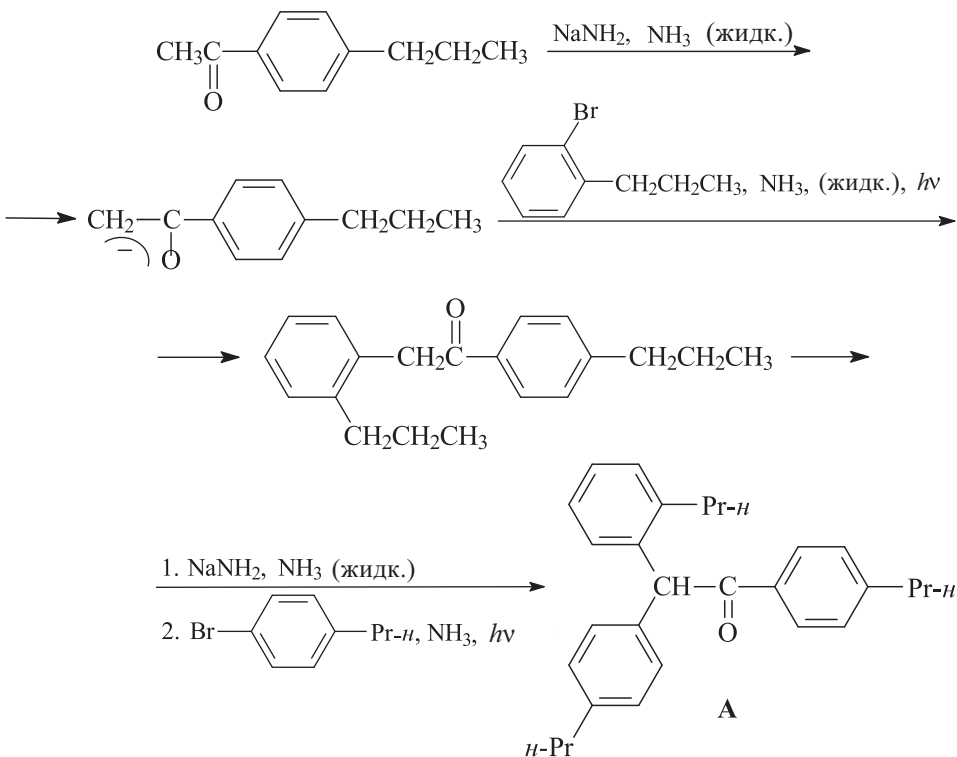
Получение *орто*-бром(*n*-пропил)бензола.



Получение *пара*-бром(*n*-пропил)бензола.

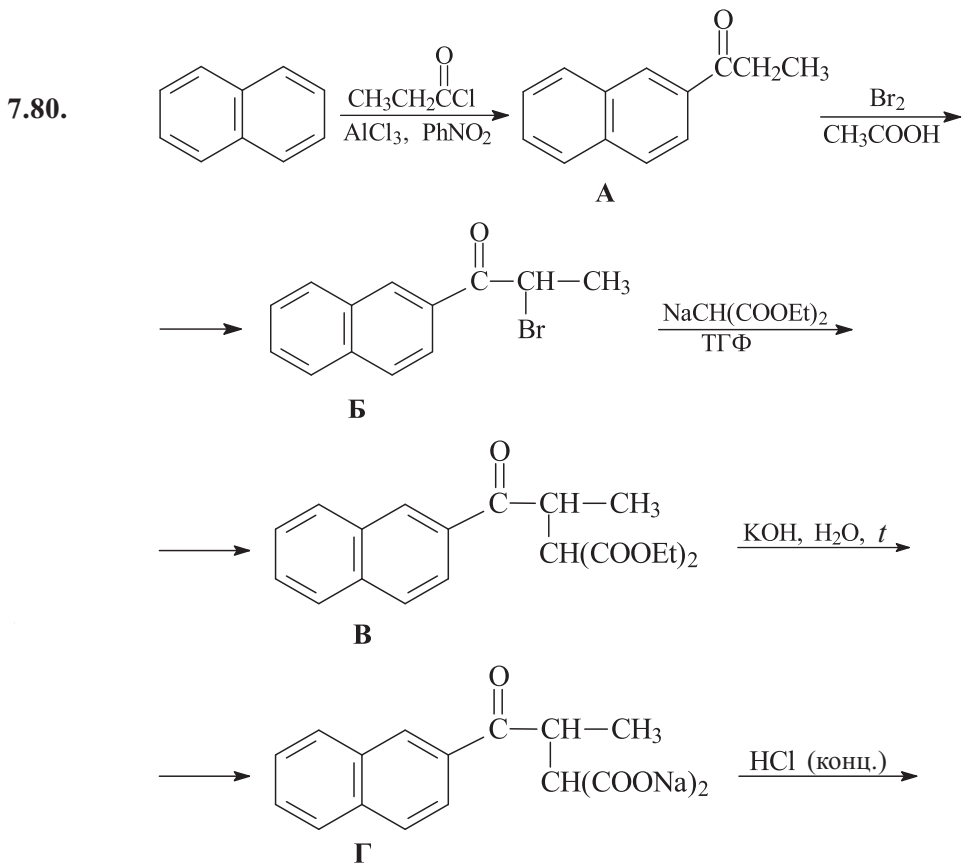
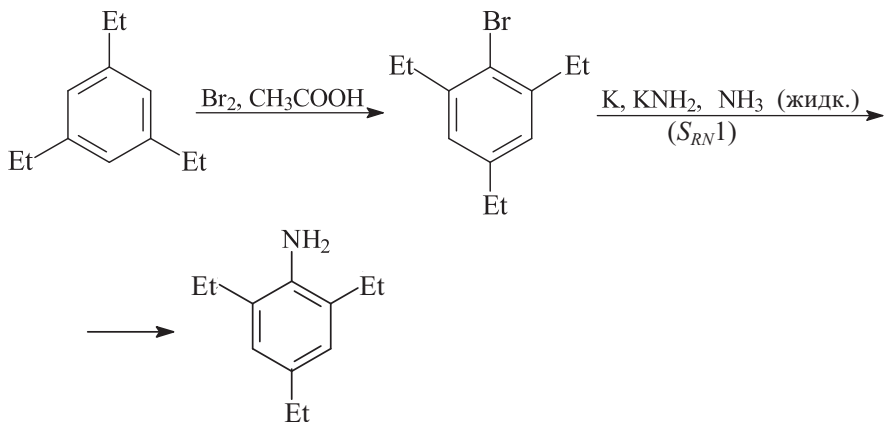


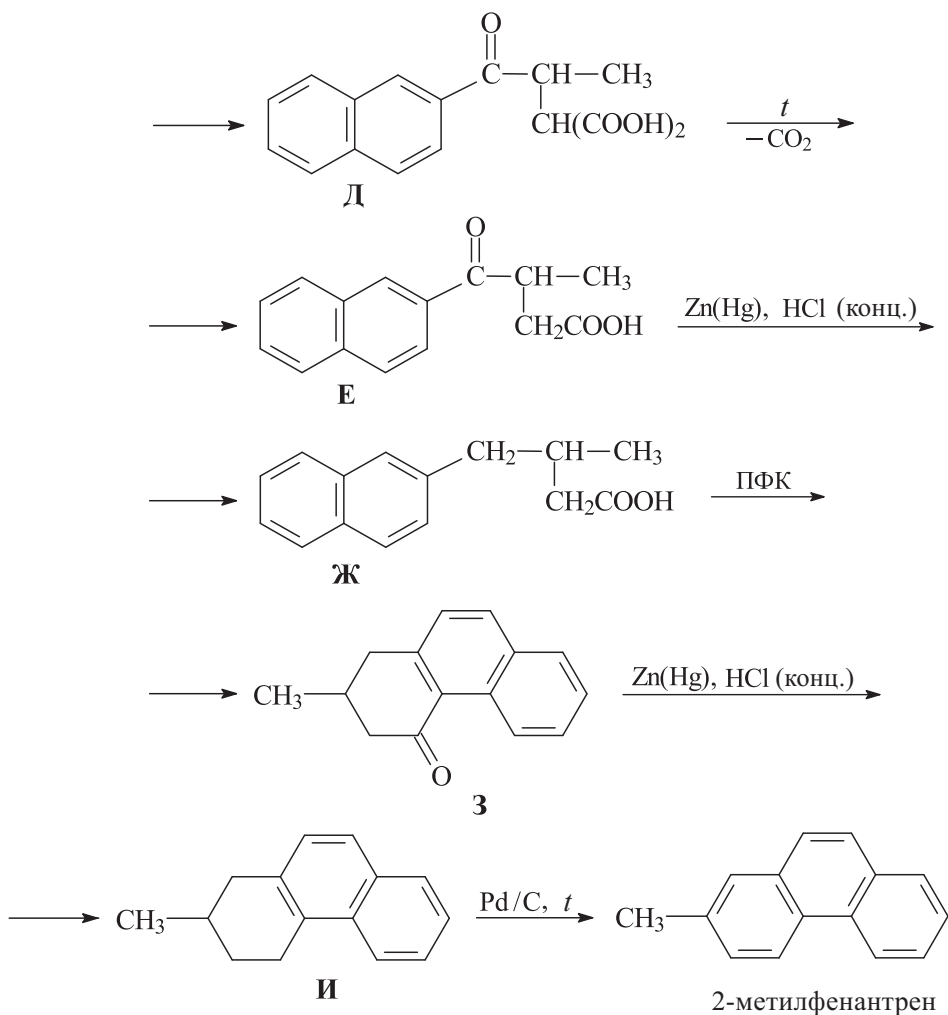
Получение конечного продукта А.



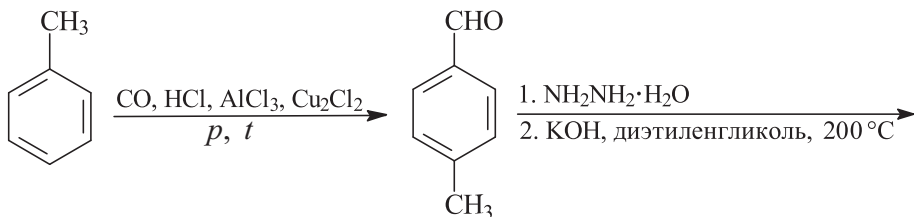
В данном случае ($S_{RN}1$ -механизм) роль одноэлектронного восстановителя играет енолят-ион.

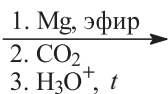
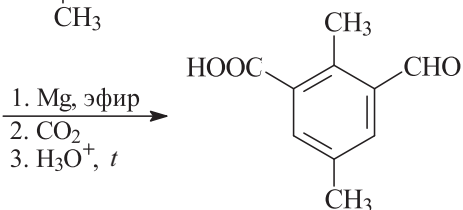
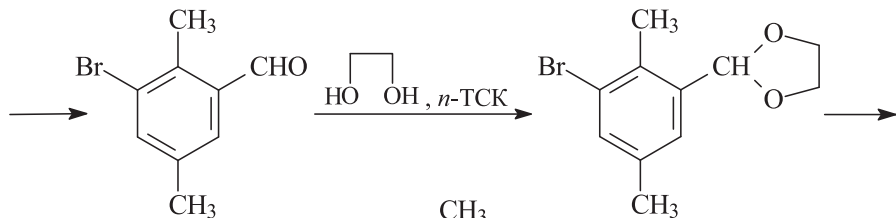
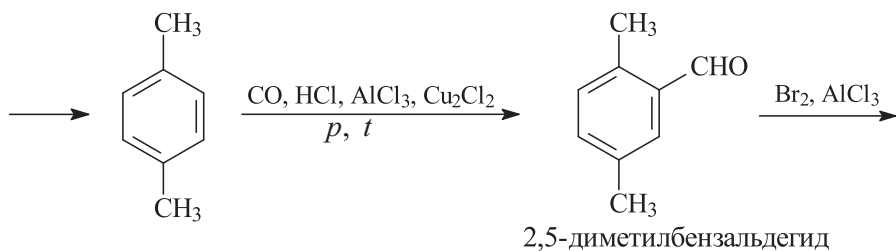
- 7.79. Сначала необходимо получить 1,3,5-триэтилбензол (см. решение задачи 7.49), а затем превратить его в 1-бром-2,4,6-триэтилбензол действием брома в уксусной кислоте. Замену атома брома на NH_2 -группу можно легко осуществить в системе $\text{K}/\text{KNH}_2/\text{NH}_3$ (жидк.).



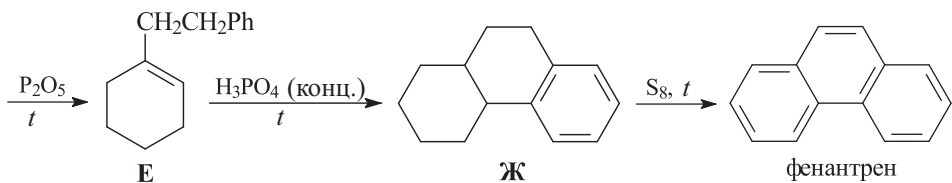
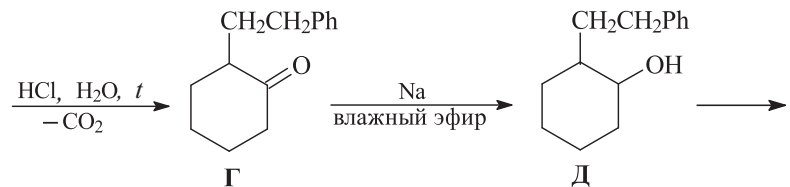
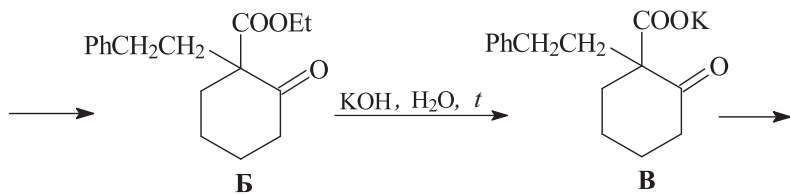
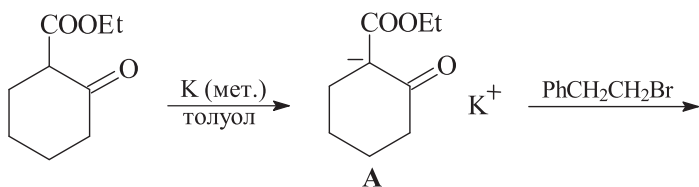


7.81. Известно, что прямым формилированием СНО-группу можно ввести в бензол, а также в активированные ароматические субстраты. Производные бензола, содержащие сильные электроноакцепторные группировки, не формилируются. Поэтому на начальных стадиях синтеза целесообразно получить 2,5-диметилбензальдегид.

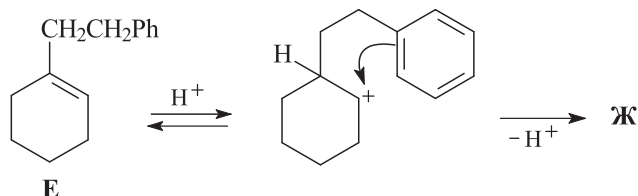




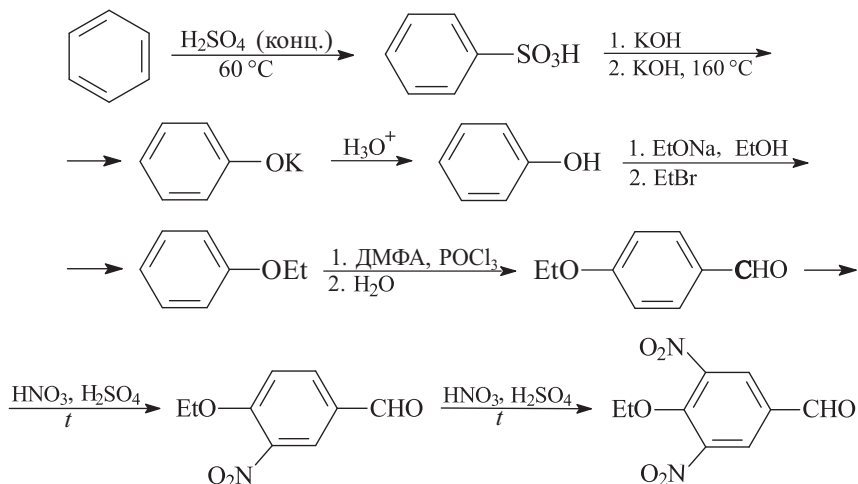
7.82.



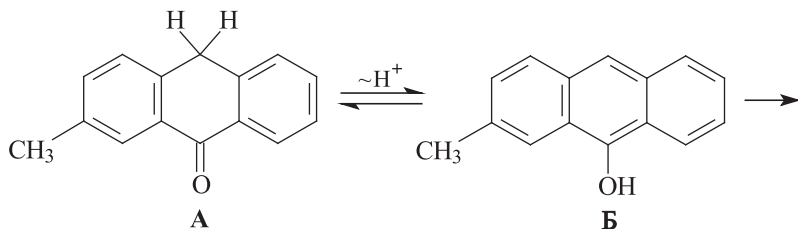
Превращение **Е** → **Ж** представляет собой внутримолекулярное алкилирование бензольного кольца.

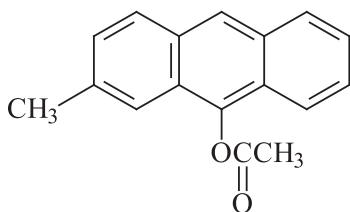
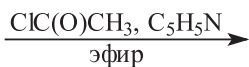


- 7.83. 3,5-Динитро-4-этоксibenзальдегид может быть получен в одну стадию нитрованием 4-этоксibenзальдегида. В этом соединении этоксигруппа (ориентант I рода) и формильная группа (ориентант II рода) находятся в *para*-положении друг к другу. Это пример согласованной ориентации, что создает условия для селективного вхождения нитрогруппы в положение 3 (*ortho*-положение относительно этоксигруппы). Далее все три заместителя (нитро-, этокси- и формильная группы) действуют согласованно и направляют вторую нитрогруппу в положение 5 бензольного кольца.



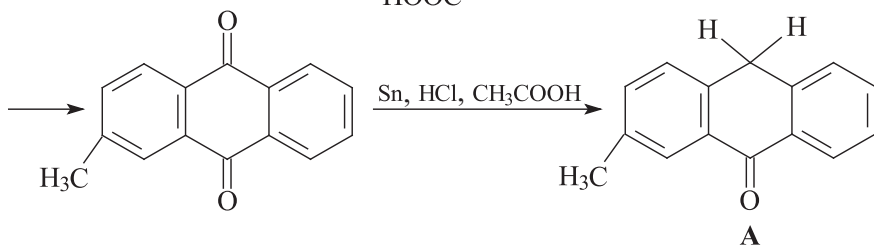
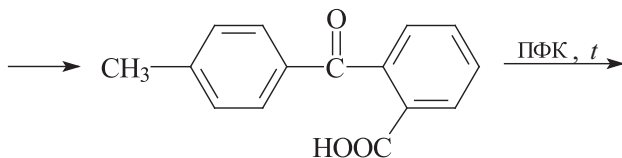
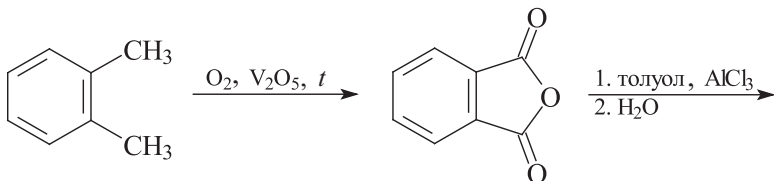
- 7.84. Соединение **А** – 2-метилантрон [2-метил-9(10Н)-антраценон]. Для соединений такого рода характерно кето-енольное таутомерное равновесие **А** \rightleftharpoons **Б**. Соединение **Б** – 2-метил-9-антрол.



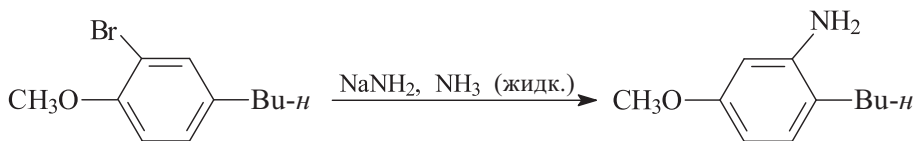


9-ацетокси-2-метилантрацен

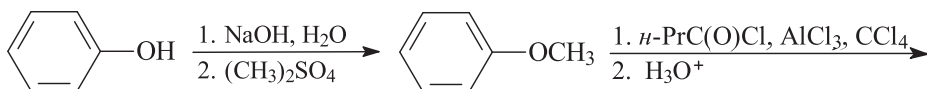
Получение соединения А.

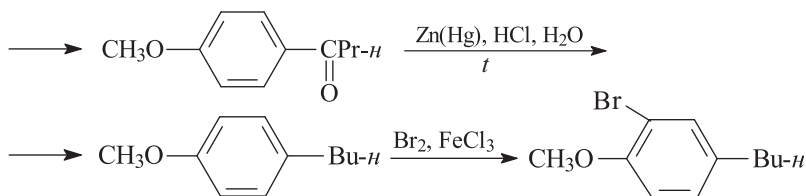


7.85. Конечный 2-*n*-бутил-5-метоксианилин можно получить в одну стадию из 4-*n*-бутил-2-броманизола действием амида натрия в жидком аммиаке (ариновый механизм нуклеофильного ароматического замещения). См. решение задачи 7.73, а.

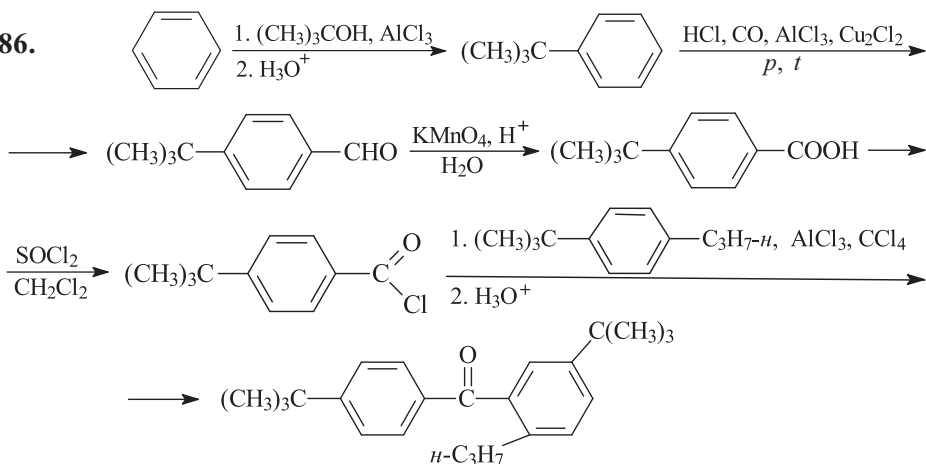
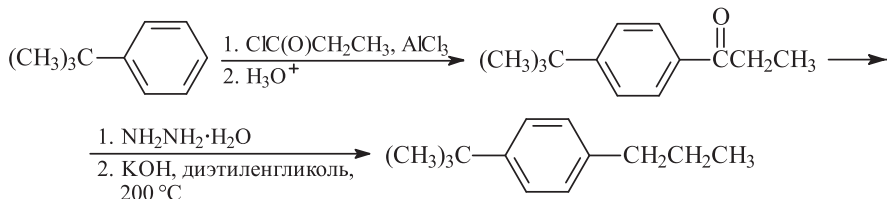


В свою очередь 4-*n*-бутил-2-броманизол можно получить по следующей схеме:



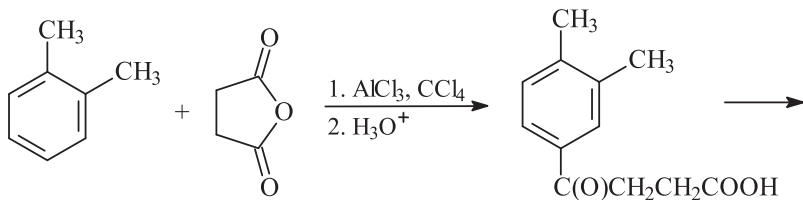


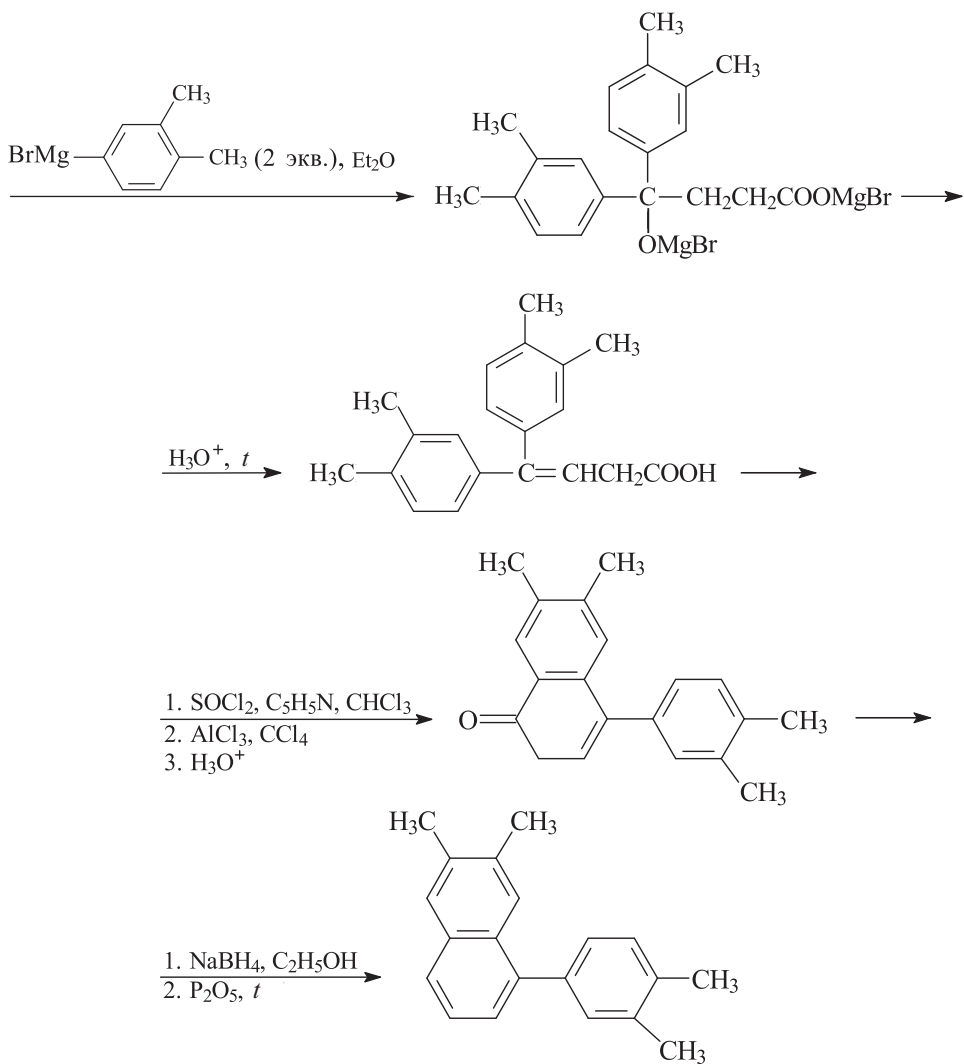
7.86.

Получение *para*-(*трет*-бутил)-*n*-пропилбензола.

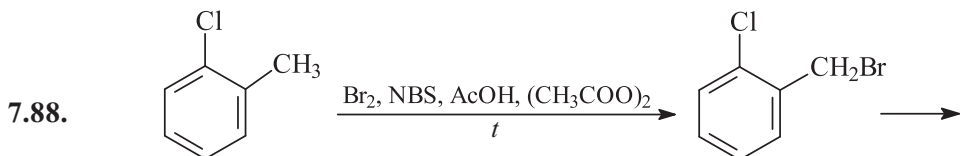
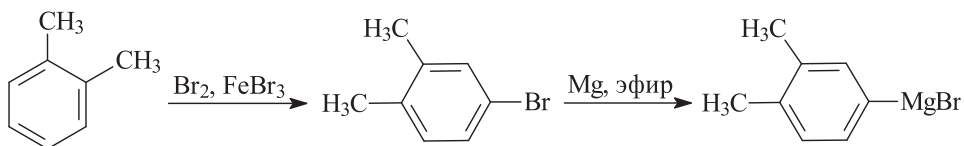
Молекула *para*-(*трет*-бутил)-*n*-пропилбензола содержит два алкильных заместителя (ориентанты I рода) в *para*-положении друг к другу, однако *трет*-бутильная группа пространственно экранирует соседние *орто*-положения. Место вступления электрофила определяет меньшая по объему *n*-пропильная группа.

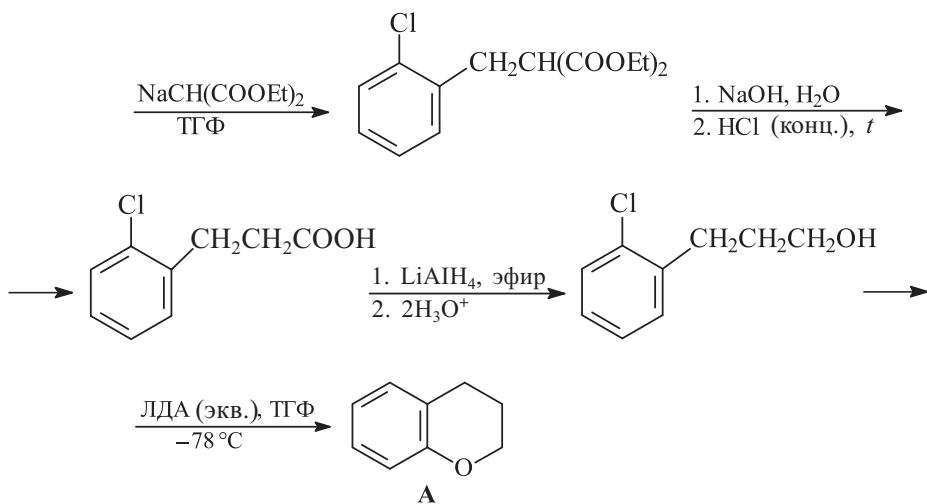
7.87. Один из распространенных методов создания нафталинового ядра основан на ацилировании соответствующих производных бензола янтарным ангидридом с последующей циклизацией продуктов ацилирования.



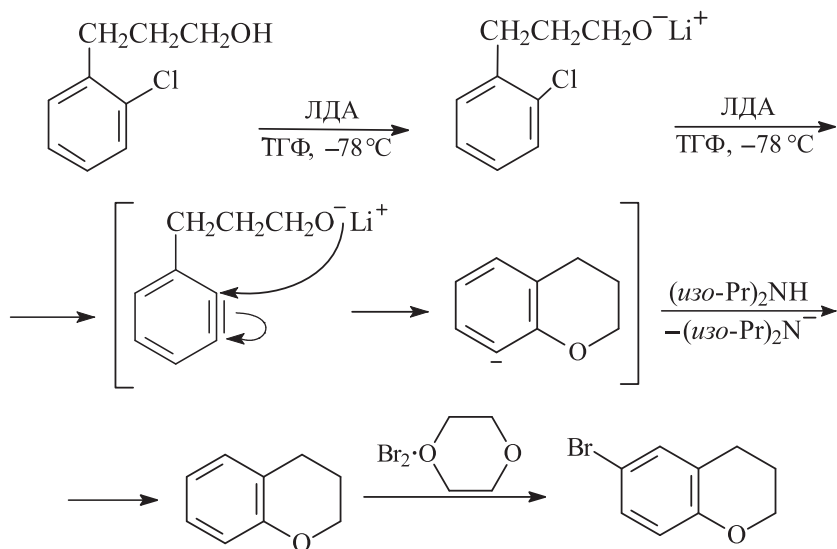


Получение 3,4-диметилфенилмагниийбромида.

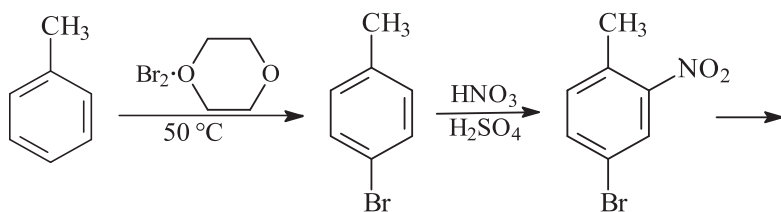


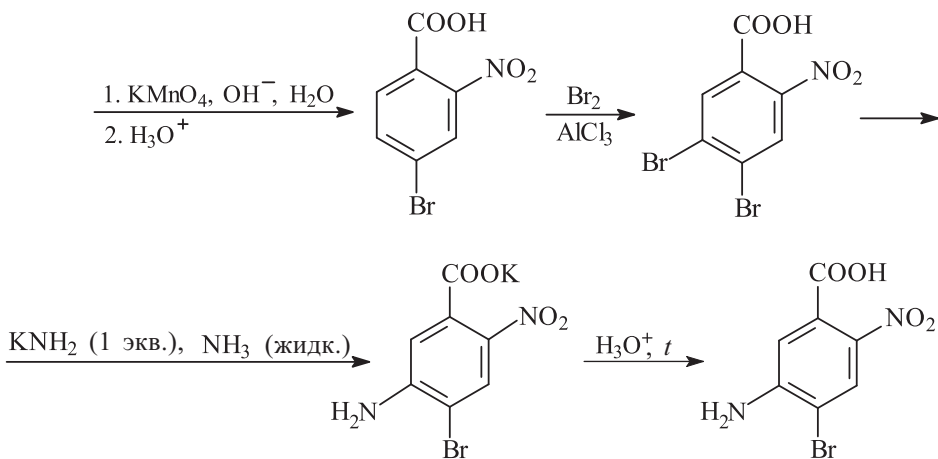


Образование простого эфира **A** происходит по ариновому механизму ароматического нуклеофильного замещения.

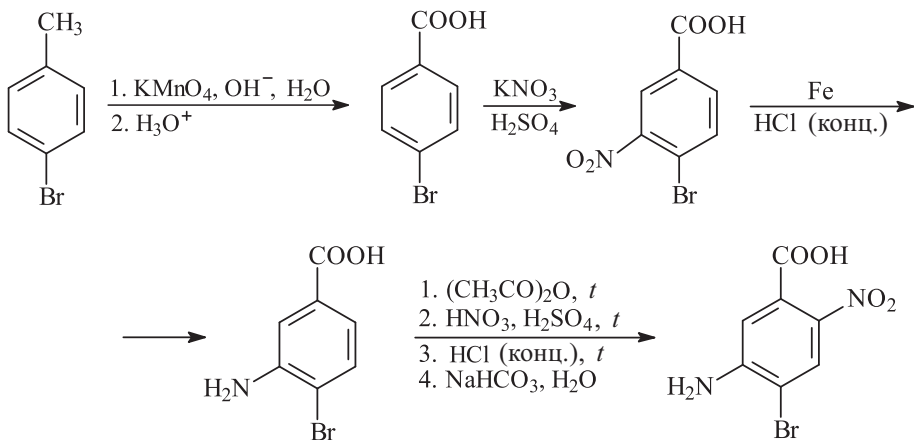


7.89. Способ 1

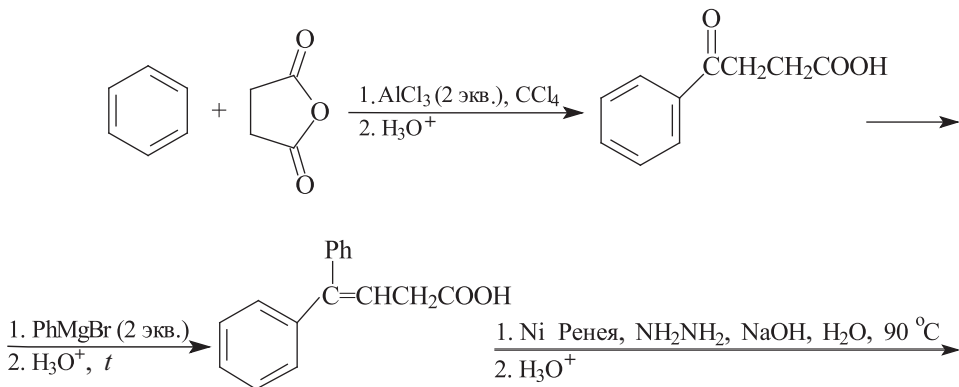


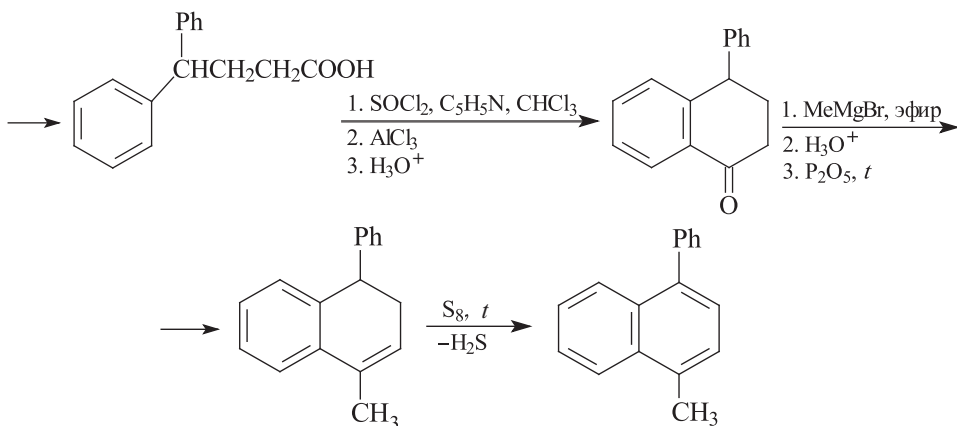


Способ 2



7.90. См. решение задачи 7.87.

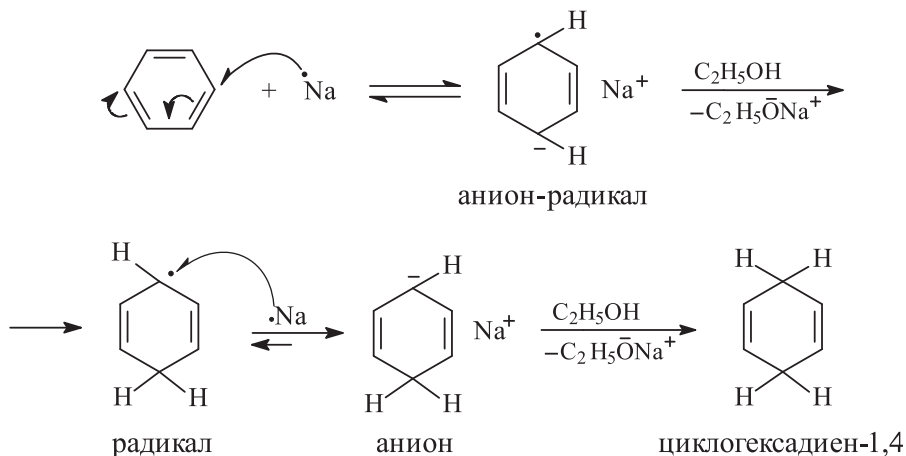




Ароматизацию (дегидрирование) соединения-предшественника в данном случае можно также осуществить нагреванием в присутствии платинового катализатора или на последней стадии (стадии ароматизации с созданием нафталинового ядра) можно использовать в качестве окислителей селен и хлоранил (2,3,5,6-тетрахлорбензохинон).

7.91. Задания а–в – различные варианты реакции Бёрча (восстановление по Бёрчу).

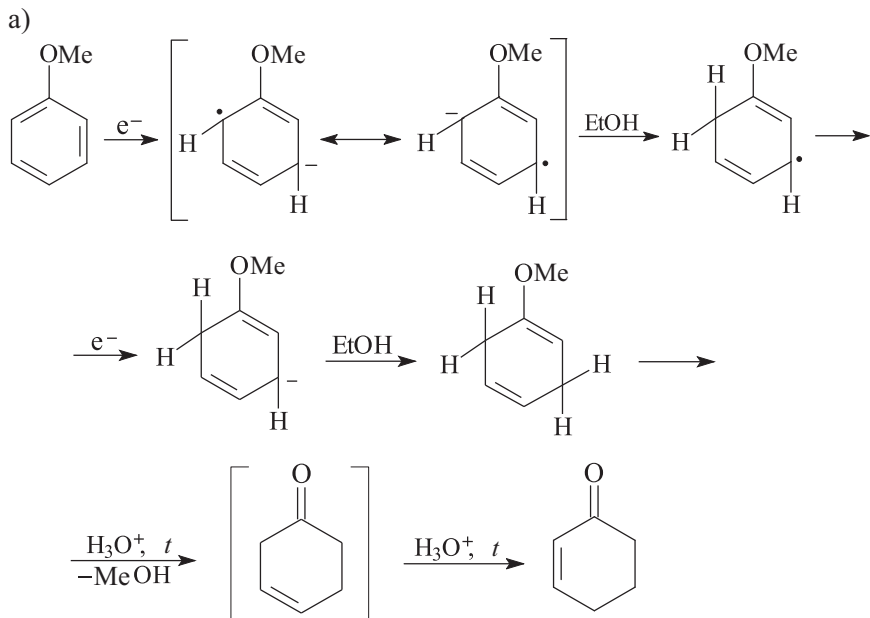
Механизм восстановления бензола по Бёрчу:



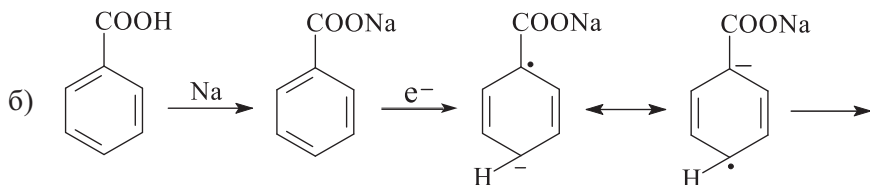
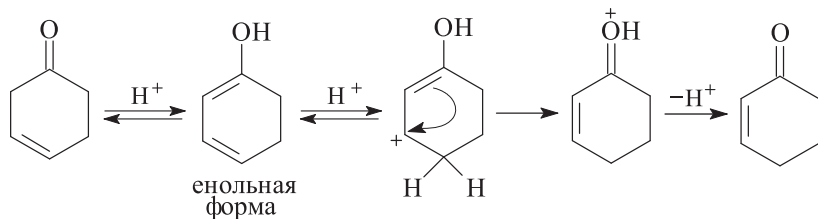
Скорость и направление восстановления монозамещенных бензолов зависят от электронных свойств заместителей. Электроноакцепторные заместители увеличивают скорость восстановления бензольного кольца по сравнению с незамещенным бензолом, причем протонирование происходит в 1,4-положения бензольного кольца. Электронодонорные заместители уменьшают скорость

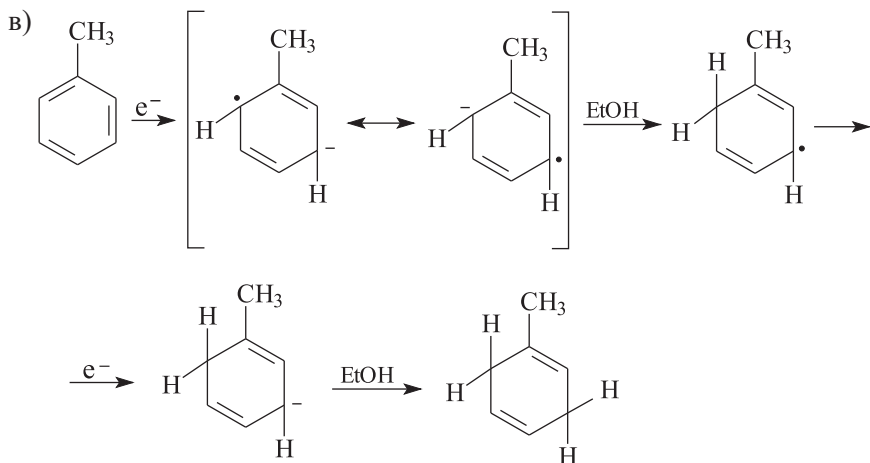
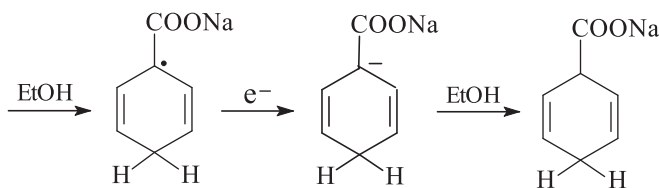
восстановления и способствуют протонированию в положения 2 и 5. Такое влияние электронных свойств заместителей хорошо согласуется со стабильностью промежуточно образующихся карбанионов и радикалов (анион-радикалов).

Электроноакцепторные заместители стабилизируют избыточную электронную плотность (радикальный или анионный центр) в *инсо*- или *пара*-положении, а электронодонорные заместители – в *орто*- или *мета*-положении бензольного кольца.

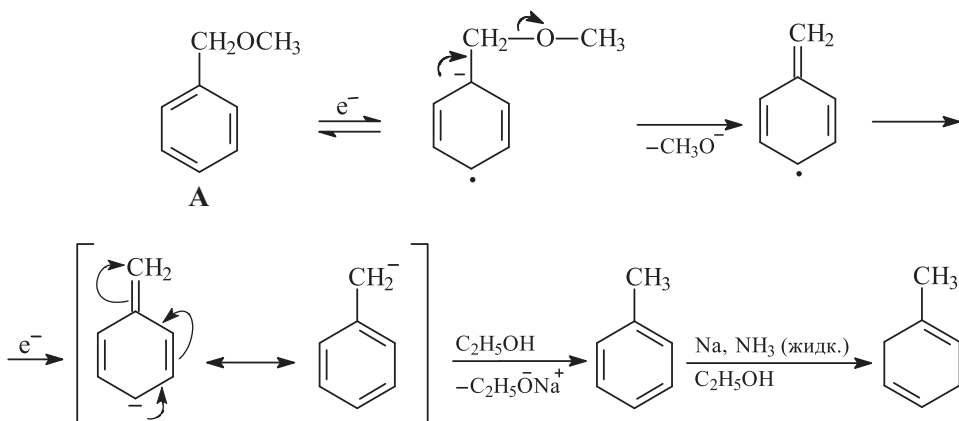


Механизм изомеризации циклогексен-3-она-1 в циклогексен-2-он-1 в кислой среде:

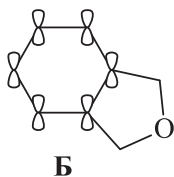




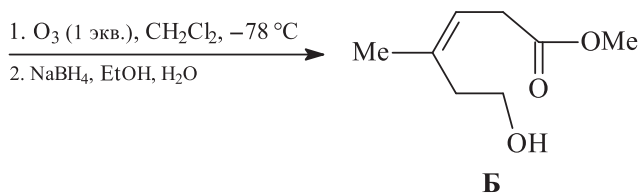
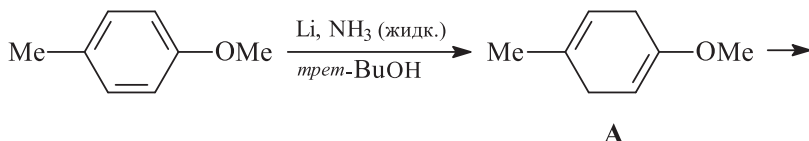
7.92. В случае эфира А:



В случае эфира **Б** связи С–О перпендикулярны p -орбиталям, образующим π -систему ароматического кольца, так как нет свободного вращения вокруг связей С–С и С–О. По этой причине орбитали связей С–О не могут перекрываться с p -орбиталями π -системы, что делает невозможным расщепление связей С–О. Фактически эфир **Б** в условиях восстановления по Бёрчу ведет себя подобно *орто*-ксилолу.



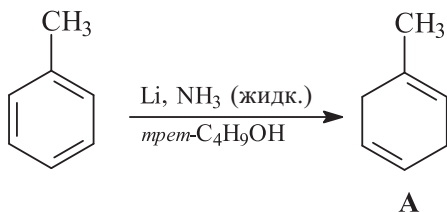
7.93.



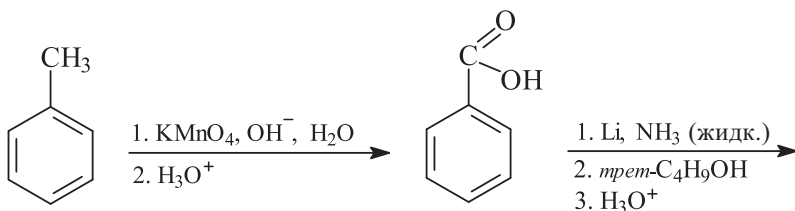
Селективность восстановления по Бёрчу замещенных бензолов рассмотрена в решении задачи 7.91. При наличии нескольких двойных связей в субстрате озонированию в первую очередь подвергаются связи с сильными электронодонорными заместителями. В данном случае таким заместителем является метоксигруппа (+M > -I).

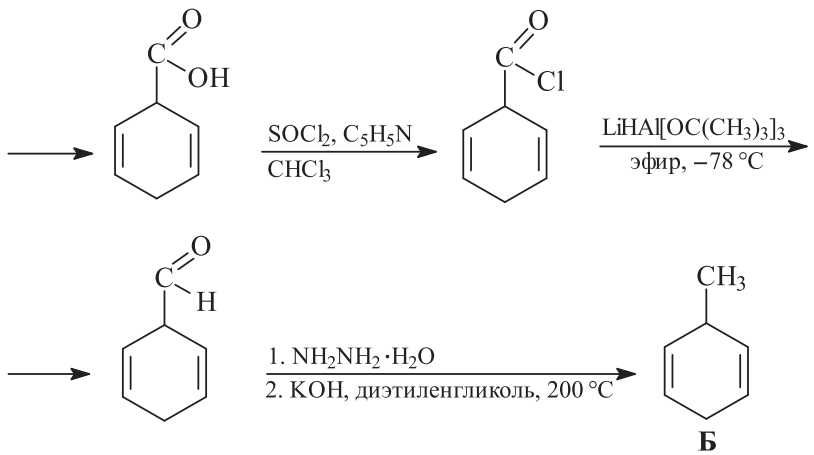
7.94. Для получения 1,4-диенов из ароматических бензоидных систем используют реакцию Бёрча.

Получение диена **А**.



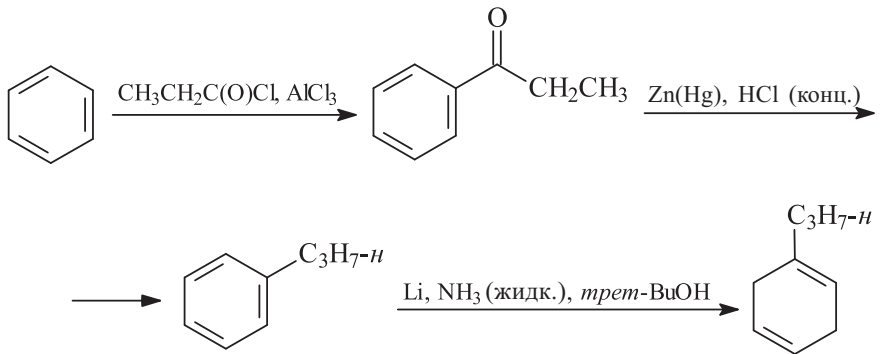
Получение диена **Б**.



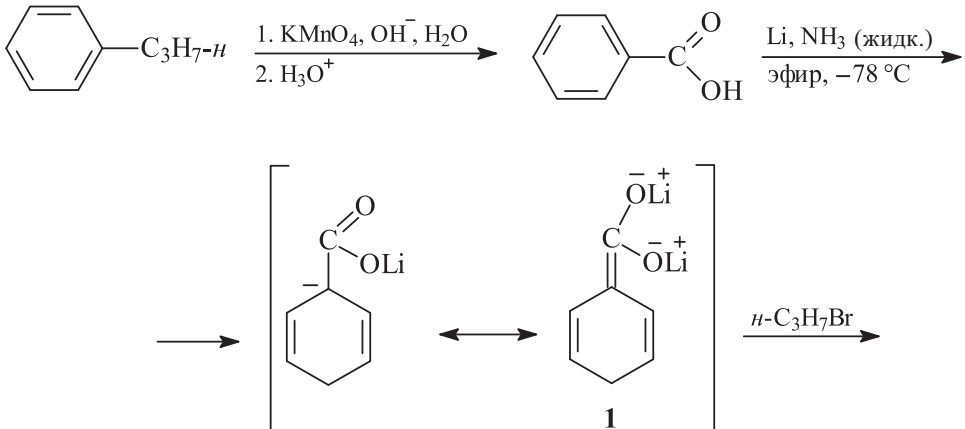


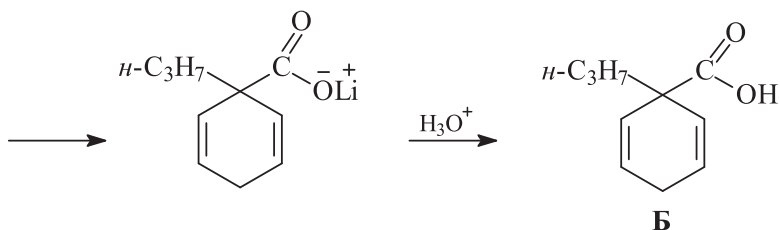
Селективность восстановления по Бёрчу см. решение задач 7.91–7.93.

7.95. Получение соединения А.

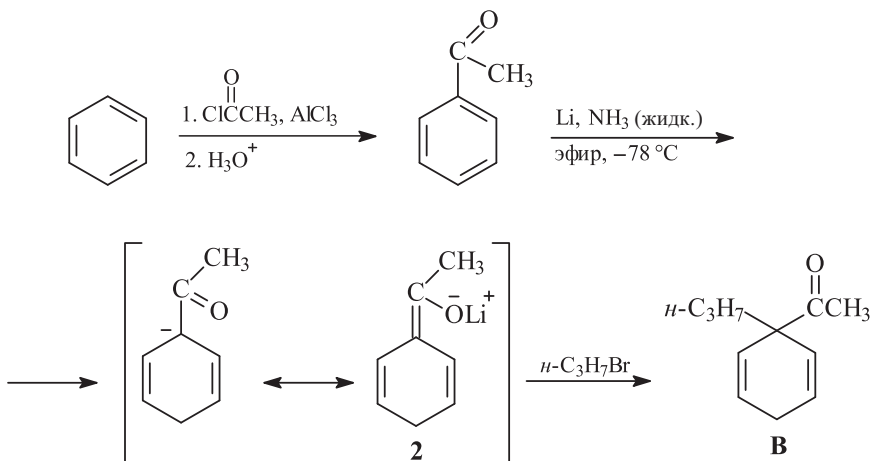


Получение соединения Б.

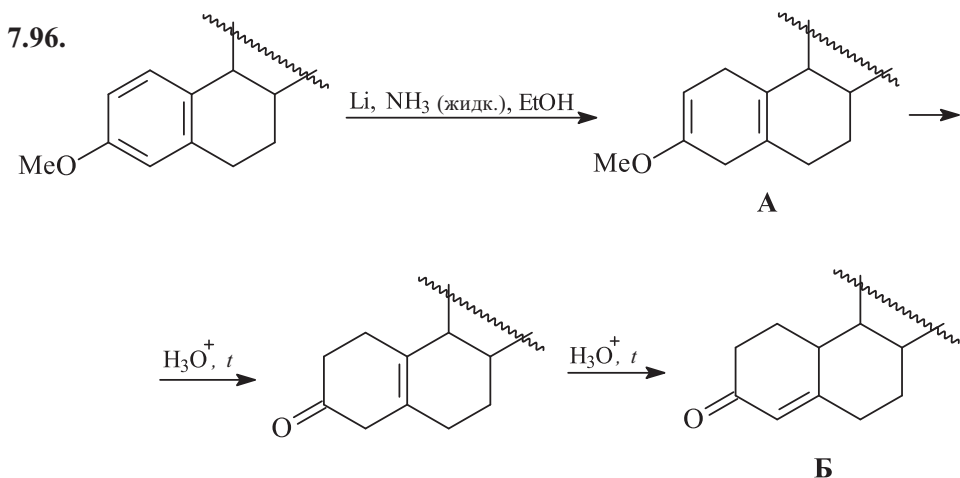




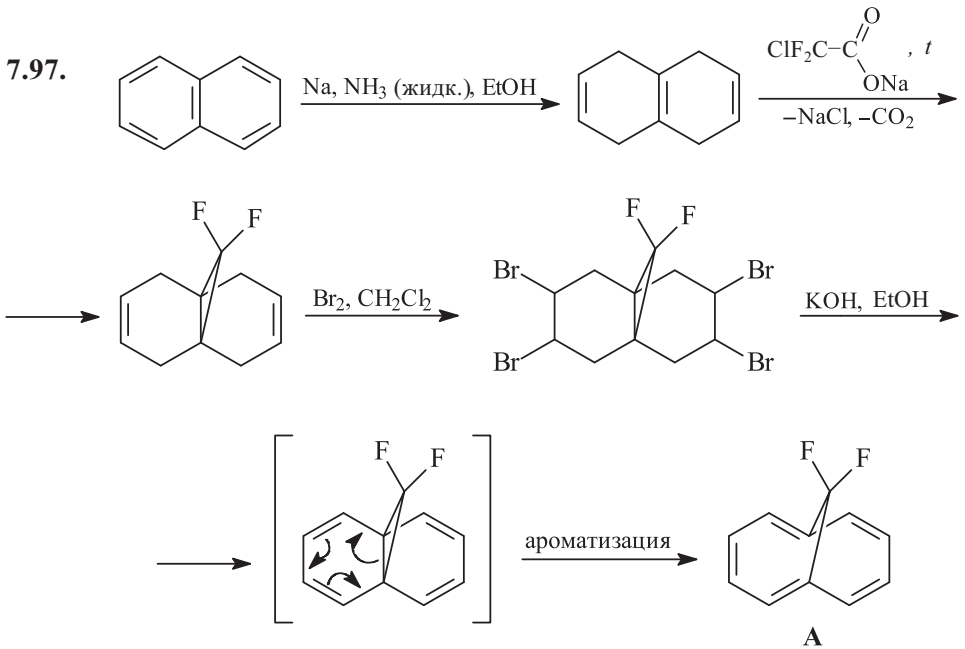
Получение соединения **В**.



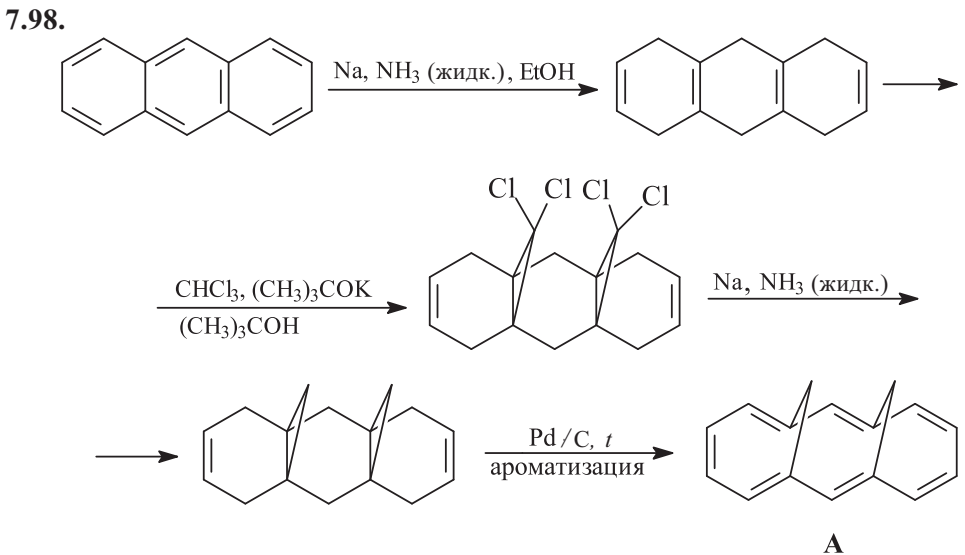
В случае бензойной кислоты и ацетофенона промежуточные енолаты **1** и **2** можно алкилировать, добавив в реакционную смесь избыток алкилгалогенида.



Селективность восстановления по Бёрчу замещенных бензолов обсуждается в решении задачи 7.91.

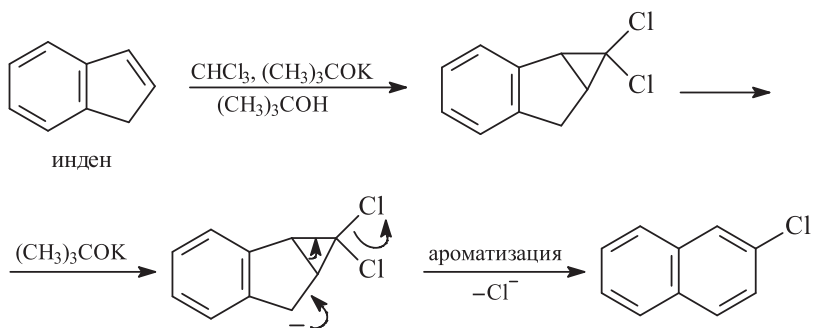


На второй стадии синтеза дифторкарбен атакует наиболее замещенную (наиболее нуклеофильную) двойную связь. Конечное соединение **A** – ароматическая система (10π-электронов в сопряжении).

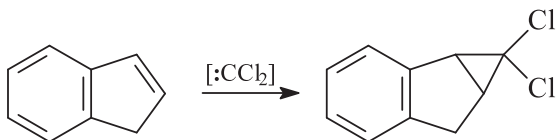


Соединение **A** – ароматическая система (14π-электронов в сопряжении).

7.99.

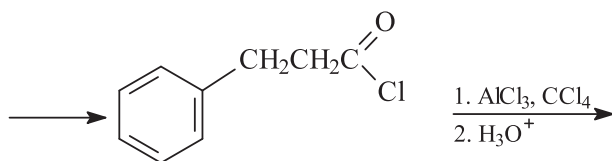
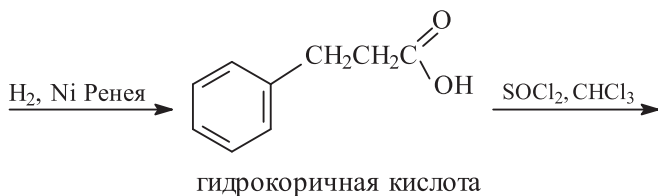
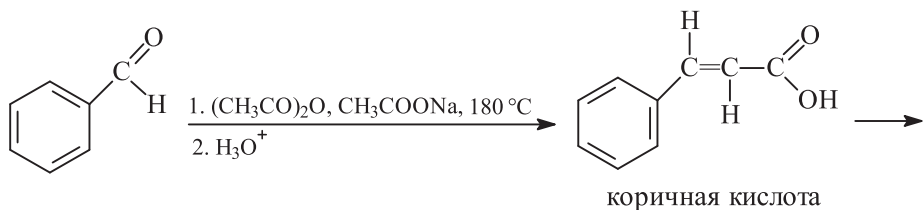


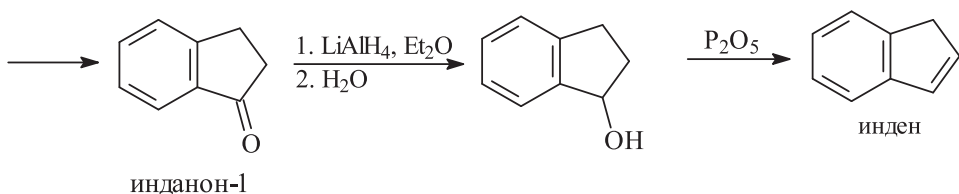
Первая стадия – присоединение дихлоркарбена к двойной связи пятичленного цикла, не вовлеченной в ароматический секстет электронов.



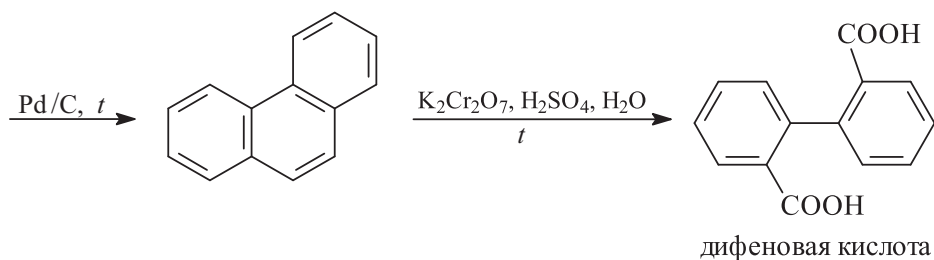
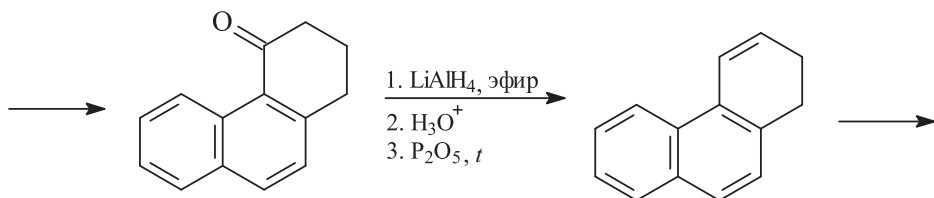
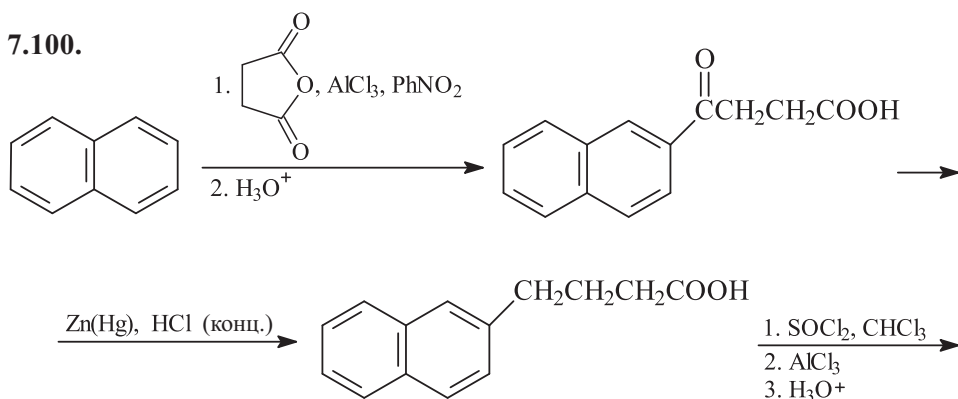
Последняя стадия – расширение пятичленного цикла с образованием ароматической системы нафталина (10π-электронов в сопряжении).

Синтез индена.

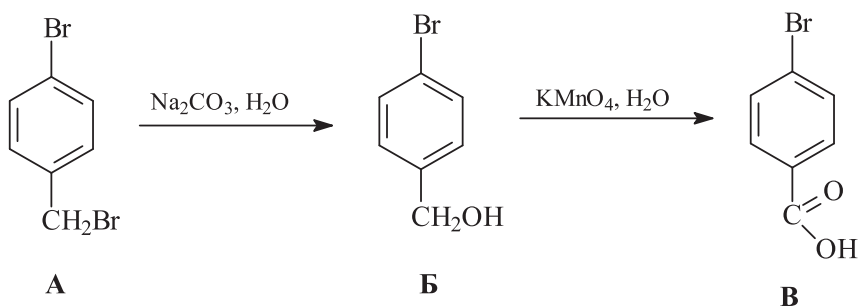




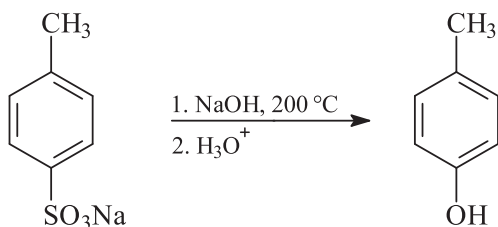
7.100.



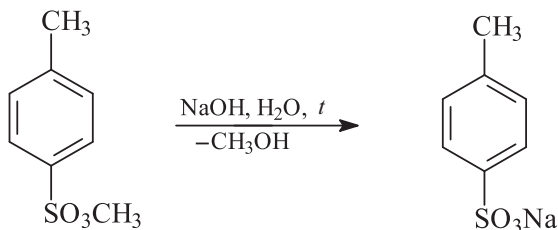
7.101. Соединение **В** с брутто-формой $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrO}_2$ с учетом указанных в условии данных по спектрам ЯМР ^1H является *para*-бромбензойной кислотой. Исходное соединение **А** содержит два атома брома, один из которых легко гидролизуется в слабощелочной среде. Соединение **А** – *para*-бромбензилбромид.



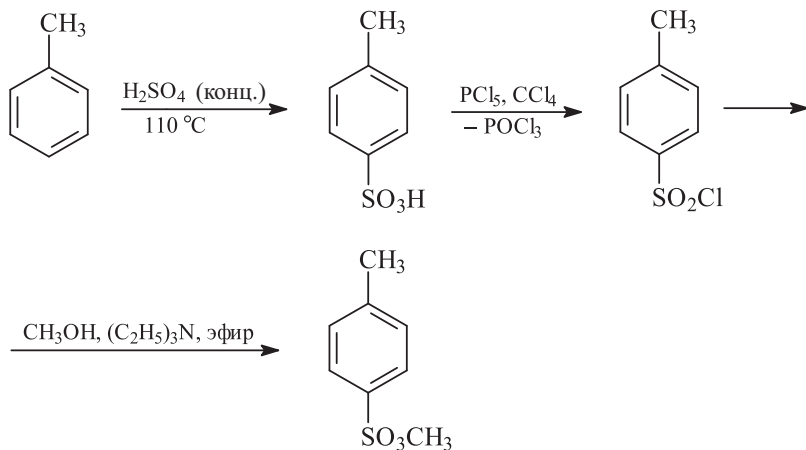
7.102. К *para*-крезолу приводит сплавление натриевой соли *para*-толуолсульфокислоты с гидроксидом натрия.



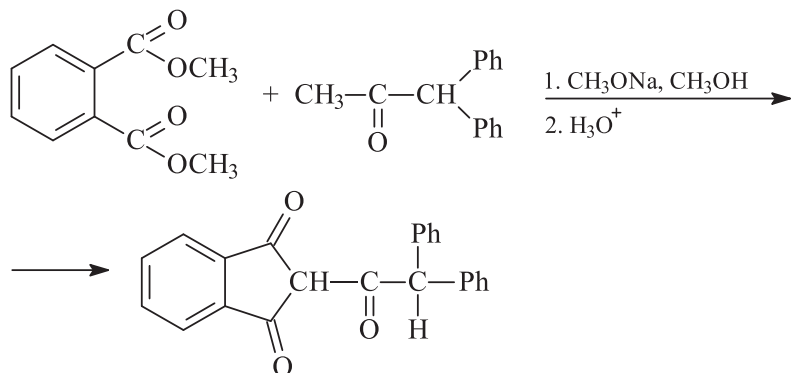
Исходное соединение с брутто-формулой $C_8H_{10}O_3S$ – метиловый эфир *para*-толуолсульфокислоты.



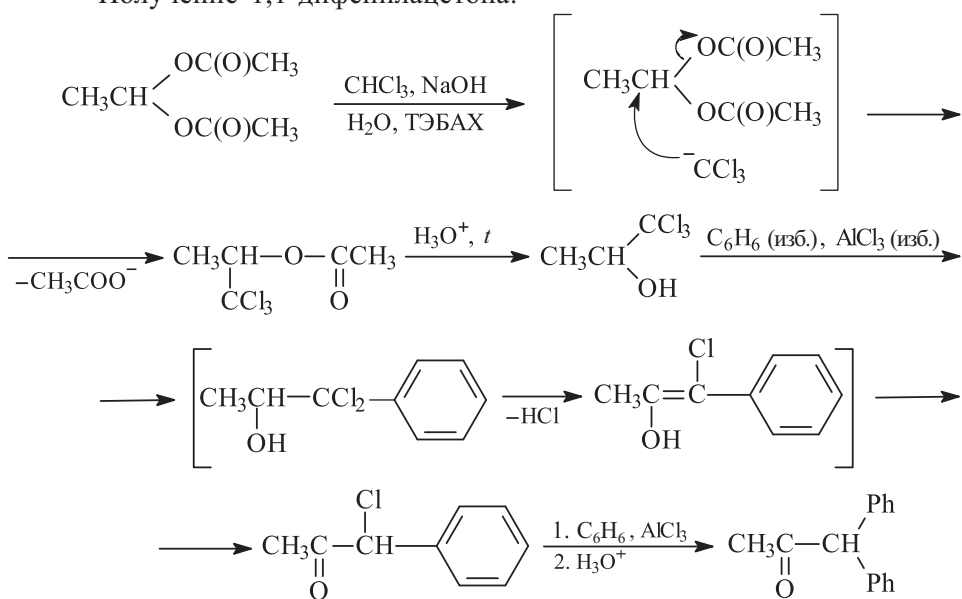
Получение метилового эфира *para*-толуолсульфокислоты.



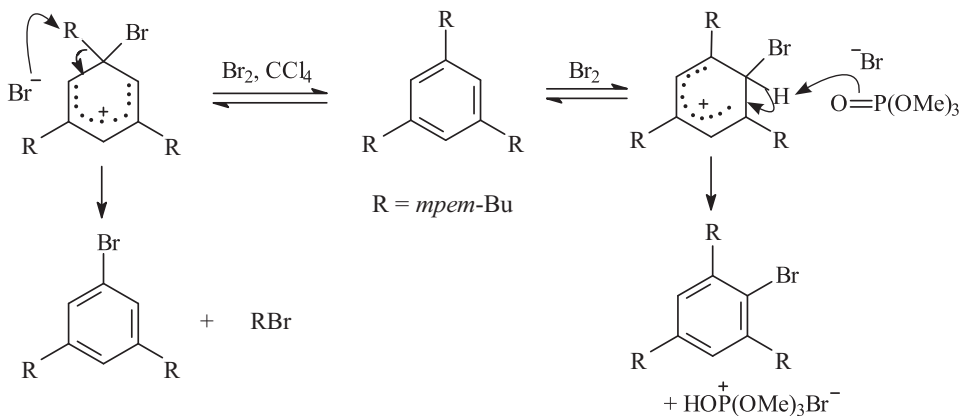
7.103. Конечная стадия синтеза дифенацина.

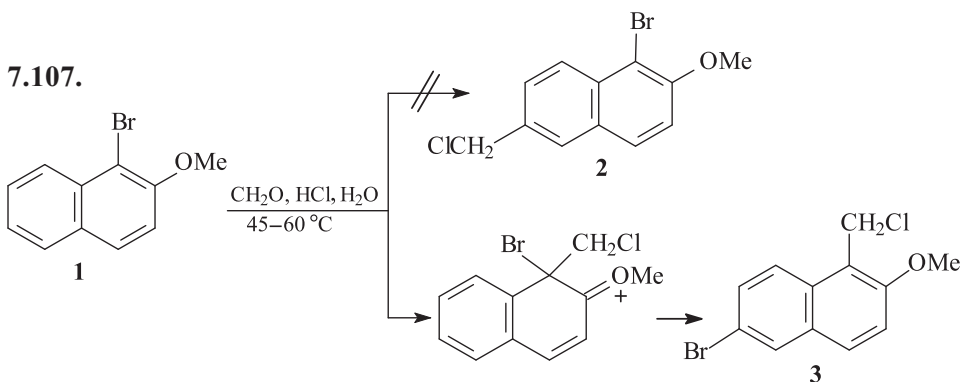
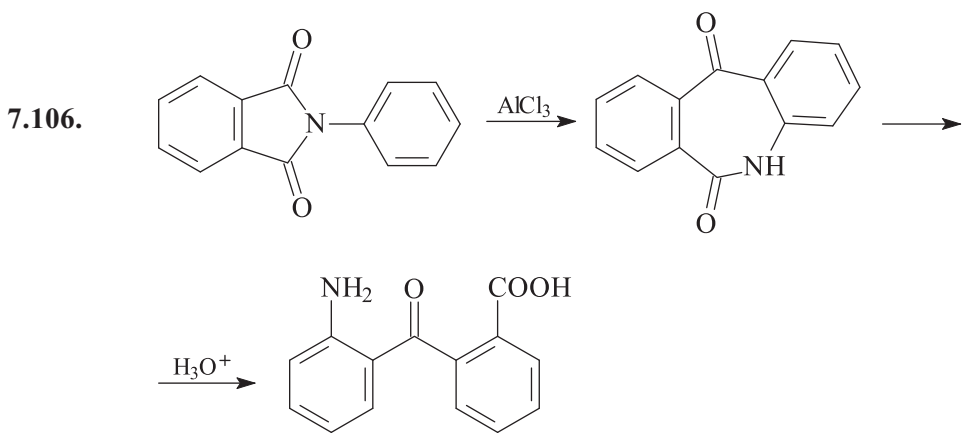
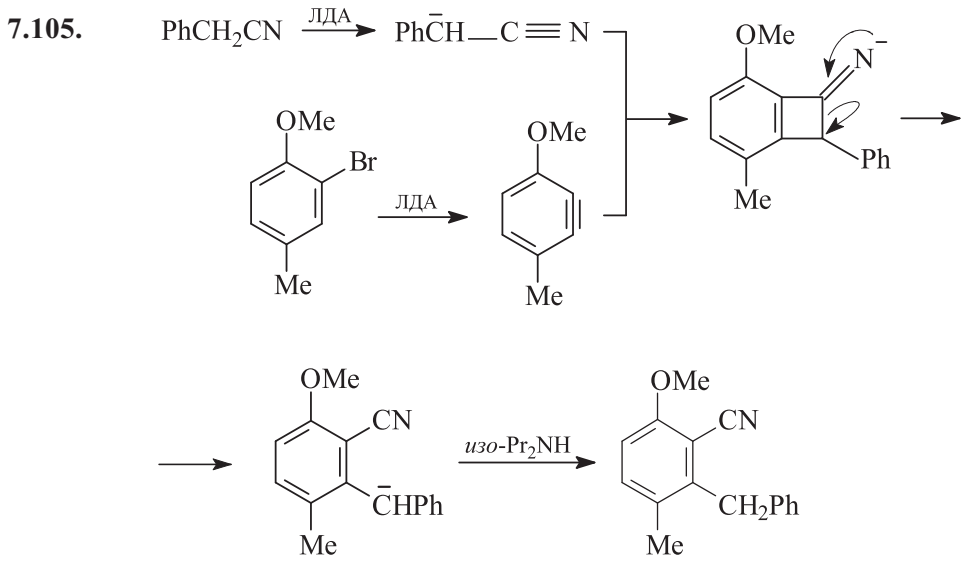


Получение 1,1-дифенилацетона.

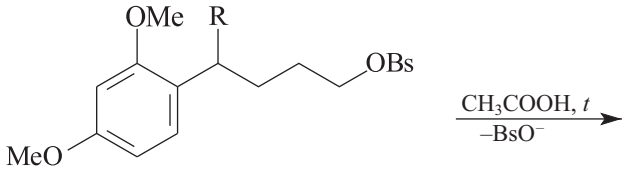
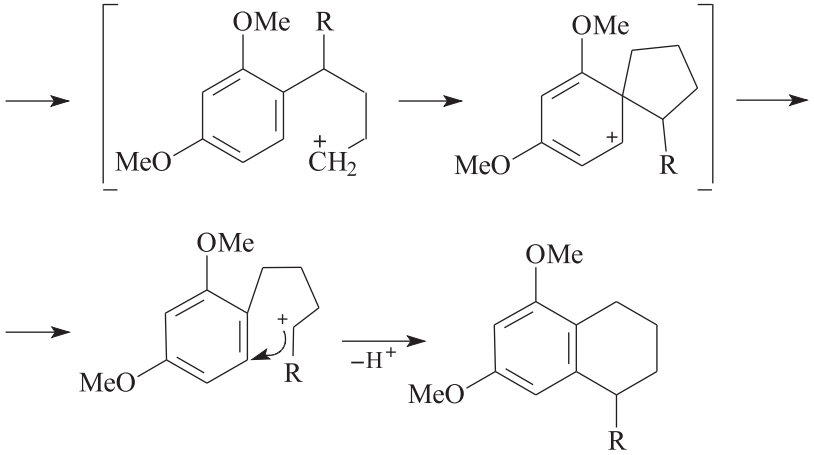


7.104.

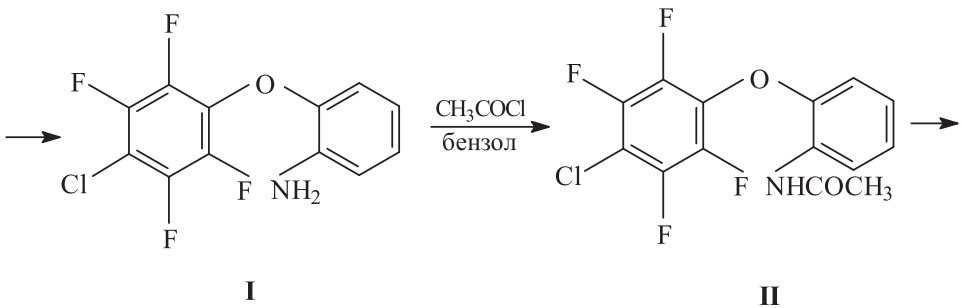
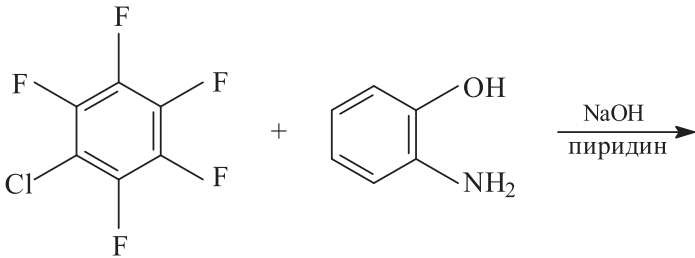


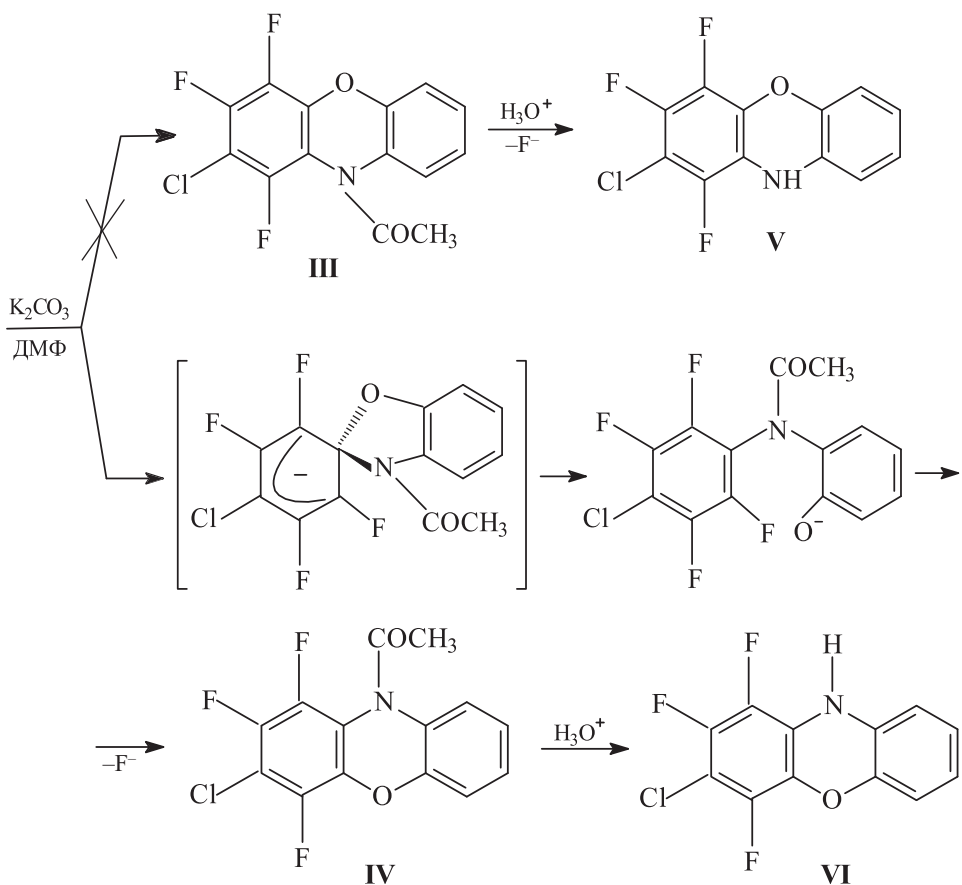


7.108.

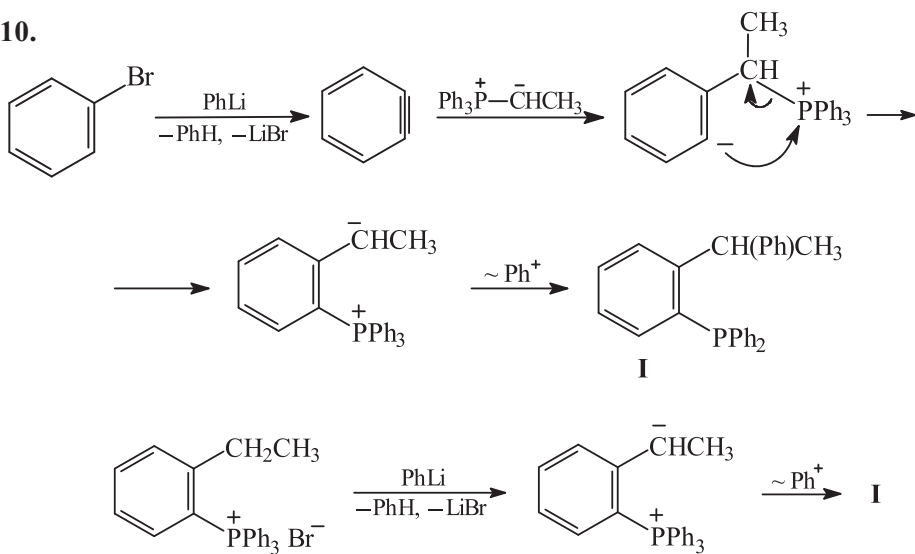
Bs = *para*-BrC₆H₄SO₂

7.109.

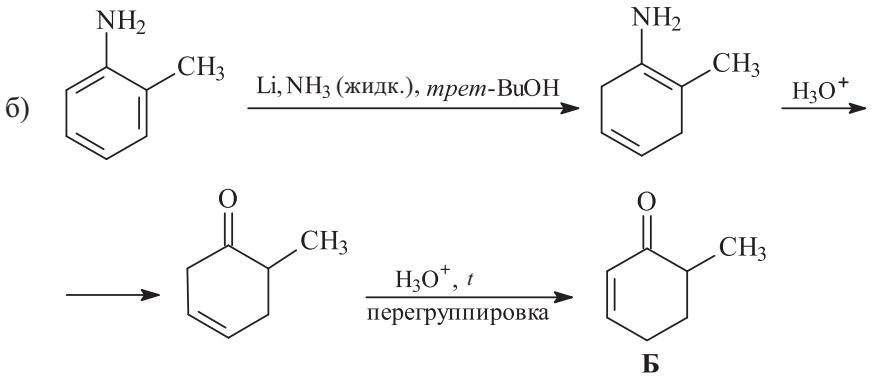
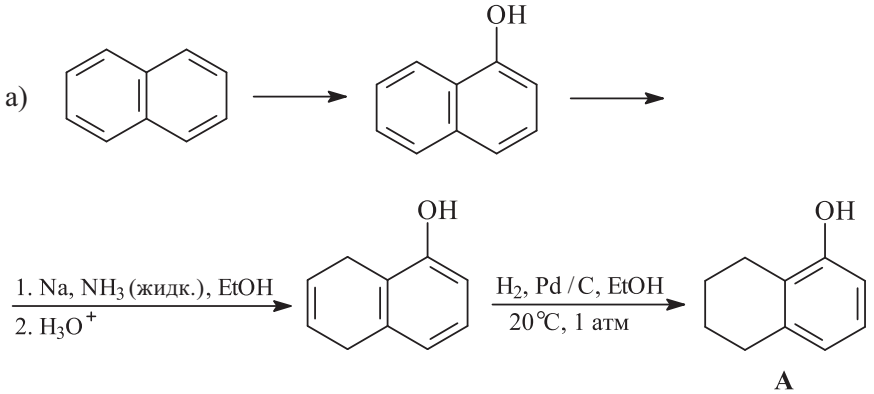




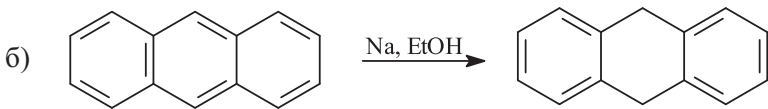
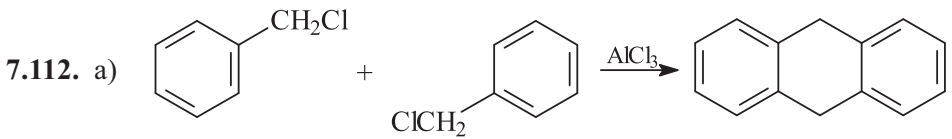
7.110.



7.111. См. решение задач 7.91–7.93.



Первоначально образующийся β,γ-непредельный кетон перегруппировывается в кислой среде в термодинамически более стабильный α,β-непредельный кетон.

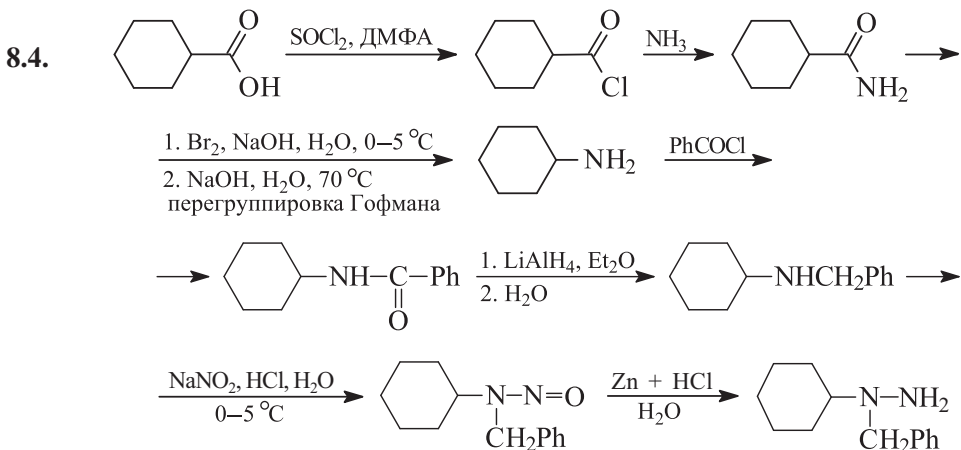


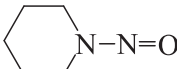
Глава 8

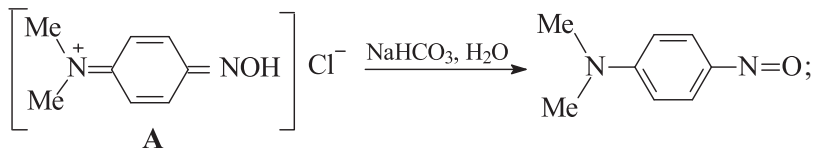
Алифатические амины

- 8.1. $d < ж < е$ (pK_b 10,50) $< а$ (pK_b 9,37) $< в$ (pK_b 9,15) $< г$ (pK_b 8,66) $< б$ (pK_b 3,34)
- 8.2. а) Хинуклидин (pK_b 3,05) представляет собой бициклический жестко закрепленный третичный амин с высокой основностью. В ароматическом пиридине (pK_b 8,79) неподеленная пара электронов атома азота находится на sp^2 -гибридной орбитали, ортогональной ароматическому секстету π -электронов. Поэтому пиридин на пять порядков менее основен, чем хинуклидин с sp^3 -гибридной неподеленной парой электронов атома азота.
- б) Пиперидин (pK_b 2,88) на шесть порядков основнее пиридина (pK_b 8,79), так как его неподеленная пара электронов занимает sp^3 -гибридную орбиталь, а у пиридина – sp^2 -гибридную орбиталь.
- в) Для диметиланилина pK_b 8,94. 1,8-Бис(диметиламино)нафталин (pK_b 1,63, «губка протонов») представляет собой гораздо более сильное основание, поскольку в протонированной форме его водород образует прочную водородную связь с атомом азота соседней диметиламиногруппы в *пара*-положении.
- г) Основности *пара*-метоксианилина (pK_b 8,66) и *n*-толуидина (pK_b 8,90) весьма близки и различаются менее, чем на порядок. *n*-Метоксианилин немного более основен, так как +М-эффект MeO-группы понижает +М-эффект аминогруппы, и она становится более основной.
- д) Основность диметилацетамида много ниже основности диметиламиноацетона вследствие сильных –М- и –I-эффектов ацетильной группы.
- е) В паре дифениламин (pK_b 13,21) и анилин (pK_b 9,37) анилин более основен, так как его неподеленная пара электронов участвует в сопряжении (+М-эффект) с одним ароматическим кольцом, а в дифенилаmine – с двумя бензольными кольцами.

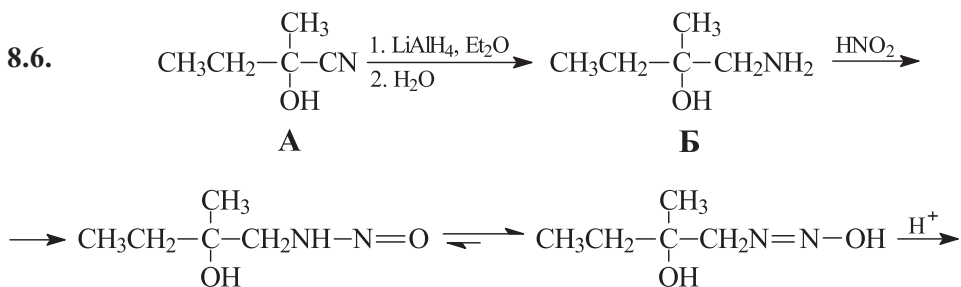
8.3. б, в и г.

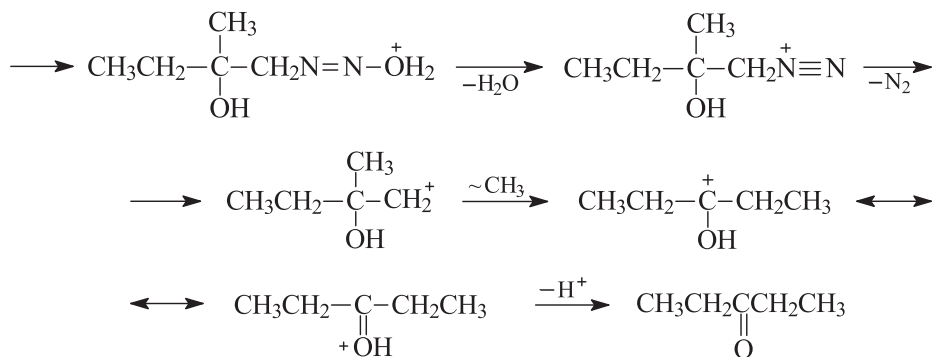


- 8.5. а) ;
 б) $\text{PhN}\equiv\text{N}^+ \text{Cl}^-$;
 в) $\text{O}=\text{N}-\text{N}(\text{Me})\text{Ph}$;
 г) желтый осадок соли **A**, которая при подщелачивании раствором соды переходит в изумрудно-зеленый *p*-нитрозо-N,N-диметиланилин

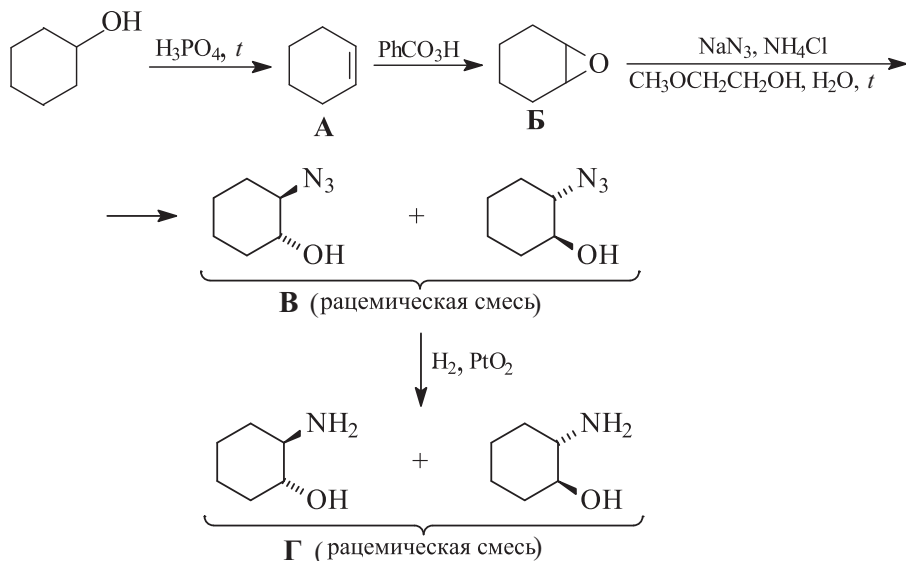


- д) $(\text{PhCH}_2)_2\text{N}-\text{N}=\text{O}$ и PhCHO (см. [Smith P.A.S., Loepky R.N. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1967. V. 89. N 5. P. 1147–1157]);
 е) *трет*-бутанол и изобутен;
 ж) пентанол-2, пентанол-3 и *транс*-пентен-2; в меньшей степени *цис*-пентен-2 и пентен-1.



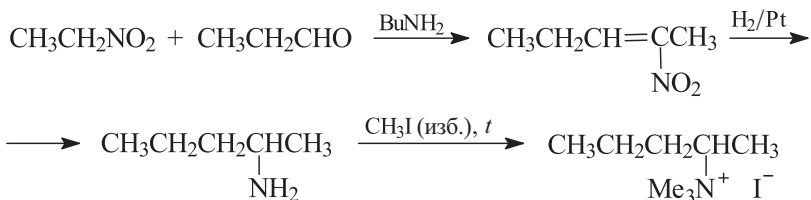


8.7.

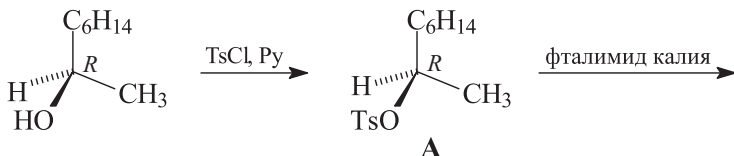


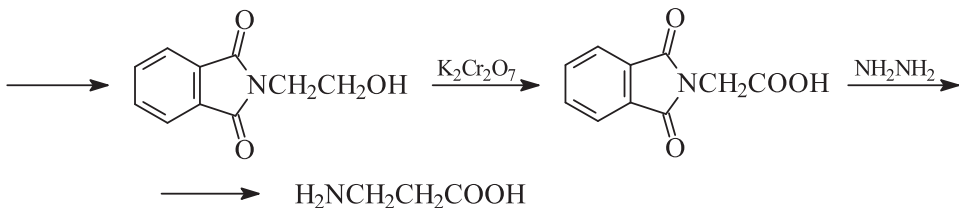
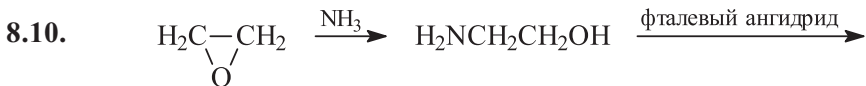
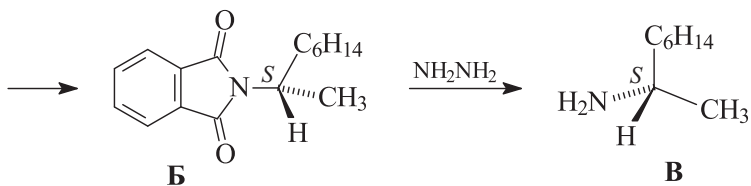
При восстановлении алкилазидов водородом на платиновых металлах α -C-стереоцентр не затрагивается и его конфигурация сохраняется.

8.8.

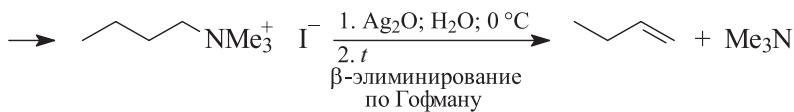
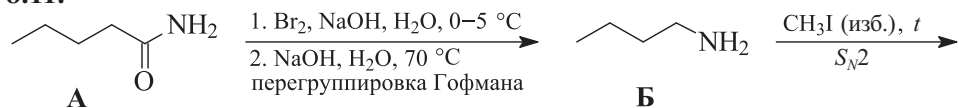


8.9.

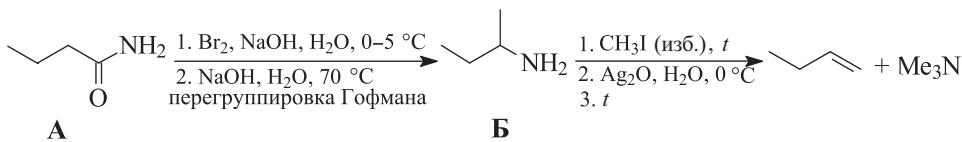




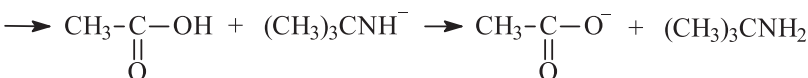
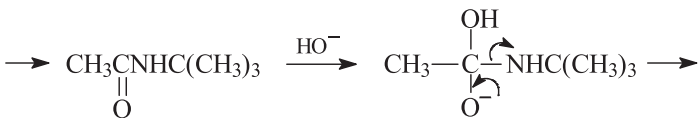
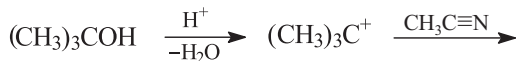
8.11.



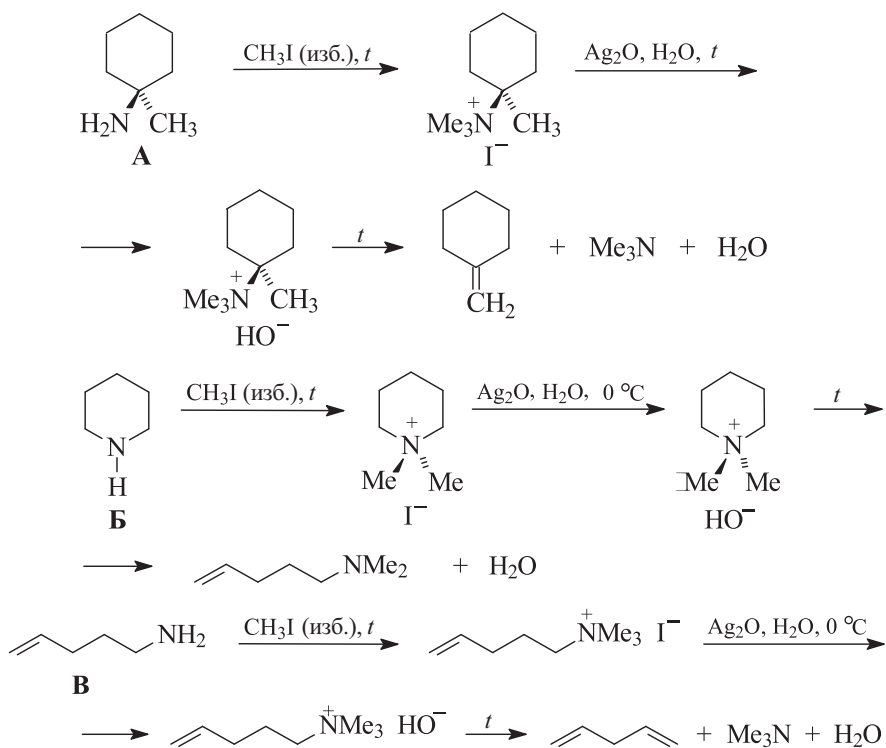
или:



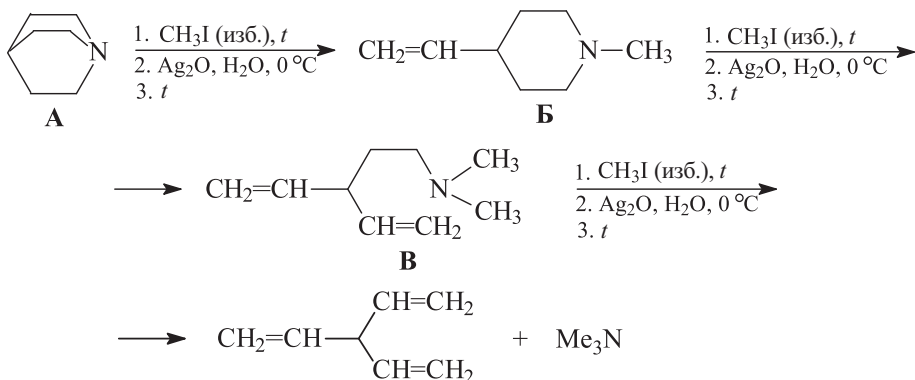
8.12.

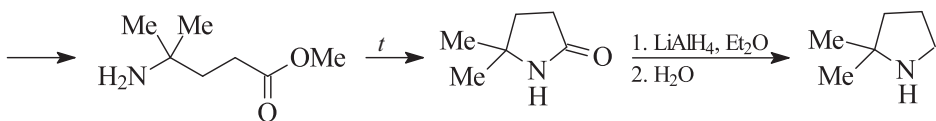
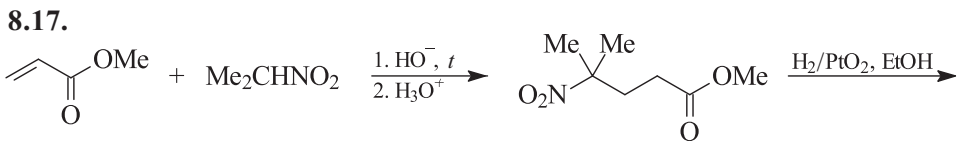
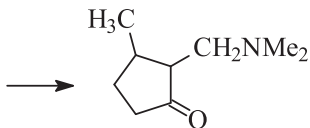
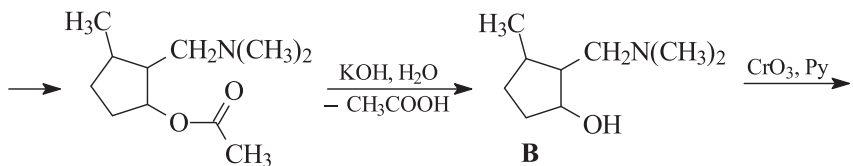
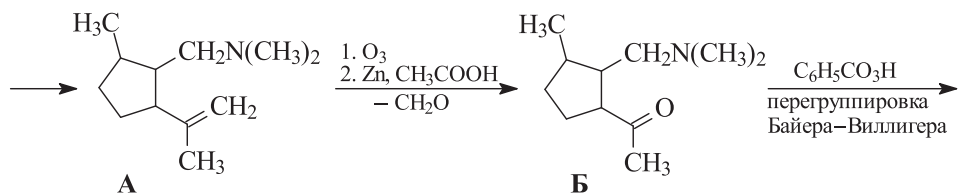
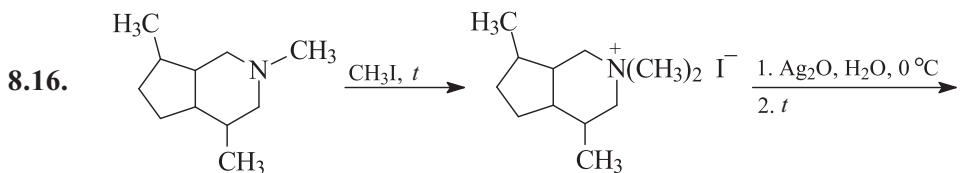
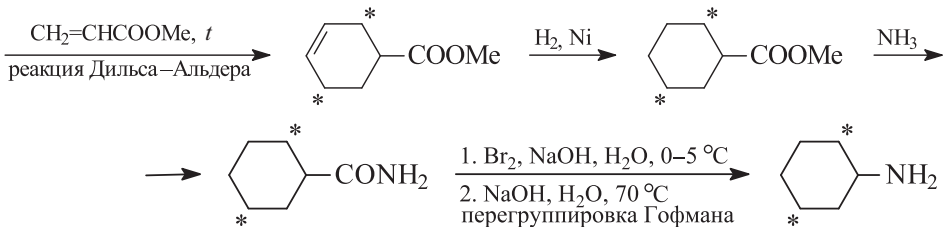
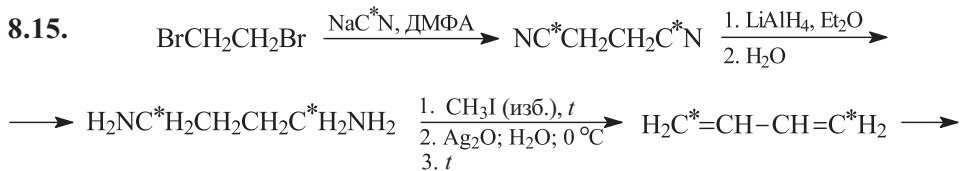


8.13

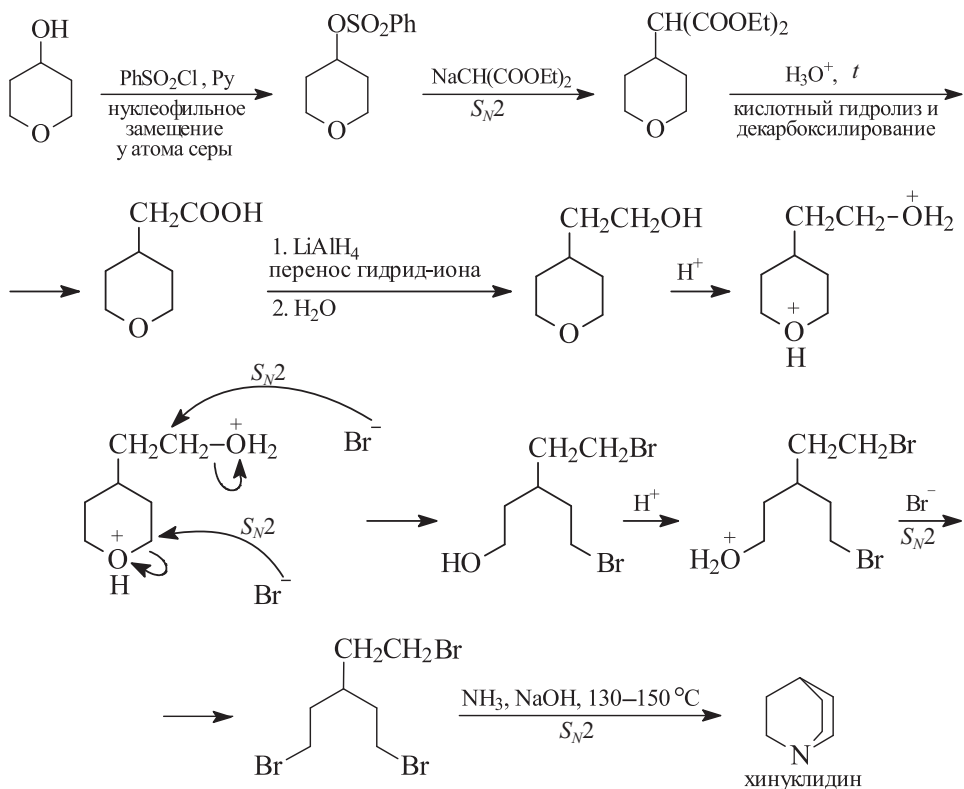


8.14. Амин $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}$, по условиям задачи, должен быть бициклическим, жестко закрепленным третичным амином, у которого неподеленная пара sp^3 -гибридных электронов не блокирована углеродным скелетом. Его принадлежность к третичным аминам следует из того, что он не образует устойчивого аддукта с $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$ в водном растворе щелочи (этот аддукт расщепляется раствором NaOH или даже просто водой). Строение амина **A** вытекает из трех последовательных стадий элиминирования четвертичных аммониевых гидроксидов по Гофману:

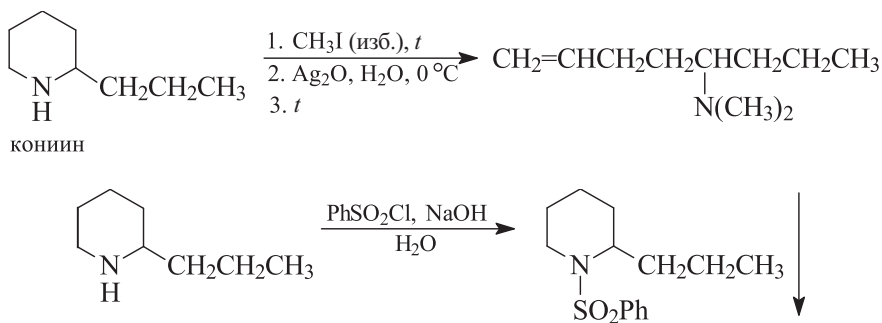




8.18.

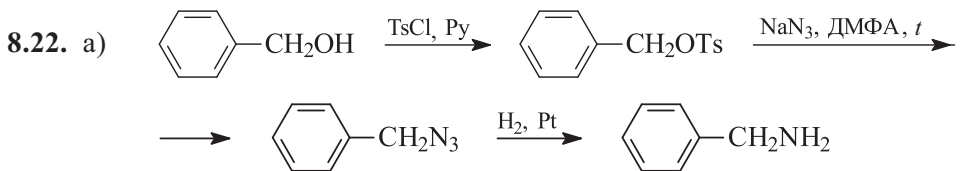
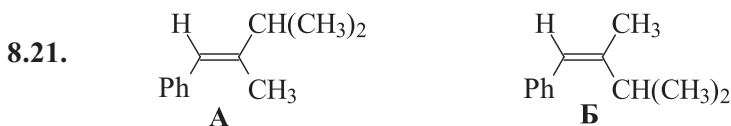
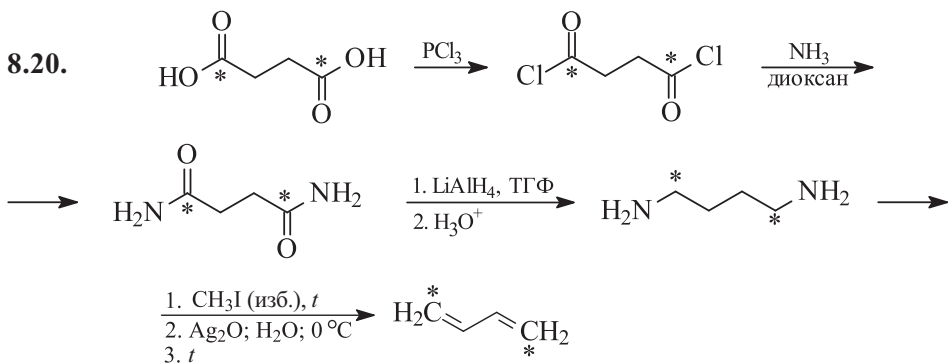


8.19. Образование 5-(*N,N*-диметиламино)октена-1 при элиминировании по Гофману из гидроксида тетраалкиламмония указывает на то, что конинин является 2-*n*-пропилпиперидином. Тогда вся цепочка превращений может быть выражена следующим образом.



Конинин является вторичным амином, следовательно, соответствующий бензолсульфамид нерастворим в щелочи.

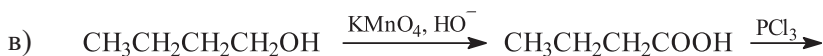
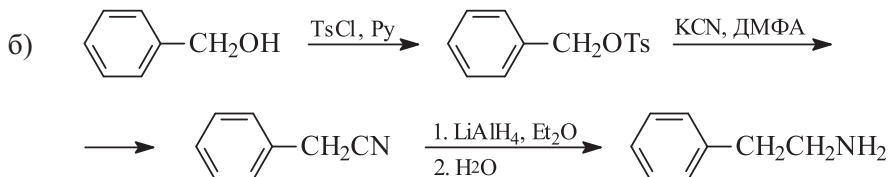
Отметим, что задача имеет неоднозначное решение: указанным условиям отвечает также другой вторичный амин – 2-метил-5-*n*-пропилпирролин.

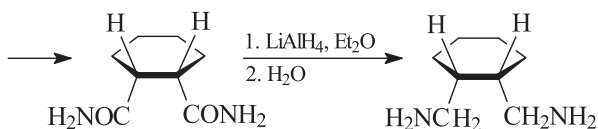
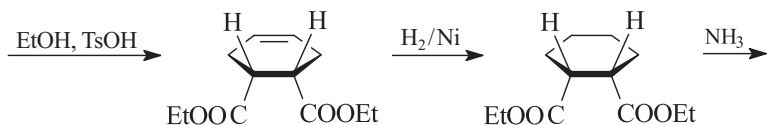
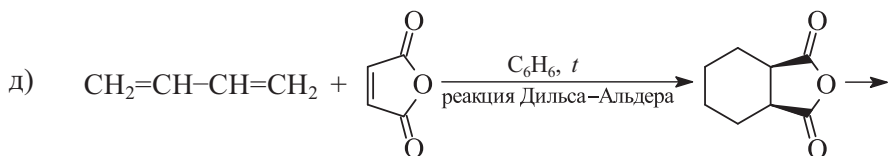
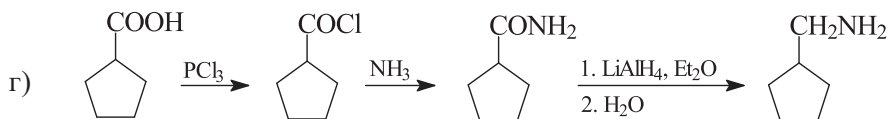
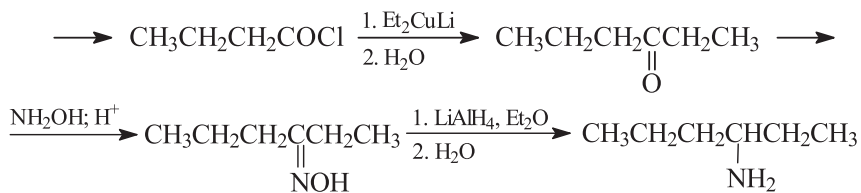


или

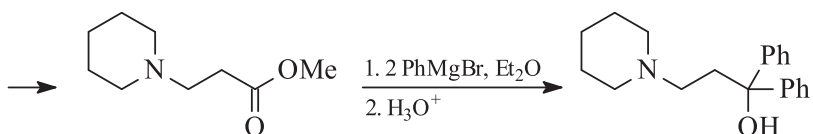
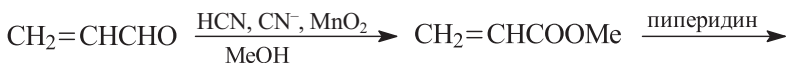


Окисление бензильного спирта до бензальдегида может быть проведено при использовании, например, безводного *трет*-бутилового эфира хромовой кислоты (в бензоле при комнатной температуре), иодозобензола (в диоксане при комнатной температуре), диметилсульфоксида (при кипячении с пропусканием через раствор воздуха), дихромата калия или гипохлорита натрия (в условиях межфазного катализа), а также по реакции Оппенауэра (в присутствии бензилата алюминия и коричневого альдегида в качестве акцептора водорода).

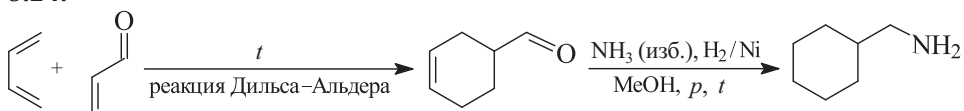




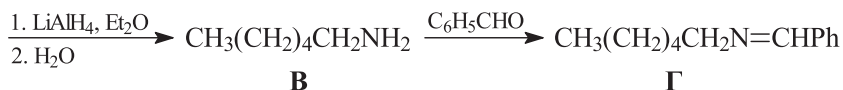
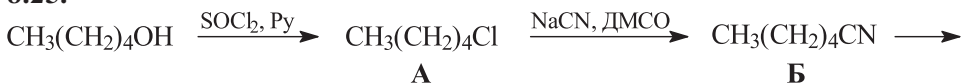
8.23.

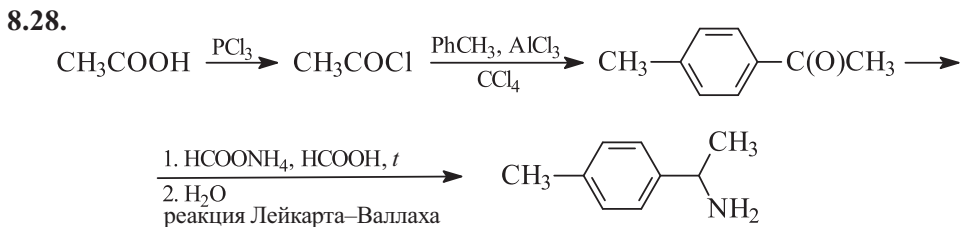
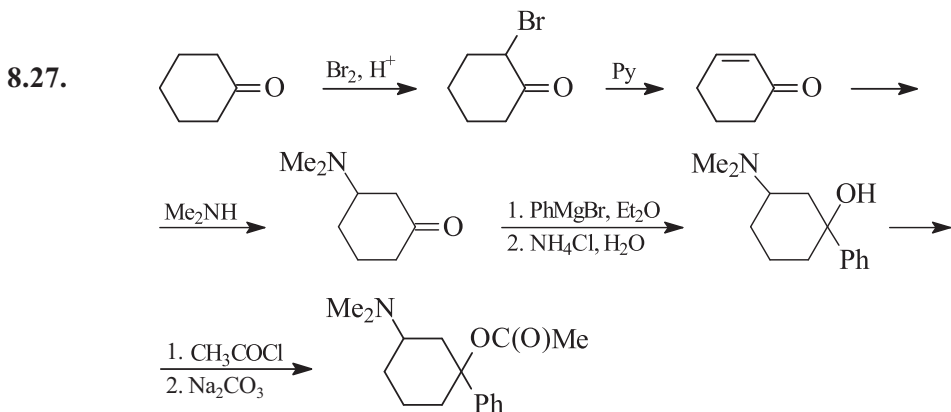
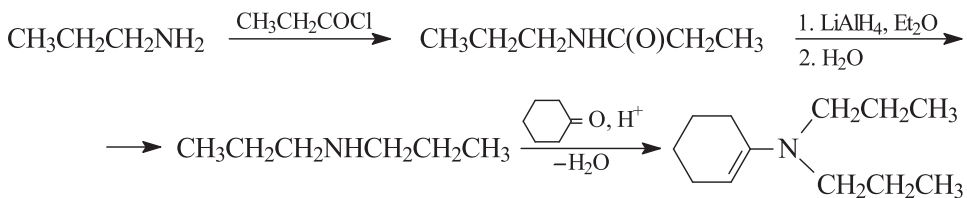
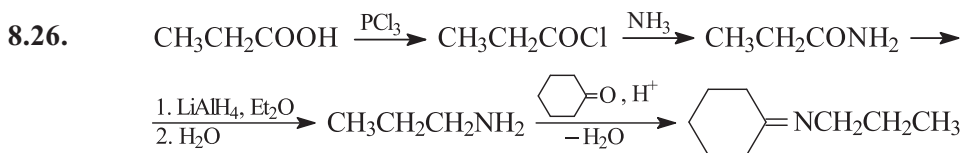
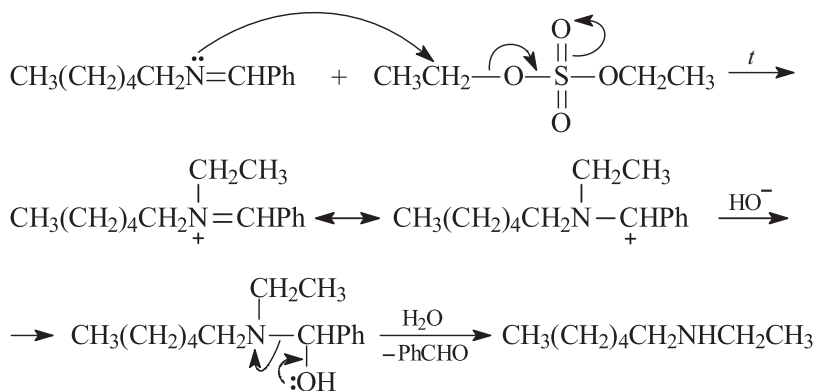


8.24.

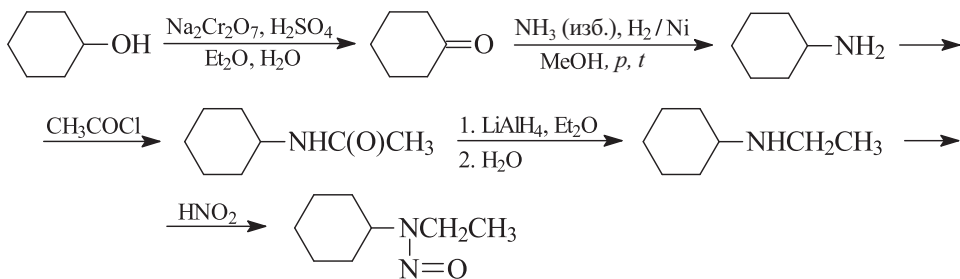


8.25.

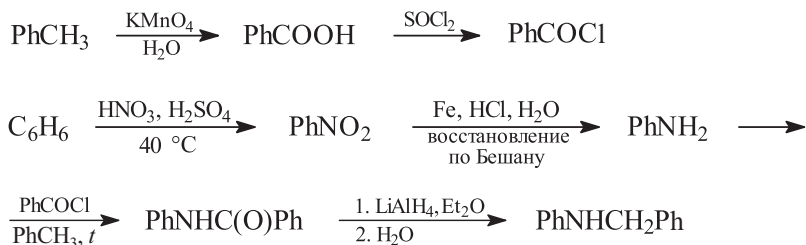




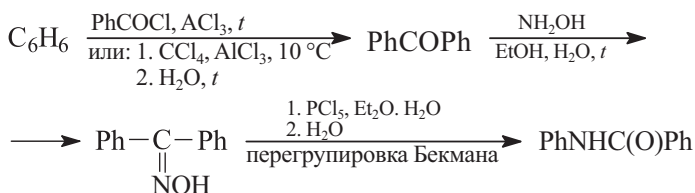
8.29.



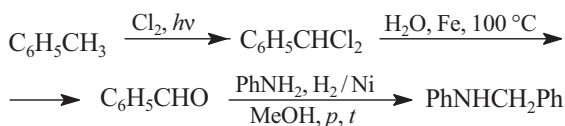
8.30.



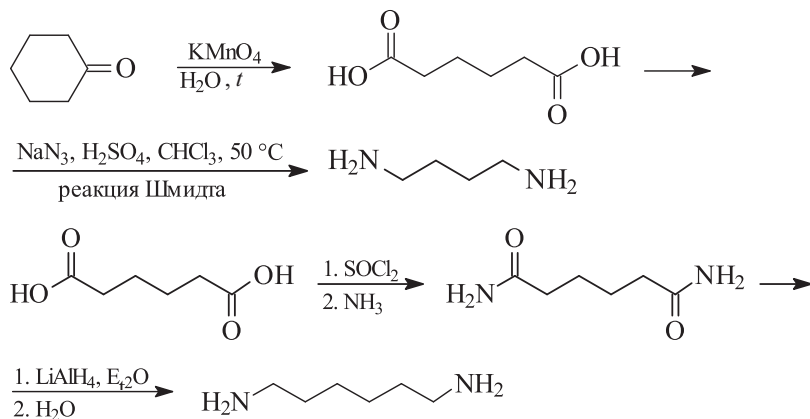
Бензанилид может быть получен также по следующей схеме:

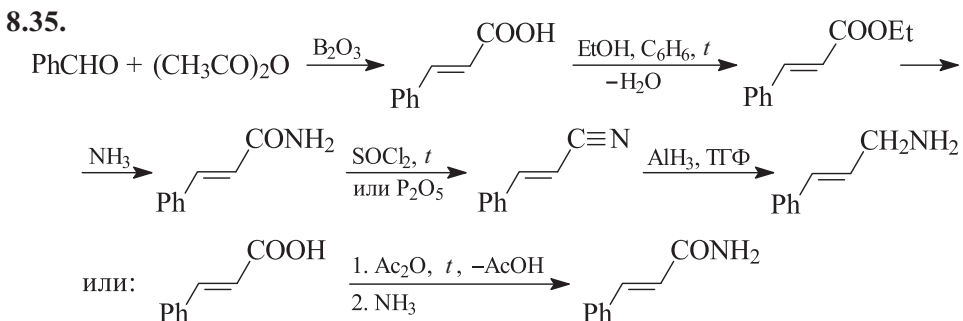
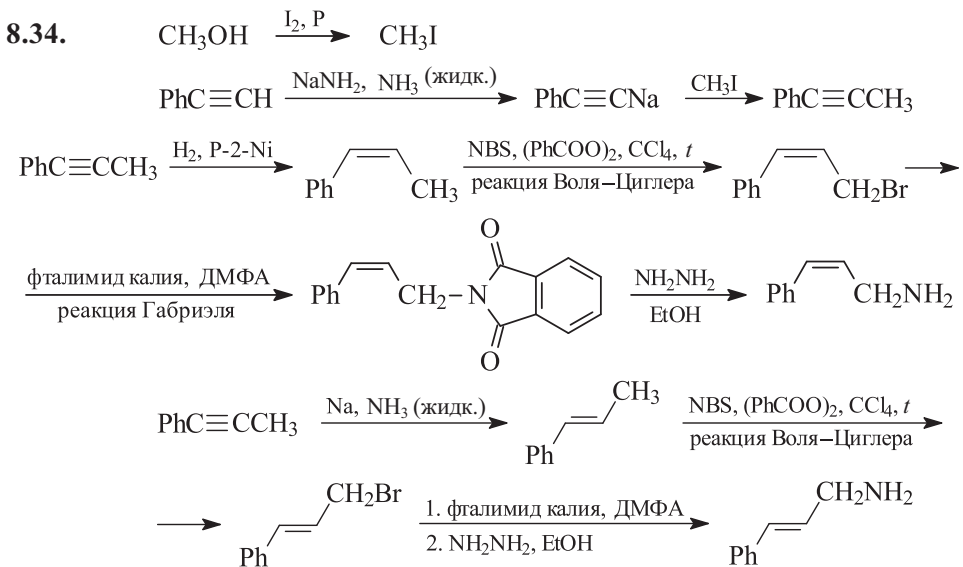
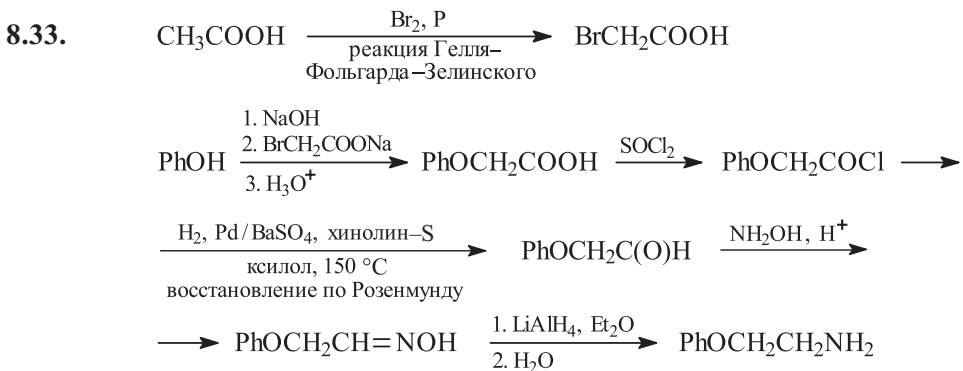
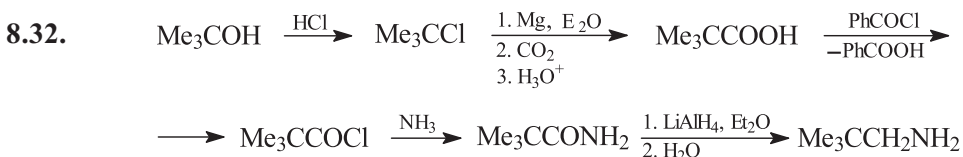


Альтернативный метод синтеза N-бензанилина.

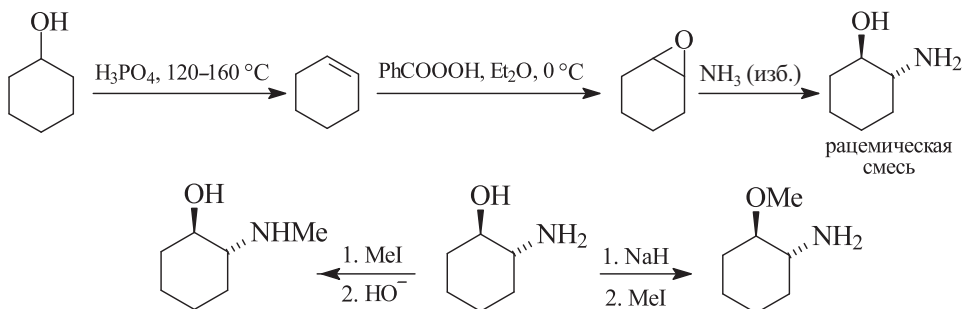


8.31.

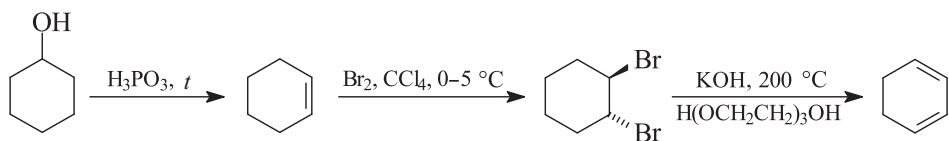




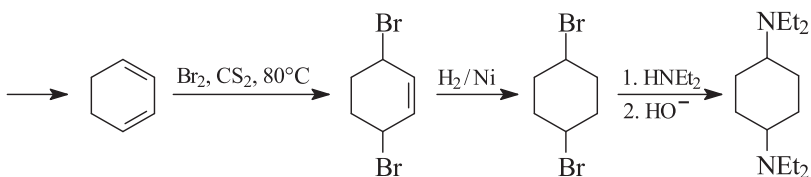
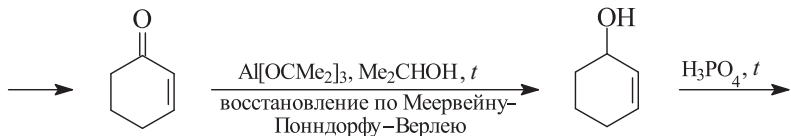
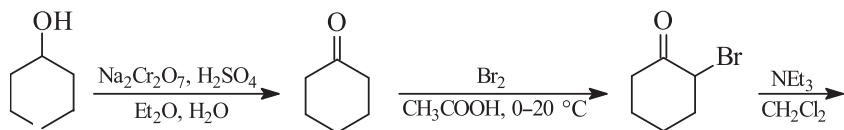
8.36.



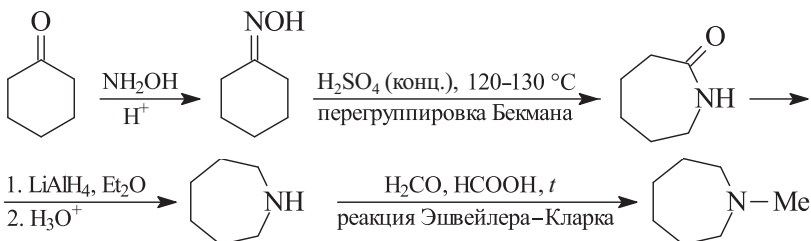
8.37.



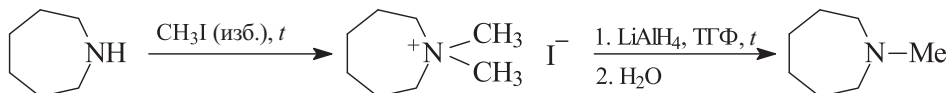
или:

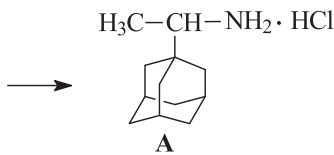
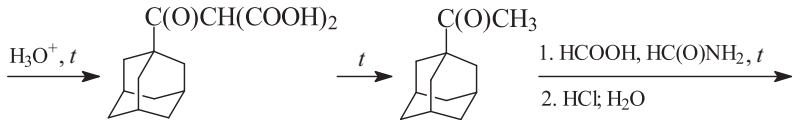
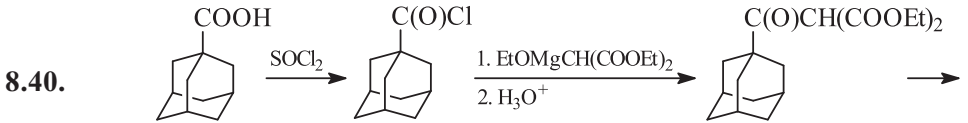
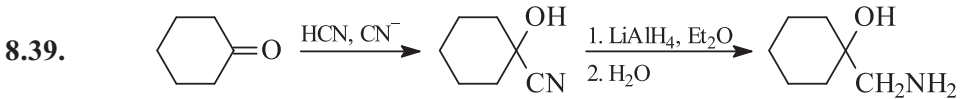
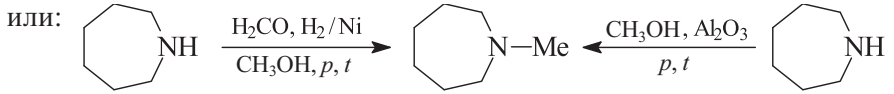
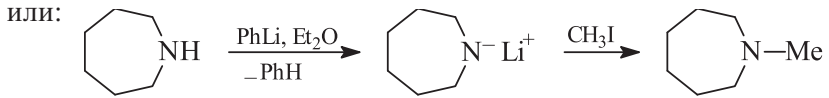


8.38.

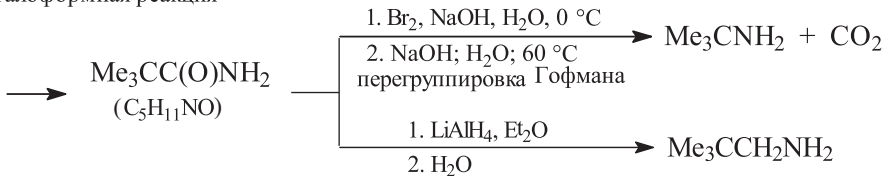
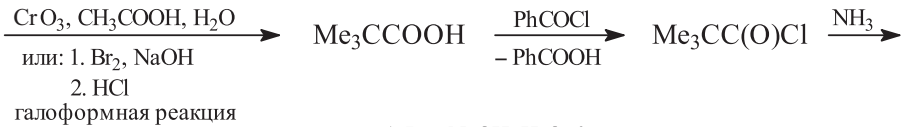
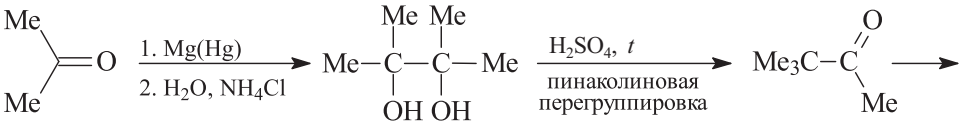


или

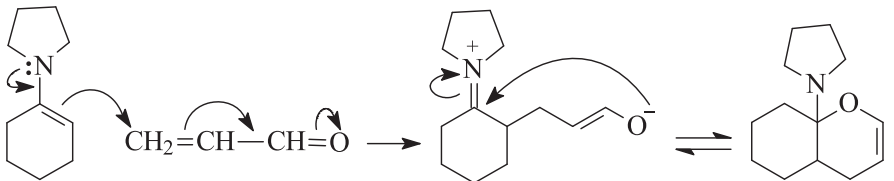


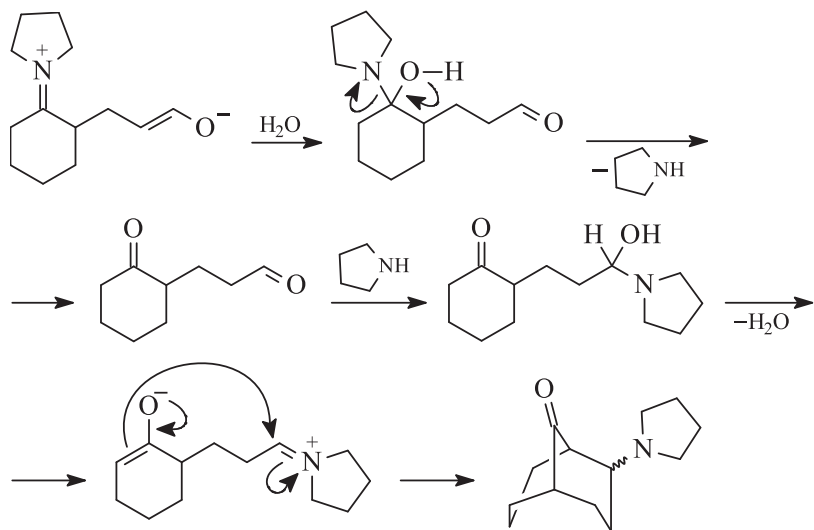


8.41.

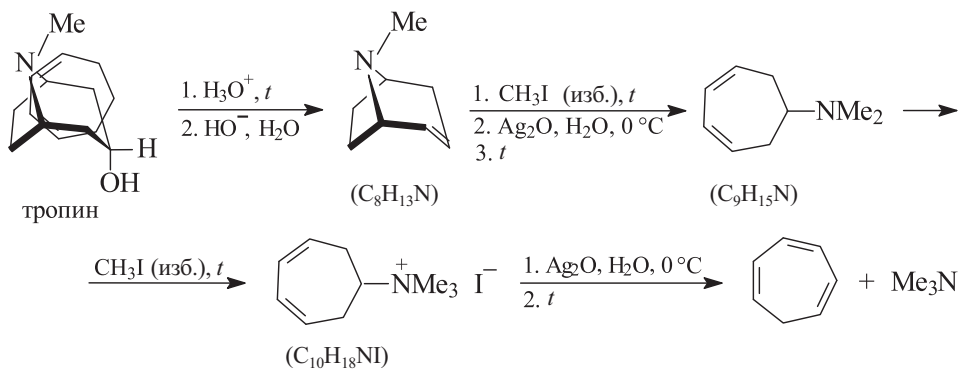


8.42.

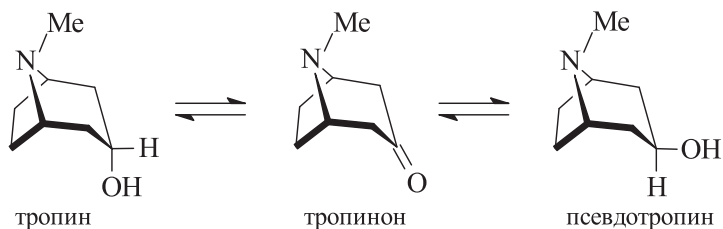




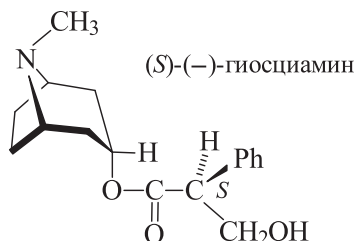
8.43. На основании предложенной цепочки превращений можно установить строение тропина с точностью до конфигурации атома углерода, несущего OH-группу:



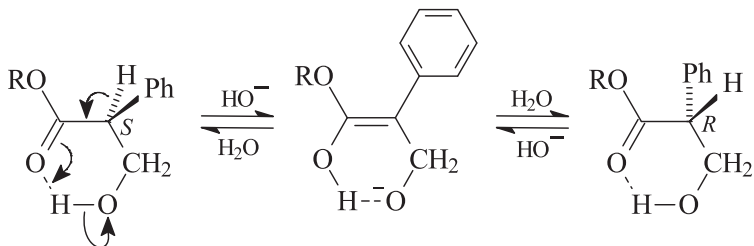
Гидроксильная группа тропина занимает аксиальное положение относительно пиперидинового кольца. При кипячении в растворе *n*-амилата натрия в *n*-амиловом спирте в атмосфере воздуха тропин изомеризуется в псевдотропин с экваториальной OH-группой (образуется равновесная смесь с соотношением компонентов 9:1). Полагают, что в ходе реакции под действием кислорода воздуха образуется небольшое количество тропинона и создается карбонил-карбинольная окислительно-восстановительная система. При каталитическом действии алкоголята натрия равновесие сдвигается через тропинон в направлении термодинамически более стабильного псевдотропина (Ковач Э., Шнейдер Й., Уреш Ф. Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1964. Вып. 2. С. 320–326).



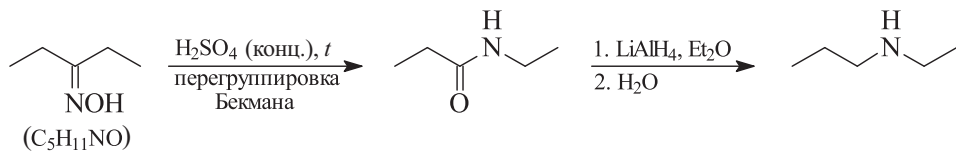
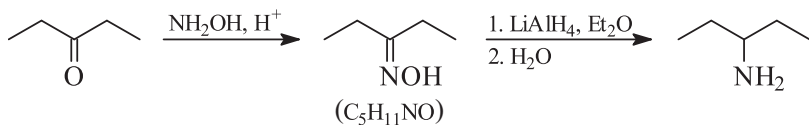
8.44.



Рацемизацию (*S*)-троповой кислоты при щелочном омылении (*S*)-(-)-эфедрина можно объяснить в рамках механизма енолизации. Легкость образования енольной формы обусловлена не только β -M-эффектами сложноэфирной группы и фенильного кольца, но и участием гидроксильной группы у β -атома углерода:

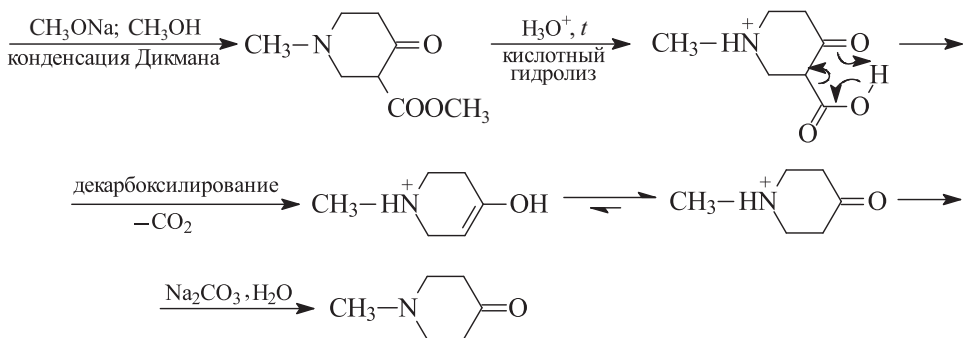


8.45.

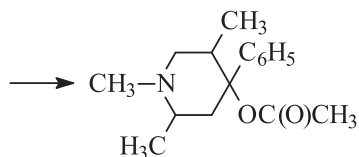
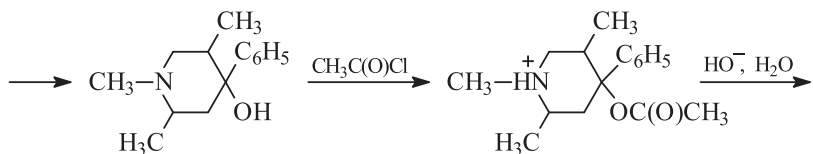
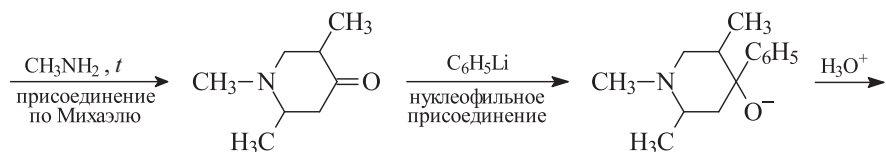
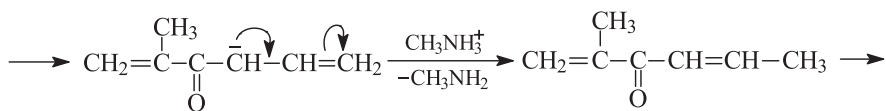
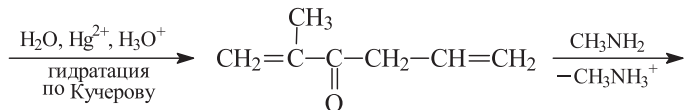
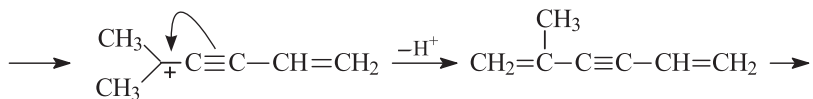
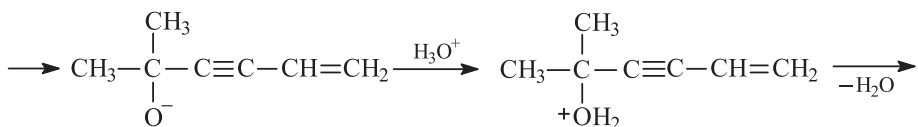
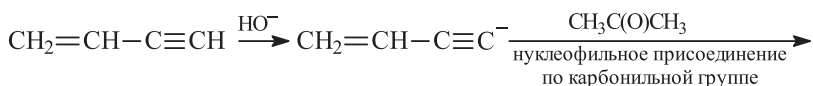


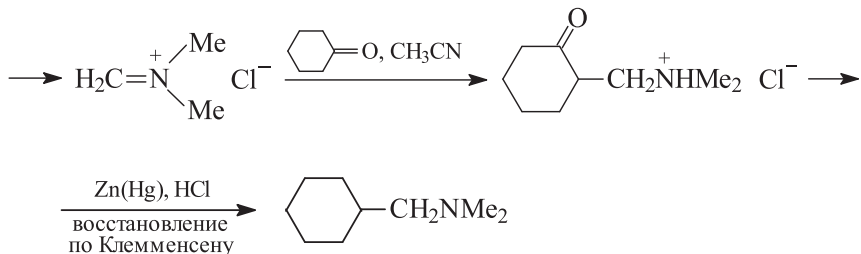
8.46.



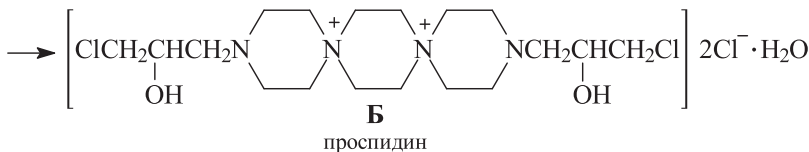
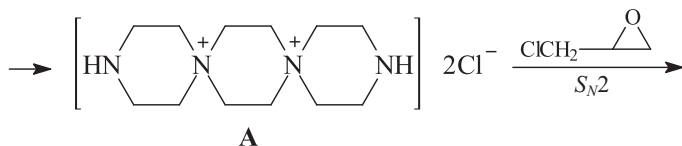
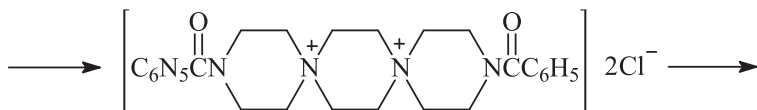
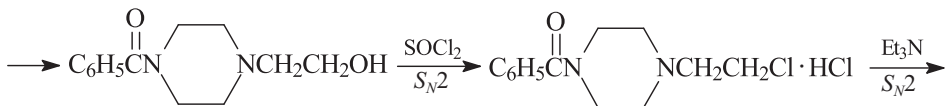
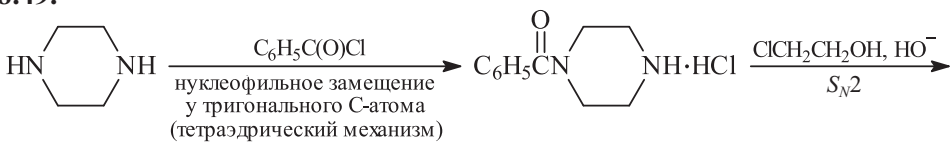


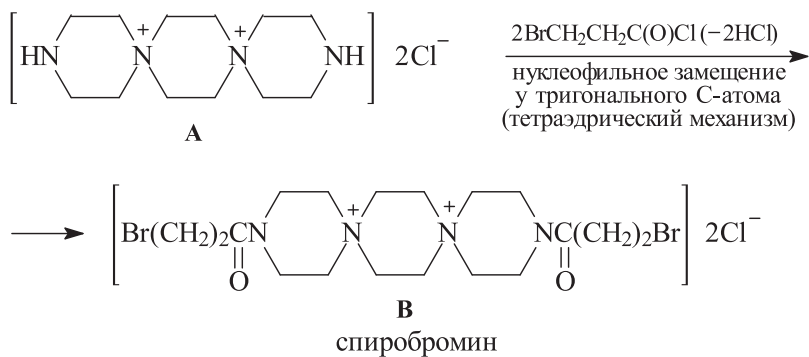
8.47.



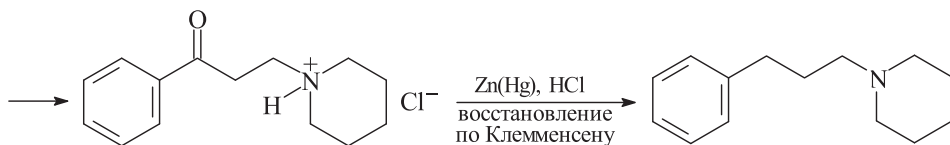
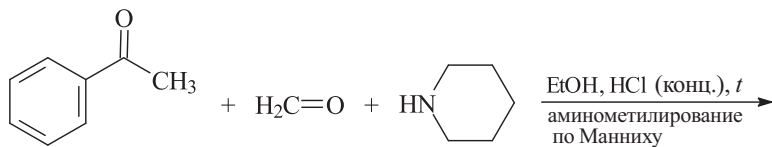
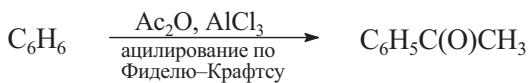


8.49.





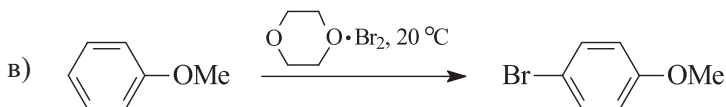
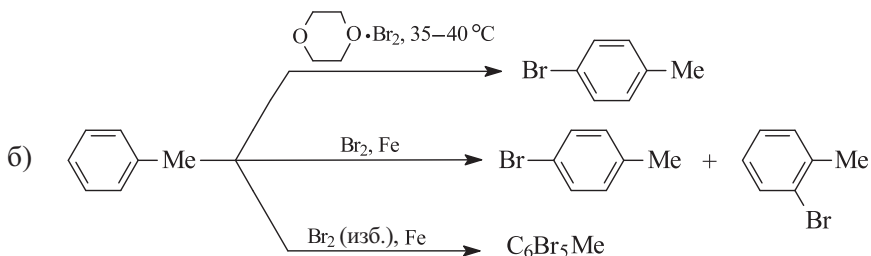
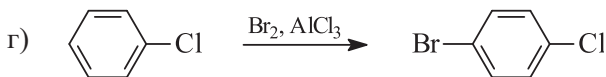
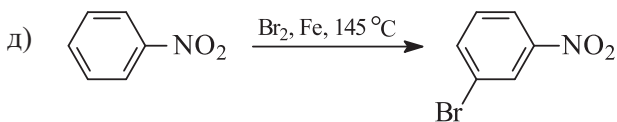
8.50.

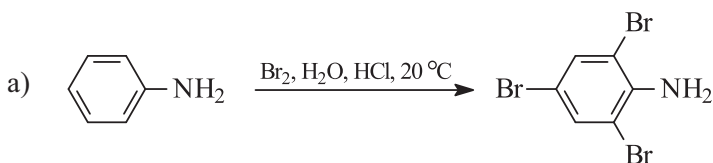


Глава 9

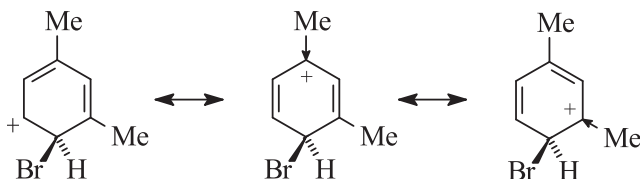
Ароматические амины. Ароматические нитросоединения и продукты их восстановления. Ароматические дiazосоединения

9.1. д < г < б < е < в < а.

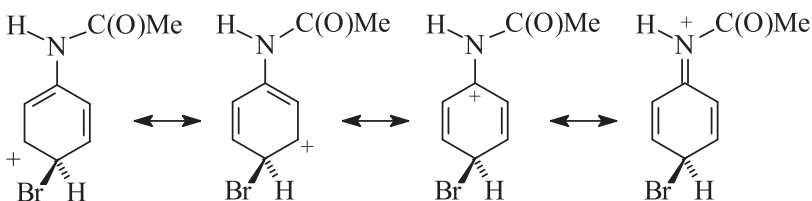




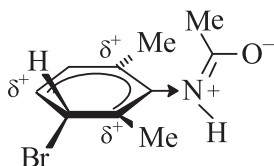
9.2. При электрофильном замещении в *мета*-ксилоле стабилизация промежуточно образующегося σ -комплекса осуществляется благодаря согласованному действию электронодонорных индуктивных эффектов двух метильных групп и по механизму гиперконъюгации.

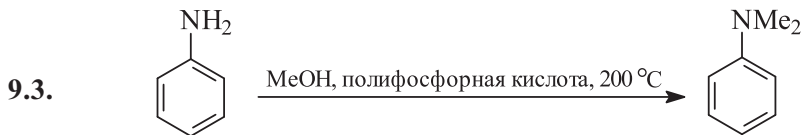


Ацетамидная группа является более сильным активирующим *орто/пара*-ориентирующим заместителем, стабилизирующим промежуточный аренииевый ион за счет участия неподеленной пары 2π -электронов атома азота.

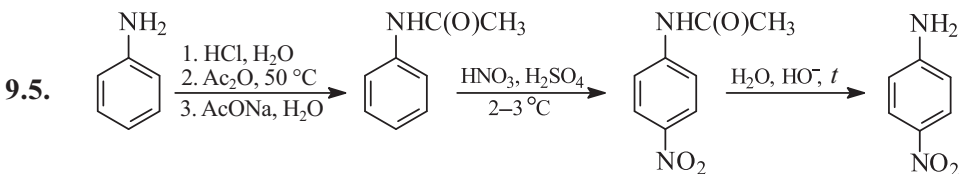
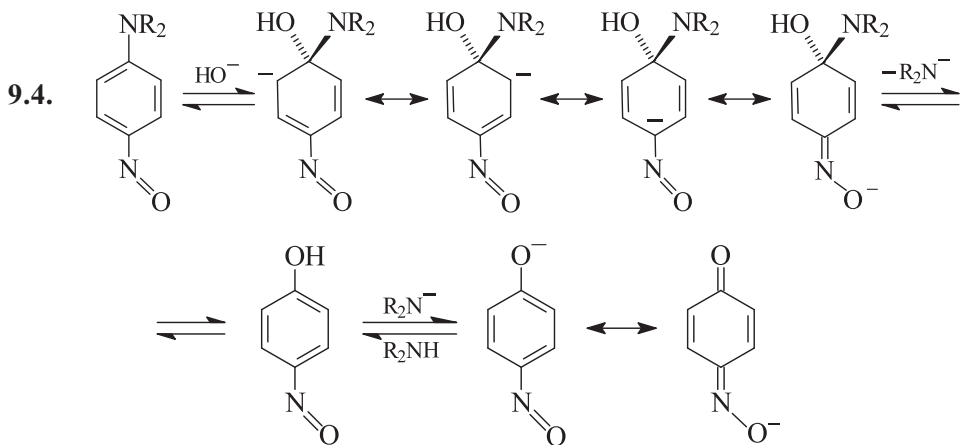
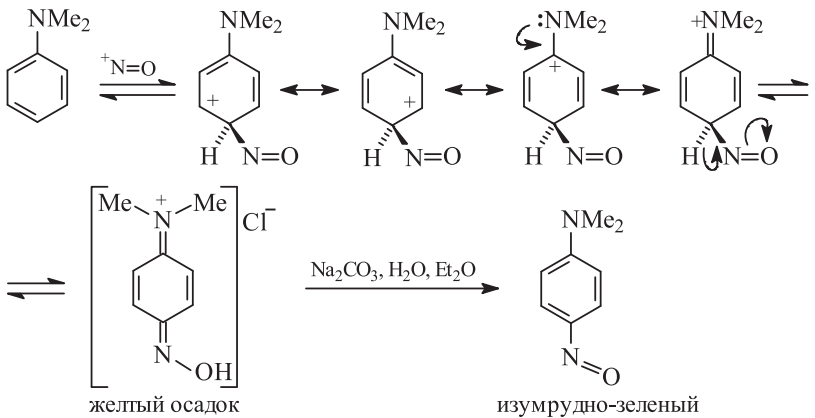


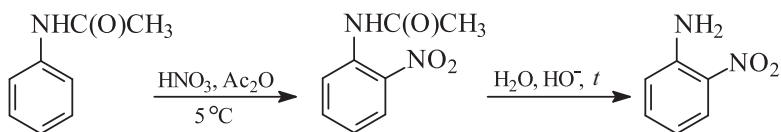
В стерически перегруженном 2,6-диметилацетанилиде неподеленная пара электронов атома азота выведена из сопряжения с π -электронами кольца и не участвует в стабилизации σ -комплекса. Напротив, можно говорить о дестабилизирующем влиянии ацетамидной группы, вызванном электроноакцепторным индуктивным эффектом атома азота, несущего частичный положительный заряд из-за сопряжения с карбонильной группой. Однако при атаке в положение 3 такое дезактивирующее влияние невелико, и скорость электрофильного замещения целиком определяется ориентирующими эффектами метильных групп.



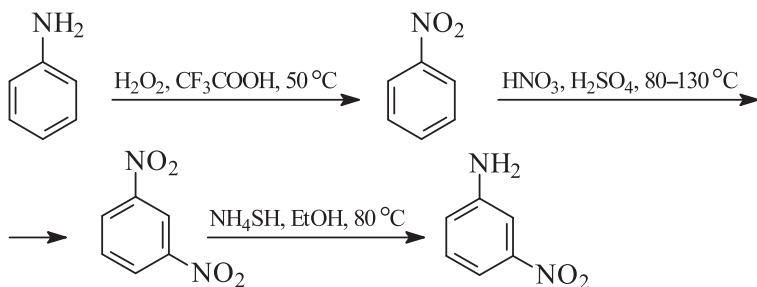


Обычно при нитрозировании азотистую кислоту получают *in situ* добавлением нитрита натрия к солянокислому раствору диметиланилина. В зависимости от условий проведения реакции атакующей частицей может служить как NO^+ , так и NOCl или N_2O_3 :

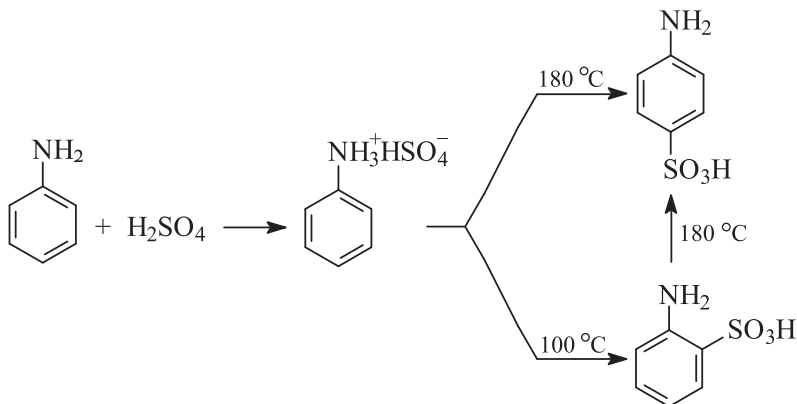




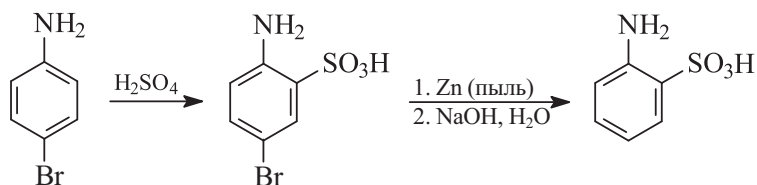
Нитрование анилина нитрующей смесью в 100%-ной серной кислоте приводит к смеси из 64% *m*- и 36% *para*-нитроанилина. Чистый *meta*-нитроанилин лучше получать по схеме:



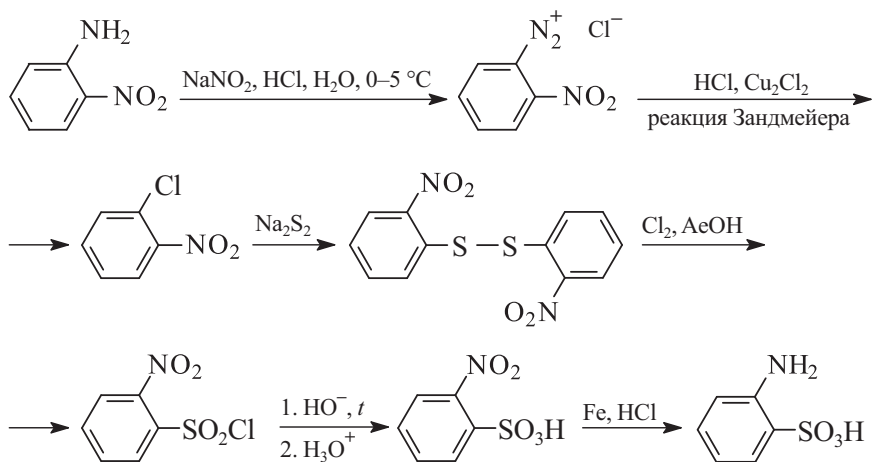
9.6. *para*-Аминобензолсульфокислоту (сульфаниловую кислоту) получают нагреванием равных количеств анилина и концентрированной серной кислоты при 180–190 °С в течение 4–5 ч.



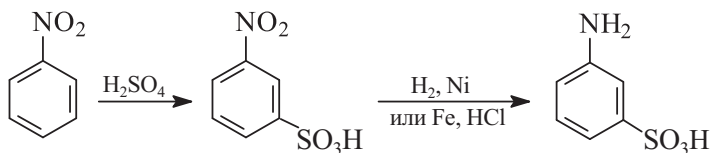
При температуре около 100 °С образуется практически чистый *ortho*-изомер, однако *ortho*-аминобензолсульфокислоту (органиловую кислоту) лучше получать сульфированием *para*-броманилина (синтез из анилина см. в задаче 9.7) с последующим удалением брома восстановлением:



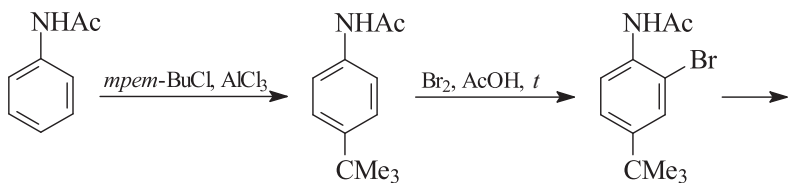
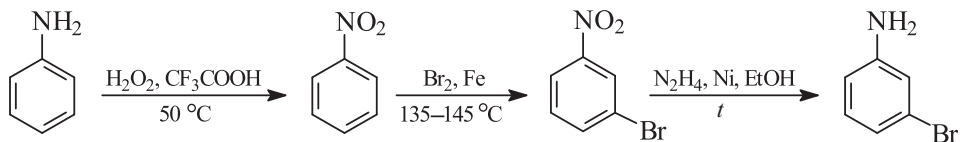
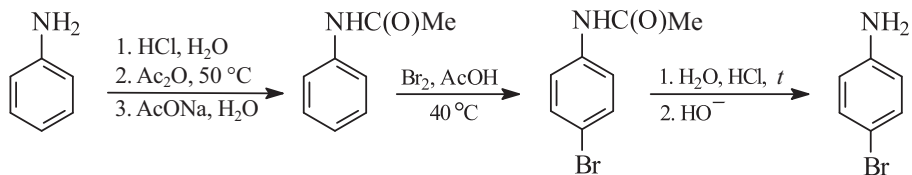
или из *орто*-нитроанилина (синтез из анилина см. в задаче 9.5):

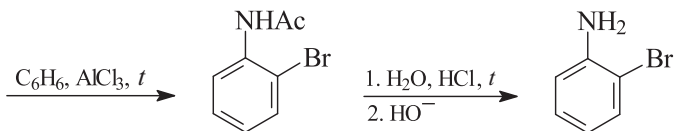


мета-Аминобензолсульфокислоту (метаниновую кислоту) получают из нитробензола (синтез из анилина см. в задаче 9.5):

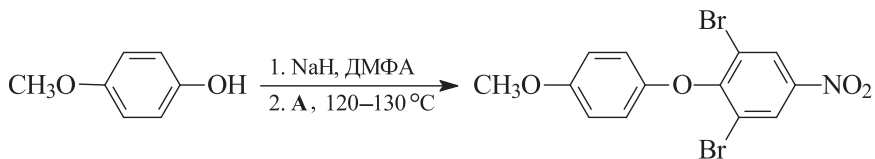
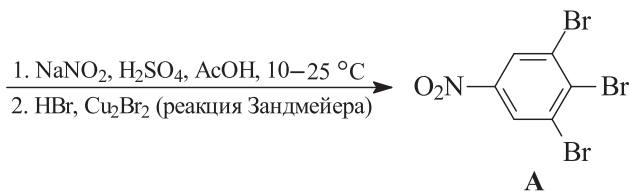
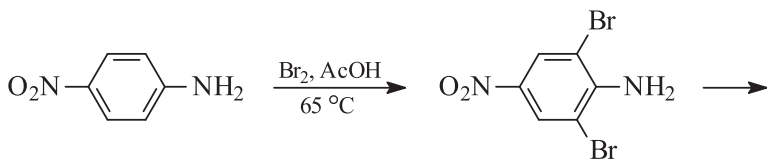


9.7.

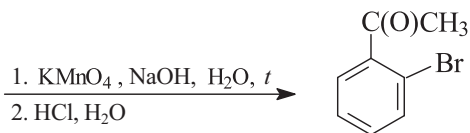
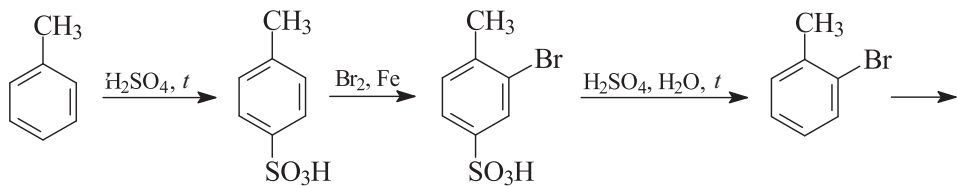
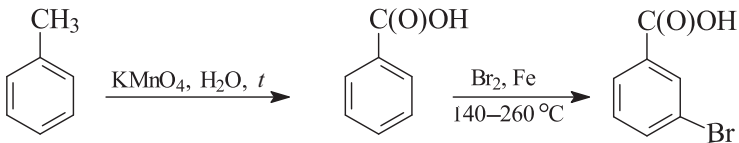
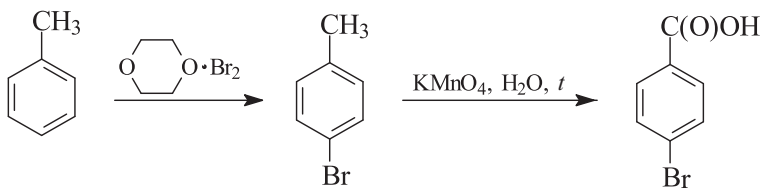


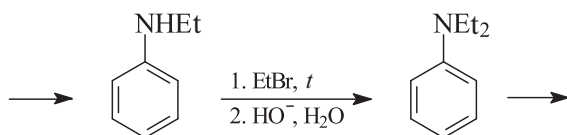
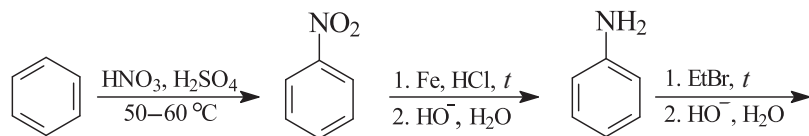
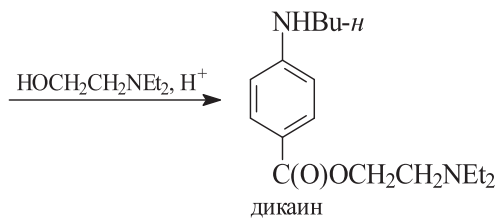
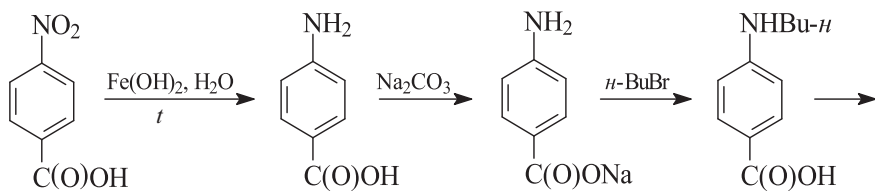
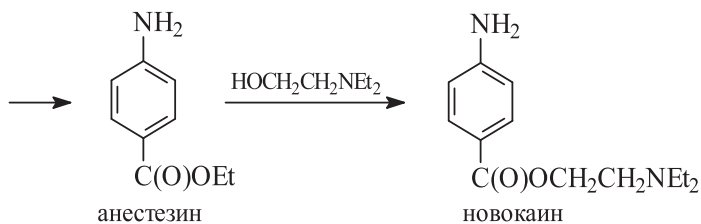
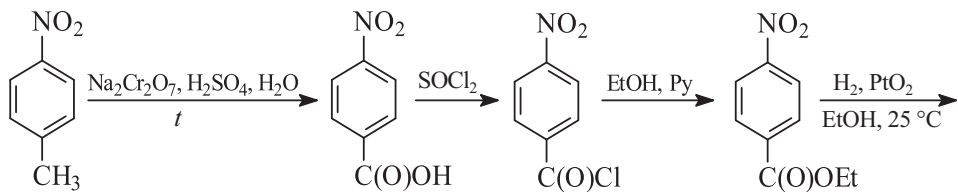
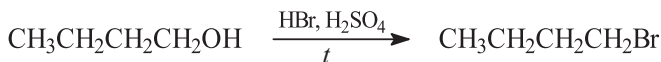
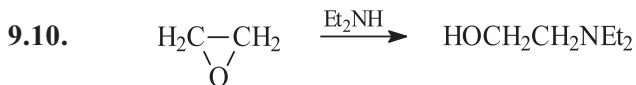


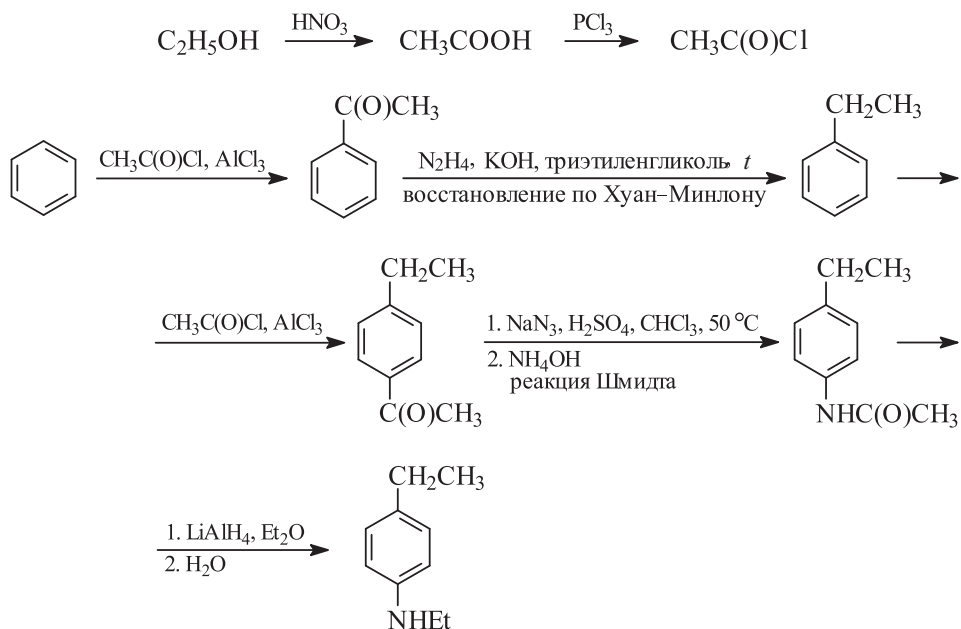
9.8. Синтез *para*-нитроанилина из анилина см. в задаче 9.5.



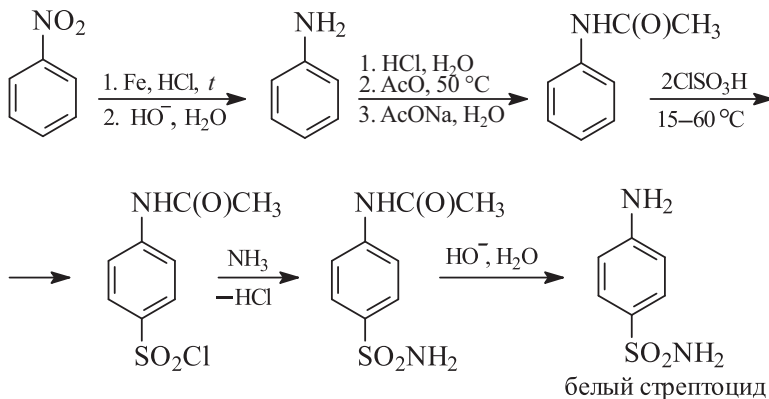
9.9.



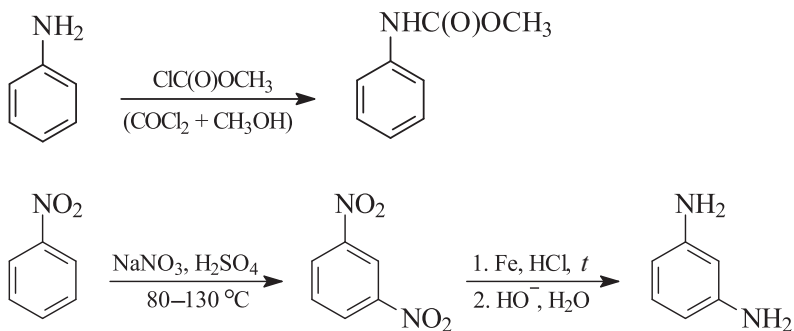


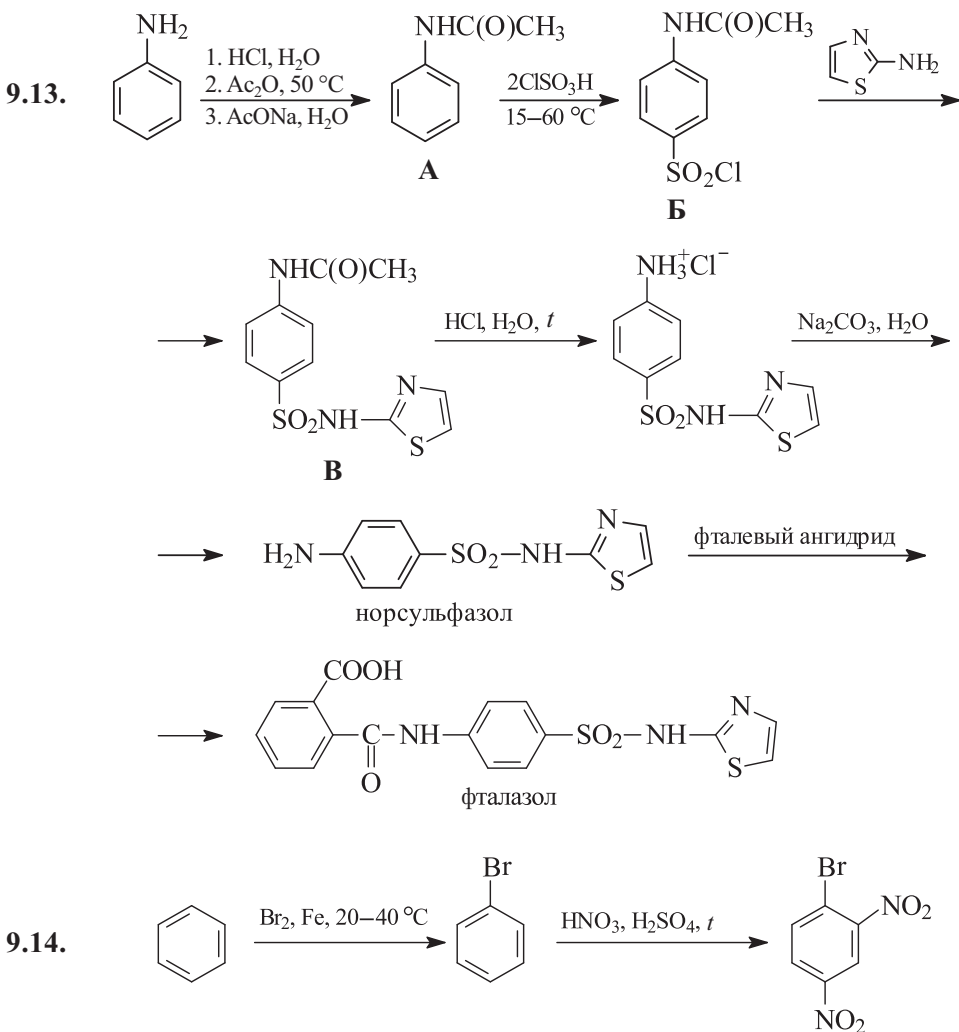
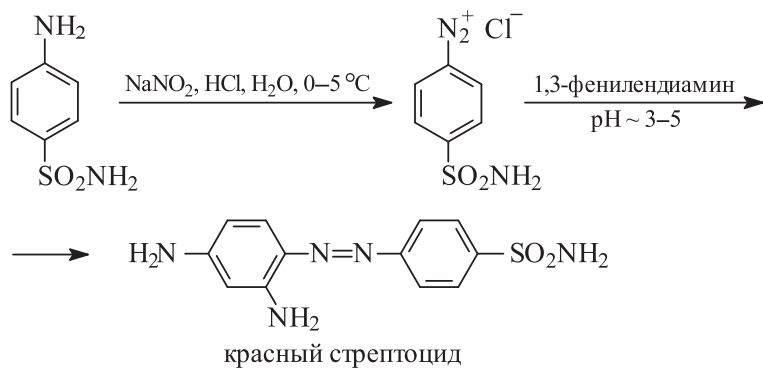


9.12.

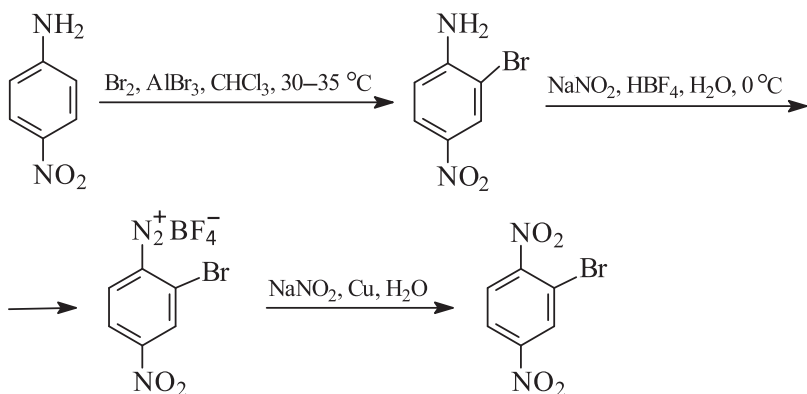


Другой способ защиты аминогруппы:

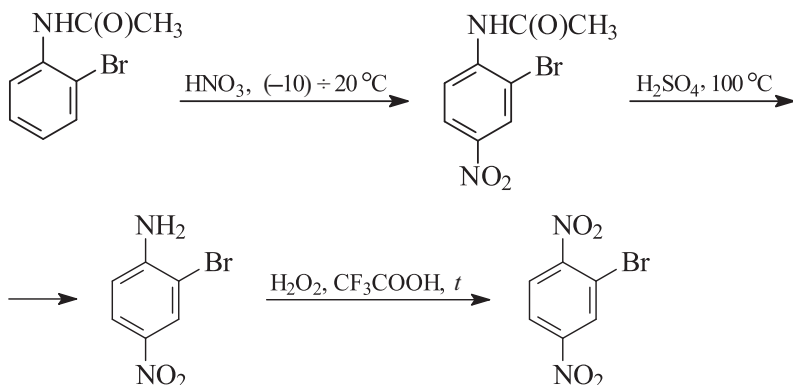




Синтез *para*-нитроанилина из бензола см. в задачах 9.5 и 9.11.

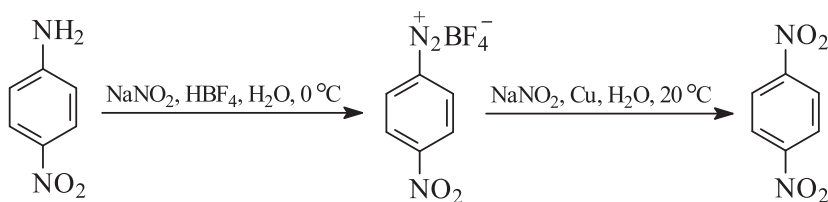


2,5-Динитробромбензол можно также получить из *орто*-бро-мацетанилида (синтез см. в задаче 9.7):

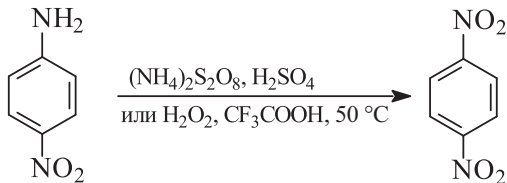


Нуклеофильное замещение по механизму S_NAr облегчается, если электроноакцепторные заместители находятся в *орто*- и *пара*-положениях к уходящей группе. –M-Эффект электроноакцепторных заместителей, находящихся в *мета*-положении, не проявляется, и их содействие невелико. Следовательно, 2,4-динитробромбензол будет реагировать с пиперидином легче, чем изомерный ему 2,5-динитробромбензол.

9.15. Синтез *мета*-динитробензола из бензола см. в задачах 9.11 и 9.12. Синтез *орто*- и *пара*-нитроанилинов из бензола см. в задачах 9.5 и 9.11.

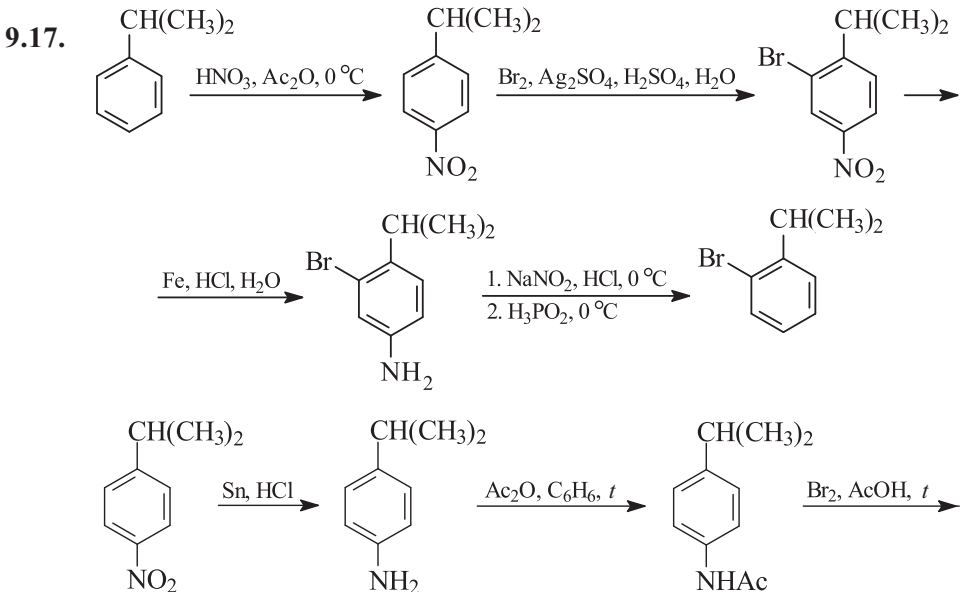
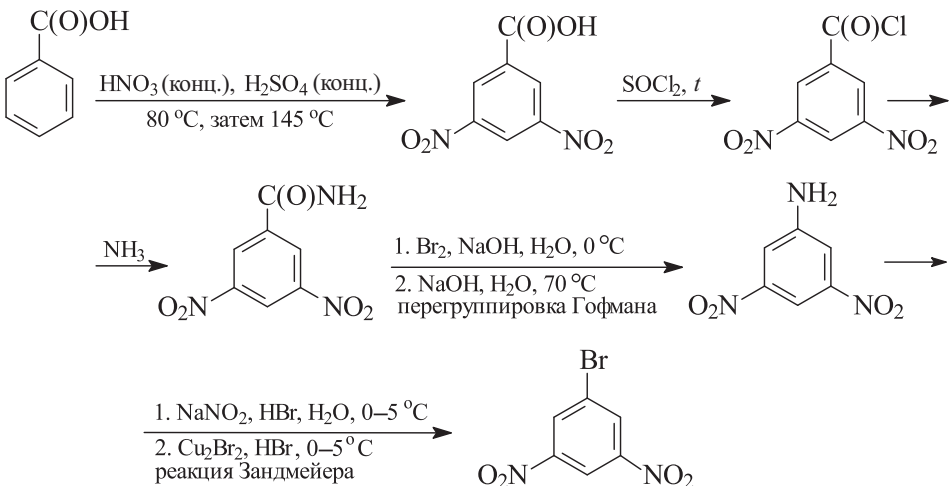


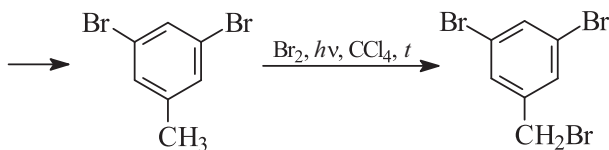
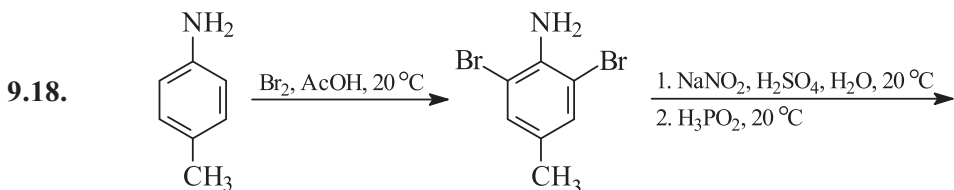
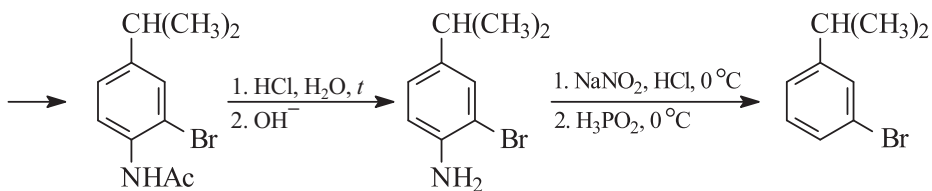
или:



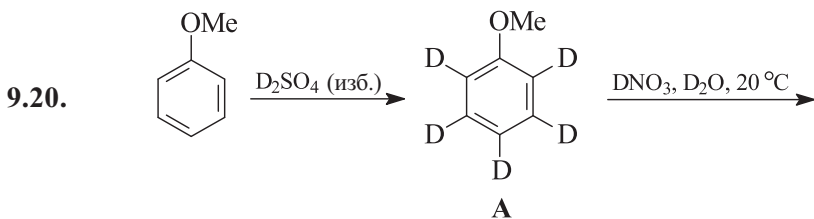
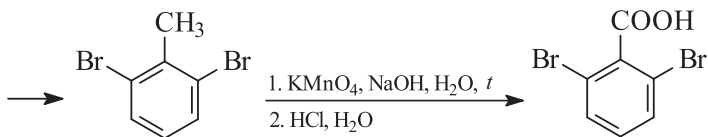
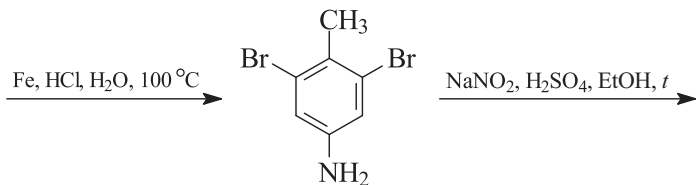
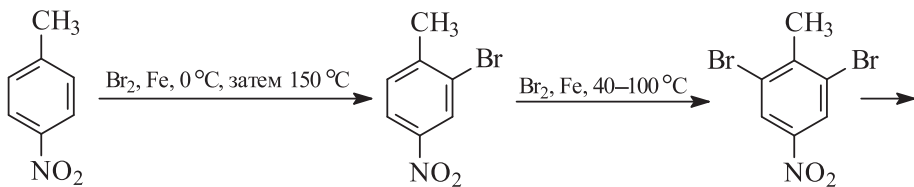
орто-Динитробензол получают аналогично из *орто*-нитроанилина.

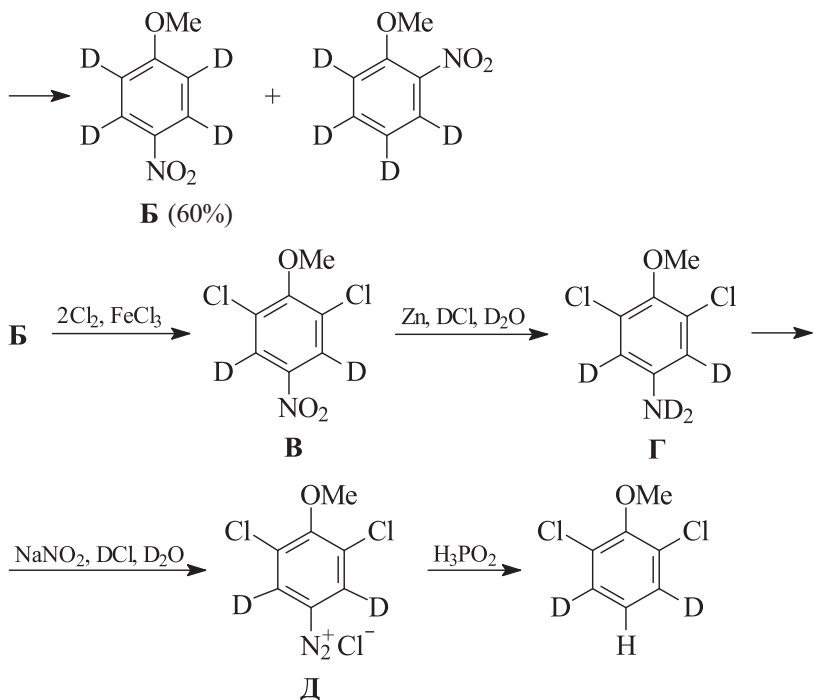
9.16. Метод окисления толуола до бензойной кислоты см., например, в задаче 9.9.



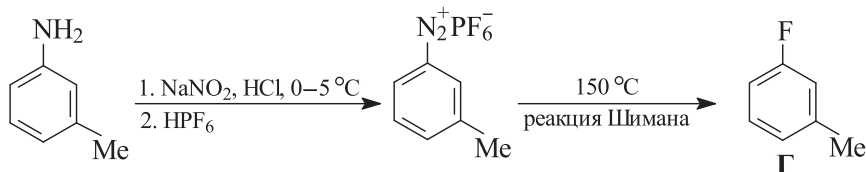
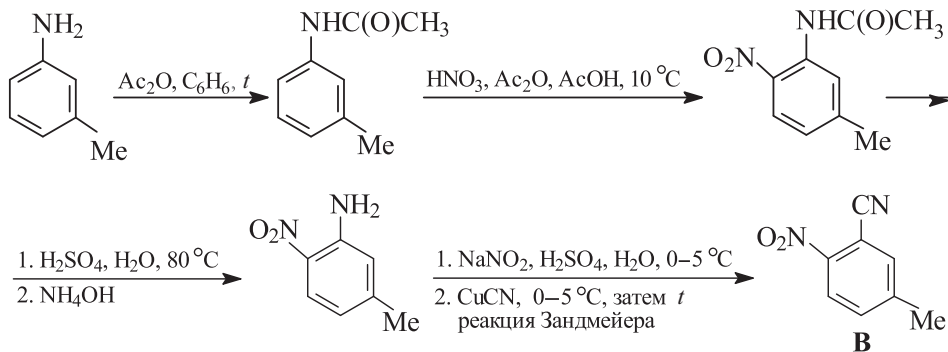
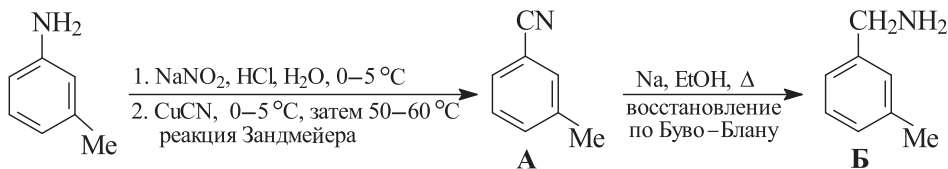


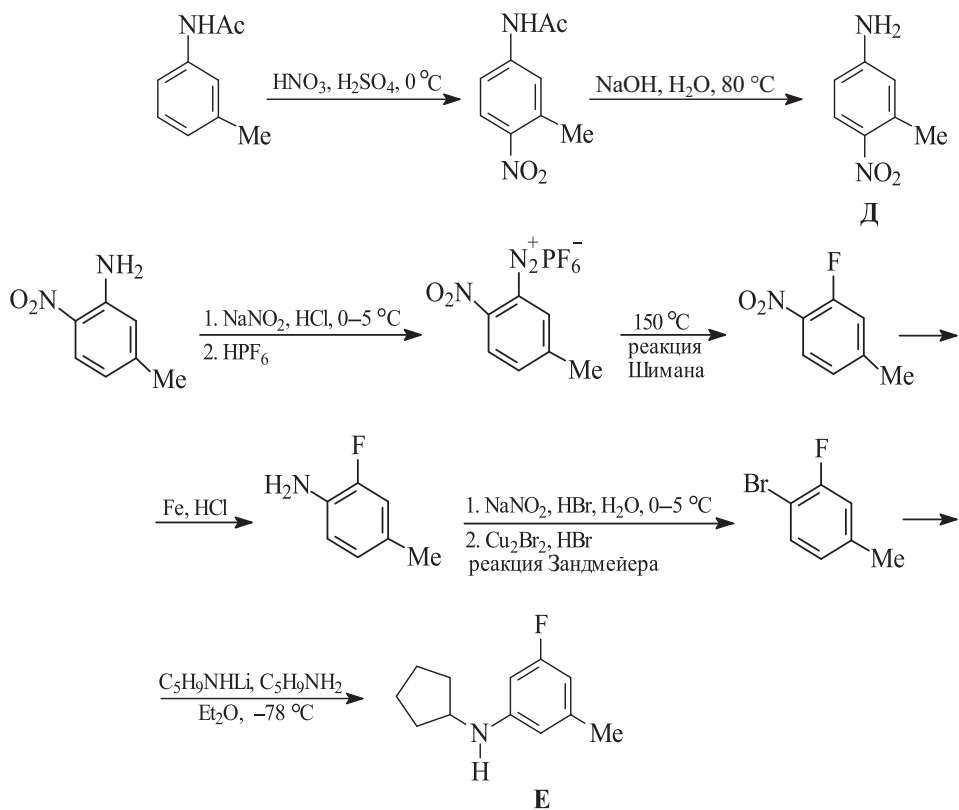
9.19. Синтез *para*-нитротолуола из толуола см. в задаче 9.24.



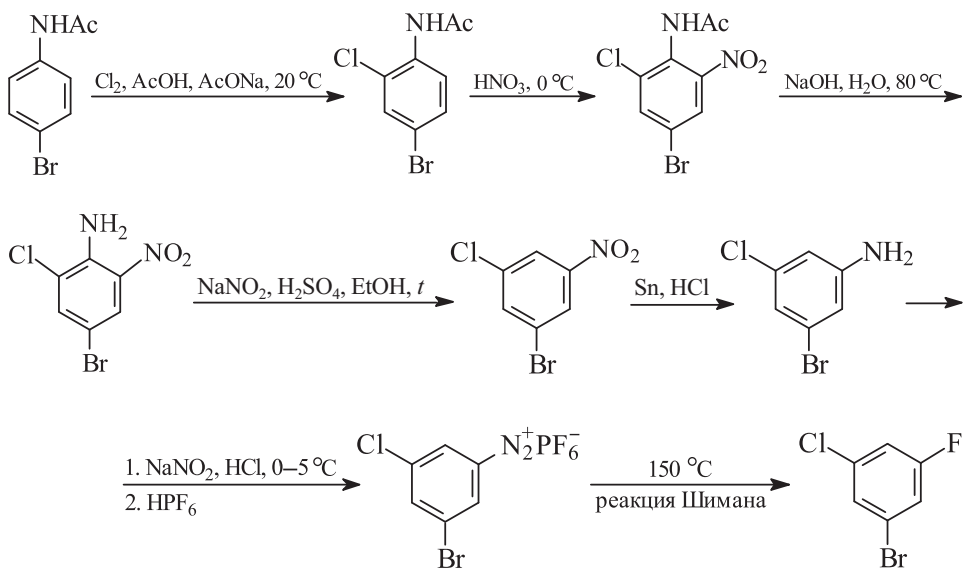


9.21.

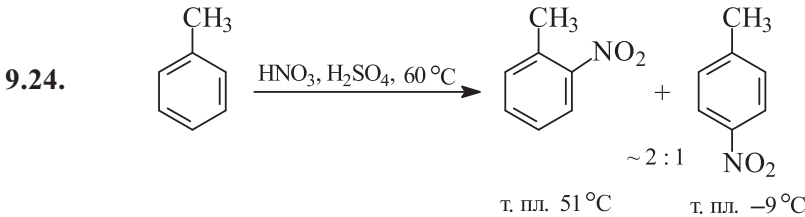
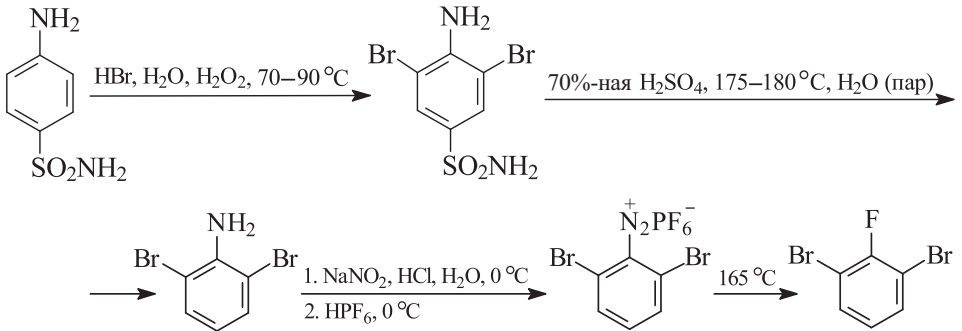




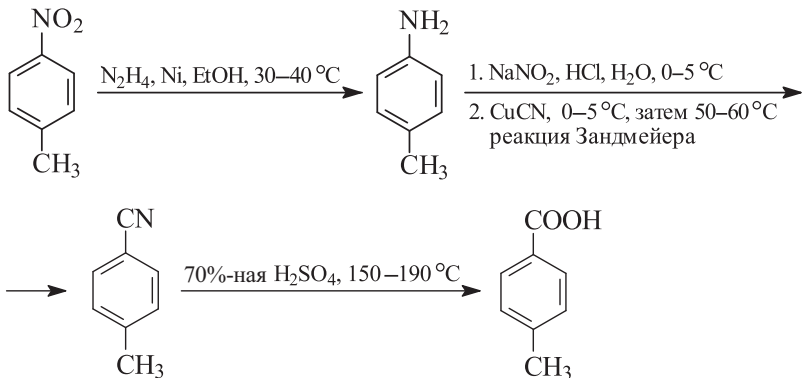
9.22. Синтез *para*-бромацетанилида из анилина см. в задачах 9.1, е и 9.5.



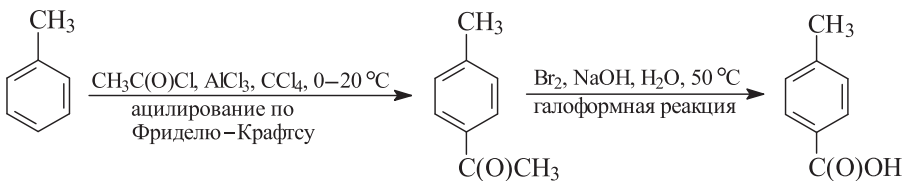
9.23. Синтез амида сульфаниловой кислоты (белого стрептоцида) из анилина см. в задаче 9.12.

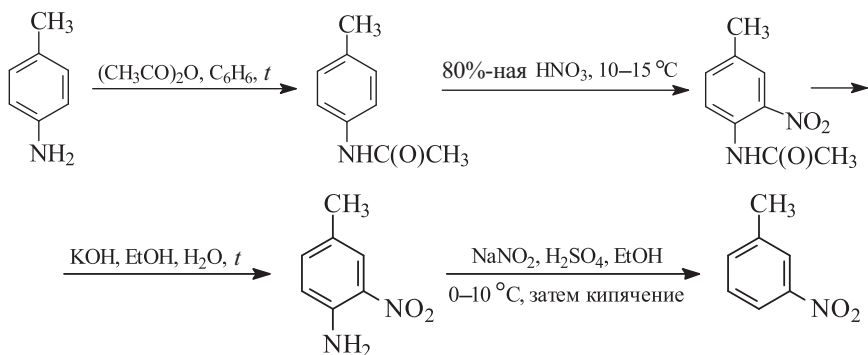


para-Изомер вымораживают смесью льда с поваренной солью и отфильтровывают.



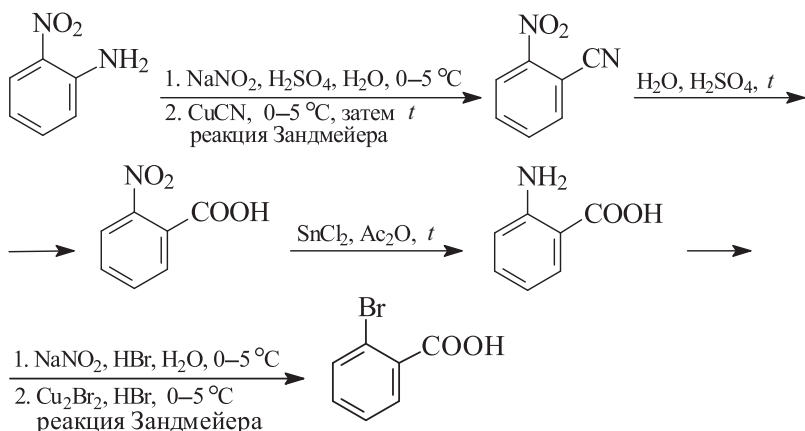
орто-Толуиловую кислоту получают аналогично из *орто*-нитротолуола. Альтернативный способ синтеза *para*-толуиловой кислоты:



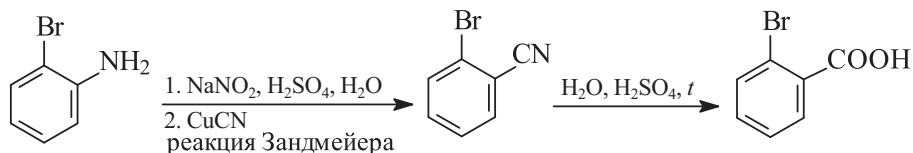


Дальнейшие превращения аналогичны синтезу *орто/пара*-изомеров.

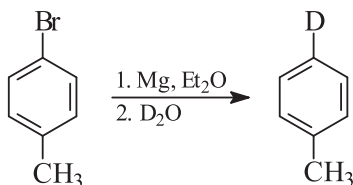
9.25. Синтез *орто*-нитроанилина из анилина см. в решении задачи 9.5.

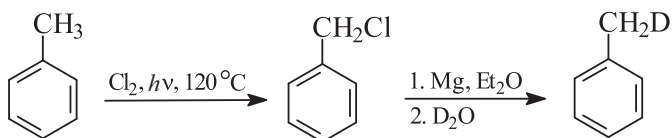


Альтернативный способ синтеза через *орто*-броманилин (синтез из анилина см. в задаче 9.7)

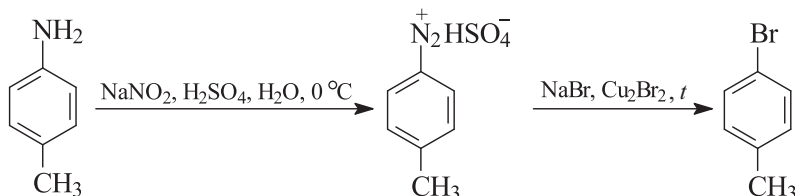


9.26. Необходимые *орто*-, *мета*-, *пара*- и α -монодейтеротолуолы получают гидролизом соответствующих реактивов Гриньяра тяжелой водой.

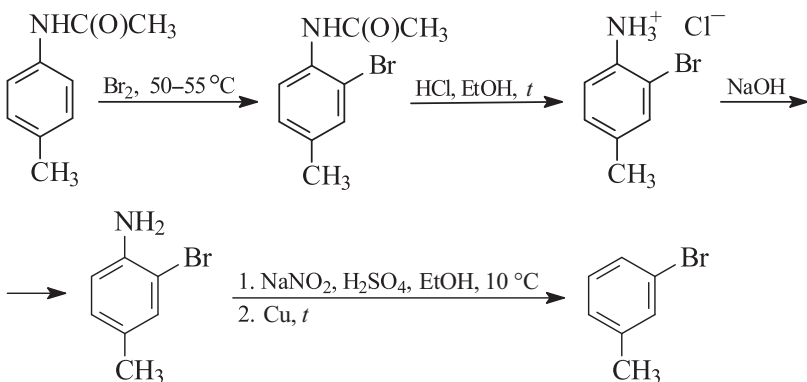




орто-, *мета*- и *пара*-Бромтолуолы получают по реакции Зандмейера из соответствующих *орто*-, *мета*-, *пара*-толуидинов, синтез которых из толуола приведен в решении задачи 9.24.

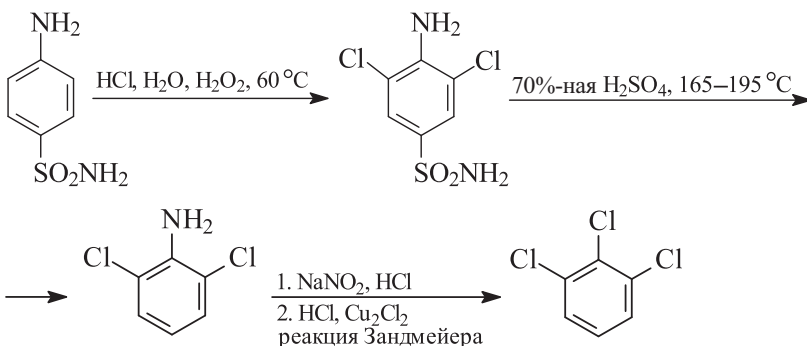


мета-Бромтолуол может быть получен также из N-ацетил-*пара*-толуидина (синтез из толуола см. в решении задачи 9.24).

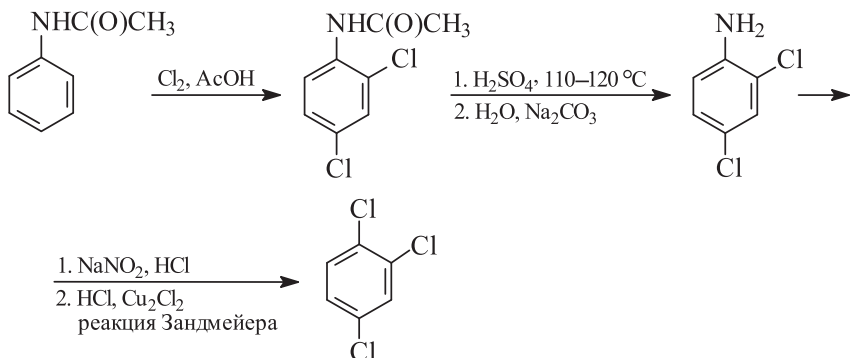


Альтернативные способы синтеза *орто*- и *пара*-бромтолуолов см. также в решении задачи 9.9.

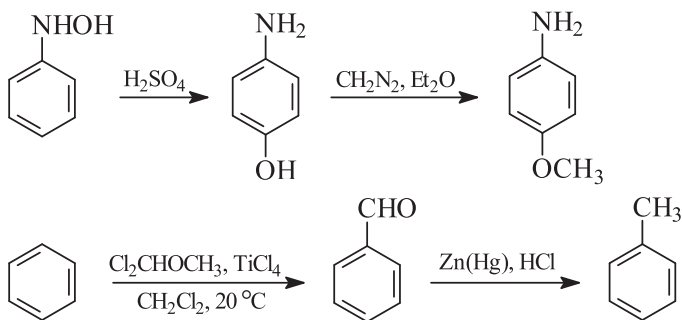
9.27. Синтез амида сульфаниловой кислоты из анилина см. в решении задачи 9.12.



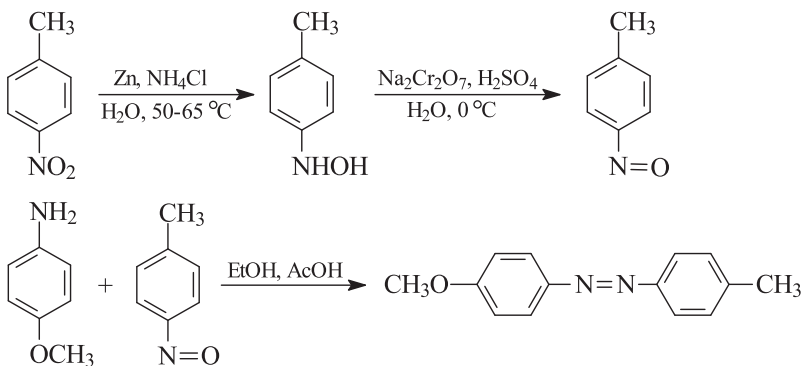
Синтез ацетанилида из анилина см. в решении задачи 9.5.



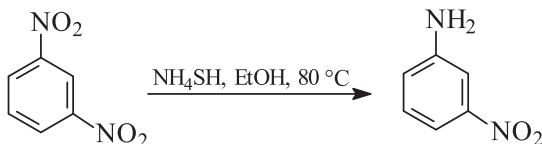
9.28. Синтез фенилгидроксиламина из бензола см. в решении задач 9.11 и 9.31.

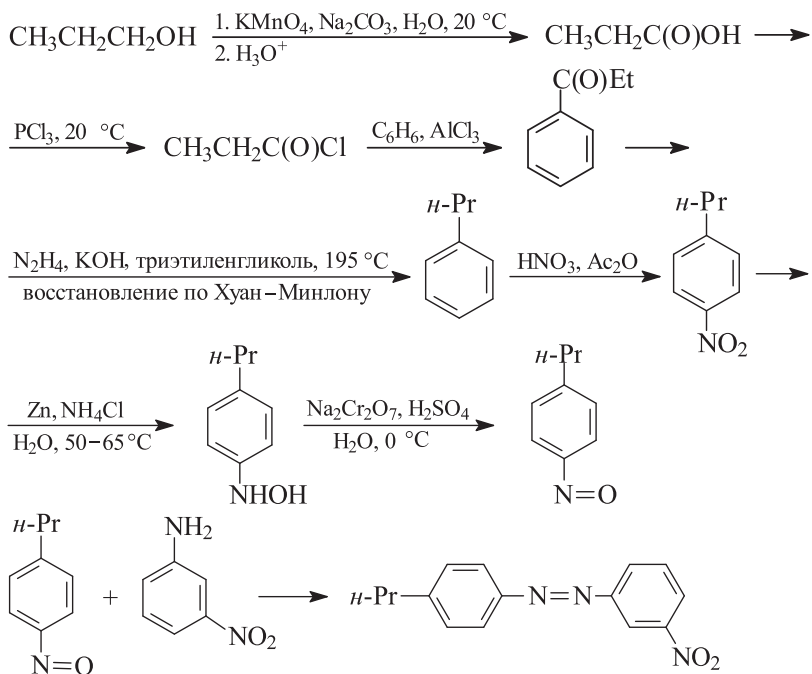


Синтез *para*-нитротолуола из толуола см. в решении задачи 9.24.

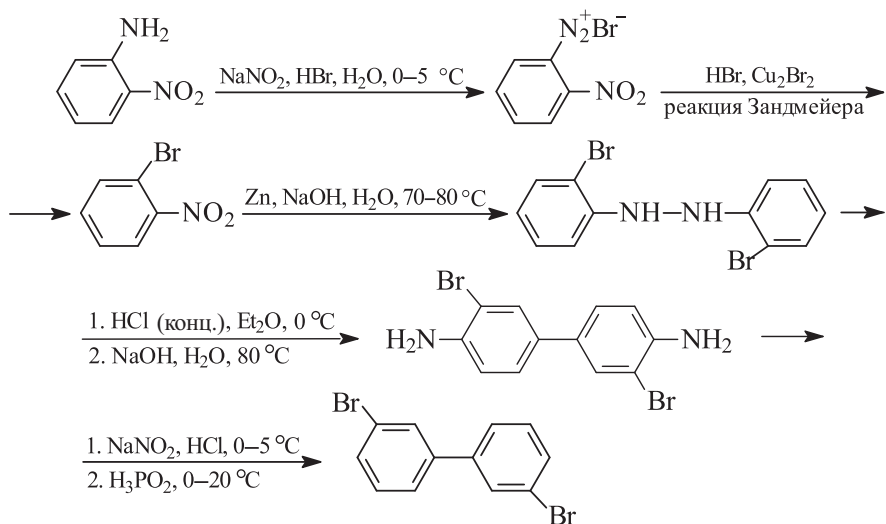


9.29. Синтез *meta*-динитробензола из бензола см. в решении задач 9.11 и 9.12.

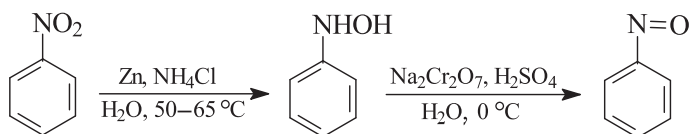


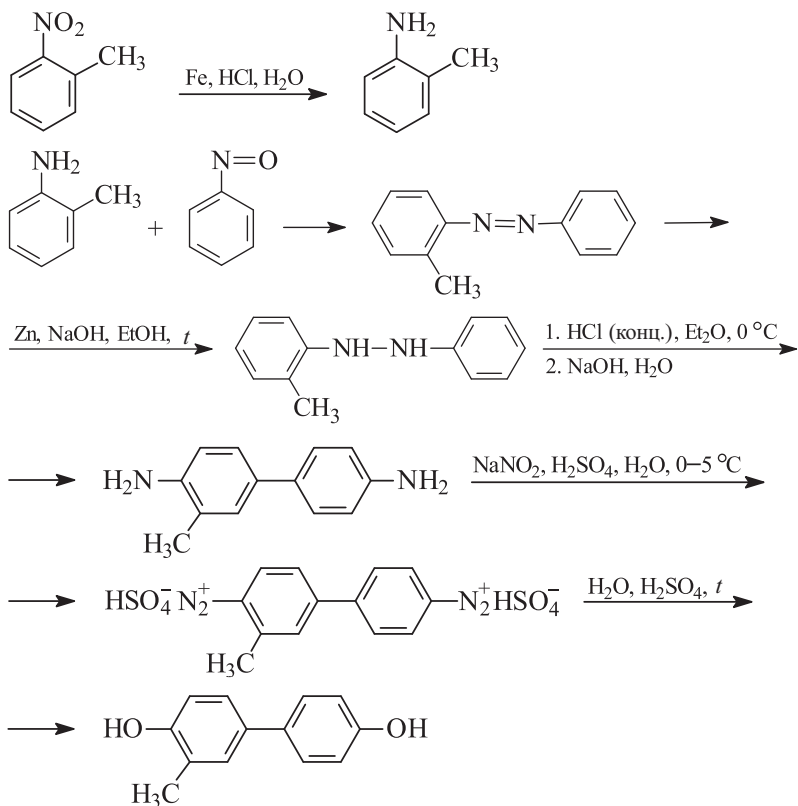


9.30. Синтез *орто*-нитроанилина из бензола см. в решении задач 9.5 и 9.11.

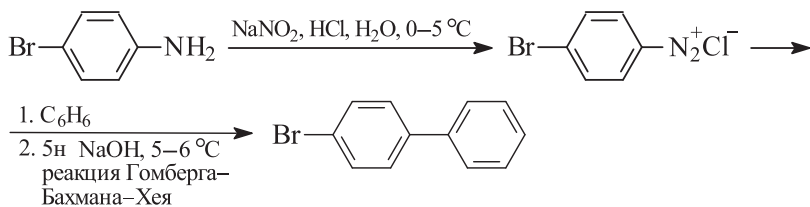


9.31. Синтез нитробензола из бензола и *орто*-нитротолуола из толуола см. в решениях задач 9.11 и 9.24 соответственно.

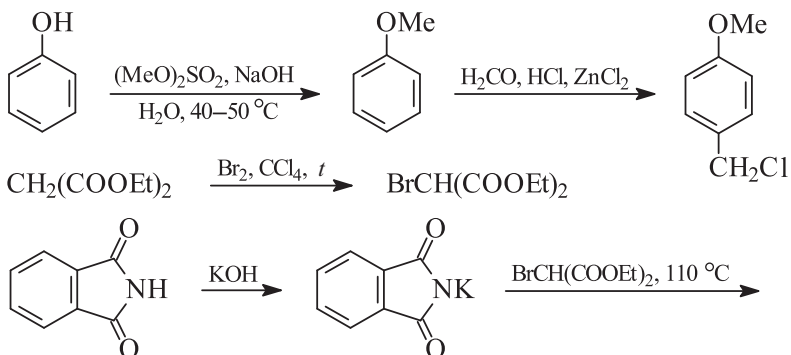


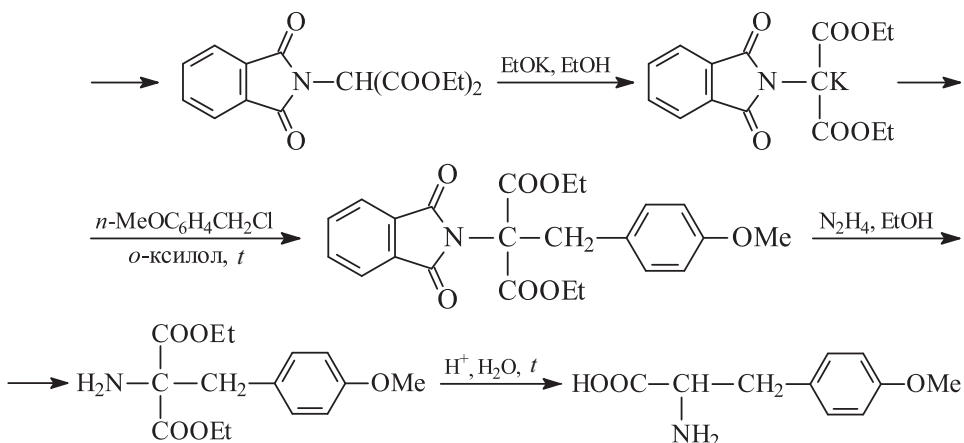


9.32. Синтез *para*-броманилина из бензола см. в решении задачи 9.7 и 9.12.

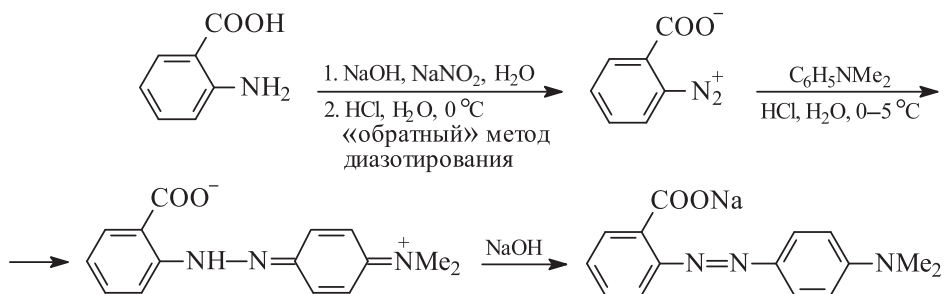


9.33.

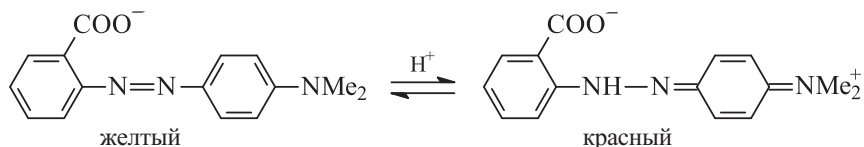




9.34. Метилловый красный (4'-диметиламиноазобензол-2-карбоновая кислота) – кристаллическое вещество красно-фиолетового цвета, труднорастворимое в воде, легко – в кипящем спирте и ледяной уксусной кислоте. Выпускается также в водорастворимой форме в виде Na-соли. Получают азосочетанием диазотированной антралиновой кислоты с N,N-диметиланилином.

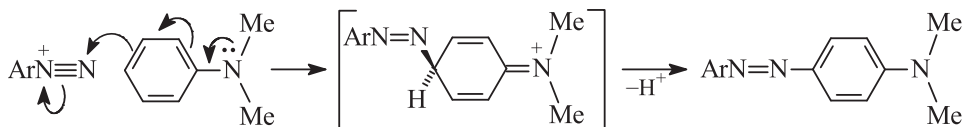


Щелочной раствор метилового красного имеет желтую окраску. В кислой среде происходит протонирование по азогруппе, сопровождающееся перестройкой связей в ароматическом кольце, несущем диметиламиногруппу. Переход бензоидной структуры в хиноидную (переход индикатора при pH 6,2–4,2) сопровождается изменением цвета с желтого на красный.

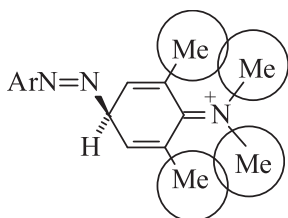


9.35. Диазониевый ион является слабым электрофилом и может атаковать ароматическое кольцо лишь при значительном содействии

заместителя. В случае диметиланилина активирующее влияние диметиламиногруппы определяется сильным мезомерным эффектом атома азота как донора.

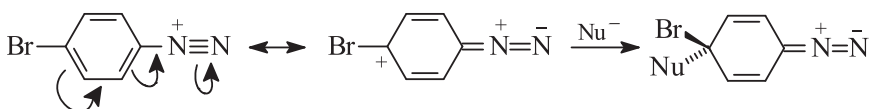


В случае N,N,2,6-тетраметиланилина эффективная стабилизация промежуточного арениевого иона невозможна из-за значительного стерического перекрытия метильных заместителей в кольце и у атома азота.



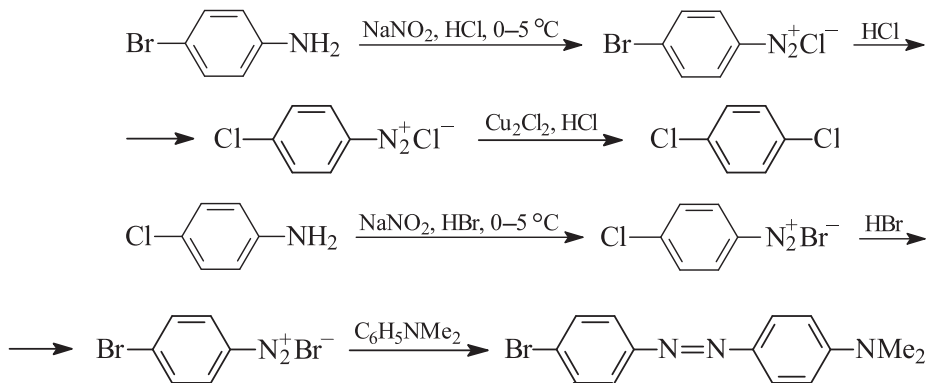
Реакцию азосочетания с участием аминов проводят в слабокислой среде. В сильнокислой среде концентрация свободного амина сильно понижена (pK_b диметиланилина 8,94). Соль амина в реакцию не вступает, так как аммонийный атом азота является сильным акцептором электронов ($-I$ -эффект). Следовательно, азосочетание будет проходить только по мере гидролиза соли амина до свободного основания, т. е. очень медленно. В нейтральной или щелочной среде ароматические амины выпадают в осадок, а соли диазония превращаются в недиссоциированный диазогидрат и диазотат-ион, не обладающие значительной электрофильностью. Кроме того, в нейтральной среде реакция осложняется образованием триазенов (в случае первичных и вторичных аминов).

9.36. Диазониевая группа является сильным электроноакцепторным заместителем, активирующим ароматическое нуклеофильное замещение и стабилизирующим образующийся интермедиат.

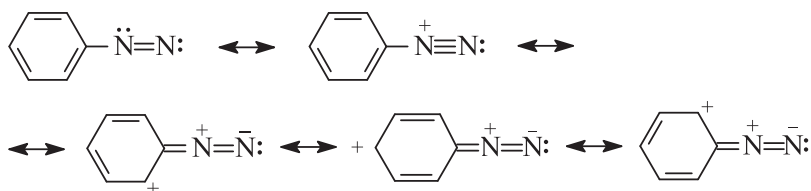


Поэтому при диазотировании *para*-бром-, *para*-хлор- и *para*-нитроанилинов группа в *para*-положении к диазониевой группе может замещаться нуклеофилом, присутствующим в среде: галогеном (при диазотировании в галогеноводородных кислотах) или гидроксидом (из воды). Обмен галогенов идет уже при

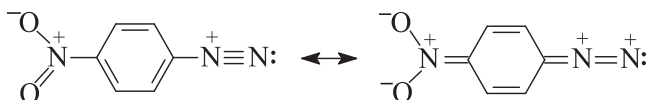
комнатной температуре. Таким образом, в указанных условиях из *para*-броманилина наряду с ожидаемым продуктом реакции Зандмейера (*para*-бромхлорбензолом) будет образовываться *para*-дихлорбензол, а из *para*-хлоранилина наряду с продуктом азосочетания (4-диметиламино-4'-хлоразобензолом) – 4-диметил amino-4'-бромазобензол.

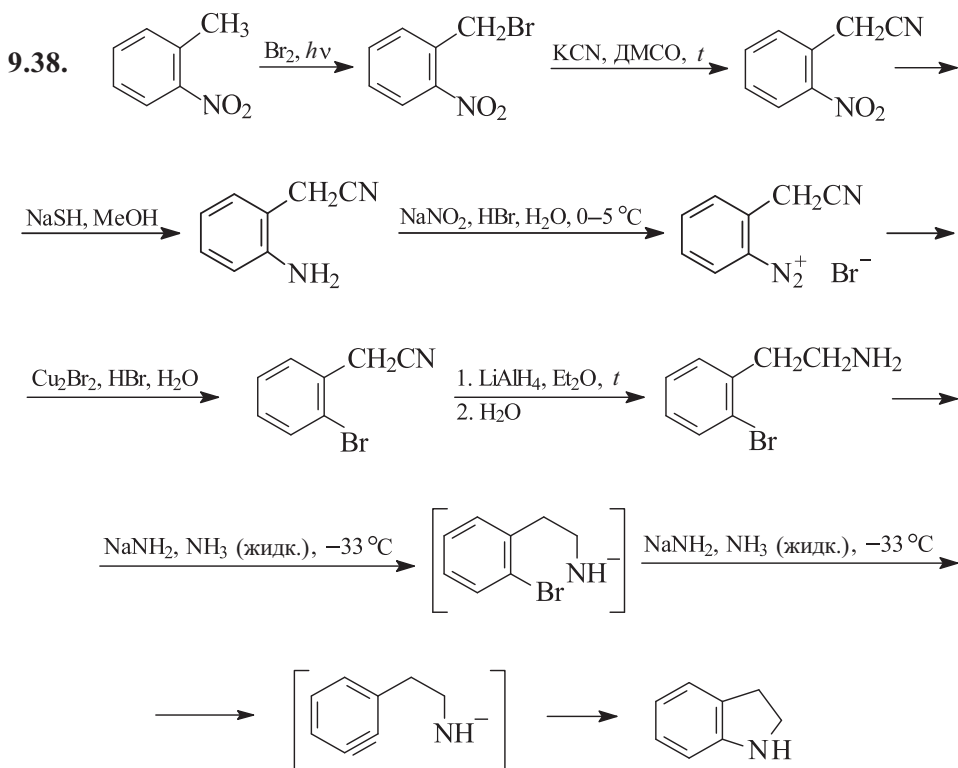


- 9.37. Реакция азосочетания протекает по механизму электрофильного замещения. При этом, чем больше положительный заряд на атоме азота диазогруппы, тем активнее будет катион диазония как электрофил. Вследствие значительной делокализации положительного заряда ион бензолдиазония является слабым электрофильным агентом и способен вступать в реакцию лишь с сильноосновными ароматическими соединениями: ароматическими аминами, фенолятами или триметилловым эфиром флороглуцина.

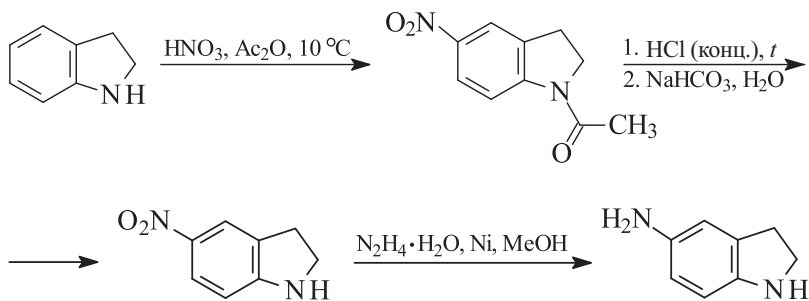


Введение электроноакцепторных групп в *ortho/para*-положения увеличивает положительный заряд на диазогруппе и повышает электрофильность катиона диазония. Как следствие, 4-нитробензолдиазоний может реагировать уже с диметилловым эфиром резорцина, 2,4-динитробензолдиазоний – с анизолом, а 2,4,6-тринитробензолдиазоний вступает в реакцию азосочетания даже с мезитиленом.



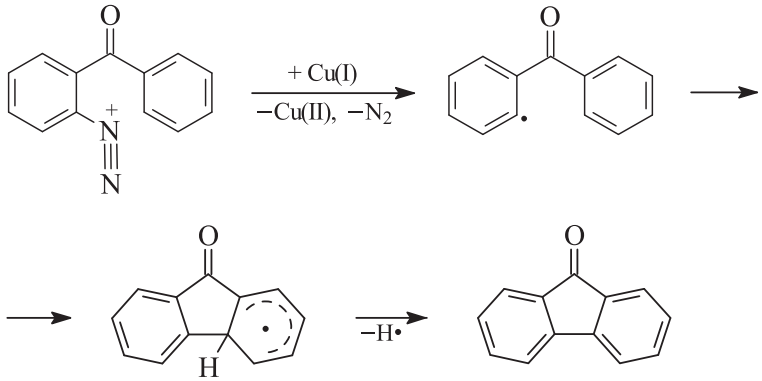


При нитровании 2,3-дигидроиндола получают 6-нитро-2,3-дигидроиндол, который может быть восстановлен до 6-амино-2,3-дигидроиндола гидразингидратом в метаноле над никелем Ренея.



9.39. В синтезе использован 2-бензоилбензолдiazонийгидросульфат. В зависимости от условий проведения реакции внутримолекулярная конденсация солей диазония (реакция Пшорра) может протекать как по гетеролитическому, так и по гомолитическому

(радикальному) механизмам. Следует ожидать, что Cu(I) будет промотировать гомолитическую реакцию, механизм которой можно представить следующей схемой:



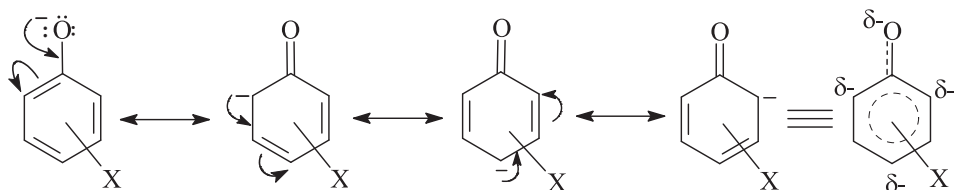
Глава 10

Фенолы и хиноны

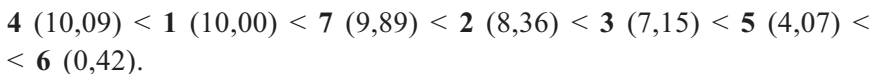


$$K_a = \frac{[\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}]}, \quad \text{p}K_a = -\lg [K_a]$$

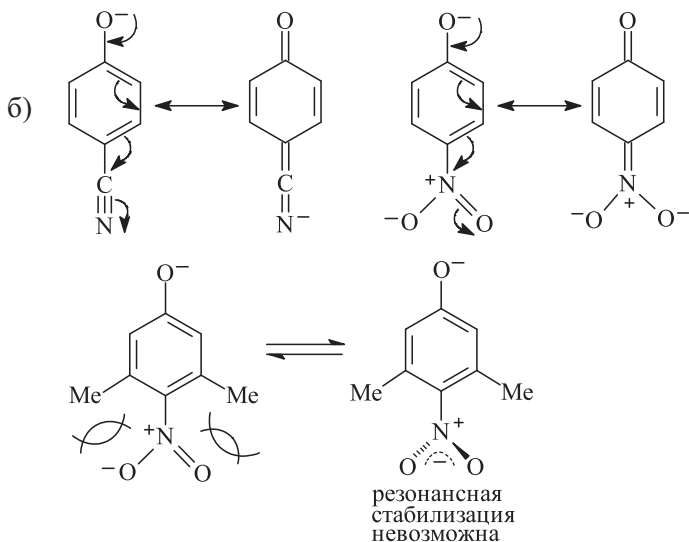
Фенолы с малыми значениями K_a (большими $\text{p}K_a$) – слабые ОН-кислоты, а фенолы с большими K_a (малыми $\text{p}K_a$) – сильные ОН-кислоты. В общем случае кислотность фенолов определяется стабильностью образующихся при диссоциации фенолят-анионов. Электроноакцепторные заместители в бензольном кольце (в любом положении) увеличивают, а электронодонорные – уменьшают ОН-кислотность соответствующих фенолов.



Из приведенных резонансных структур хорошо видно, что наибольшее влияние на ОН-кислотность фенолов оказывают заместители в *орто/пара*-положениях бензольного кольца.



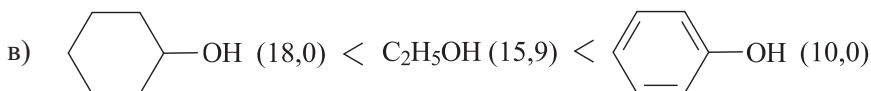
В скобках приведены pK_a соответствующих фенолов (25 °С, H₂O).



Цианогруппа и нитрогруппа стабилизируют отрицательный заряд за счет сопряжения. Более низкое значение pK_a *пара*-нитрофенола указывает на то, что нитрогруппа является более электроноакцепторной, чем цианогруппа. Для резонансной стабилизации нитрогруппа должна лежать в плоскости ароматического кольца.

Для диметилзамещенных производных значения pK_a несколько выше из-за донорных свойств алкильных групп.

Стерические препятствия, создаваемые метильными группами за счет несвязывающих взаимодействий атомов кислорода нитрогруппы с метильными группами, приводят к ее выведению из плоскости ароматического кольца. В этом случае резонансная стабилизация отсутствует.



Фенол является в данном случае наиболее сильной ОН-кислотой, так как при его диссоциации образуется устойчивый фенолят-анион (см. решение задачи 10.1, а). Электронодонорные

алкильные группы (+I-эффект) повышают электронную плотность на атоме кислорода и дестабилизируют соответствующий алколят-анион и, следовательно, понижают ОН-кислотность.

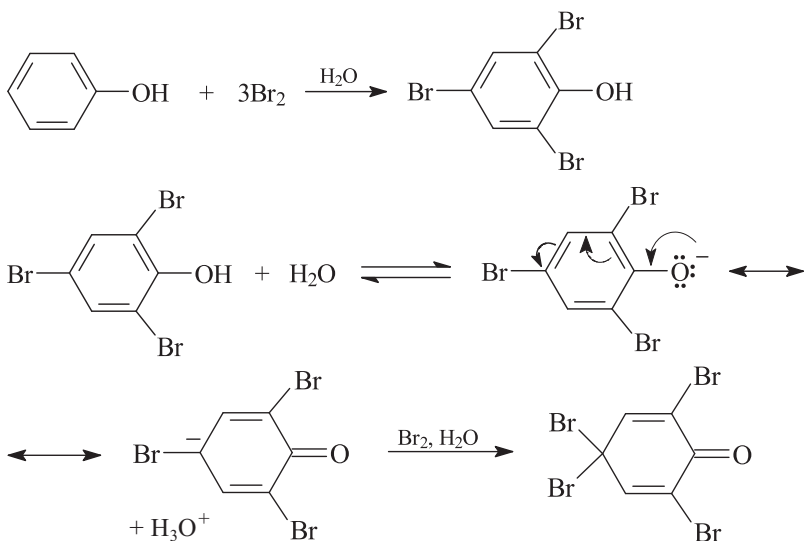
- 10.2.** В случае 10.1, а) основность и нуклеофильность соответствующих фенолят-анионов изменяется одинаково. Ряд изменения основности и нуклеофильности обратный по отношению к ряду изменения ОН-кислотности. Наиболее сильной ОН-кислоте (**6**) соответствует наиболее слабое сопряженное основание, которое и есть наиболее слабый нуклеофил.

В случае 10.1, в) наиболее стабильный фенолят-анион будет более слабым основанием и нуклеофилом, чем этилат- и циклогексанолят-анионы. В свою очередь менее пространственно экранированный этилат-анион – более сильный нуклеофил, чем циклогексанолят-анион, а циклогексанолят-анион – более сильное основание, чем этилат-анион.

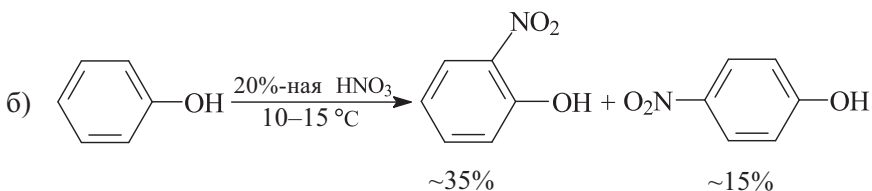
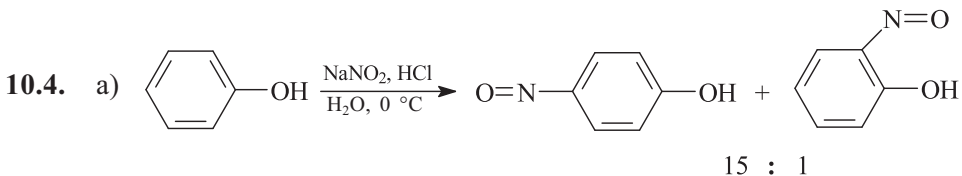
- 10.3.** а) Фенол в воде частично диссоциирован. CH_3O -группа как заместитель в бензольном кольце проявляет $-I$ - и $+M$ -эффекты ($+M > -I$), а группа $-\text{O}^-$ – только $+M$ -эффект (на атоме кислорода октет электронов).

- б) См. решение задачи 10.3, а.

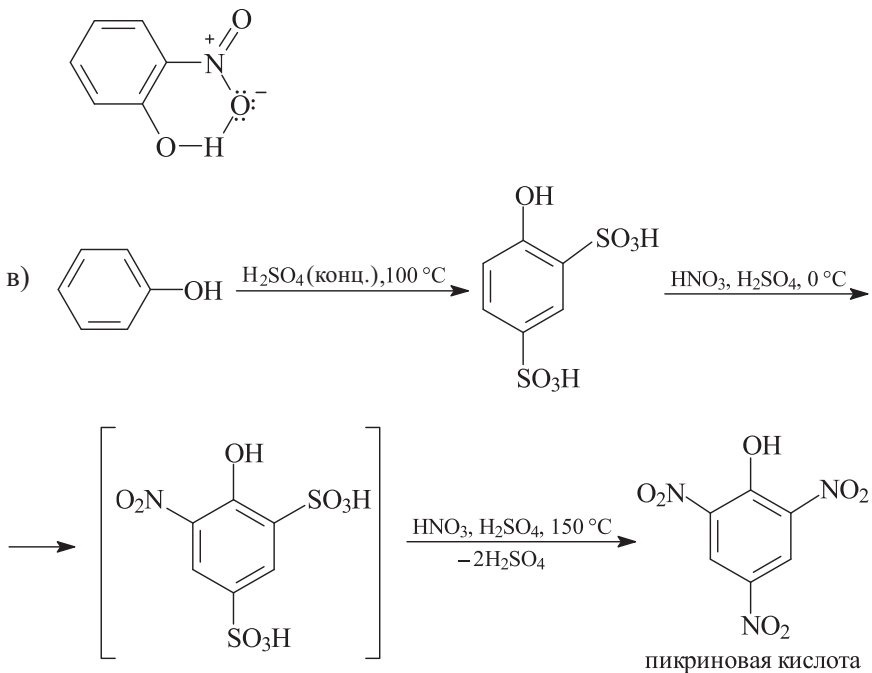
Реакция с бромной водой является качественной реакцией на фенол: при этом практически мгновенно образуется осадок 2,4,6-трибромфенола. В этом случае невозможно остановиться на монобромзамещенном феноле, так как скорость дальнейшего бромирования увеличивается с увеличением кислотности соответствующих полибромированных фенолов.



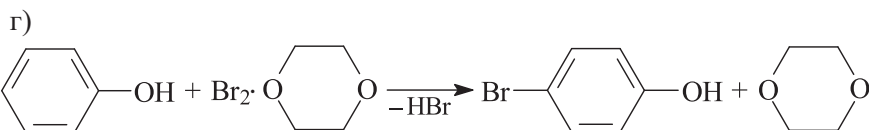
- в) Реакция сульфирования фенола обратима и при высоких температурах в смеси преобладает термодинамически более стабильный *para*-изомер. Сульфирование фенола в *орто*-положение протекает с большей скоростью (кинетический контроль), однако *орто*-гидроксibenзолсульфокислота гораздо легче гидролизуется на исходные реагенты, чем соответствующий *para*-изомер.



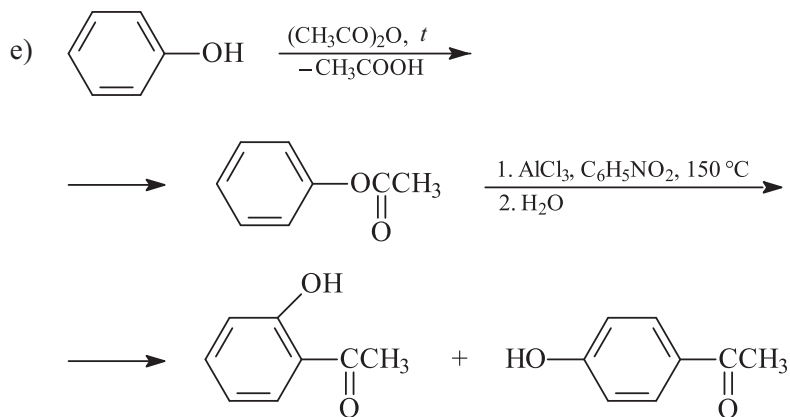
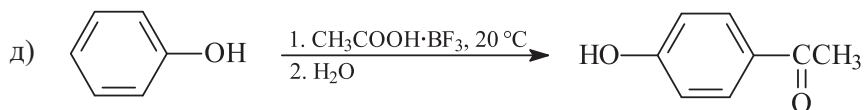
орто-Изомер отгоняют с водяным паром. Летучесть *орто*-нитрофенолов обусловлена образованием прочной внутримолекулярной водородной связи.



Механизм последней стадии – электрофильное *inco*-замещение сульфогруппы (см. решение задачи 10.9).



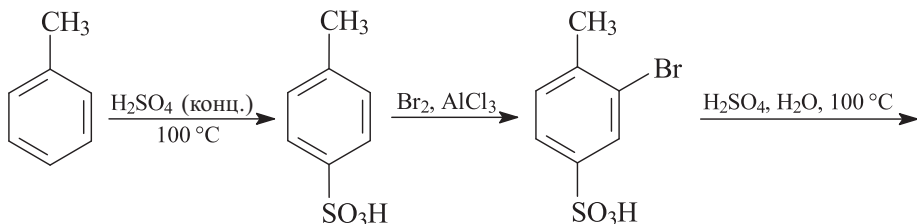
Дибромдиоксан – более селективный *para*-бромирующий реагент, чем бром, вследствие пространственных факторов в субстрате и реагенте (атака *орто*-положения объемным электрофилом пространственно невыгодна).

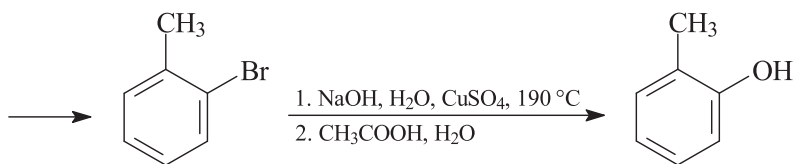


1,5 : 1

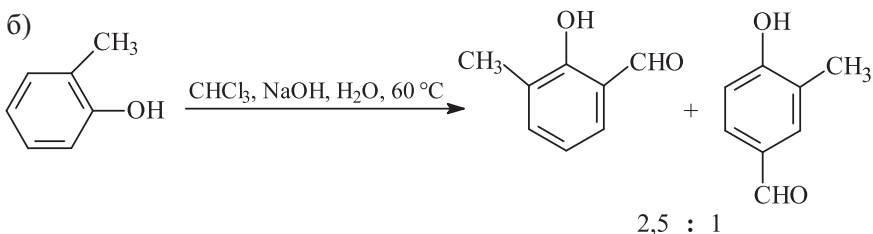
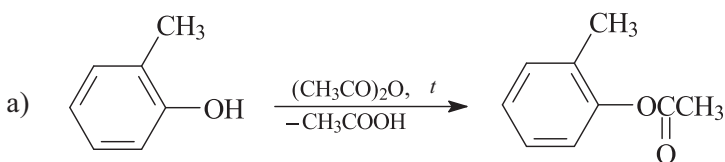
Вторая стадия – это перегруппировка Фриса. Соотношение *орто*/*пара*-изомеров зависит от температуры и растворителя. В более жестких условиях преобладает *орто*-гидроксикетон, а при 20–25 °С – *пара*-гидроксикетон. *орто*-Изомер отделяют перегонкой с водяным паром (см. также решение задания б).

10.5. Получение *орто*-крезола.

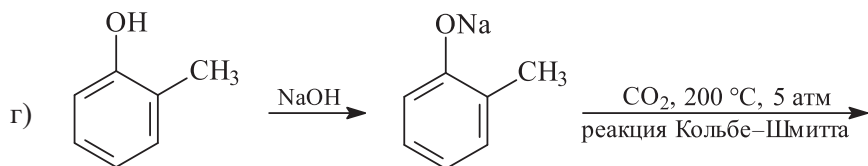
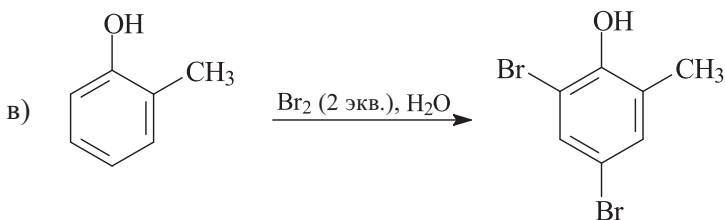


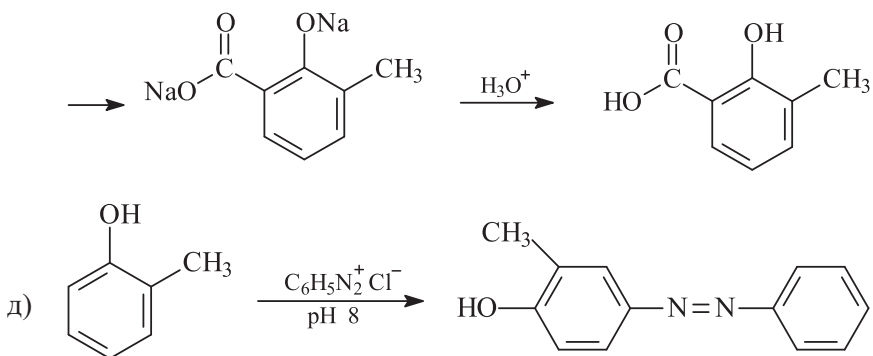


Применение в качестве катализаторов солей меди(II) позволяет проводить региоселективное замещение галогена на гидроксил без образования примеси другого изомера. В этом случае ариновый механизм полностью подавляется, а замещение галогена осуществляется по S_NAr -механизму (прямое замещение галогена, активированное катионами двухвалентной меди).

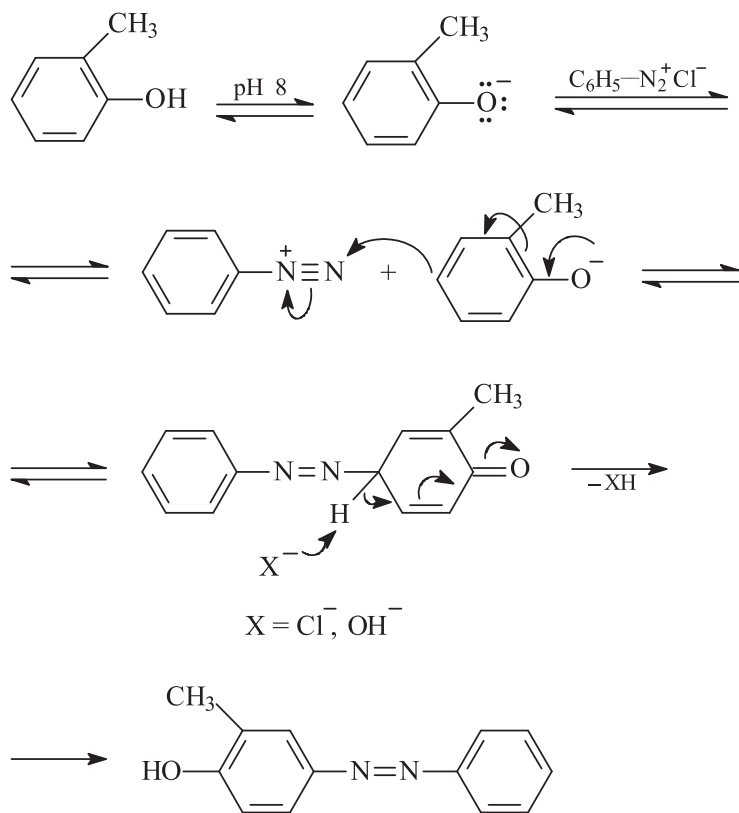


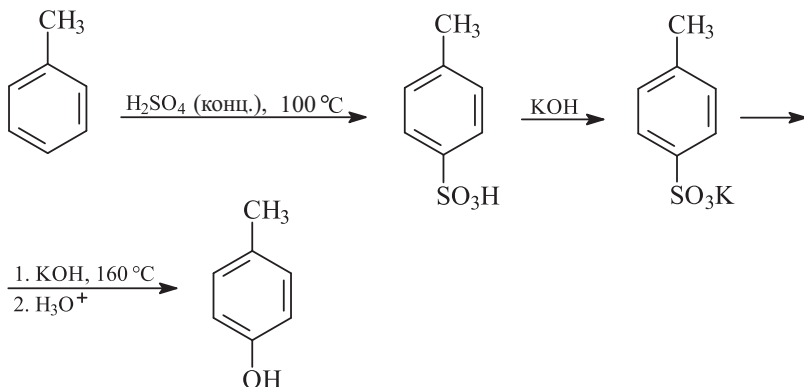
Реакция Раймера–Тимана. В этом случае всегда преимущественно образуются *орто*-, а не *пара*-изомеры, как это имеет место при формилировании по Гаттерману (HCN , HCl , ZnCl_2) или Вильсмайеру (ДМФА, POCl_3). *орто*-Изомер отгоняют с водяным паром.



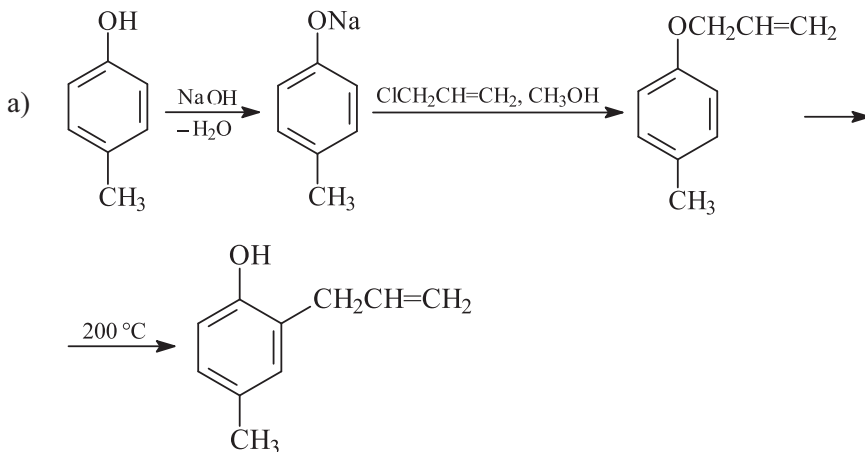


Это реакция азосочетания, которая протекает по механизму электрофильного замещения атома водорода в ароматическом кольце фенола. Фенилдиазоний-катион – слабый электрофил, поэтому исходный фенол предварительно активируют, превращая его в более активный фенолят-анион (азосочетание проводят при pH 8).

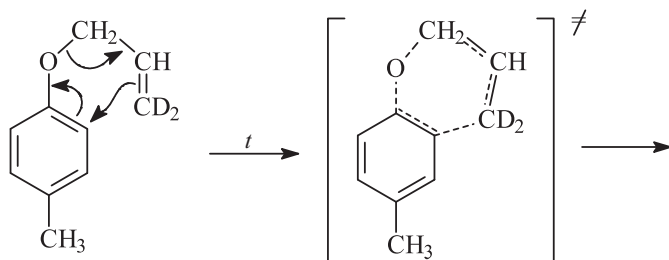


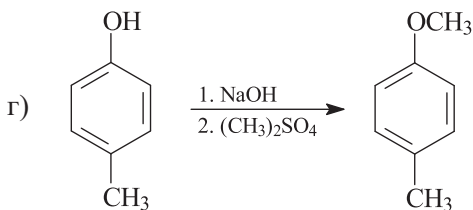
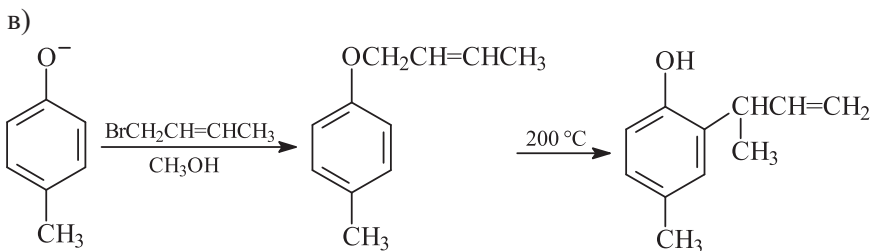
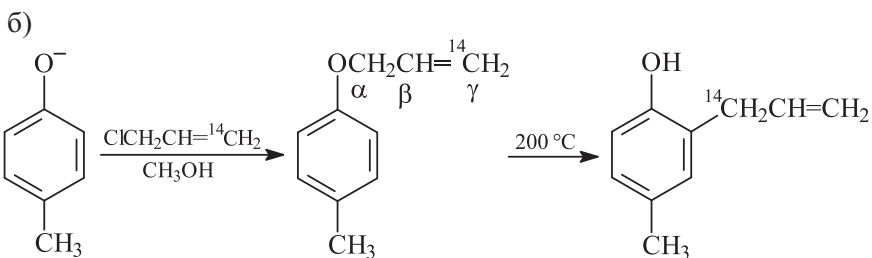
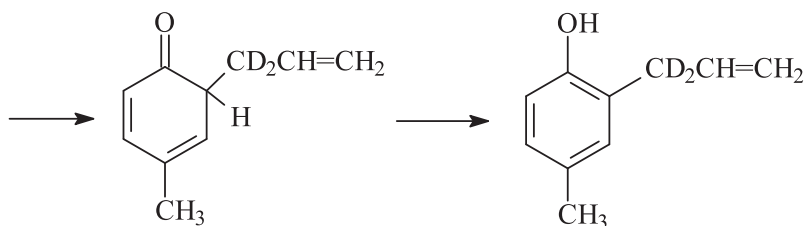
10.6. Получение *пара*-крезола.

В этом случае замещение сульфогруппы на гидроксил осуществляется по S_NAr -механизму (механизм присоединения–отщепления).

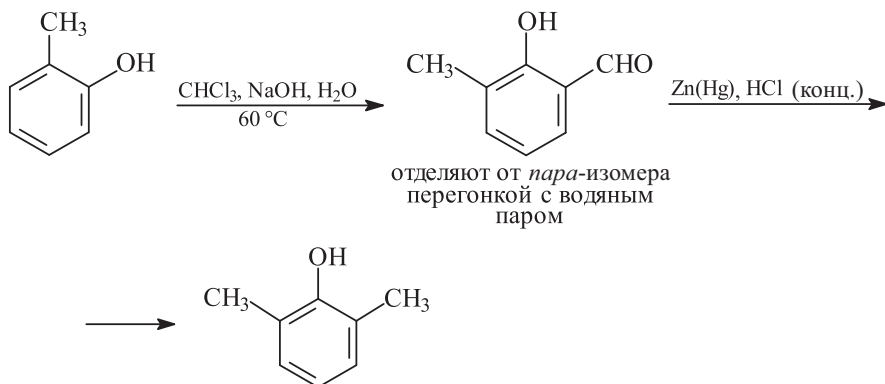


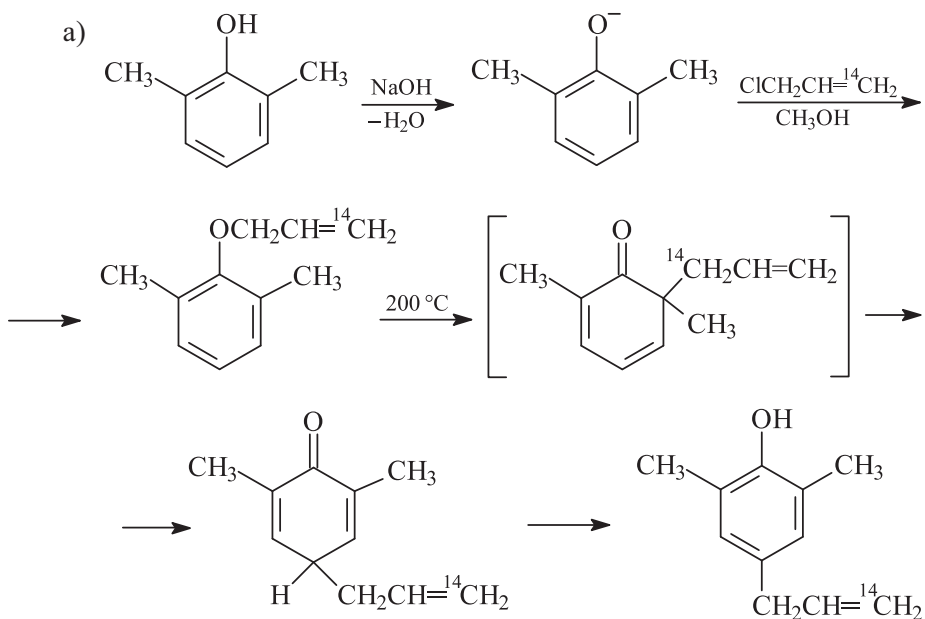
Последняя стадия – это перегруппировка Кляйзена аллилариловых эфиров. При сильном нагревании аллиловые эфиры фенолов превращаются в изомерные *орто*-аллилфенолы, то есть аллильная группа мигрирует в *орто*-положение бензольного кольца, присоединяясь к нему γ -углеродным атомом.



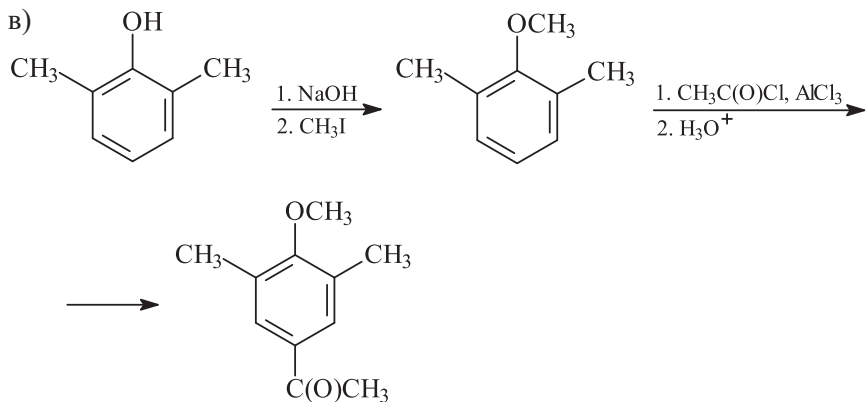
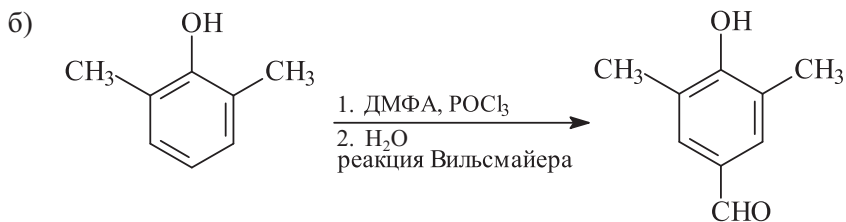


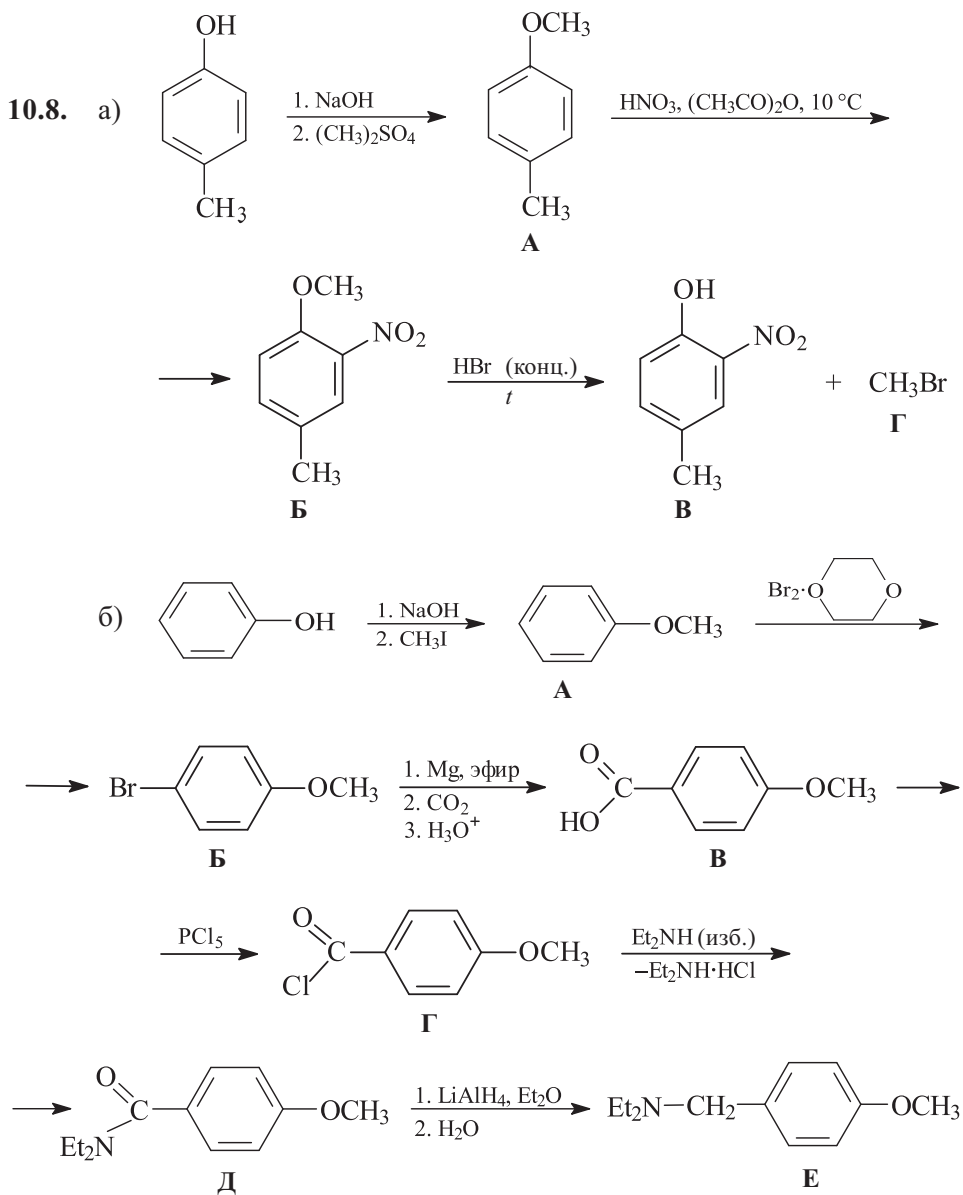
10.7. Получение 2,6-диметилфенола.



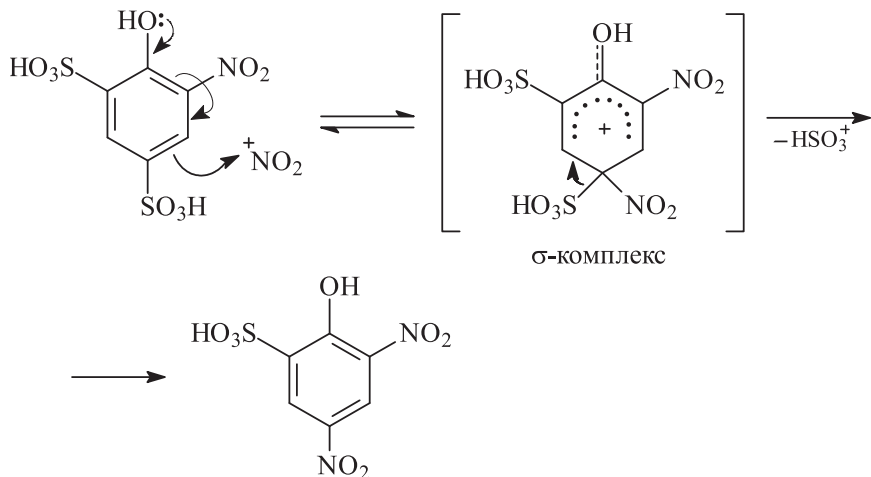


Это пример перегруппировки Кляйзена аллиларилового эфира, оба *орто*-положения которого заняты алкильными заместителями (см. также решение задачи 10.6, а). В этом случае происходят две последовательные миграции аллильной группы, что приводит к сохранению структуры мигрирующей группы.



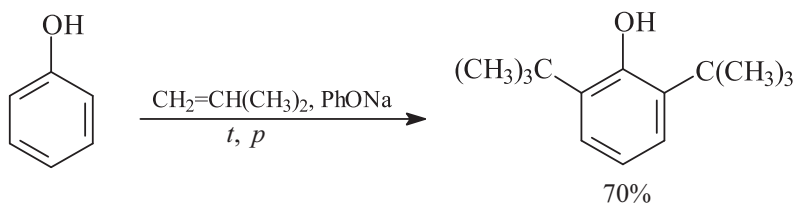


Фенол очень легко окисляется сильными окислителями (HNO_3 , нитрующей смесью и т. д.), поэтому в синтезе пикриновой кислоты его сначала сульфатируют, а затем нитруют азотной кислотой при нагревании. Вторая стадия – это электрофильное *inco*-замещение сульфогруппы на нитрогруппу.

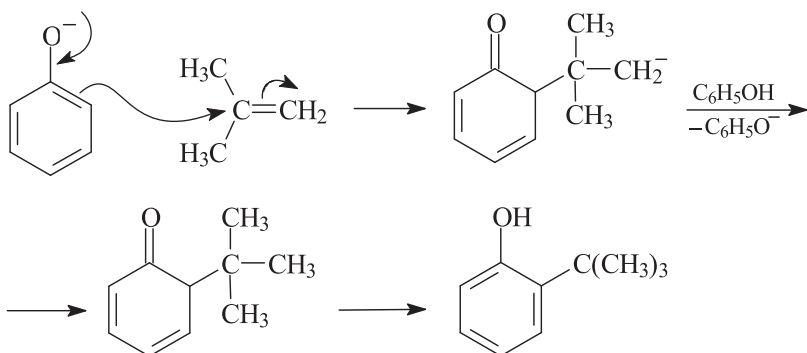


Аналогичным образом замещается вторая сульфогруппа.

- 10.10.** В промышленности 2,6-ди-*tert*-бутилфенол получают алкилированием фенола изобутиленом в присутствии фенолята натрия или фенолята алюминия в качестве катализатора.

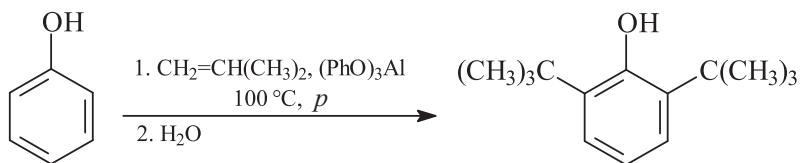


Возможный механизм реакции.

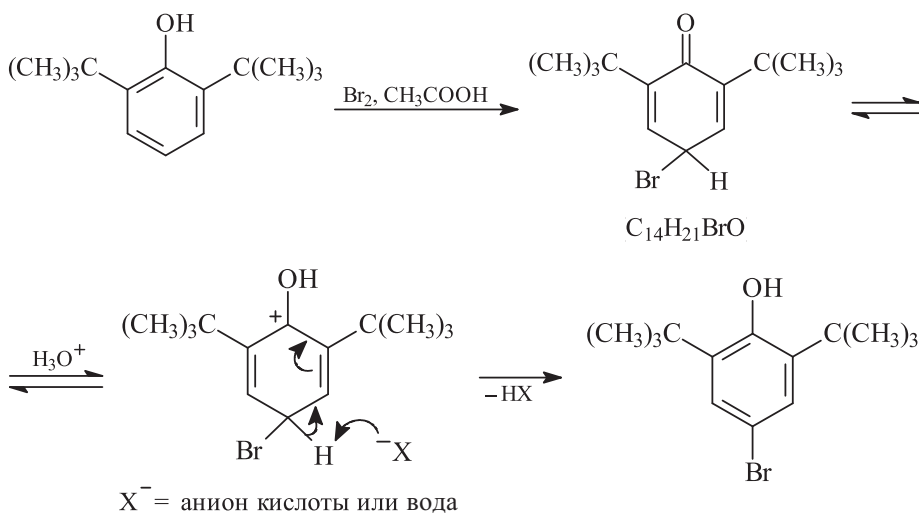


Вторая стадия алкилирования в присутствии фенолята натрия осуществляется по аналогичному механизму.

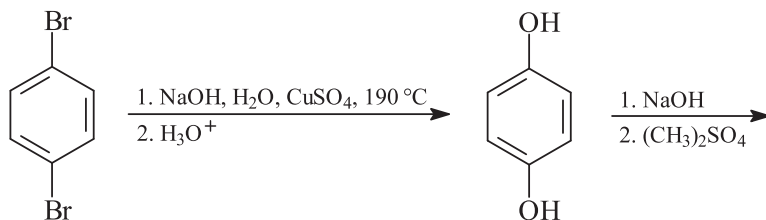
Специфическим катализатором *орто*-алкилирования фенолов является феноксид алюминия.

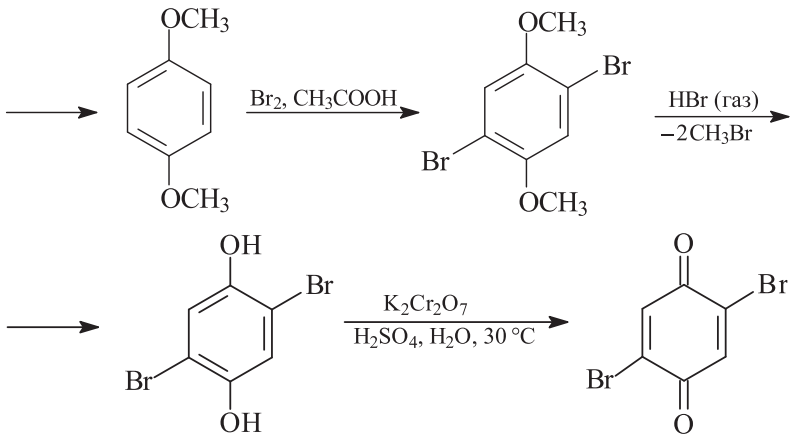


Его готовят нагреванием измельченного металлического алюминия в феноле при 150–160 °С до прекращения выделения водорода. Каталитическое действие феноксида алюминия связано с его превращением в среде фенола в комплексную кислоту $\text{H}[\text{Al}(\text{OPh})_4]$, которая протонирует алкен, образуя с карбокатионом ионную пару, алкилирующую фенол через циклическое шестизвенное переходное состояние, обуславливающее *орто*-ориентацию.

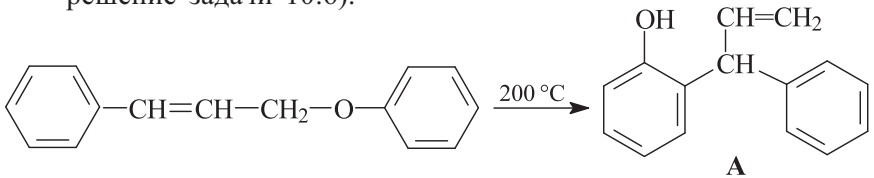


10.11. См. также решение задачи 10.5.

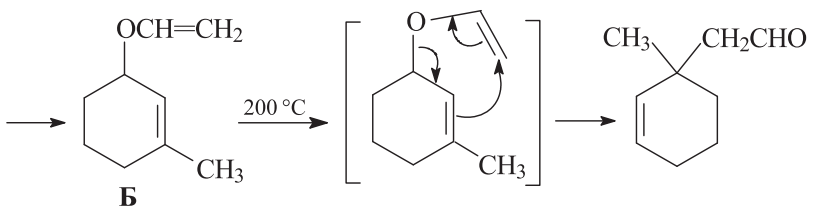
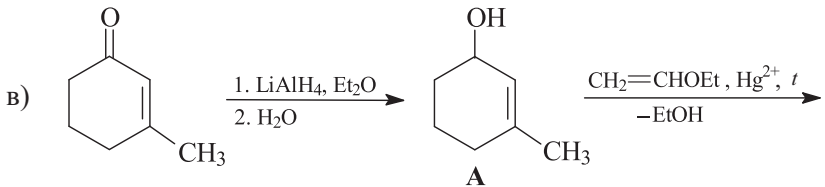
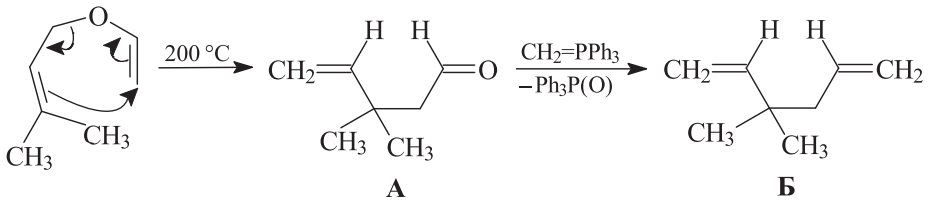




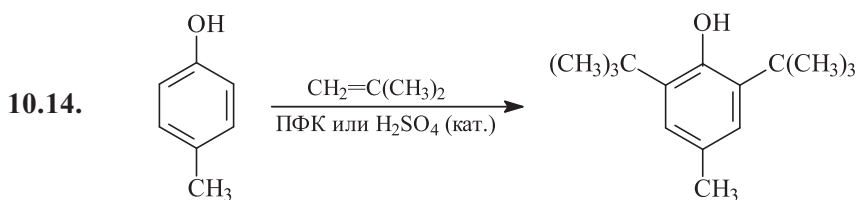
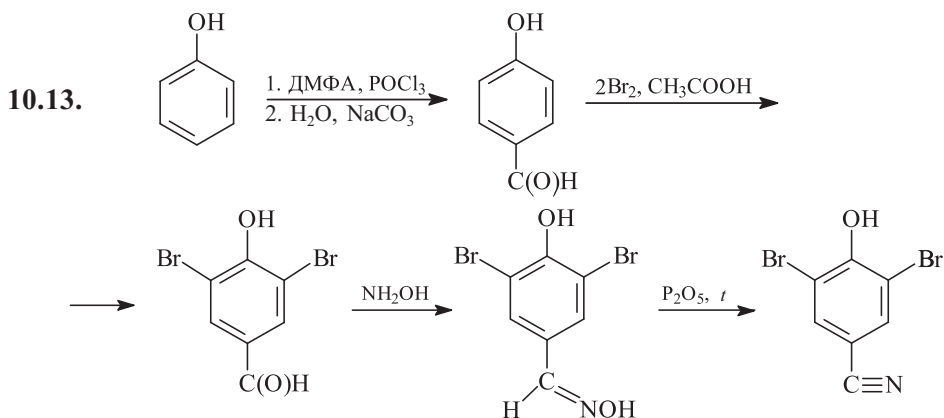
10.12. а) Перегруппировка Кляйзена аллилариловых эфиров (см. также решение задачи 10.6).



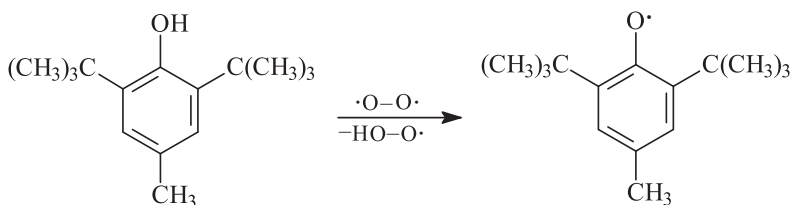
б) Аллилвиниловые эфиры при сильном нагревании также претерпевают перегруппировку Кляйзена.



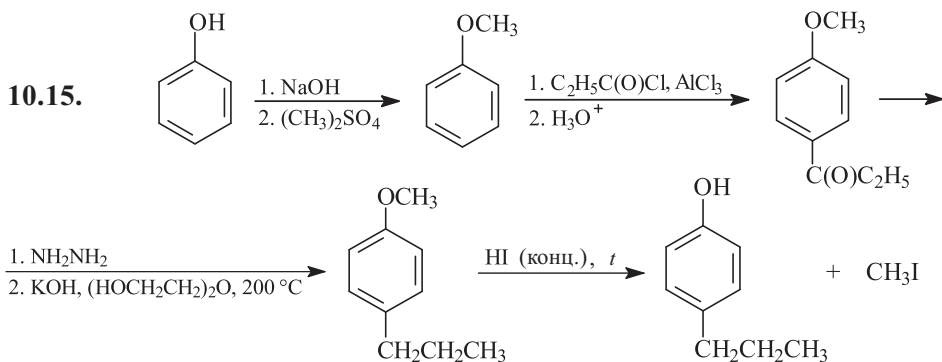
Последняя стадия – перегруппировка Кляйзена.

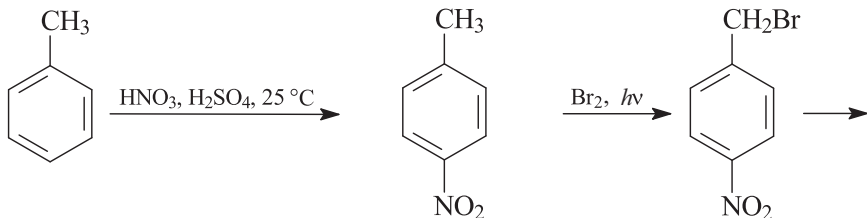
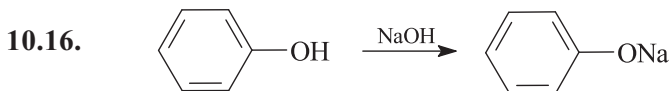


2,4,6-Триалкилфенолы являются хорошими антиоксидантами. При действии окислителей, например кислорода, 2,4,6-триалкилфенолы превращаются в устойчивые неактивные ароксильные радикалы, и реакционная цепь обрывается.

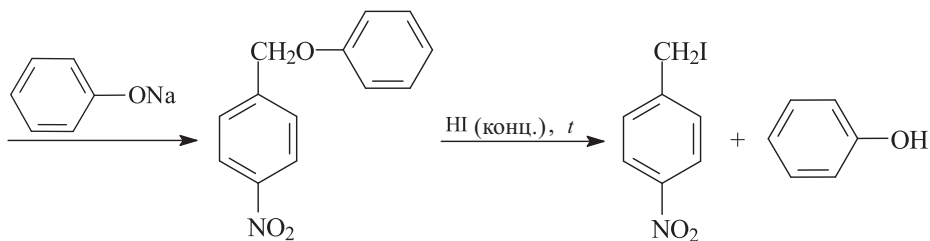


Поэтому фенолы, способные превращаться в ароксилы, применяются как ингибиторы цепного окисления и связанного с ним разрушения (старения) пластмасс, например полипропилена.

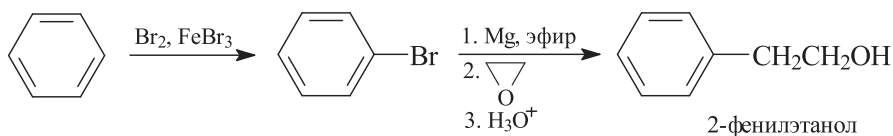
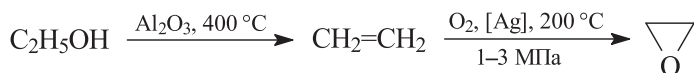




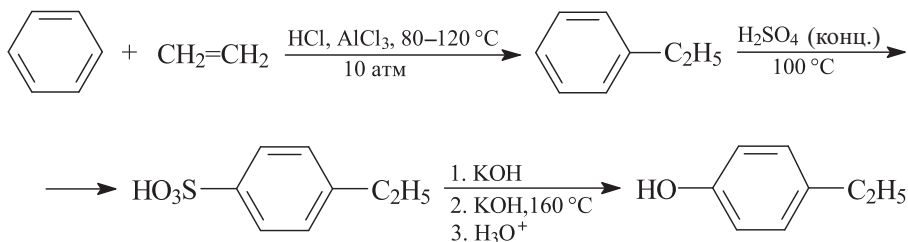
para-нитротолуол выделяют из смеси изомеров вымораживанием



10.17. Получение 2-фенилэтанола.

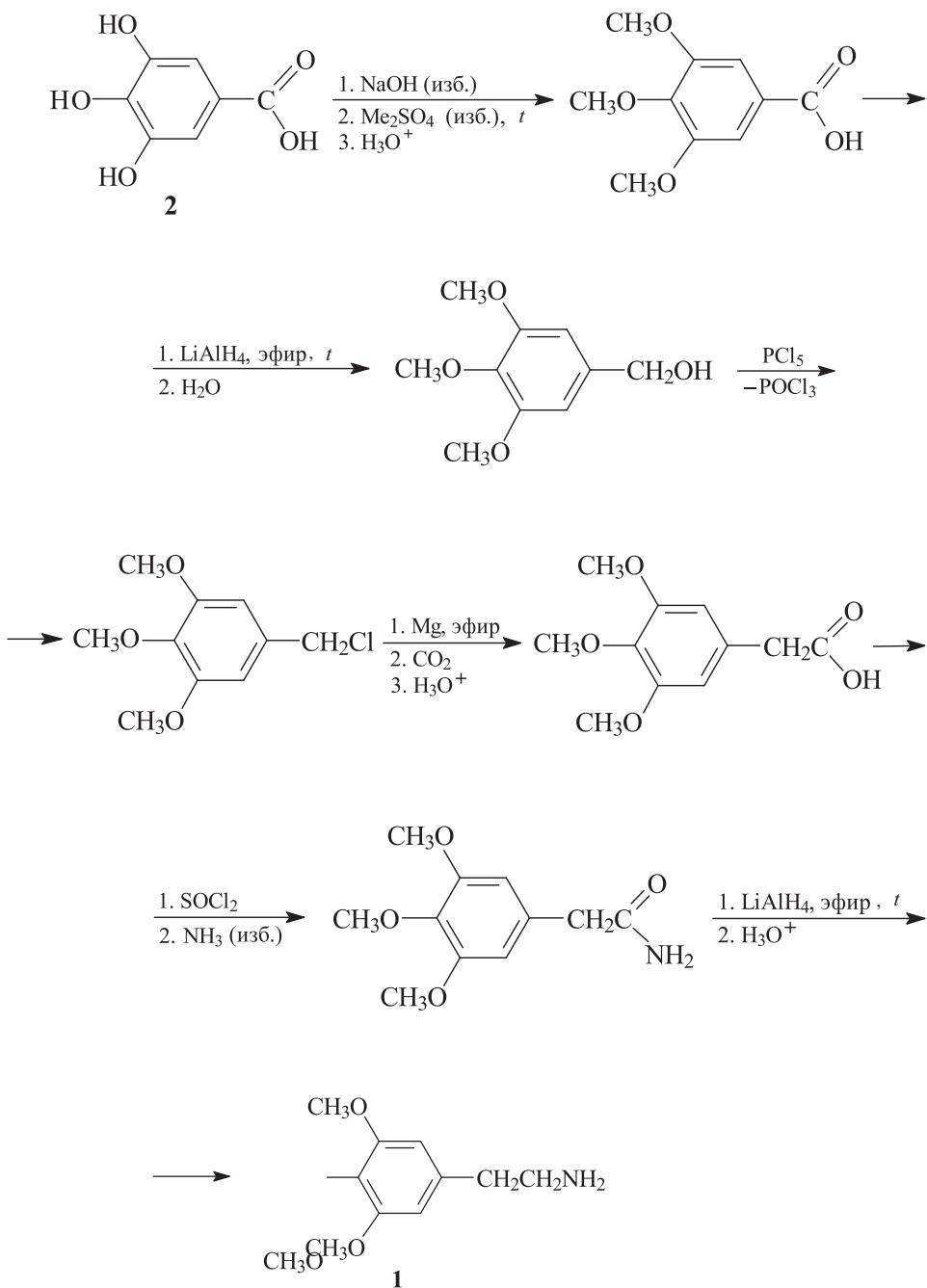


Получение *para*-этилфенола.

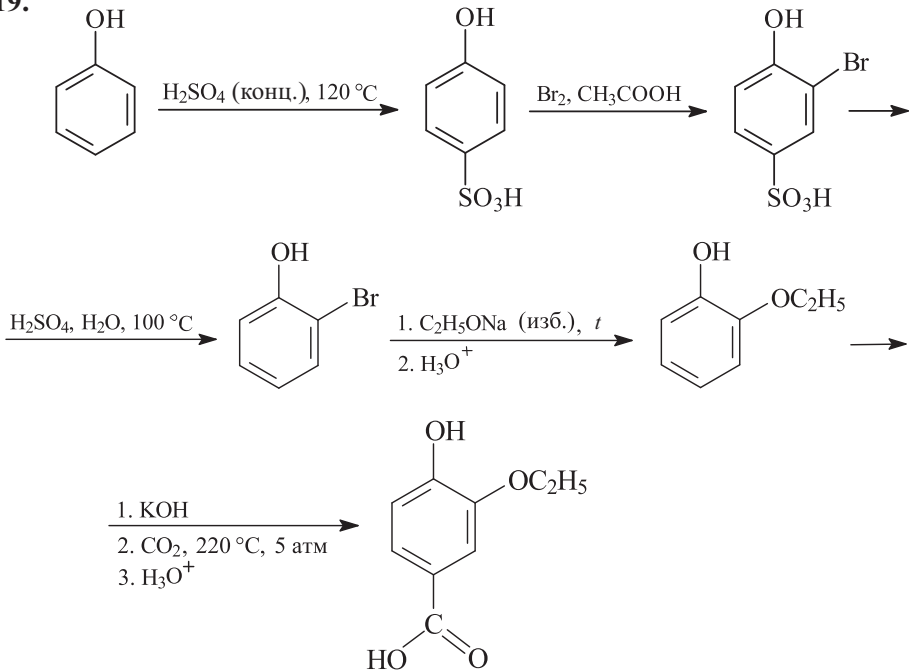


para-Этилфенол – более сильная OH-кислота, чем 2-фенилэтанол (см. решение задачи 10.1).

10.18.

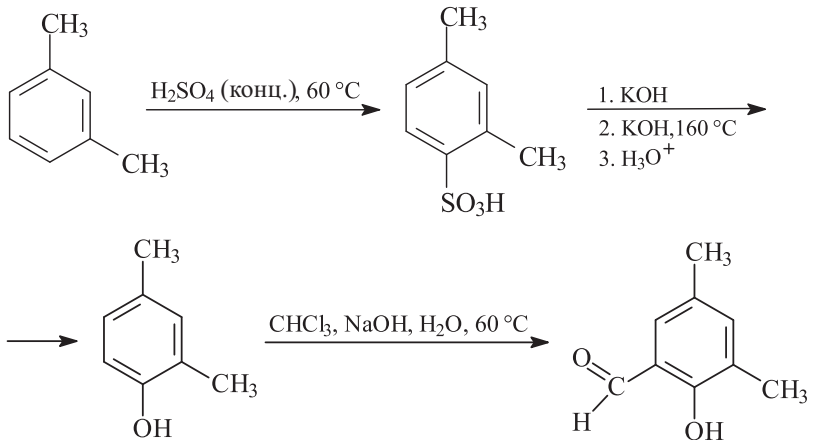


10.19.

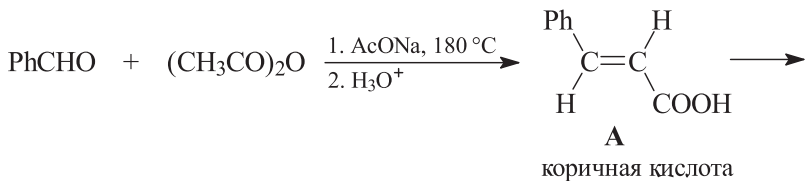


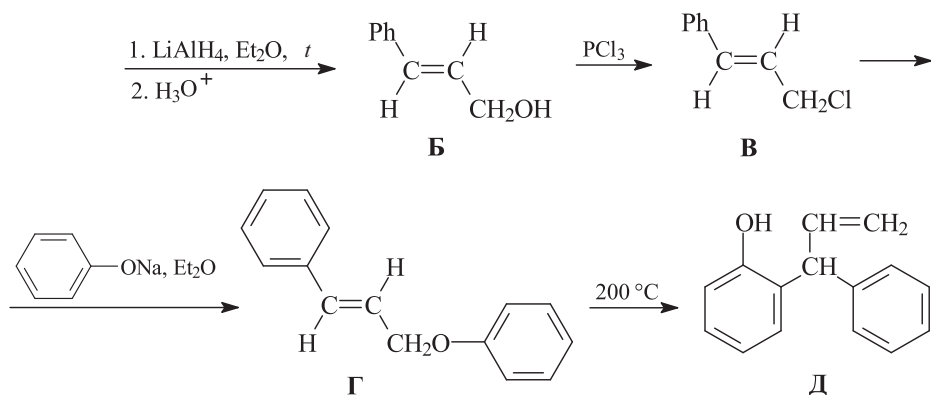
Замена атома брома на этоксигруппу в *орто*-бромфеноле осуществляется по ариновому механизму (см. решение задачи 10.22).

20.20.

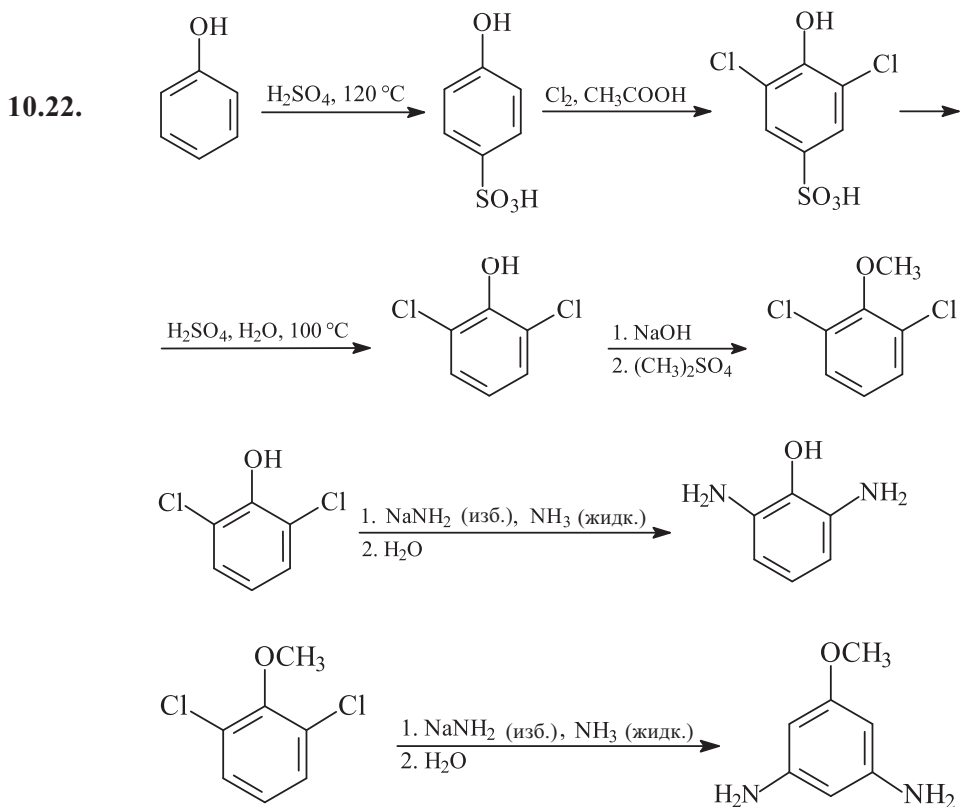


20.21.

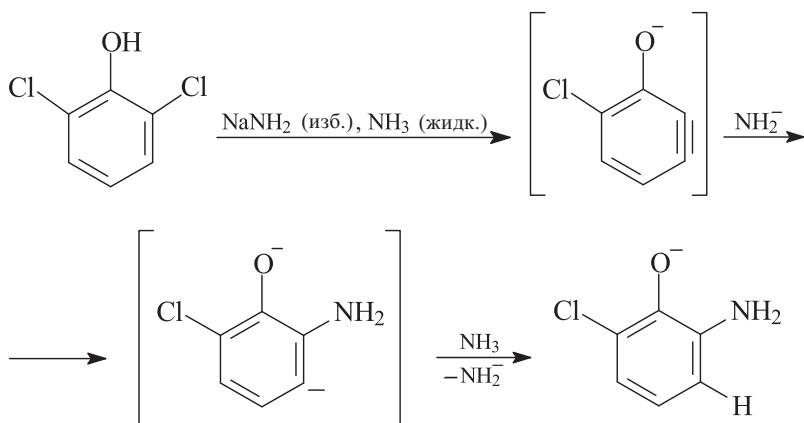




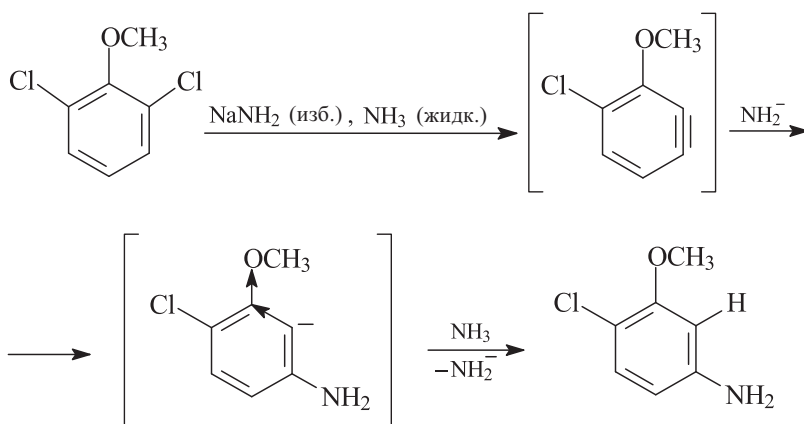
Первая стадия (получение **А**) – конденсация Перкина; последняя (переход **Г** → **Д**) – перегруппировка Кляйзена в ряду аллилариловых эфиров.



В обоих случаях реализуется ариновый механизм ароматического нуклеофильного замещения.



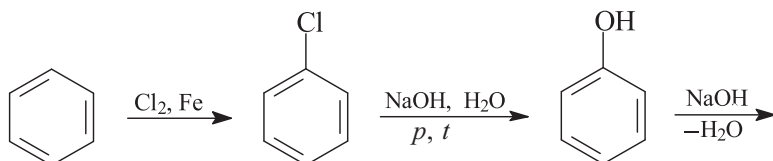
Заместитель O^- обладает сильным $+I$ -эффектом (октет электронов у атома кислорода) и дестабилизирует анионный центр в *орто*-положении кольца. Анионный центр в *мета*-положении дестабилизируется в меньшей степени (изображен на схеме).

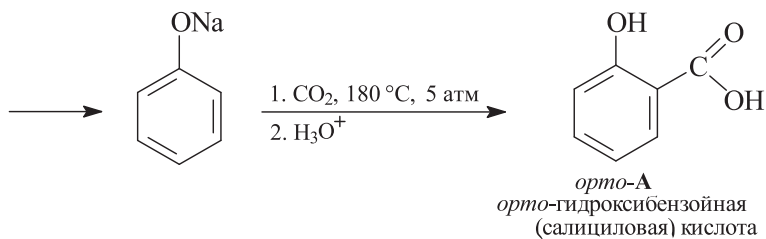


Анион в *орто*-положении к алкоксигруппе (изображен на схеме) стабилизируется $-I$ -эффектом атома кислорода в большей степени, чем анион в *мета*-положении.

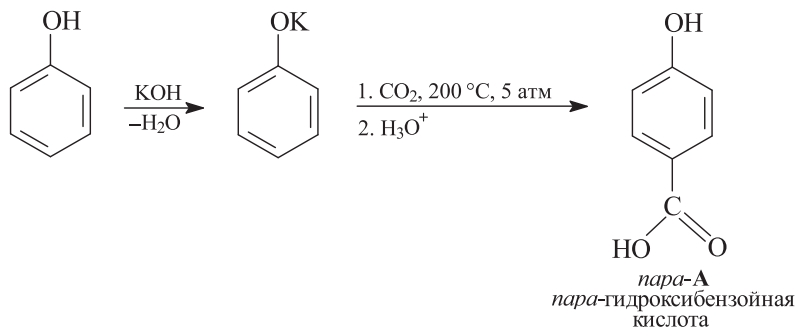
Второй атом хлора в обоих случаях замещается аналогичным образом.

10.23. Получение *орто*-гидроксibenзойной кислоты.



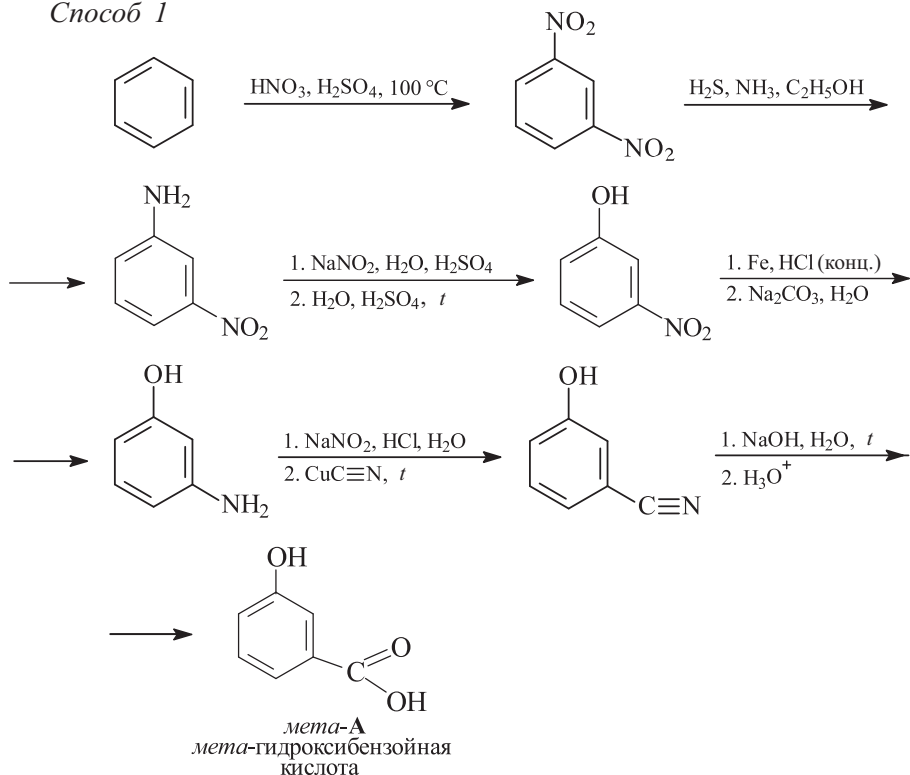


Получение *пара*-гидроксибензойной кислоты.

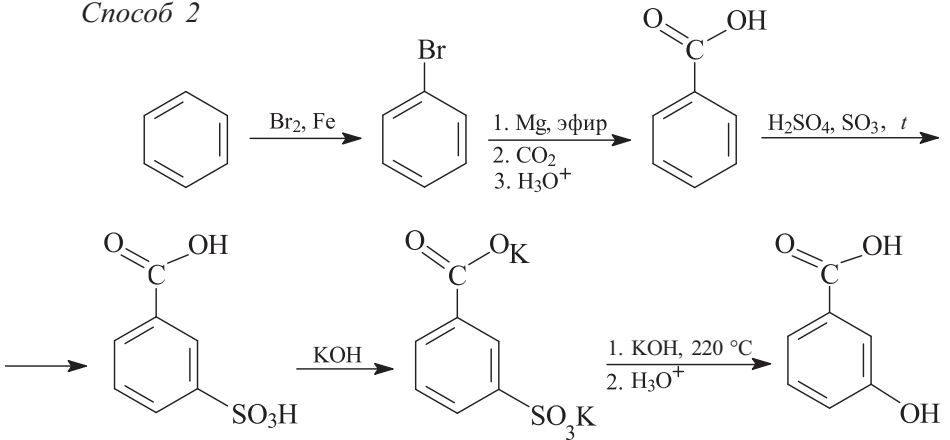


Получение *мета*-гидроксибензойной кислоты.

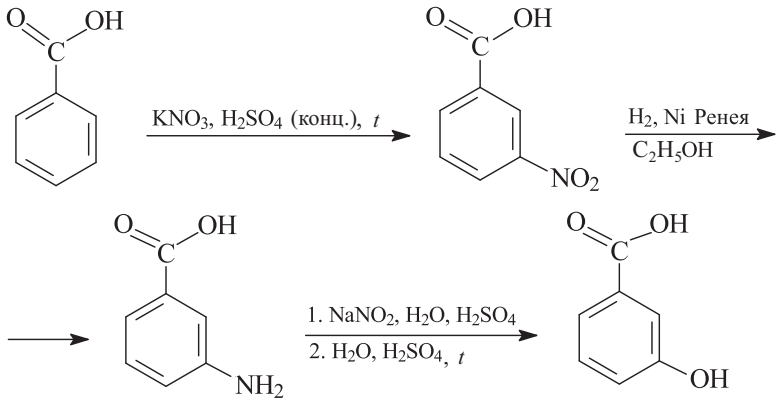
Способ 1



Способ 2

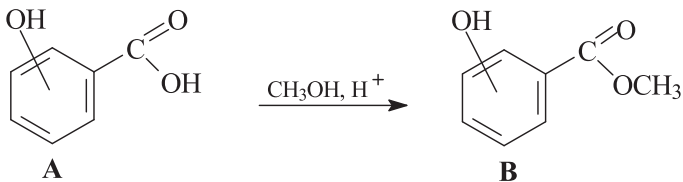


Способ 3

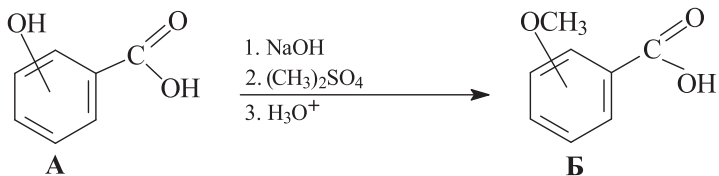


Способы 2 и 3 – это промышленные методы синтеза 3-гидроксibenзойной кислоты.

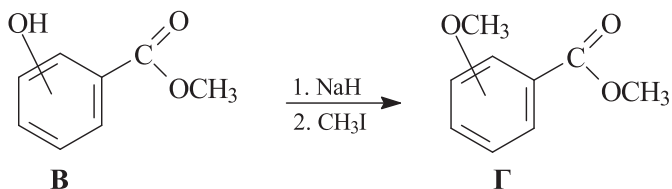
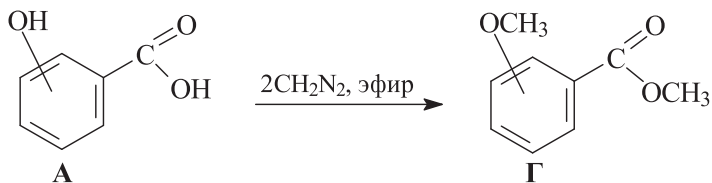
Избирательное метилирование карбоксильной группы.



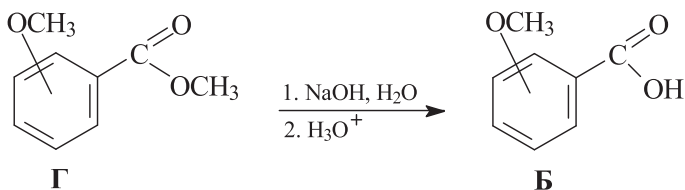
Избирательное метилирование фенольной группы.



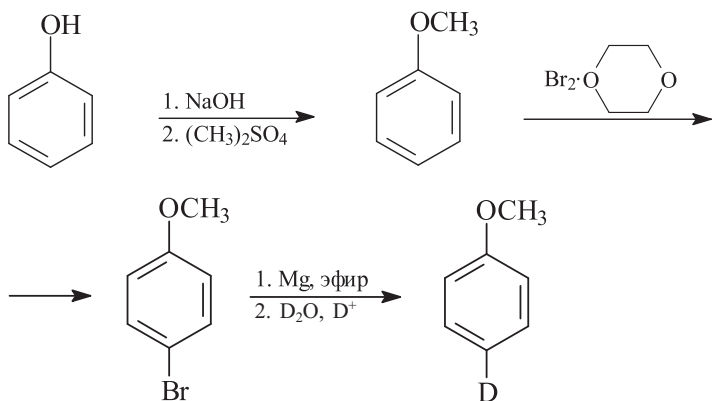
Метилирование обеих функциональных групп.



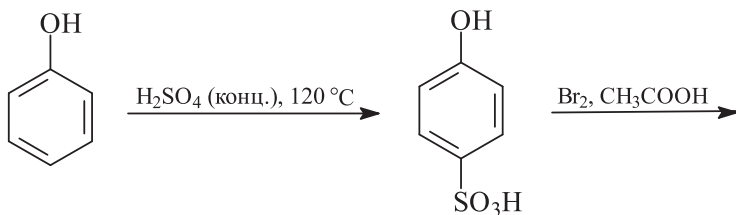
Получение кислот **Б** селективным омылением сложноэфирной группы в диметилвых эфирах **Г**.

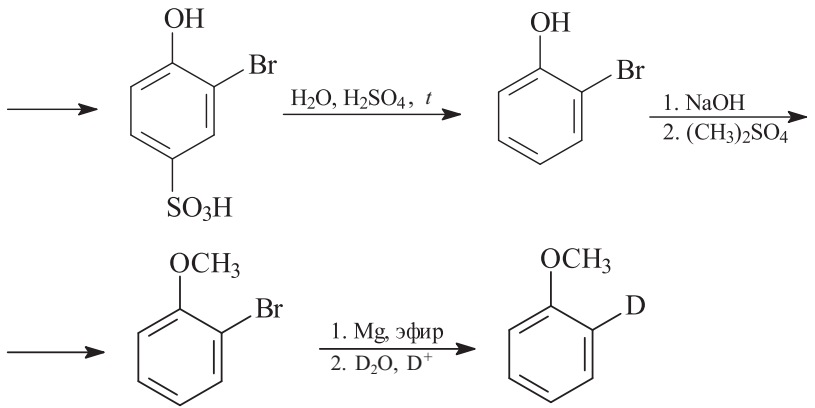


10.24. Получение *para*-дейтероанизола.

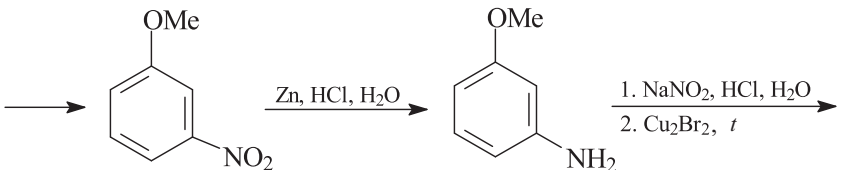
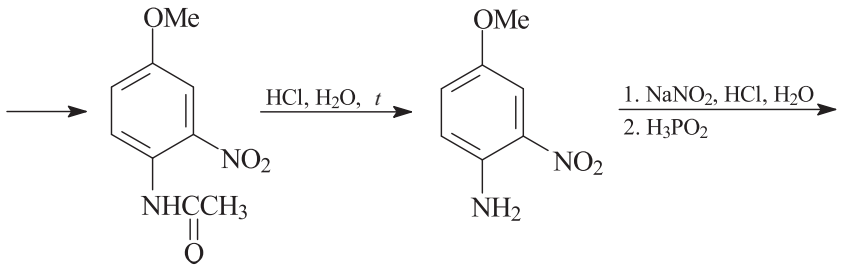
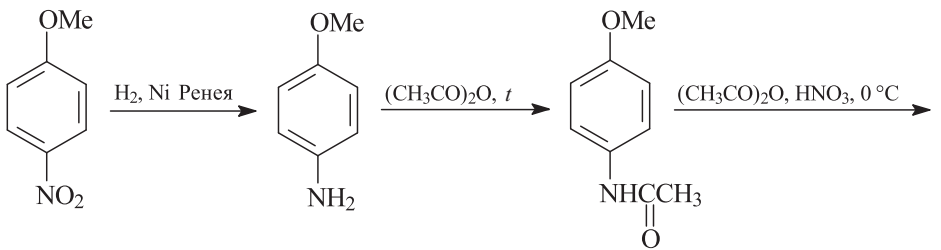
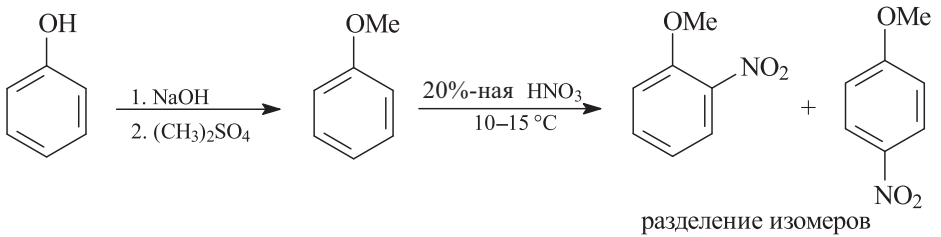


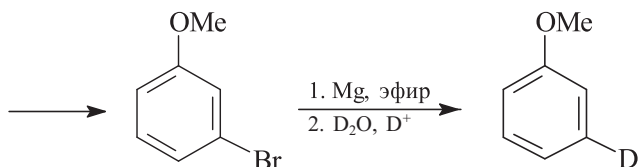
Получение *ortho*-дейтероанизола.



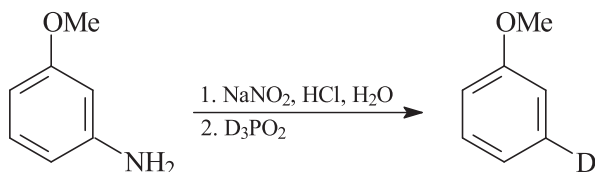


Получение *мета*-дейтероанизола.



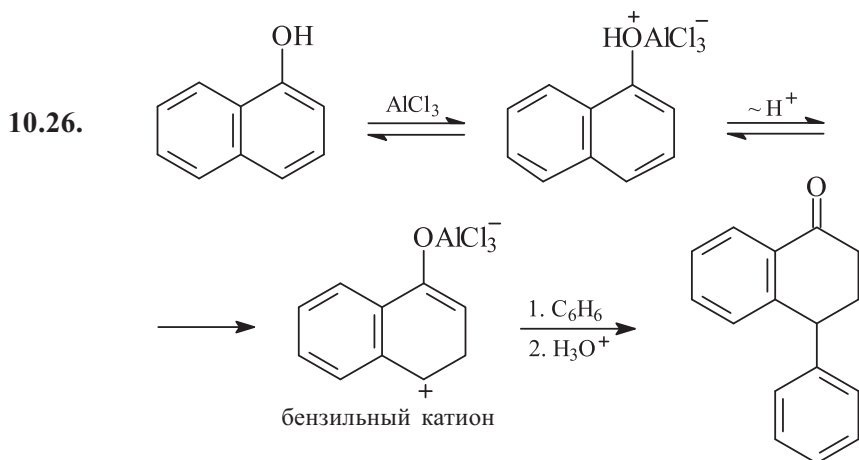


мета-Анизидин может быть превращен в *мета*-дейтероанизол и другим способом.

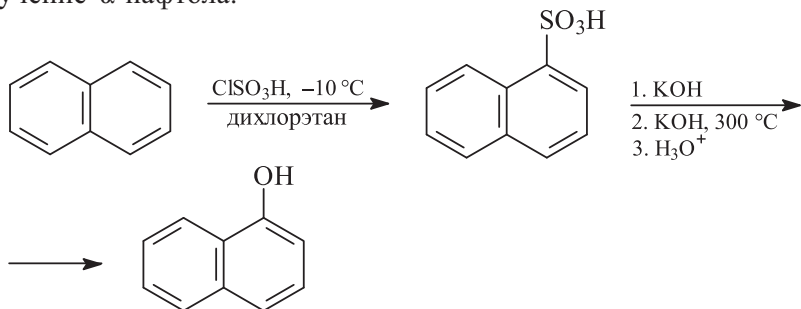


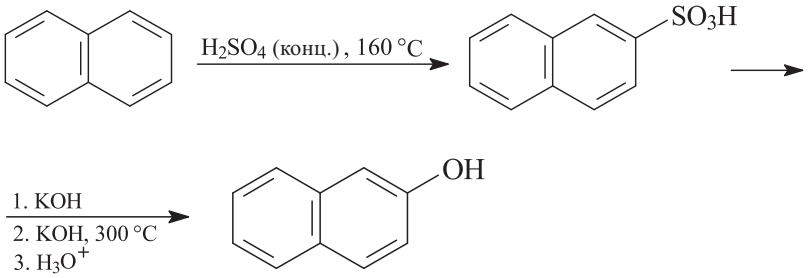
Различные *мета*-замещенные фенолы и анизолы удобно получать из *мета*-нитроанилина, который в свою очередь получают парциальным восстановлением *мета*-динитробензола (см. решение задачи 10.23).

10.25. См. решение задачи 10.24.

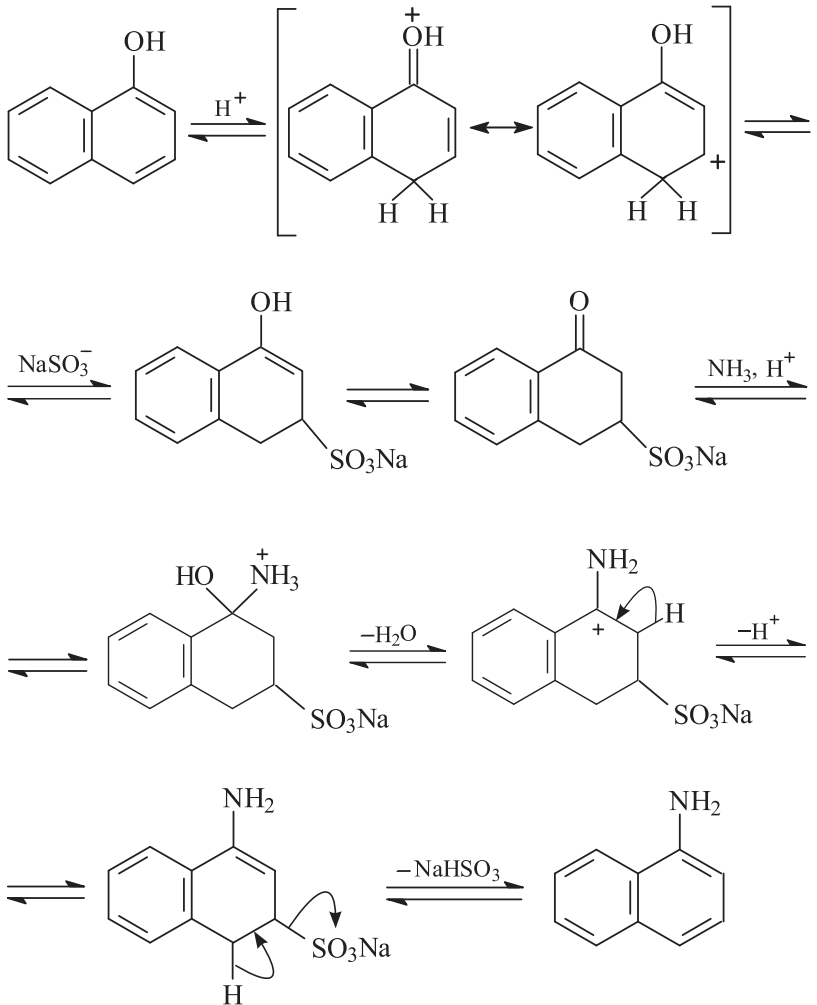


10.27. Получение α -нафтола.

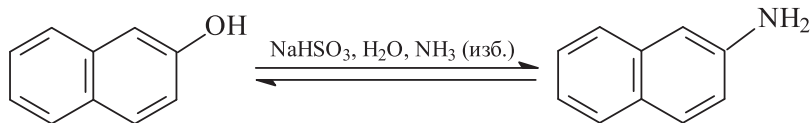


Получение β -нафтола.

В промышленности нафтиламины получают по реакции Бухера.

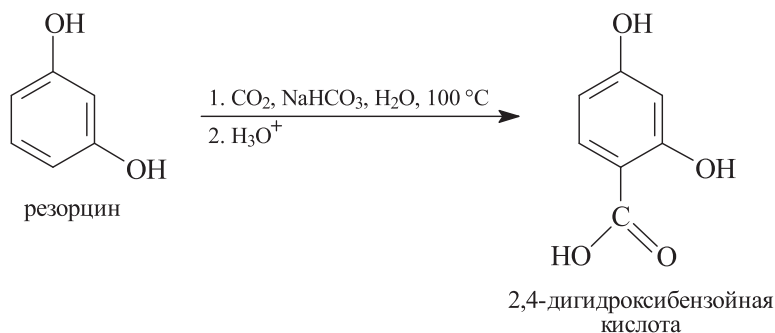


Аналогичный механизм присоединения–отщепления реализуется в случае β -нафтола.

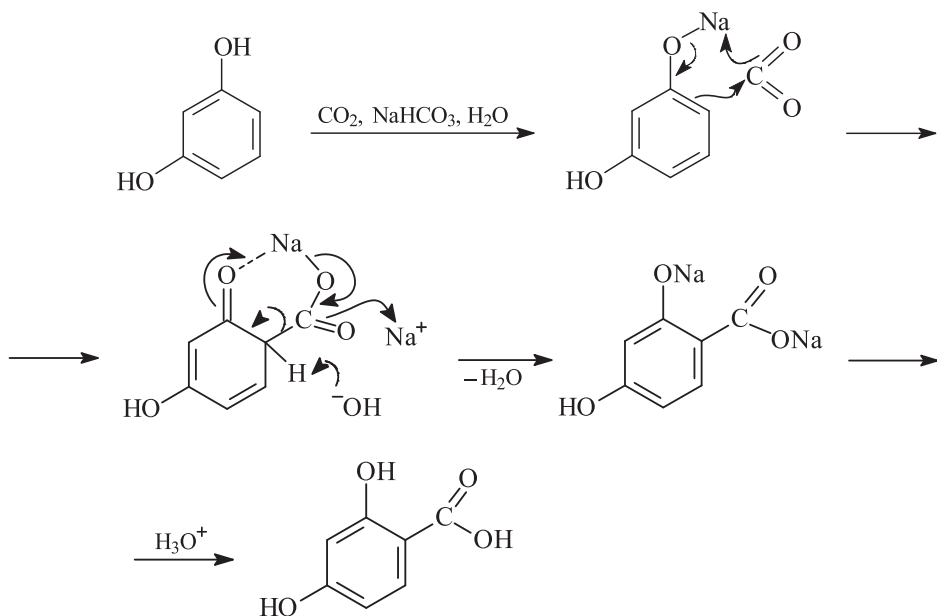


Реакция Бухерера обратима: при нагревании α - и β -нафтиламинов с гидросульфитами в водном растворе образуются соответствующие нафтолы.

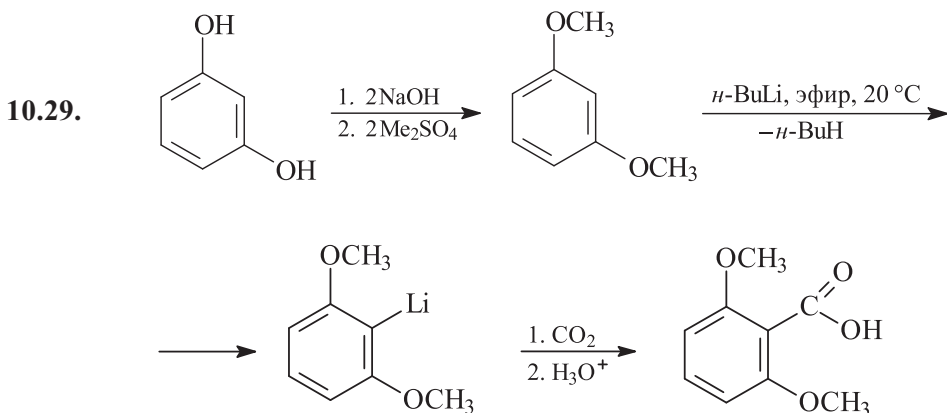
10.28.



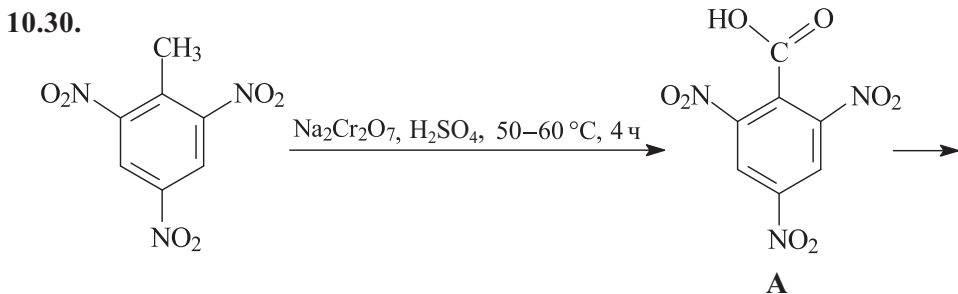
Это реакция Кольбе–Шмитта. В отличие от одноатомных фенолов двух- и трехатомные фенолы карбоксилируются в более мягких условиях.

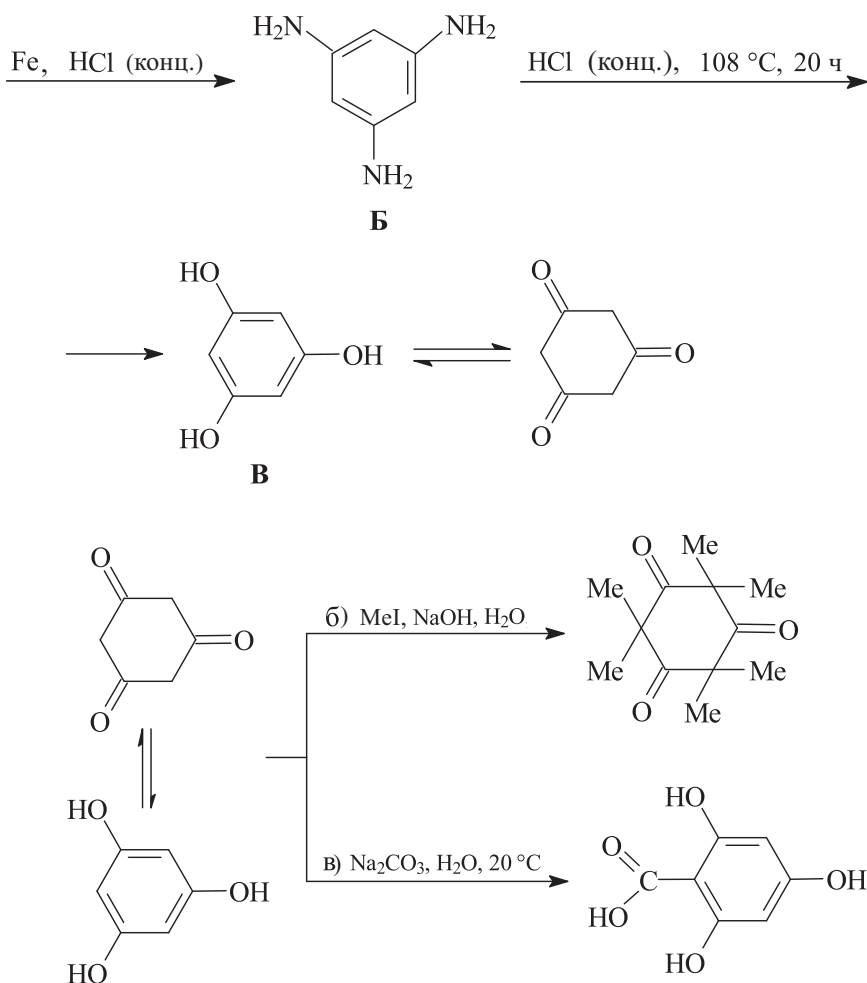


Реакция Кольбе–Шмитта протекает по хелатному механизму. Катион натрия повышает полярность связи C=O. Обычно реакцию осуществляют при 90–130 °С и давлении 0,4–0,7 МПа. Наиболее легко карбоксилируются полиатомные фенолы, в которых гидроксильные группы находятся в 1,2- и 1,3-положениях. Так, флороглюцин, резорцин и пирокатехин карбоксилируются в водном растворе в присутствии K_2CO_3 . Строение продуктов реакции обуславливается природой щелочного металла. Феноляты натрия и лития образуют *орто*-гидроксикислоты, а феноляты калия – *пара*-изомеры.



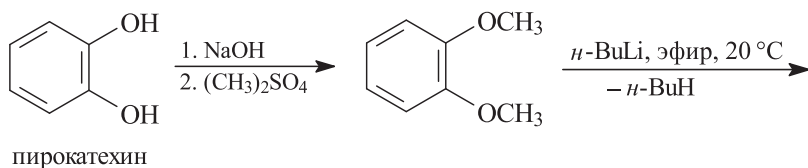
Известно, что бензол не литируется бутиллитием в отсутствие ТМЭДА (тетраметилэтилендиамина) или 18-краун-6-эфира, которые увеличивают основность бутиллития за счет хелатирования катиона лития. С другой стороны, алкилариловые эфиры легко *орто*-литируются *n*-бутиллитием в отсутствие этих комплексообразователей, так как их роль в этом случае выполняют атомы кислорода благодаря наличию у них свободных электронных пар. В приведенном выше примере обе метоксильные группы действуют согласованно, что облегчает литирование бензольного кольца.

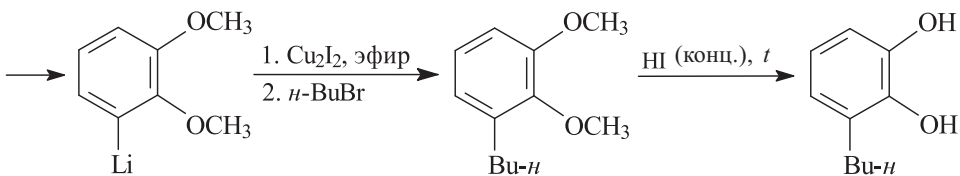




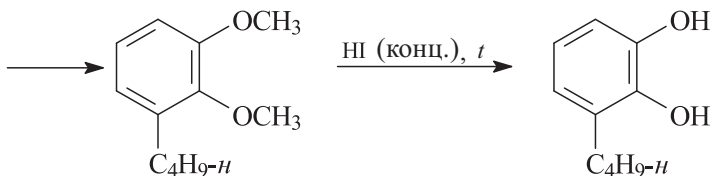
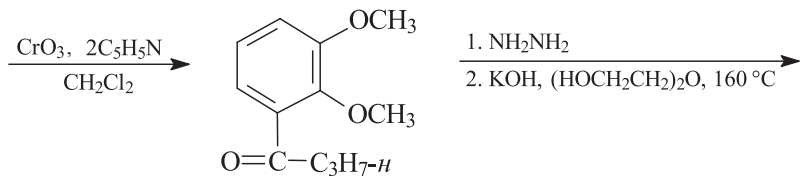
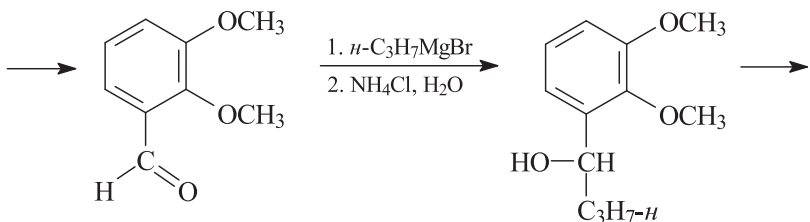
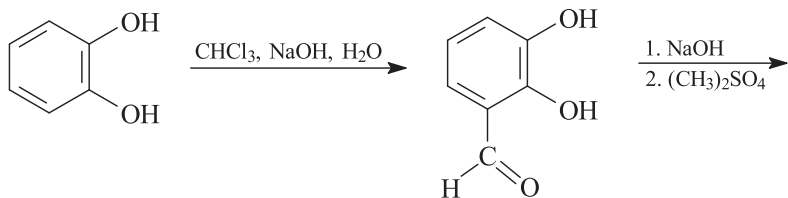
Соединение **В** проявляет свойства трехатомного фенола и 1,3-дикетона. Сине-фиолетовое окрашивание с FeCl_3 – качественная реакция на фенолы и 1,3-дикарбонильные соединения (их енольную форму).

10.31. *Способ 1.* Можно использовать метод *орто*-литирования алкиларифовых эфиров (см. решение задачи 10.29).

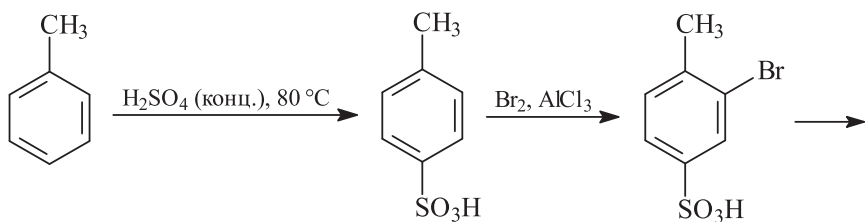


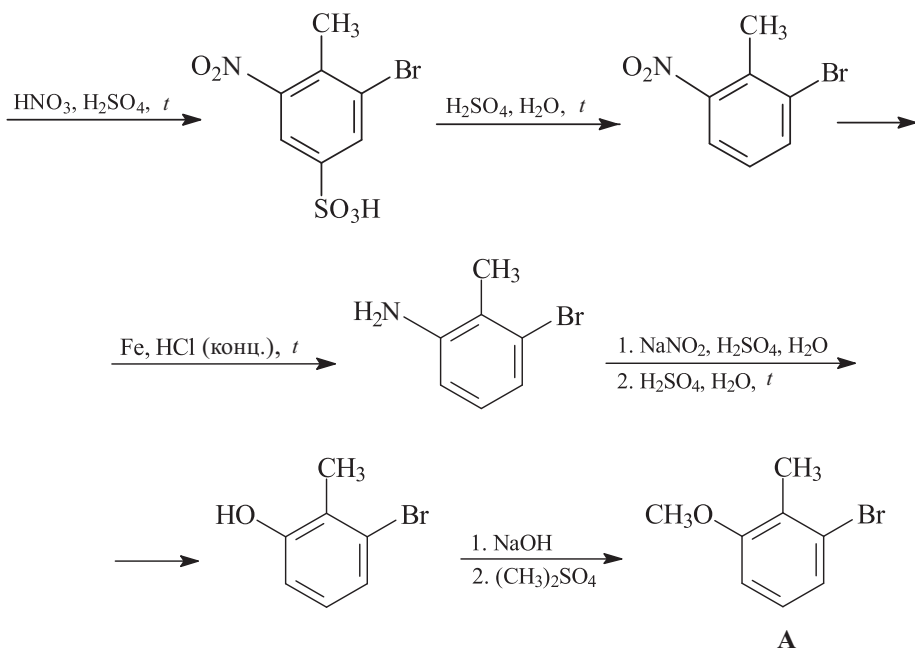


Способ 2



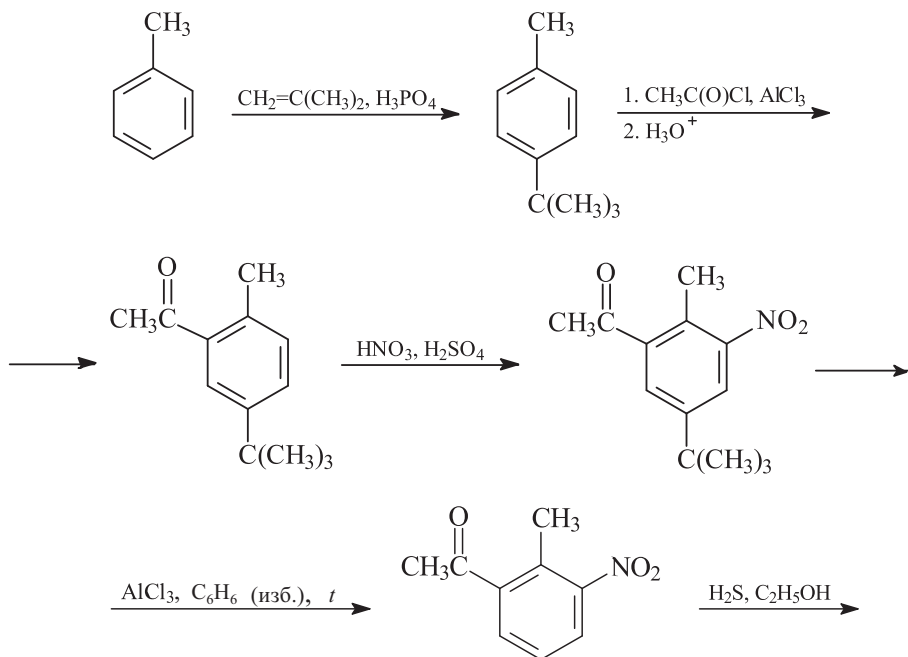
10.32. Получение соединения А.

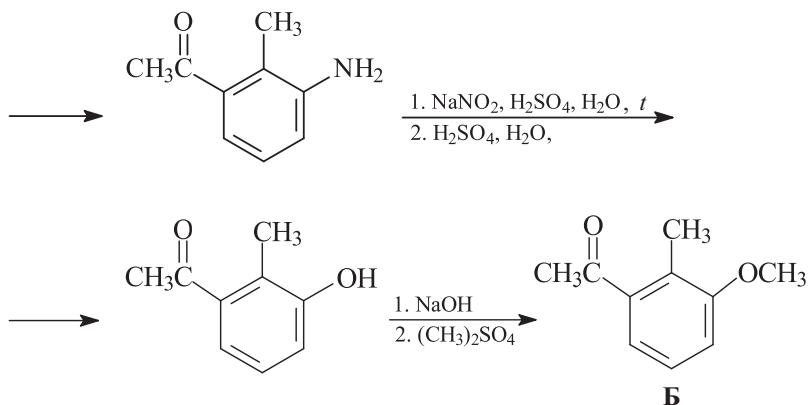




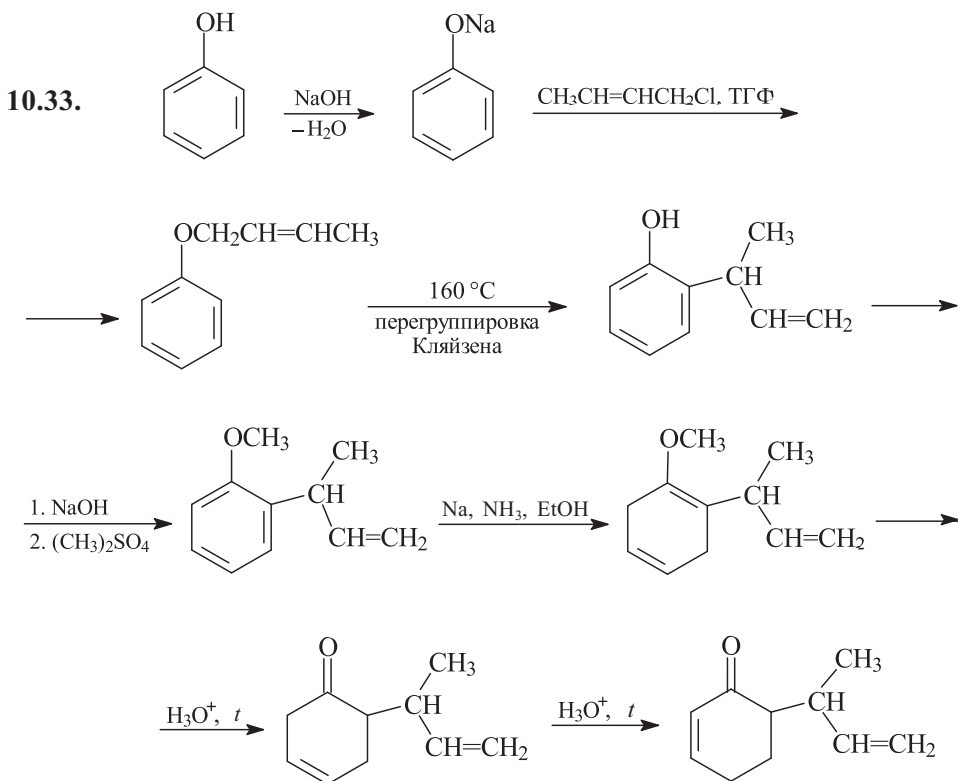
В этом случае для обратимого временного блокирования *para*-положения в молекуле толуола использована сульфогруппа.

Получение соединения Б.

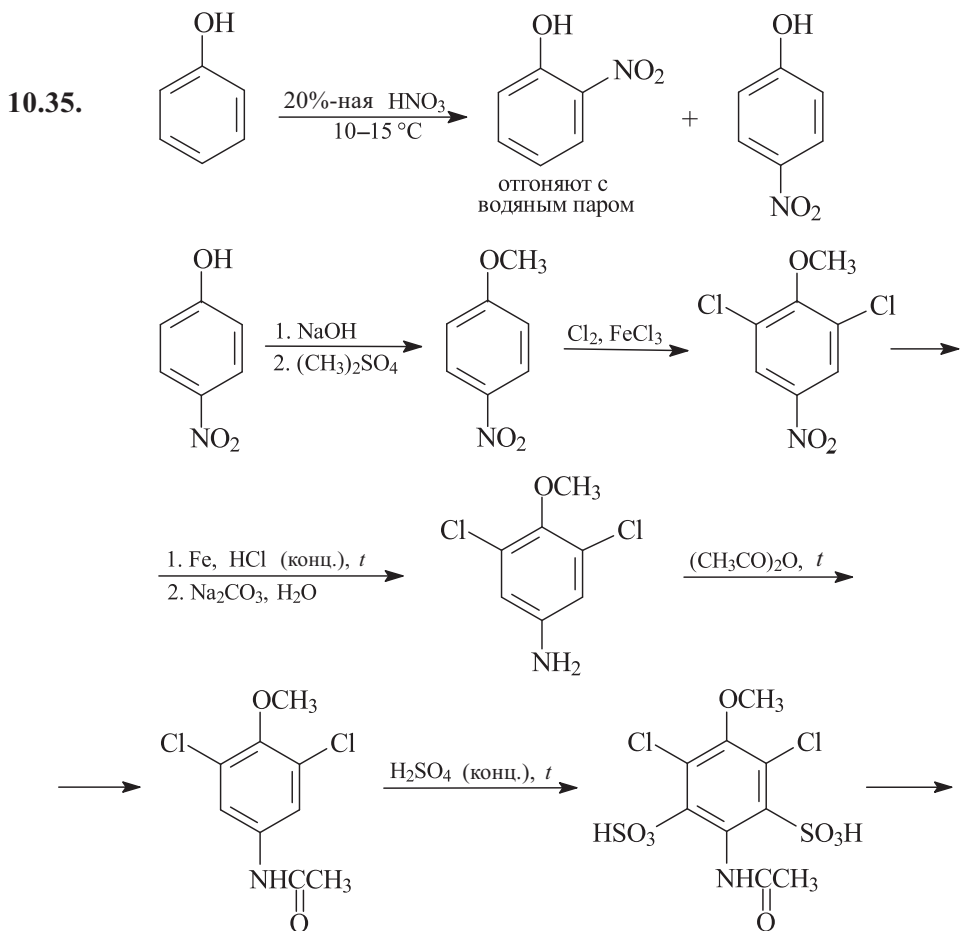
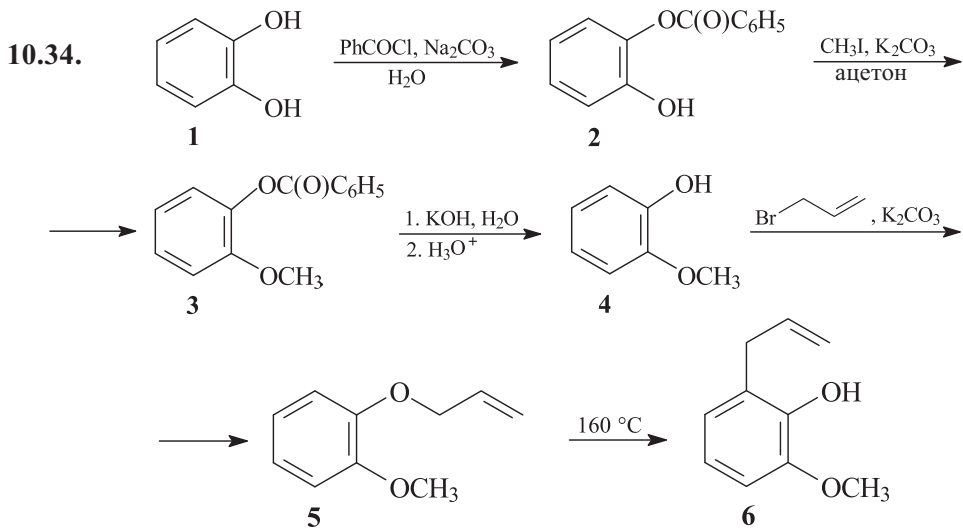


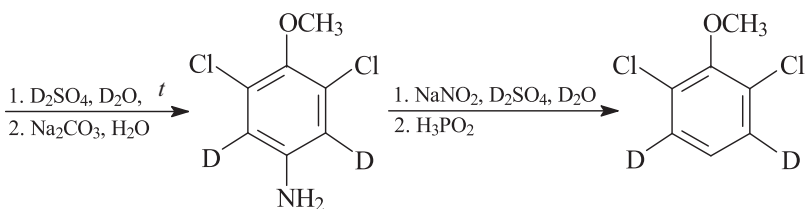


В этом случае для блокирования *para*-положения в молекуле толуола использована объемная *tert*-бутильная группа, являющаяся ориентантом I рода.

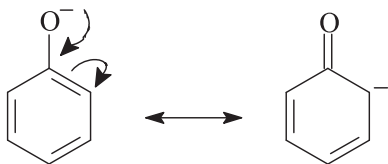


Последняя стадия – изомеризация β,γ -непредельного кетона в более термодинамически стабильный α,β -непредельный кетон.

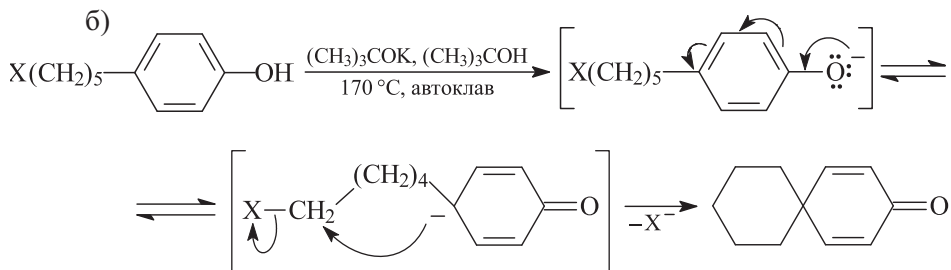




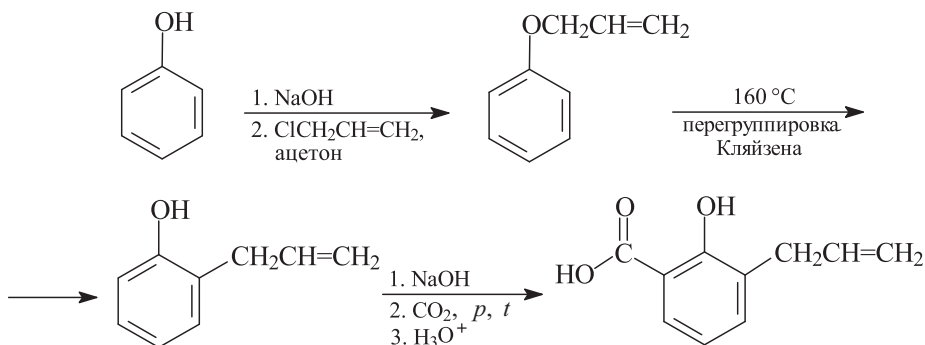
10.36. а)



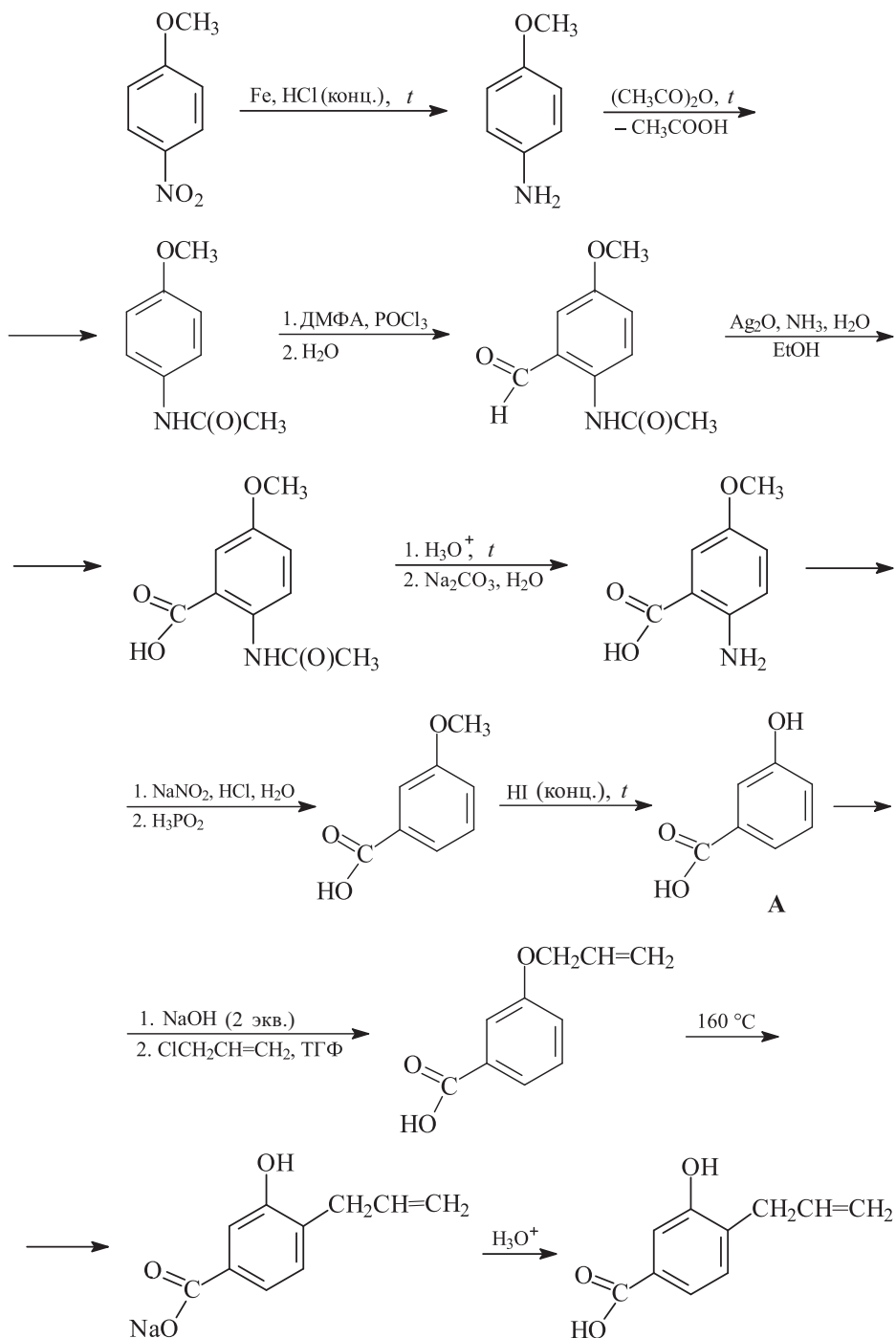
Региоселективное *O*-алкилирование амбидентных фенолят-анионов проводят в диполярных апротонных растворителях (ацетоне, ТГФ и др.), хорошо сольватирующих катионы щелочных металлов. Если же растворитель (вода, 2,2,2-трифторэтанол) избирательно сольватирует кислородный центр фенолят-аниона, то открывается возможность для *C*-алкилирования. В неполярном бензоле региоселективное *C*-алкилирование наблюдается вследствие образования сложных ассоциатов ионных пар щелочных фенолятов, в которых кислородные анионные центры блокированы катионами натрия.



10.37. Получение 3-аллил-2-гидроксибензойной кислоты.

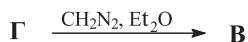
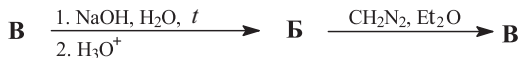
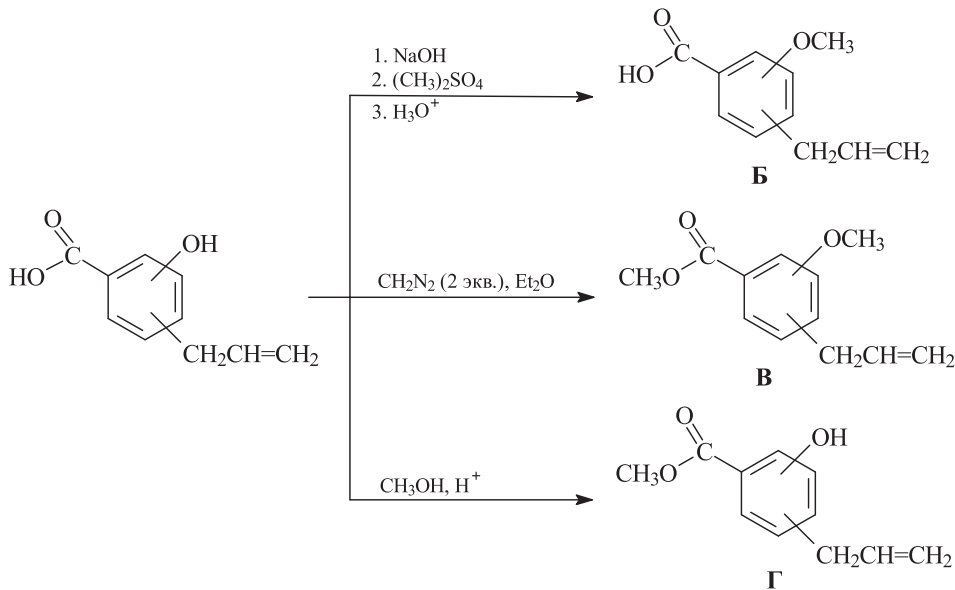


Получение 4-аллил-3-гидроксибензойной кислоты (получение *para*-нитроанизола см. решение задачи 10.35).

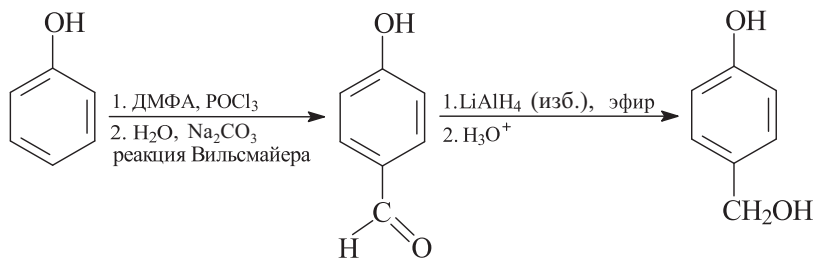


На практике более целесообразно получать промежуточную 3-гидроксибензойную кислоту (**A**) из бензойной кислоты, как описано в решении задачи 10.23 (способ 2).

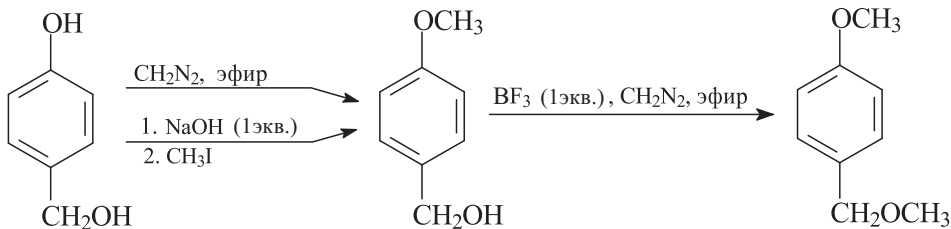
Селективное метилирование гидроксибензойных кислот.



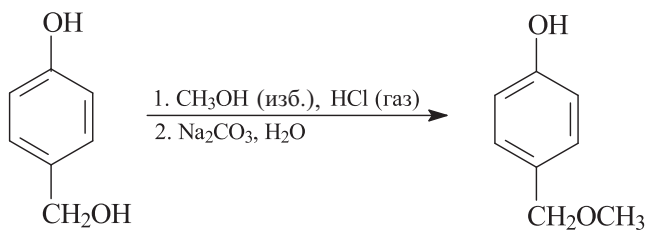
10.38.



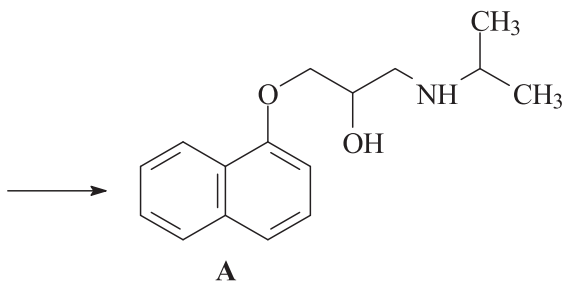
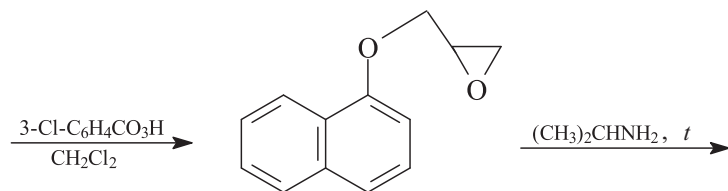
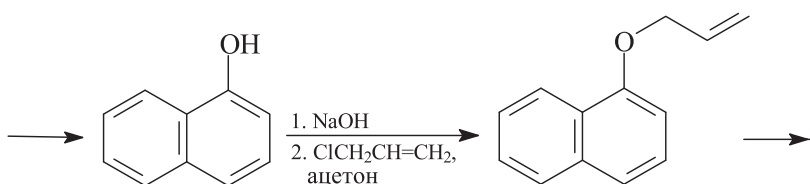
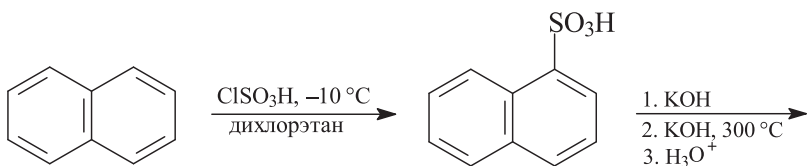
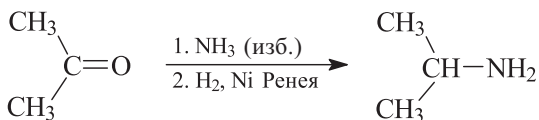
Метилирование по фенольному гидроксилу.



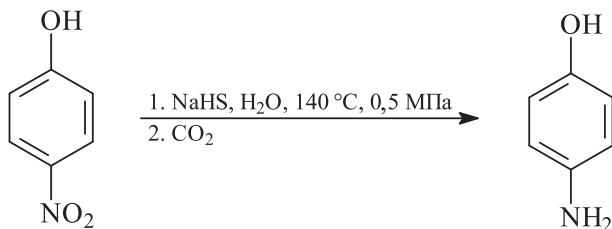
Метилирование по спиртовому (бензильному) гидроксилу.



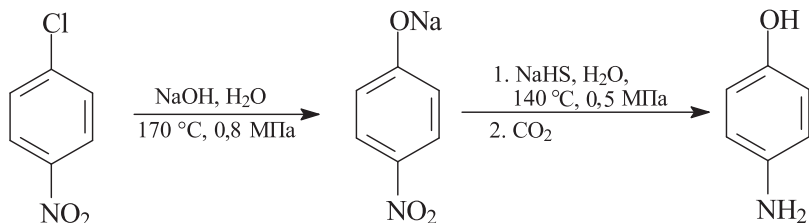
10.39.



10.40. Получение *para*-нитрофенола из фенола см. в решении задачи 10.35.

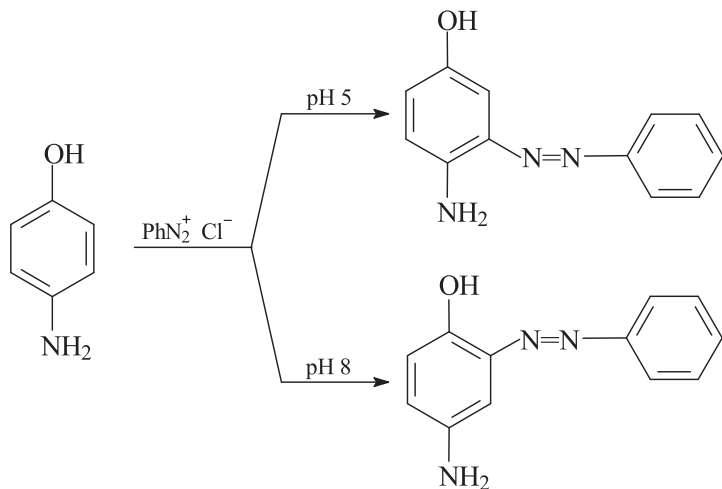


В промышленности *para*-аминофенол получают из *para*-нитрохлорбензола.



Первая стадия – активированное нитрогруппой нуклеофильное замещение атома хлора на гидроксил (механизм присоединения–отщепления S_NAr).

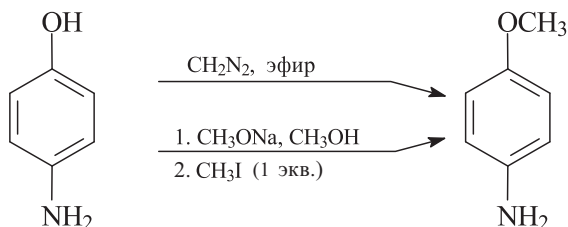
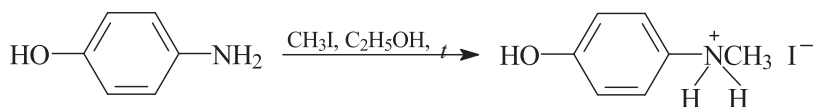
Азосочетание *para*-аминофенола с фенилдиазонийхлоридом.



Реакция азосочетания – типичная реакция электрофильного замещения. В кислой среде фенольная группа недиссоциирована, и место вхождения электрофила (фенилдиазониевый катион) определяется более электронодонорной аминогруппой. В щелочной среде

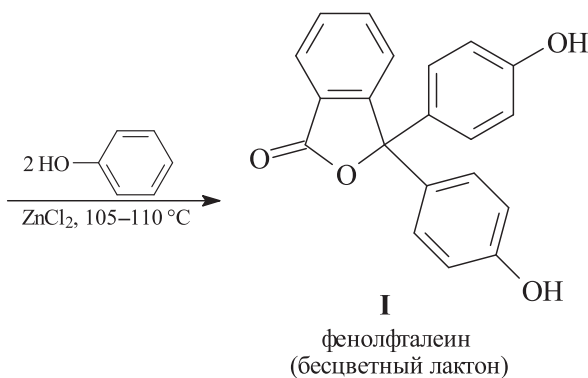
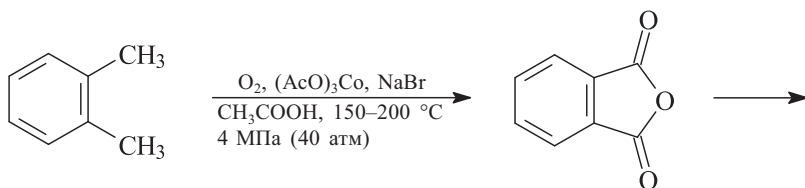
ситуация меняется, так как гидроксильная группа превращается в O^- – более сильный донор электронов, чем аминогруппа.

Селективное метилирование OH - и NH_2 -групп в *para*-аминофеноле.

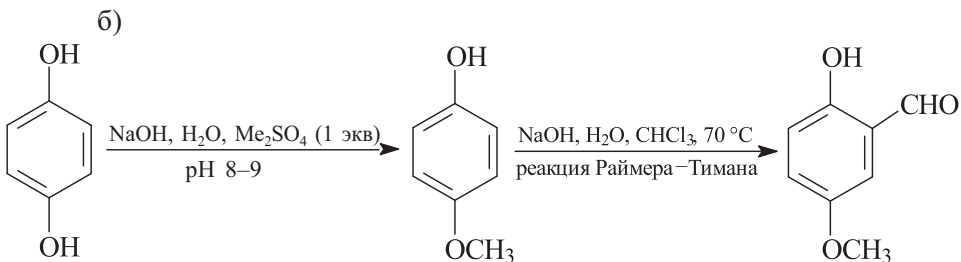
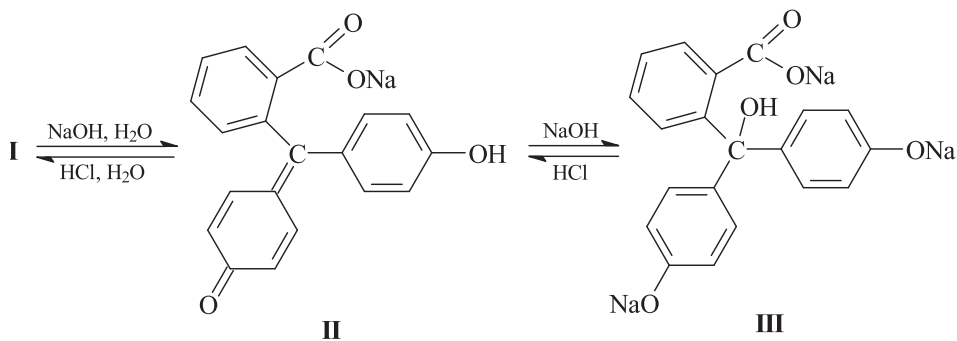


Реакции с метилиодидом – типичные реакции S_N2 -замещения: в первом случае в роли нуклеофила выступает атом азота аминогруппы благодаря наличию неподеленной пары электронов, а во втором – фенолят-анион.

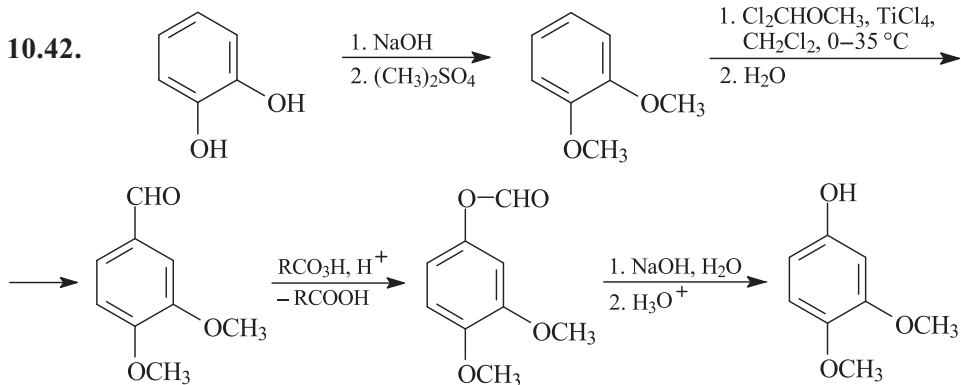
10.41. а)



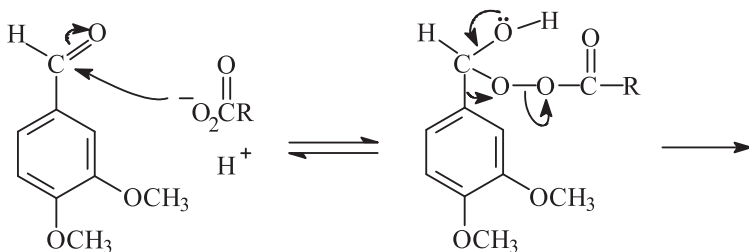
Фенолфталеин – кислотно-основный индикатор (интервал перехода окраски при рН 8,2–9,8). В разбавленных растворах щелочей приобретает пурпурный цвет (соединение II). При добавлении кислоты, а также в сильнощелочном растворе окраска исчезает (соединение III).

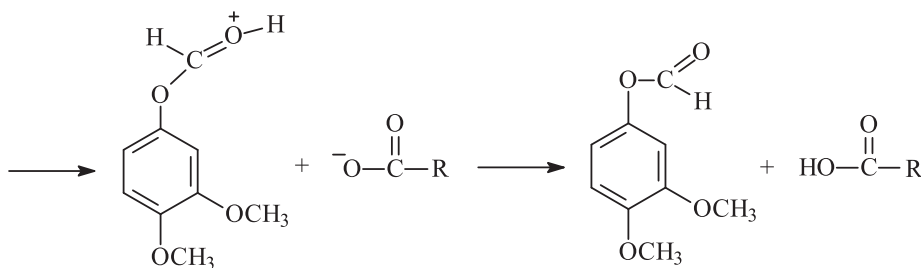


См. также решение задачи 10.34.

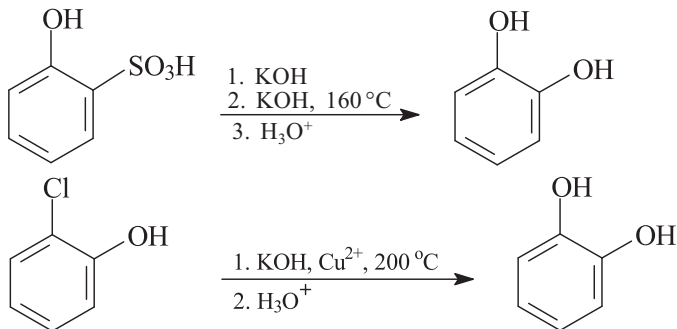


Механизм окисления бензальдегидного фрагмента надкислотой (реакция Байера-Виллигера).



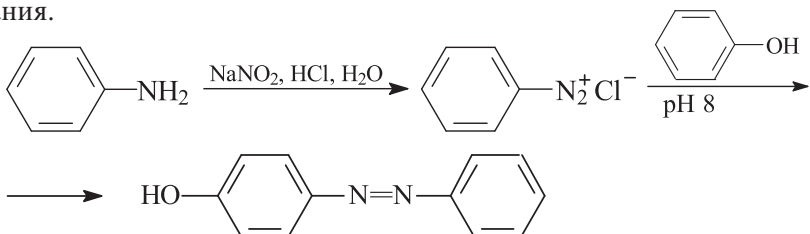


В промышленности пирокатехин получают щелочным плавлением *орто*-фенолсульфокислоты или *орто*-хлорфенола.

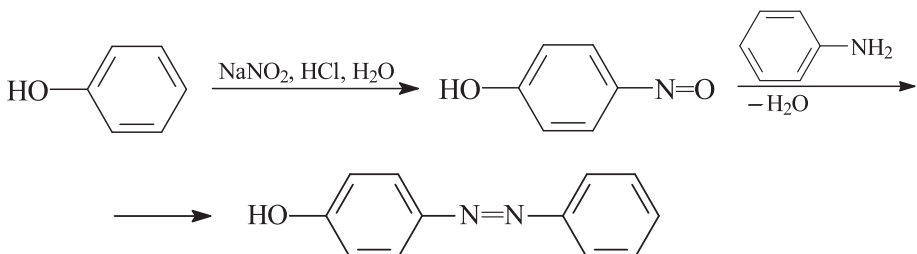


Первая реакция – нуклеофильное замещение (S_N2 Ag присоединение–отщепление) сульфогруппы гидроксид-анионом. Вторая реакция – нуклеофильное замещение хлора на гидроксил, активированное катионами двухвалентной меди.

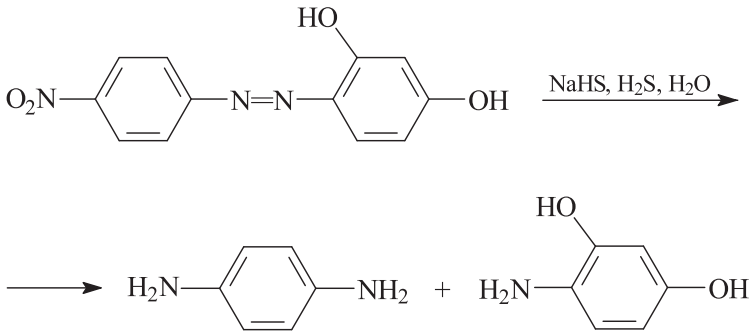
10.43. Получение 4-гидроксиазобензола с использованием реакции азосочетания.



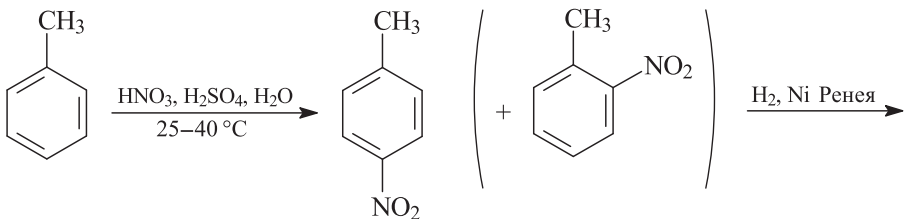
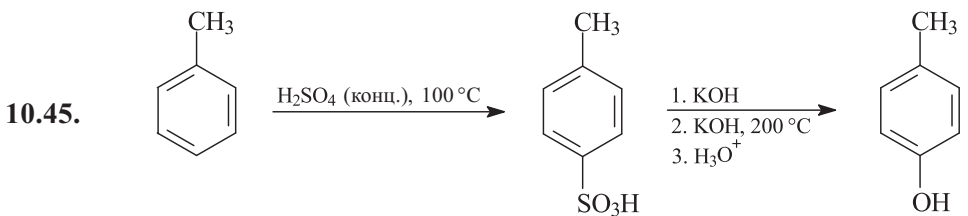
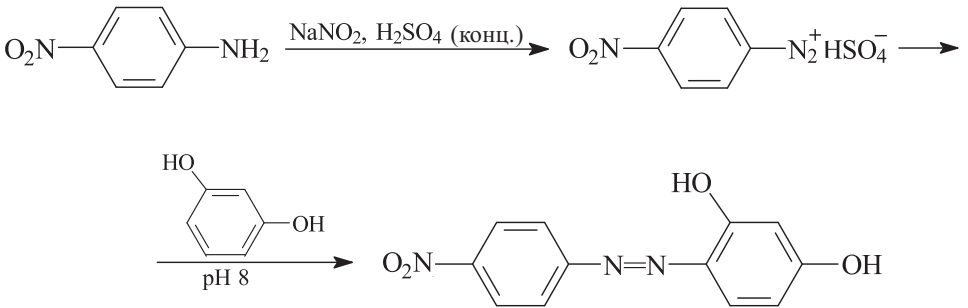
Получение 4-гидроксиазобензола без использования реакции азосочетания.

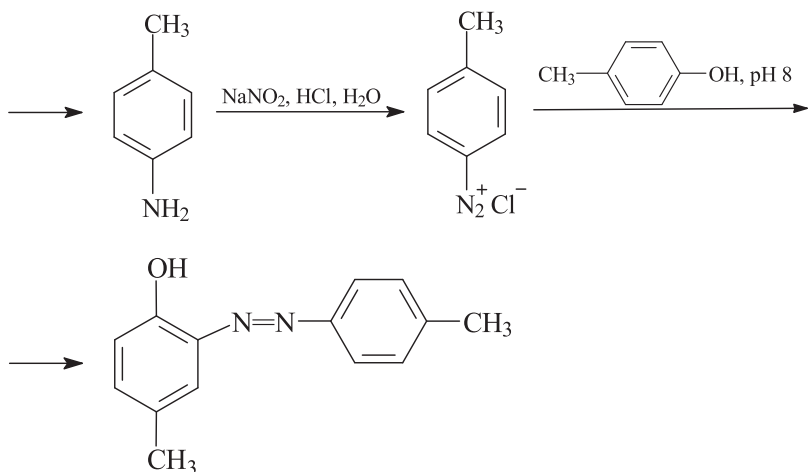


10.44. Восстановление азокрасителя.



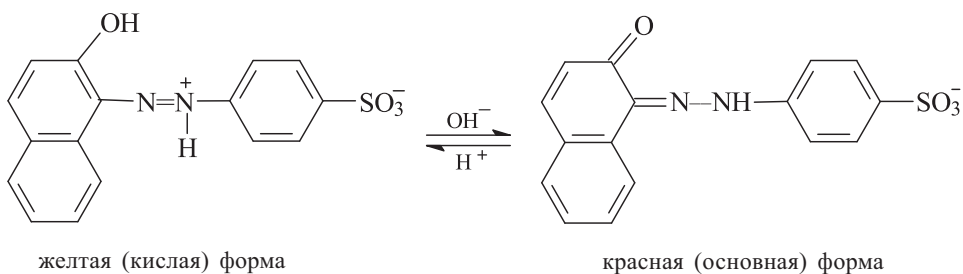
Получение азокрасителя.



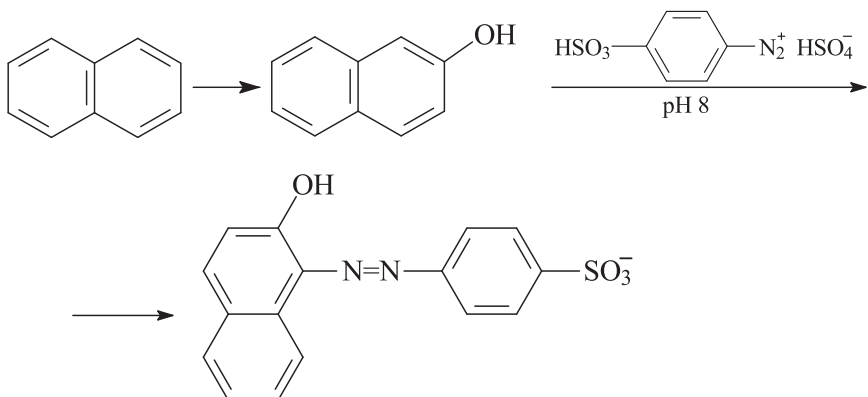


Примечание. *para*-Нитротолуол отделяют от *ortho*-изомера вымораживанием.

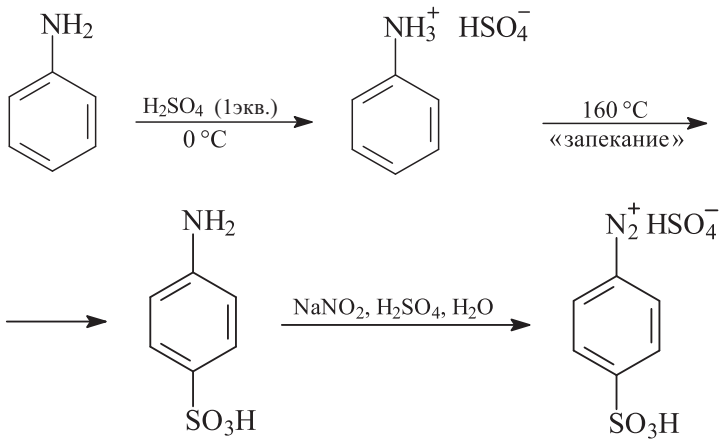
10.46. Строение β -нафтолоранжа в кислой и щелочной средах.



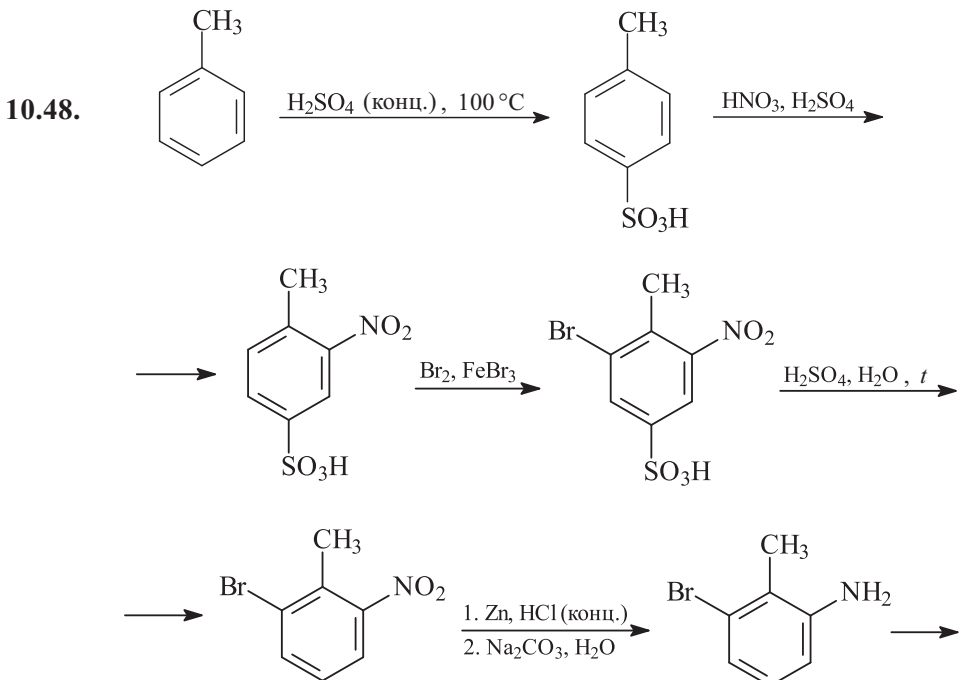
Получение β -нафтолоранжа (синтез β -нафтола см. в решении задачи 10.27).

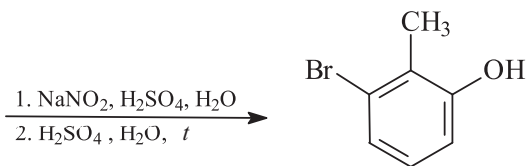


Получение диазокомпонента.

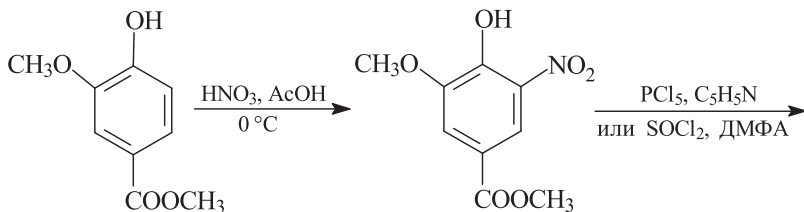


10.47. Реакция азосочетания – это реакция электрофильного замещения. Фенилдиазоний-катион – слабый электрофил, поэтому он сочетается только с фенолами (щелочная среда) и ароматическими аминами (кислая среда). 2,4-Динитрофенилдиазоний-катион – более сильный электрофил, чем фенилдиазоний-катион; он сочетается как фенолом, так и с анизолом.

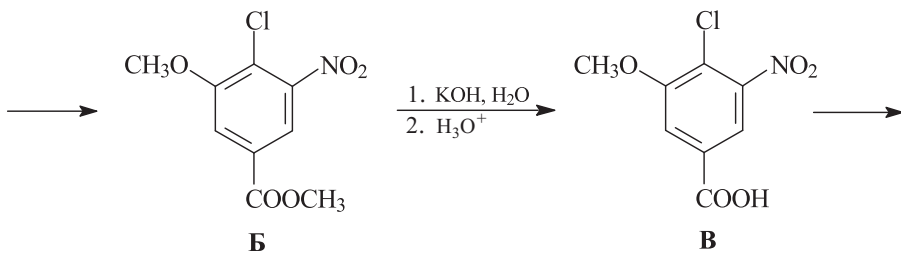
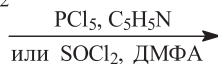




10.49.

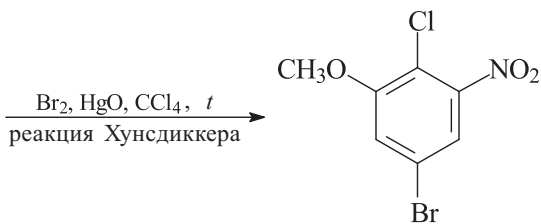


А



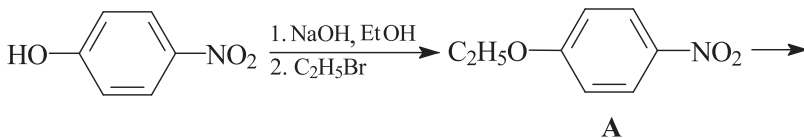
Б

В

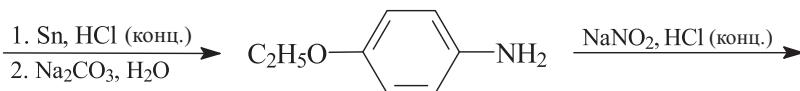


Г

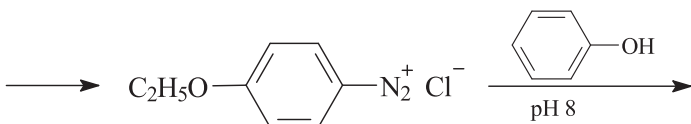
10.50.

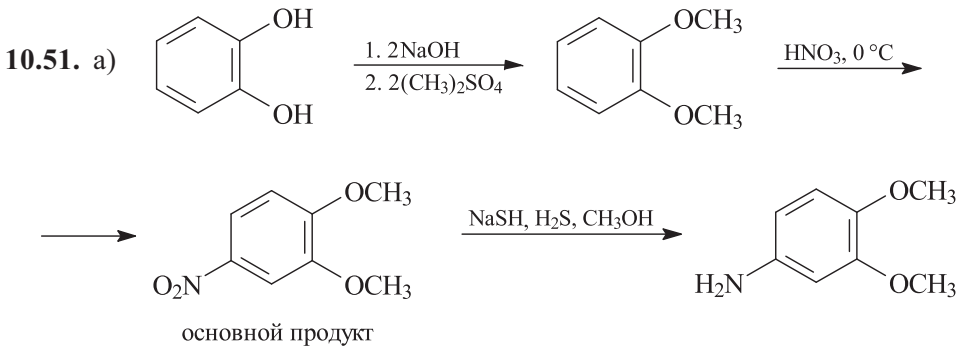
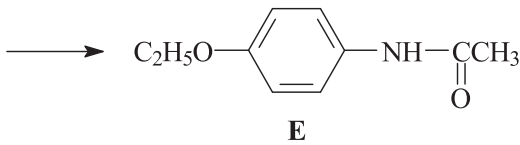
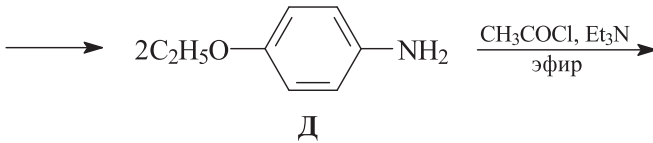
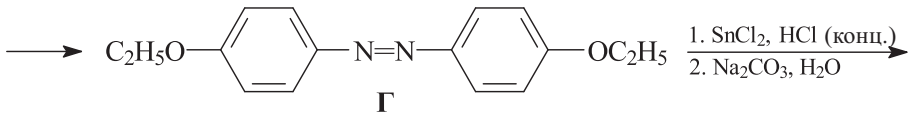
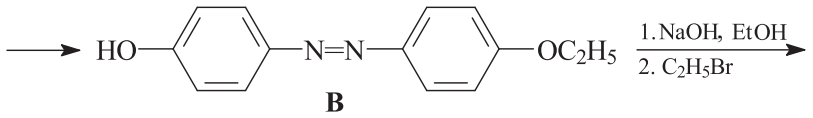


А

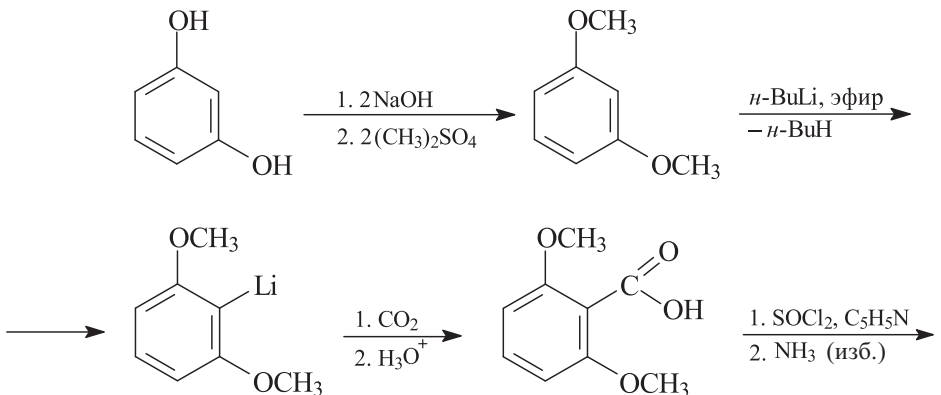


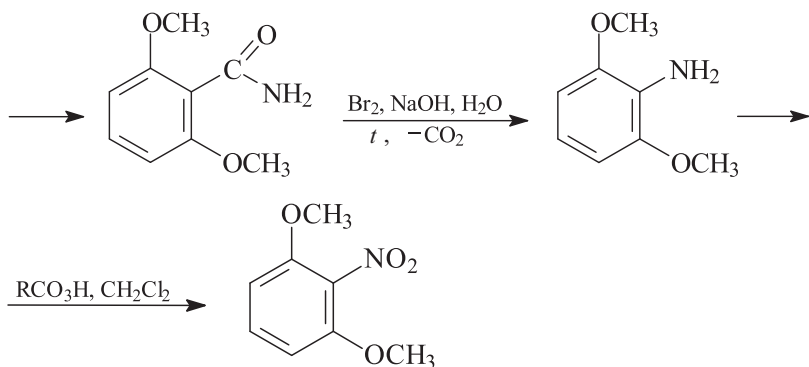
Б



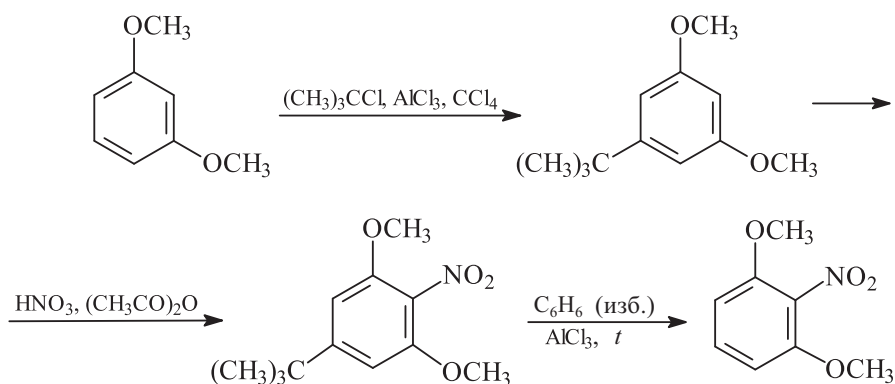


б) Способ 1 (см. также решение задачи 10.29)

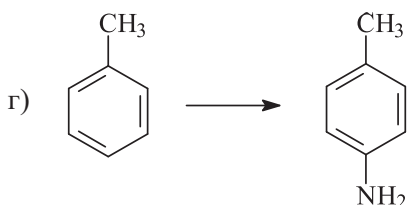
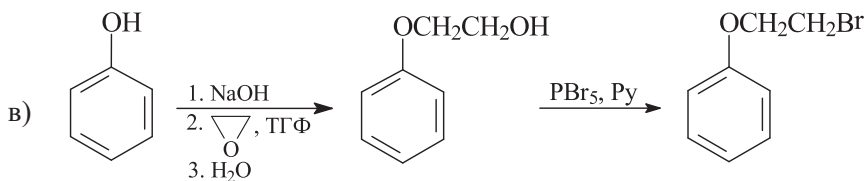




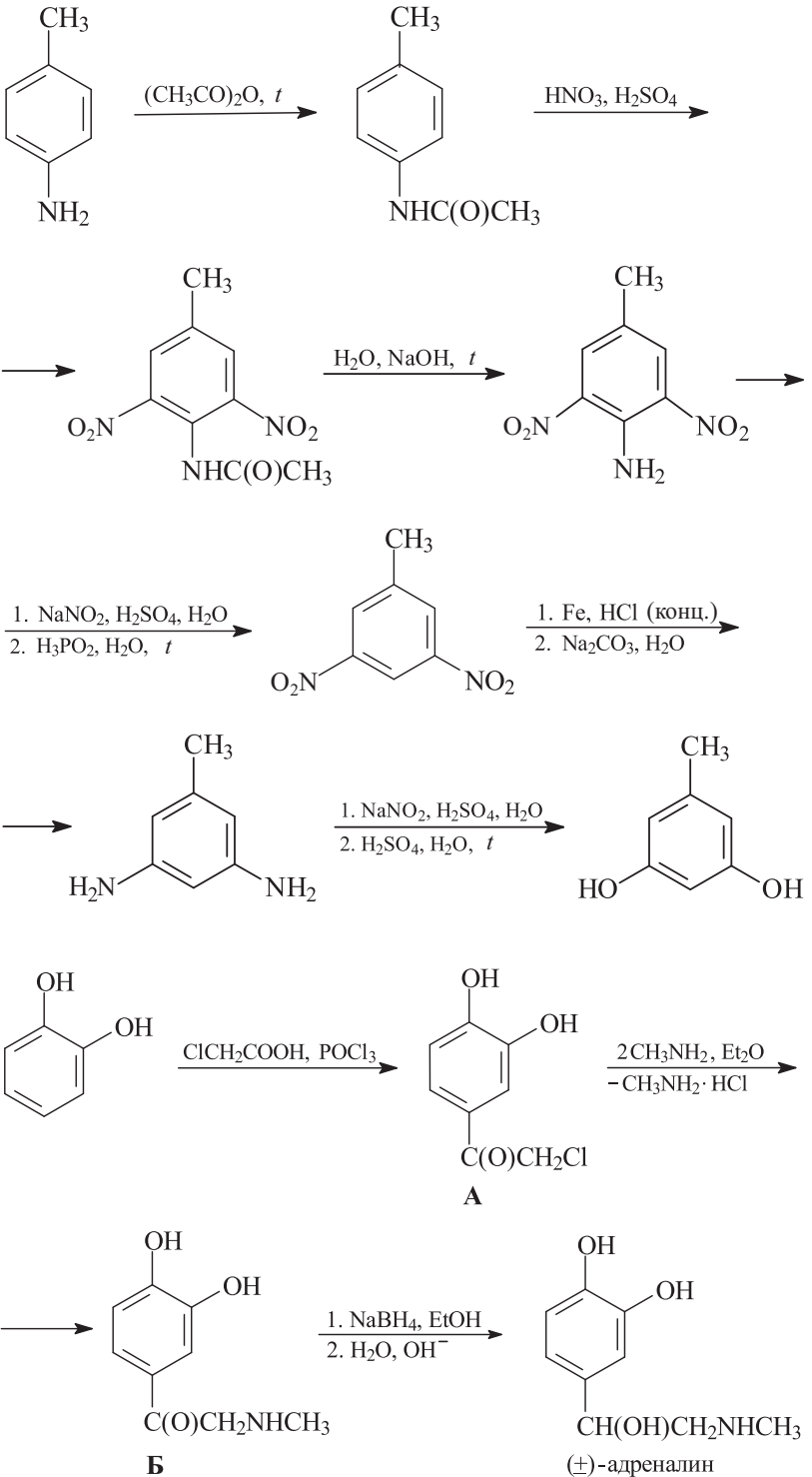
Способ 2 (см. также решение задачи 10.32)



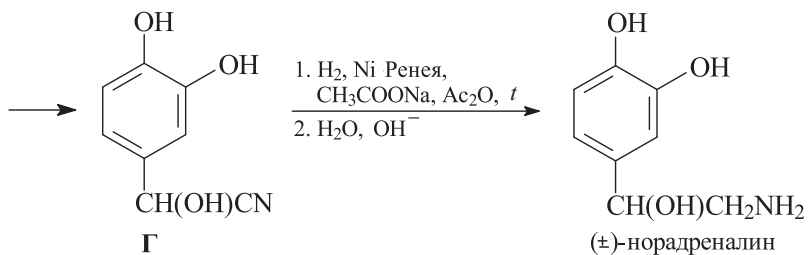
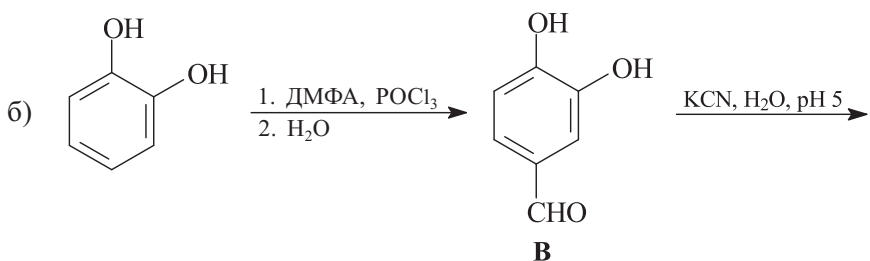
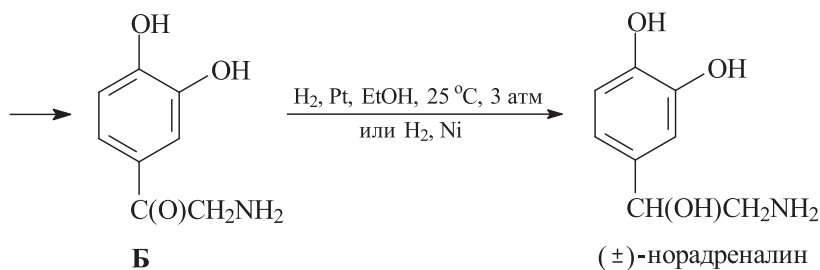
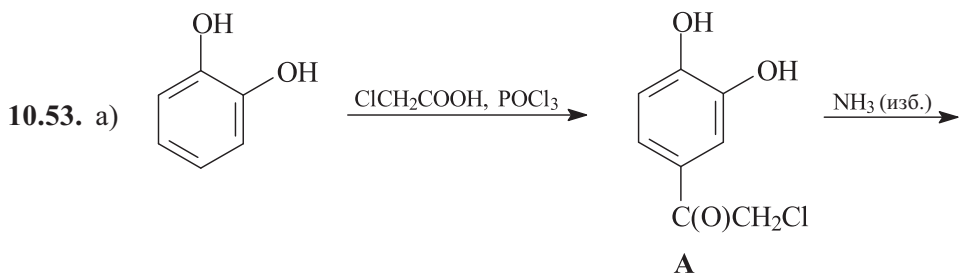
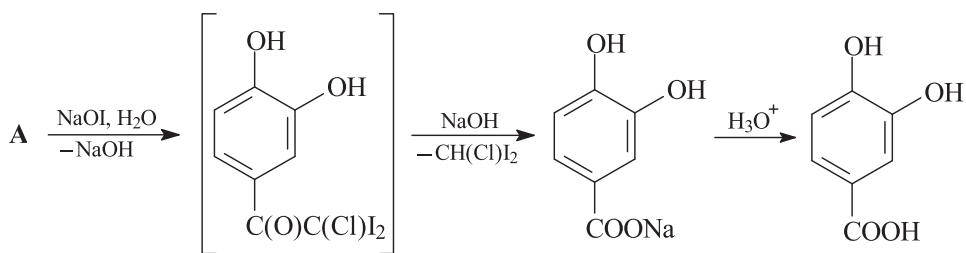
В этом случае на первой стадии (алкилирование диметилового эфира резорцина *tert*-бутилхлоридом) образуется термодинамически стабильный 1,3,5-изомер – обратимость реакции алкилирования и пространственные эффекты *tert*-бутильной группы.

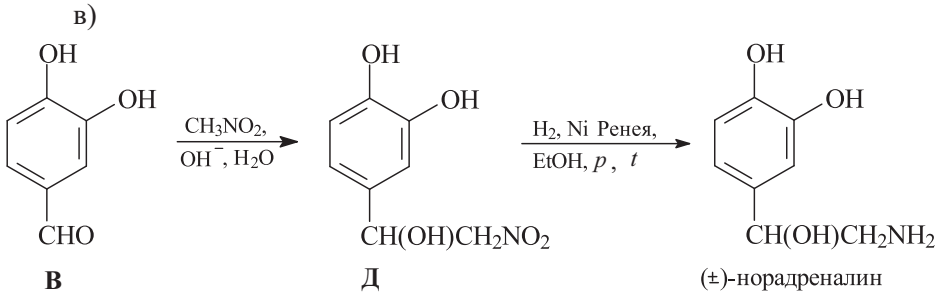


См. решение задачи 10.45.

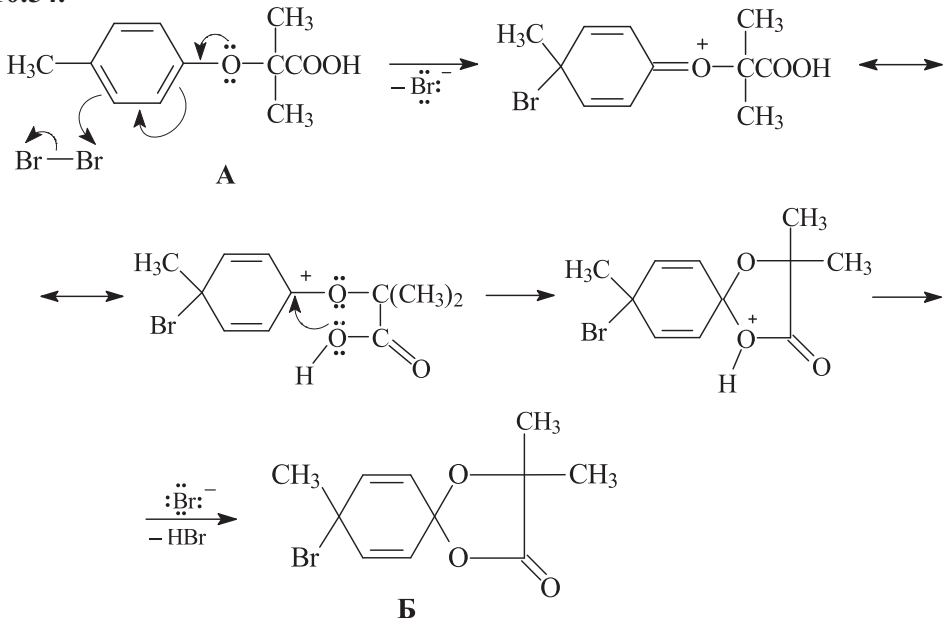


Восстановление кетонной группы соединения **Б** возможно также при действии H_2 / Pt .

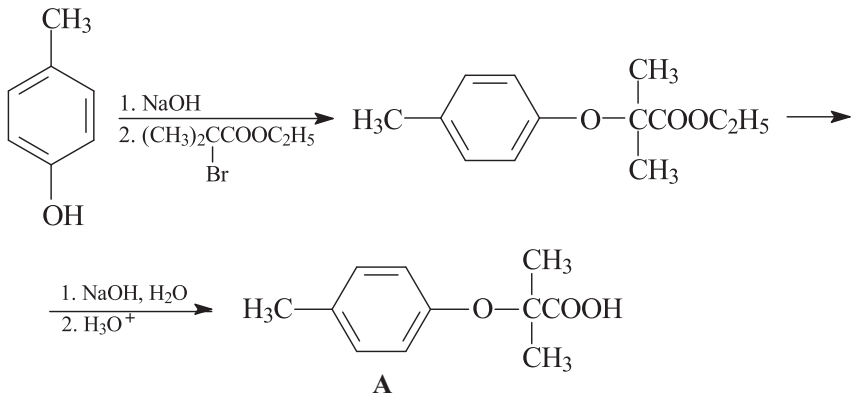




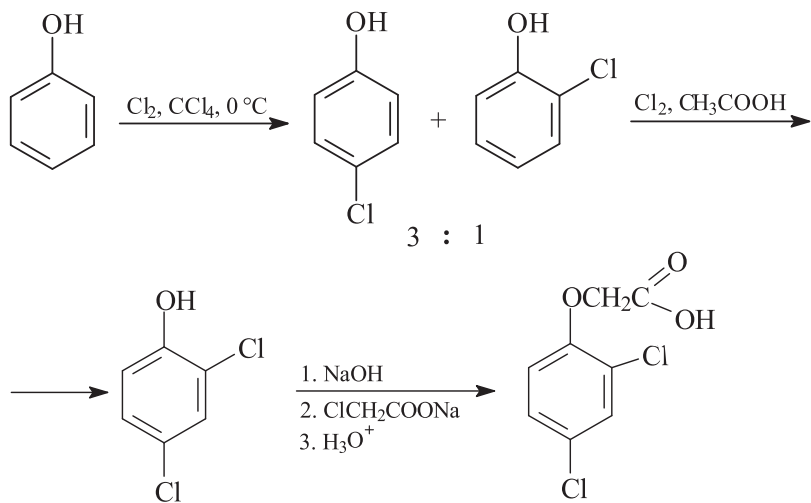
10.54.



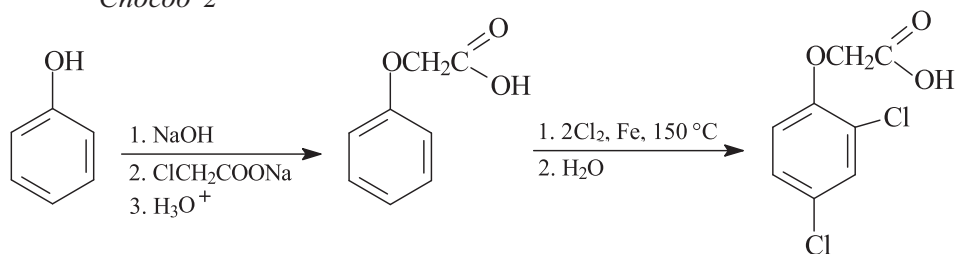
Получение исходной кислоты А.



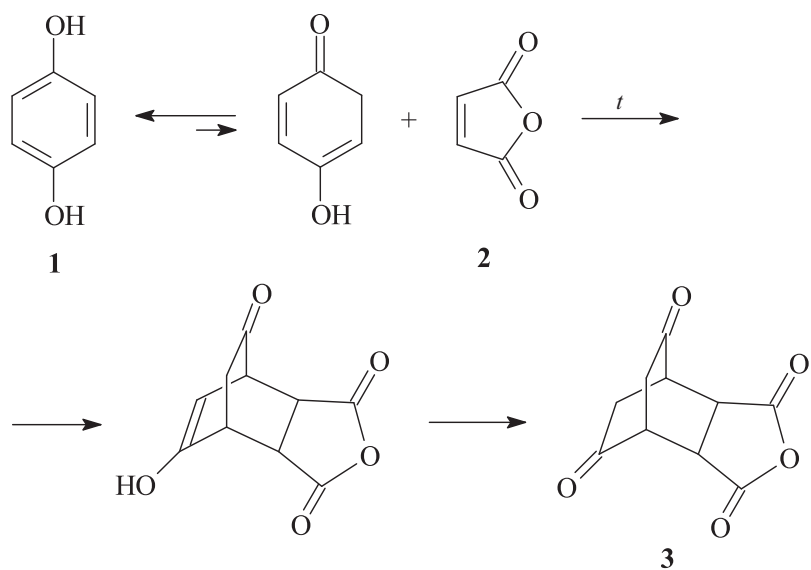
10.55. Способ 1



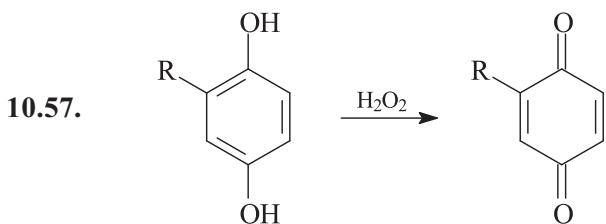
Способ 2



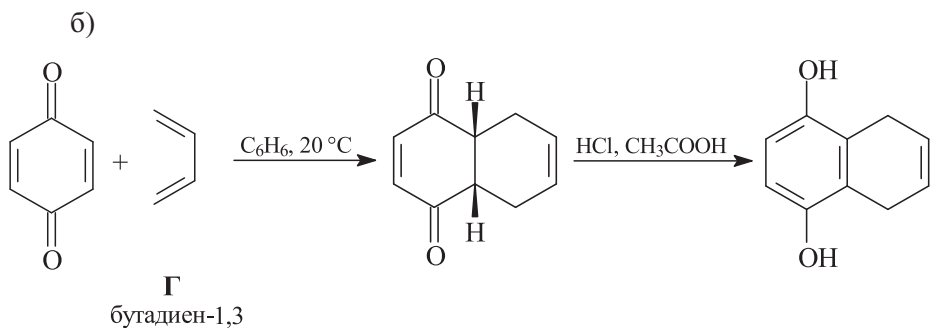
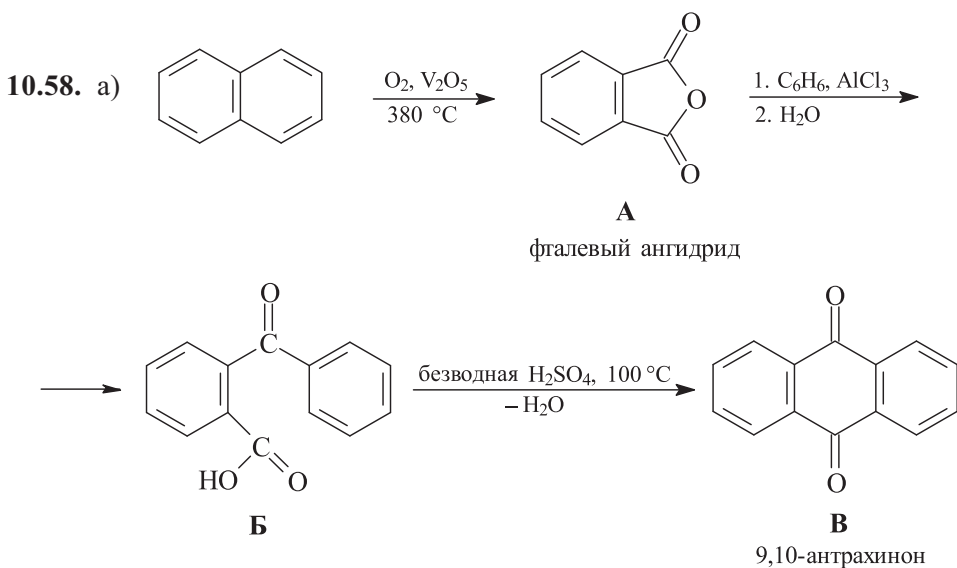
10.56.



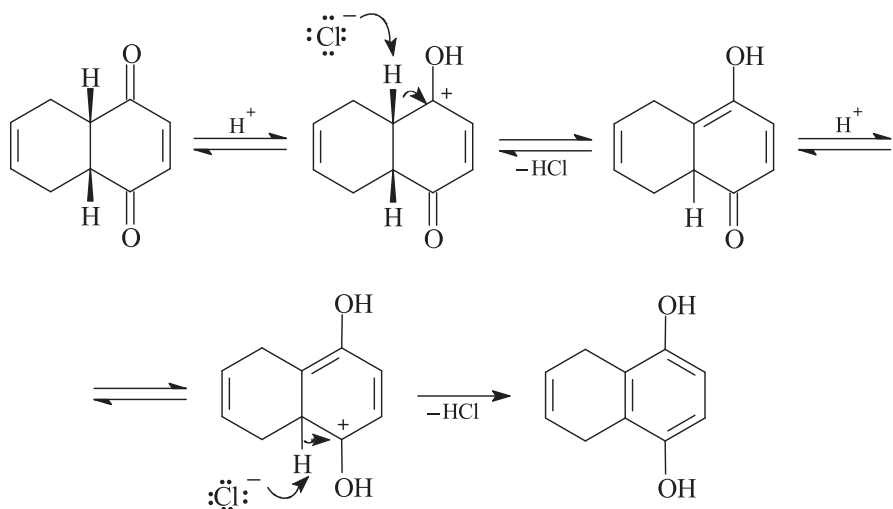
Реакция Дильса–Альдера. Диен – енольная форма гидрохинона, диенофил – малеиновый ангидрид.



para-Бензохиноны обладают очень резким удушающим запахом.

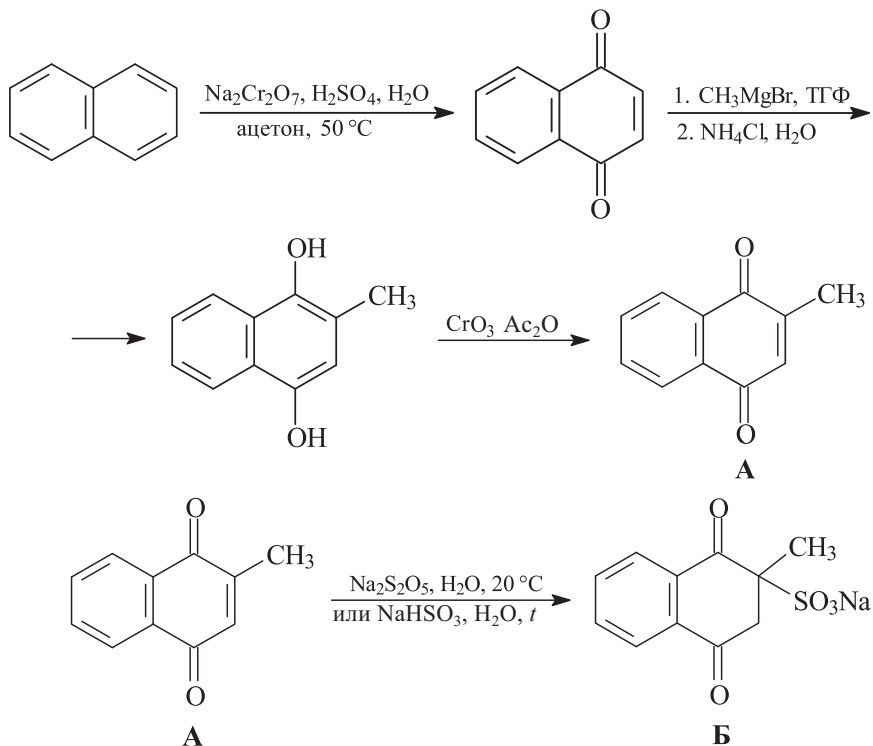


Аддукт реакции Дильса–Альдера между *para*-бензохиноном и бутадиеном-1,3 медленно енолизуется уже при комнатной температуре с образованием соответствующего гидрохинона. Процесс енолизации катализируется кислотами.



10.59. Во всех трех случаях диенофил – *para*-бензохинон. Диены: циклопентадиен (случай А), 1,2-ди(метилен)циклогексан (Б), антрацен (В)

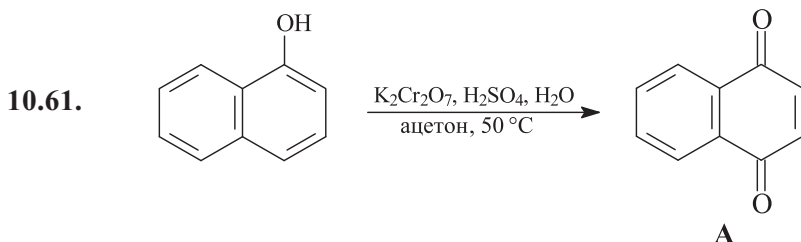
10.60. Получение витамина K_3 (А).



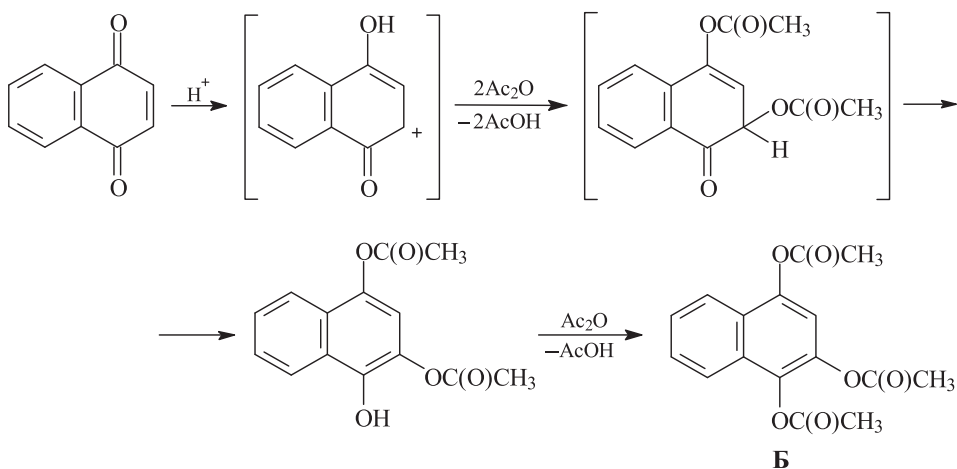
плохо растворим в воде

хорошо растворим в воде

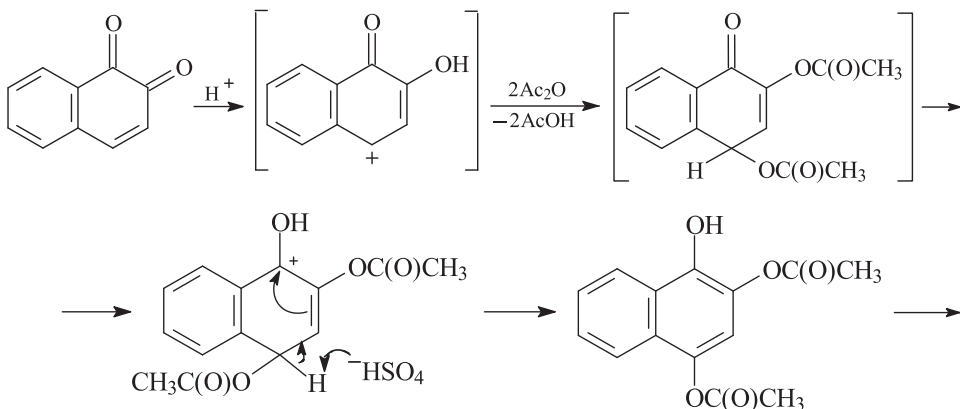
В промышленности витамин K_3 получают окислением 2-метилнафталина, который выделяют из каменноугольной смолы. Аддукт реакции Дильса–Альдера между бутадиеном-1,3 и толухиноном-1,4 (см. также решение задачи 10.58, б) при $150\text{ }^\circ\text{C}$ в присутствии кислорода превращается в 2-метил-1,4-нафтохинон (витамин K_3).

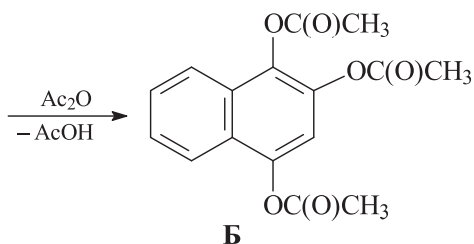


Механизм второй стадии.

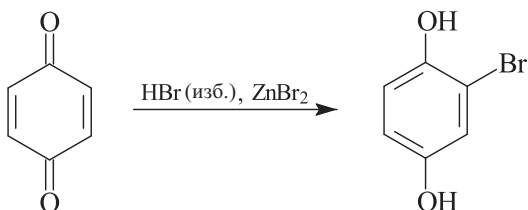


Нафтохинон-1,2 при обработке уксусным ангидридом в присутствии H_2SO_4 дает тот же самый продукт Б.

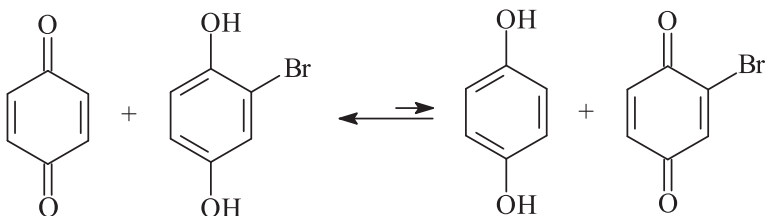




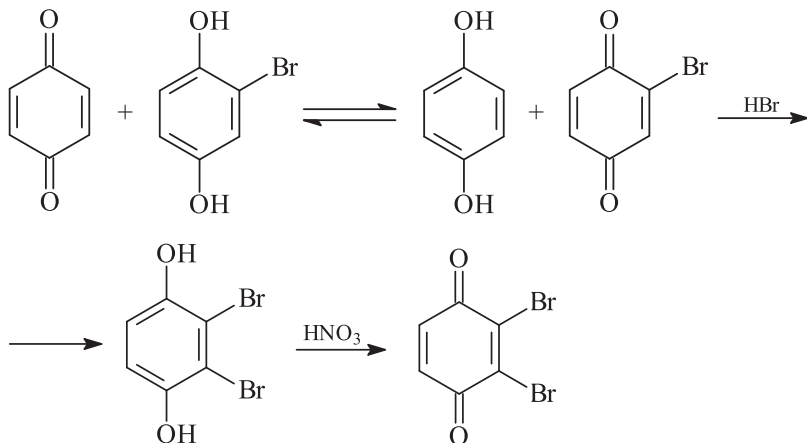
10.62. а)



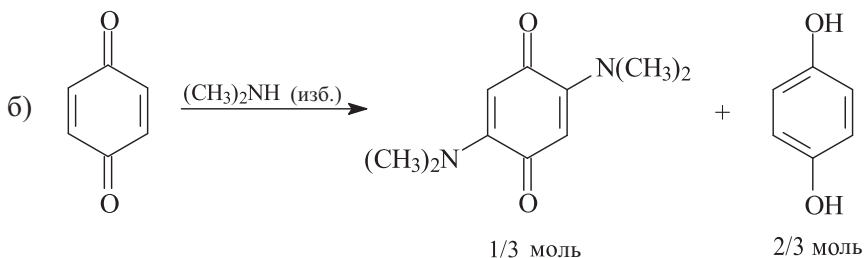
При проведении присоединения бромоводорода к бензохинону-1,4 в указанных условиях (избыток бромоводорода) удается остановиться на стадии образования 2-бромгидрохинона, так как он имеет более высокий окислительный потенциал, чем гидрохинон.



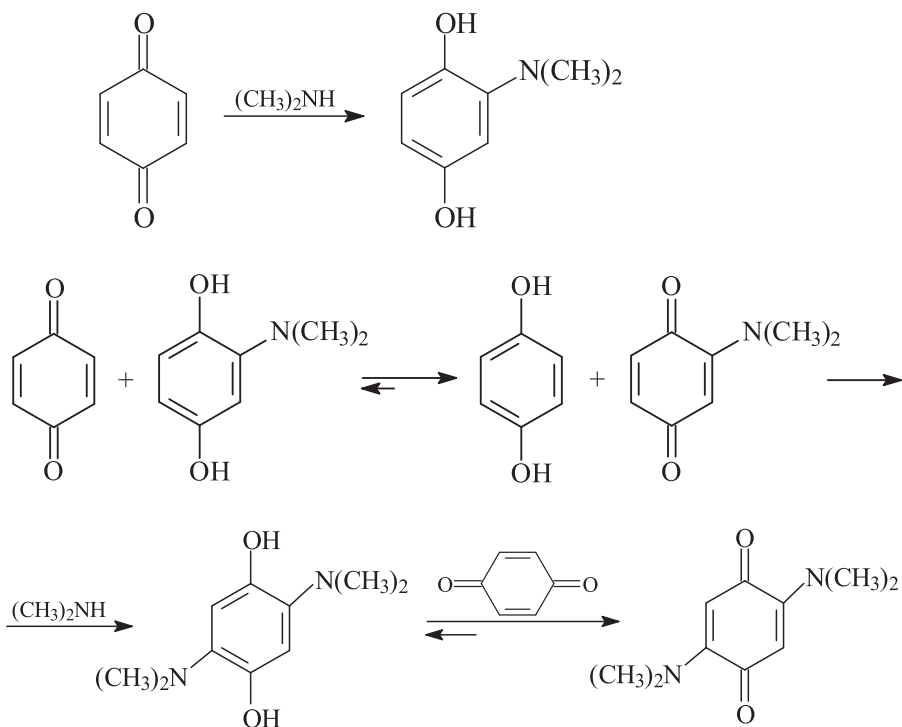
При избытке бензохинона-1,4 происходит присоединение двух молекул бромоводорода, так как бензохинон-1,4 выступает в роли окислителя.



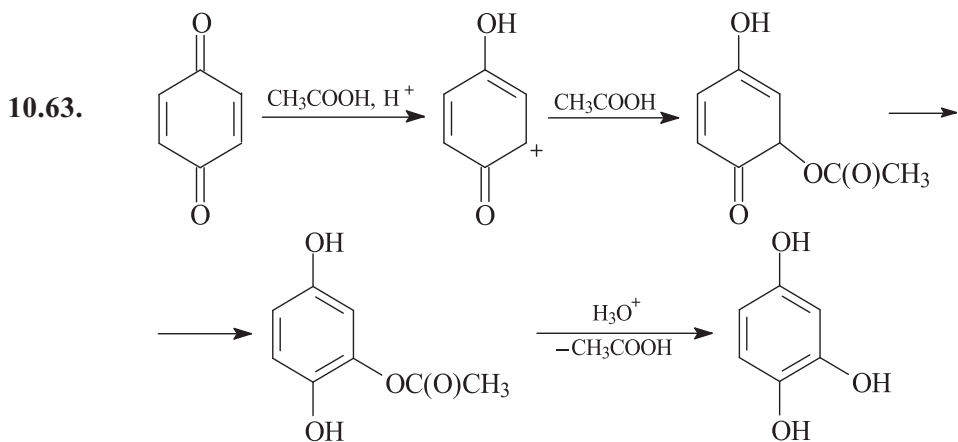
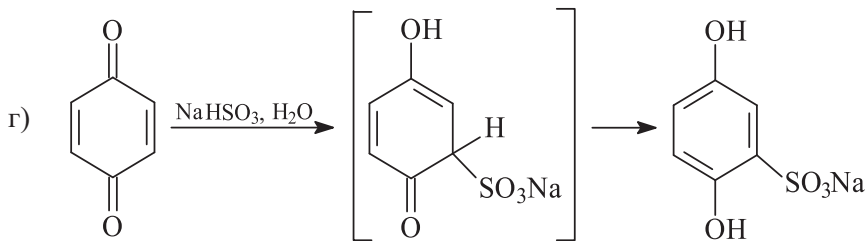
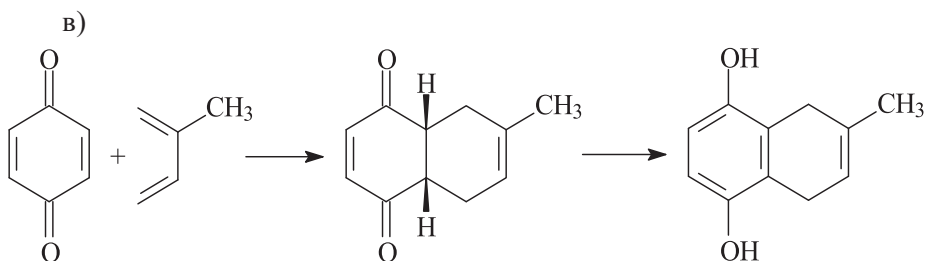
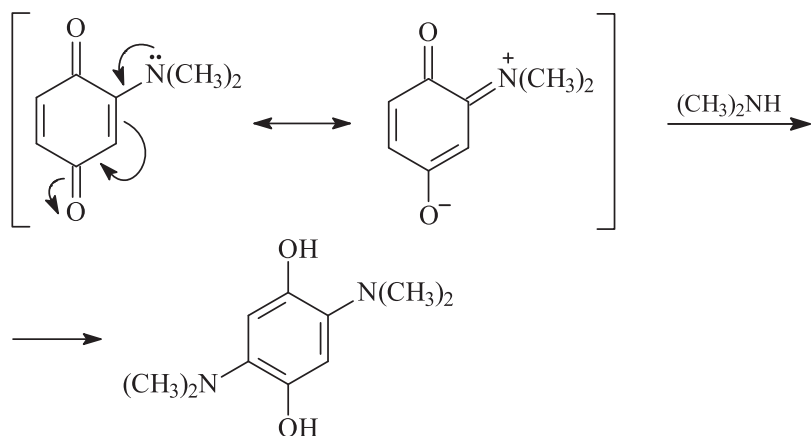
2,3-Дибромгидрохинон не окисляется бензохиноном-1,4; для его окисления нужно использовать более сильный окислитель, например азотную кислоту.



В этом случае продукт моноприсоединения диметиламина к бензохинону-1,4 легко окисляется до 2-диметиламинобензохинона-1,4, который быстро присоединяет вторую молекулу диметиламина.

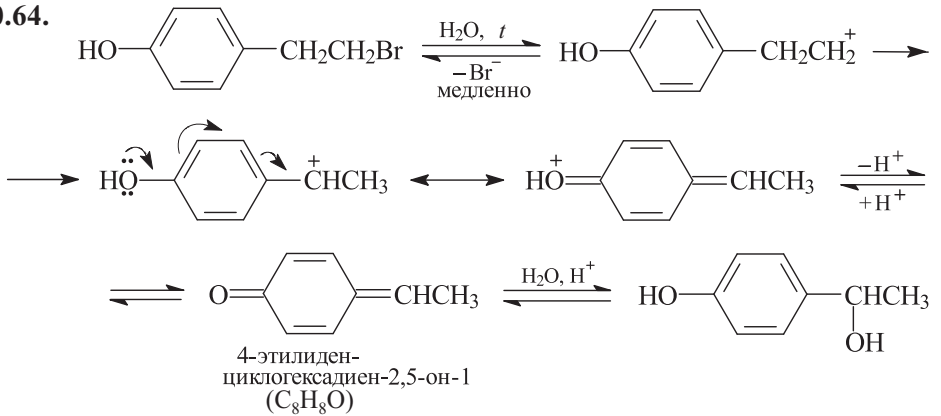


Обе молекулы диметиламина присоединяются к α,β -непредельной карбонильной системе хинона по Михаэлю. На второй стадии атакуется более «электрофильная» двойная связь 2-диметиламинобензохинона-1,4.

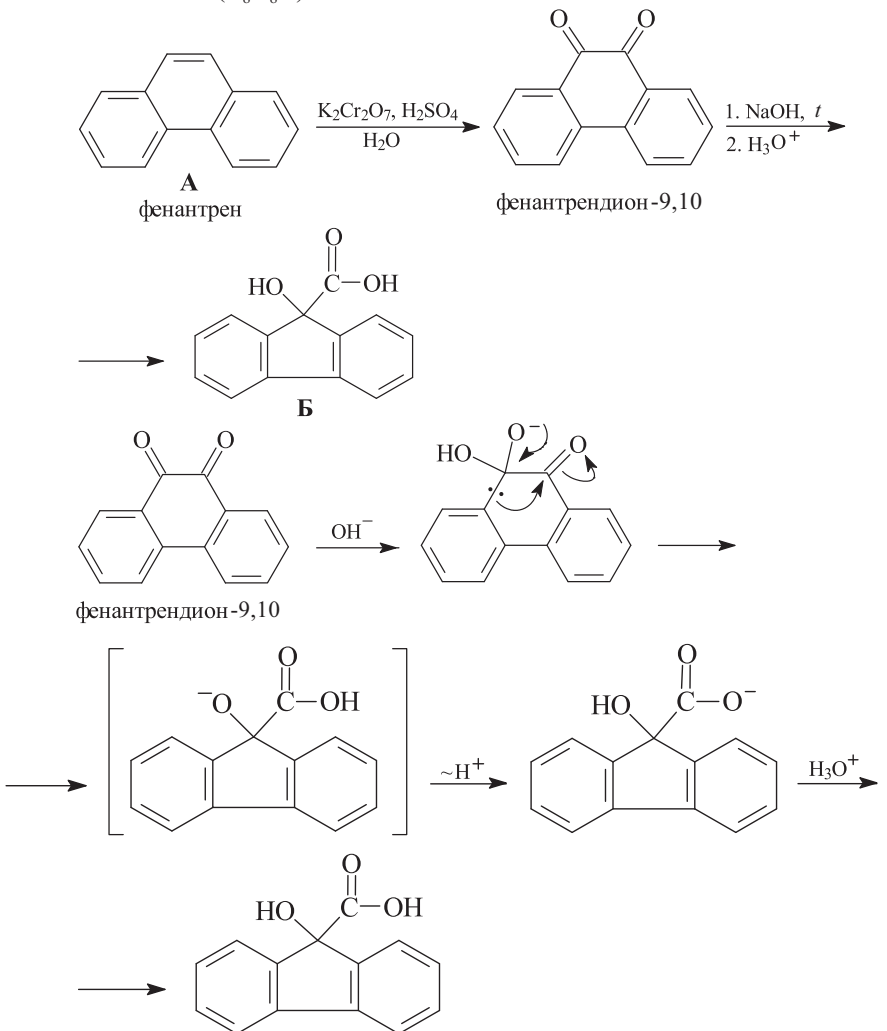


См. решение задачи 10.61.

10.64.

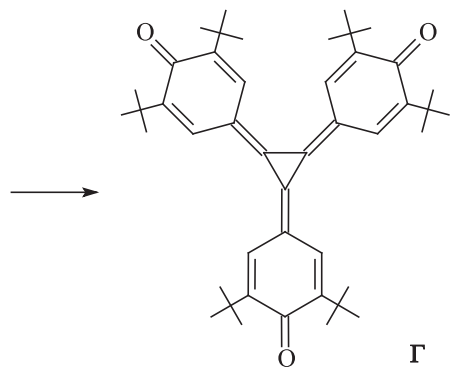
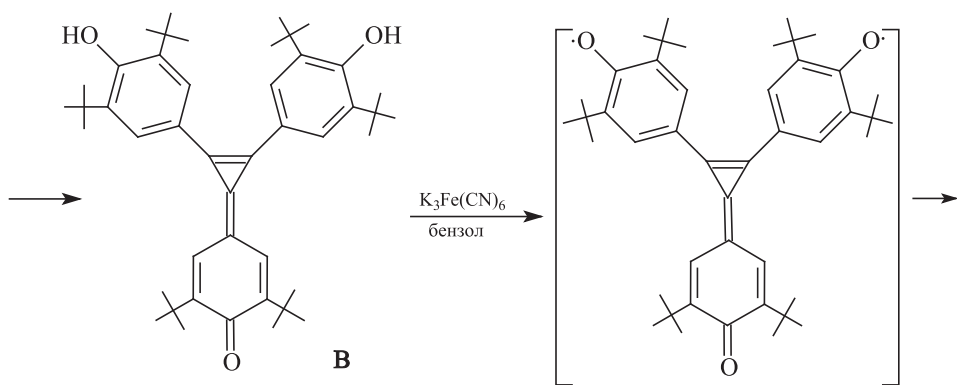
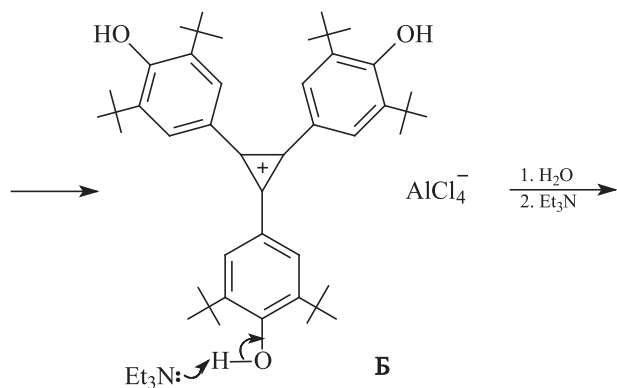
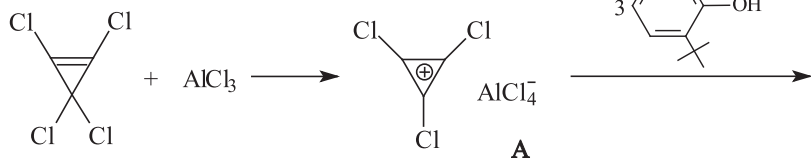


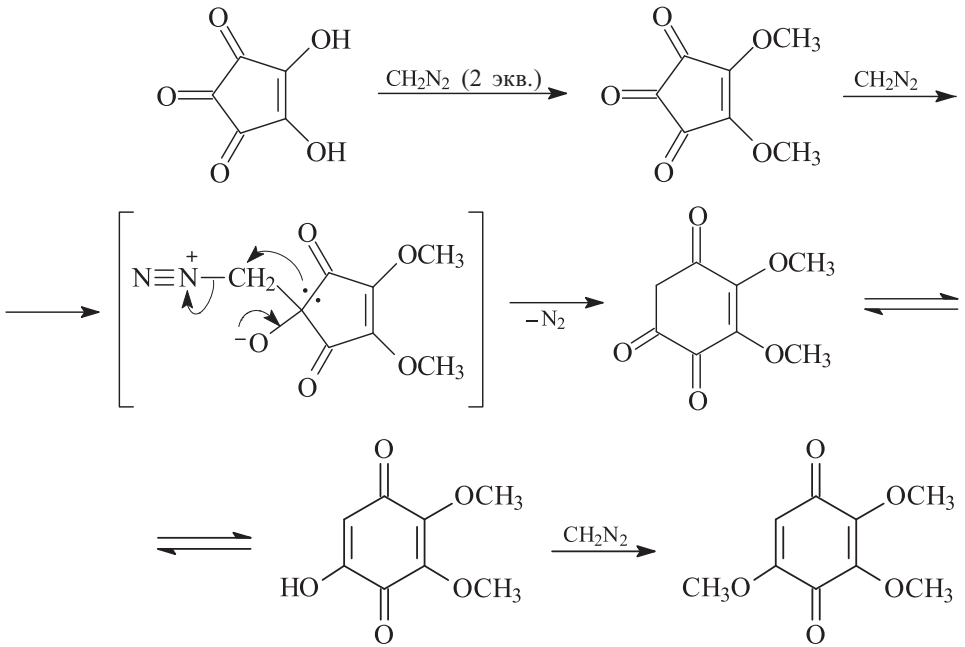
10.65.



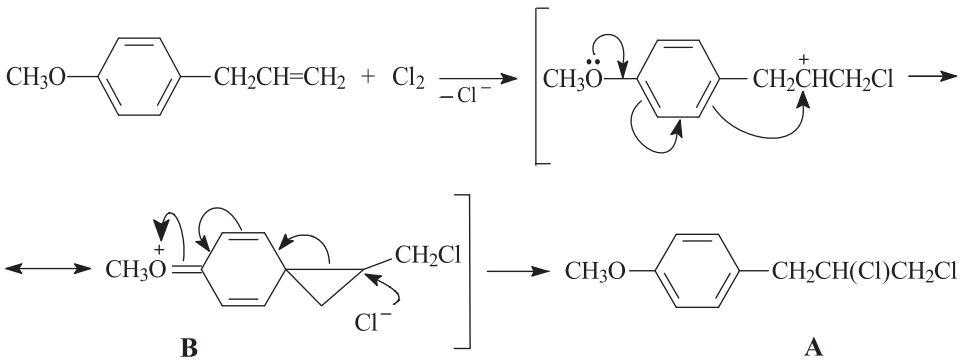
Это пример бензильной перегруппировки.

10.66.

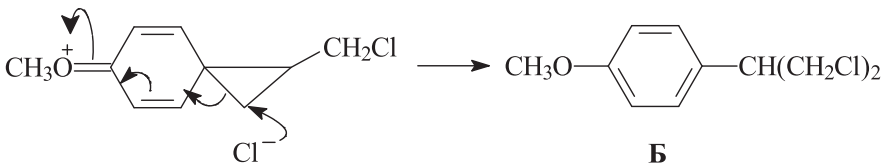




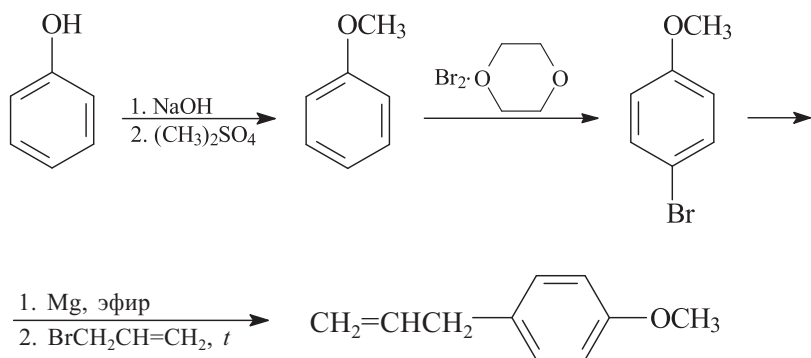
10.68. Оба дихлорида **A** и **B** образуются из общего катионного интермедиата **B**.



Механизм образования дихлорида **B**.

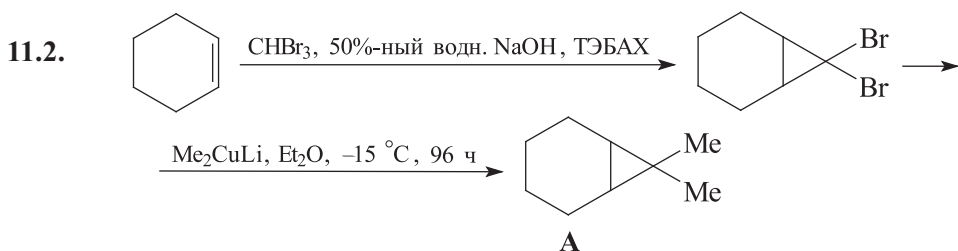
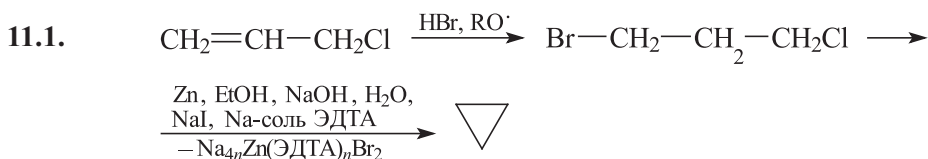


Получение исходного 4-аллилизизола.

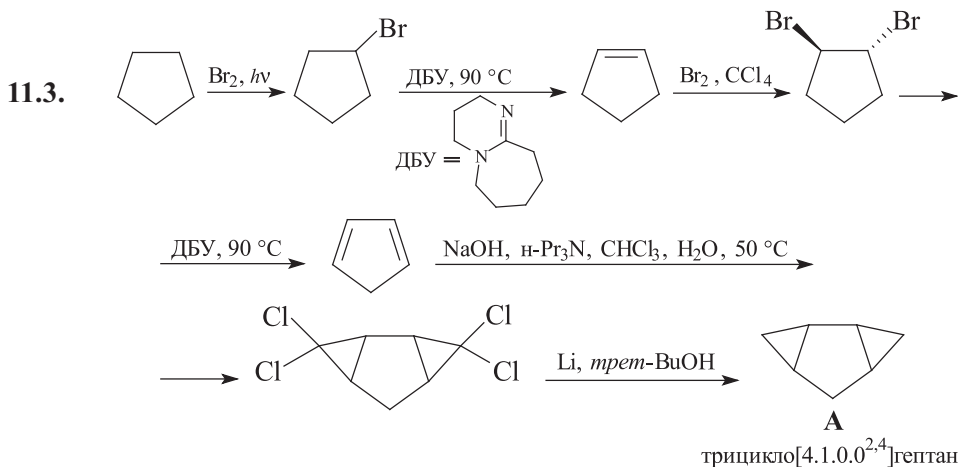


Глава 11

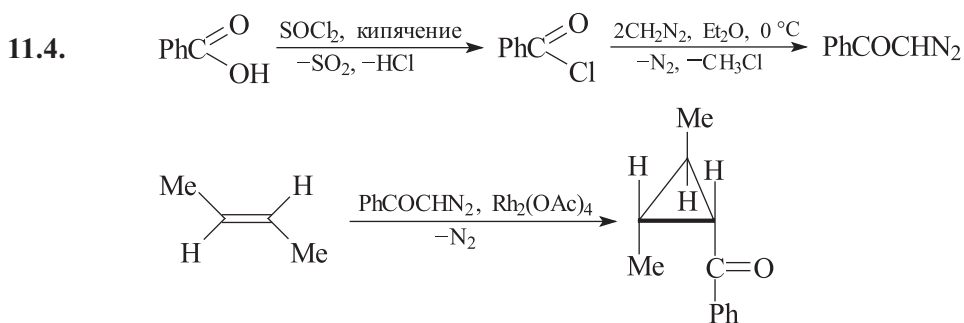
Алициклические соединения



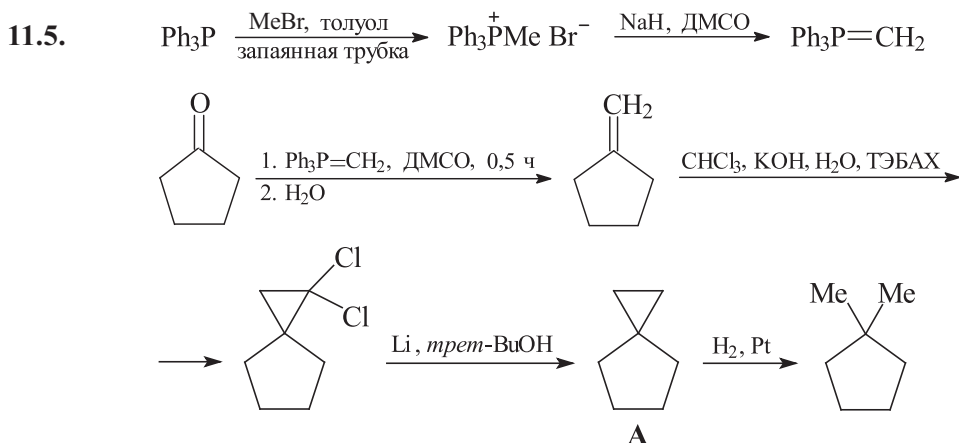
ТЭБАХ играет роль катализатора межфазного переноса. Соль аммония растворяется в водной фазе, имеющей щелочную реакцию, и переходит в гидроксид бензилтриэтиламмония, растворимый в органической фазе. Ион OH^- гидроксида реагирует с бромформом, давая дибромкарбен. ТЭБАХ при этом регенерируется.



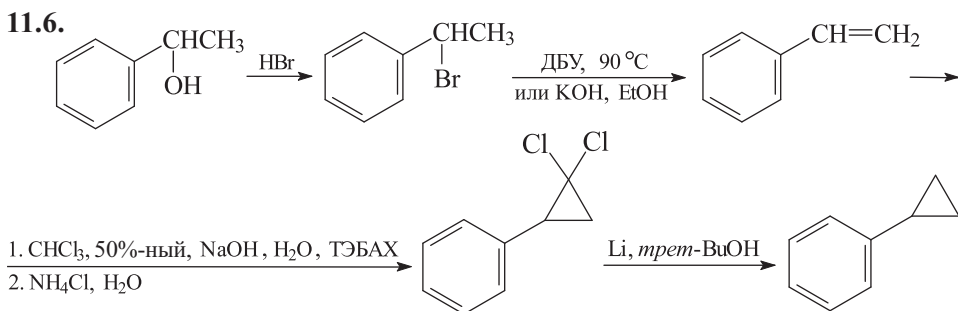
Процесс включает в себя следующие стадии: радикальное бромирование циклопентана, дегидрогалогенирование (1,2- или β -элиминирование), циклопропанирование в условиях межфазного катализа, восстановительное дегалогенирование *гем*-дигалогенциклопропановых фрагментов. Применение в качестве дегидрогалогенирующего реагента 1,8-диазацикло[5.4.0]ундецена-7 (ДБУ) позволяет получать высокие выходы алкенов и диенов. На последней стадии в качестве восстановителей можно использовать: Zn / CH_3COOH , Na / NH_3 (жидк.), $Na / MeOH / Et_2O$, $n-Bu_3SnH / hv$. Использование трибутилостаннового гидроксида при умеренном нагревании (70–100 °С) позволяет селективно восстановить только один атом галогена в молекуле *гем*-дигалогенциклопропана.



В процессе синтеза диазокетона реакцией хлорангидрида с диазометаном происходит связывание выделяющегося HCl вторым молекулой диазометана. Для связывания HCl можно использовать третичный амин. Циклопропанирование связи $C=C$ диазосоединением протекает в присутствии соли переходного металла (реакция [2+1]-циклоприсоединения).

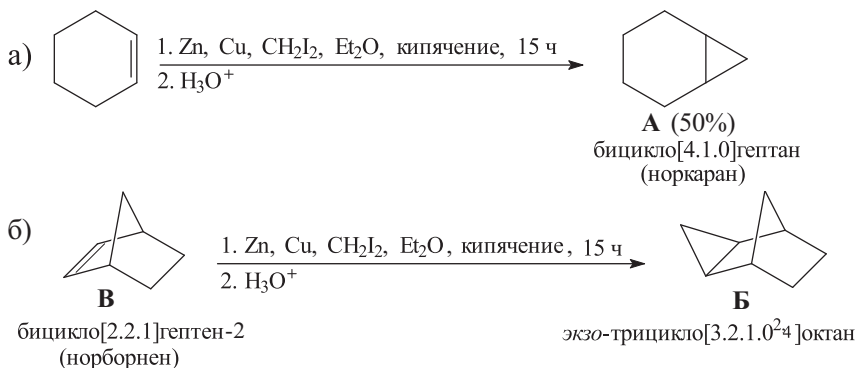


Синтез включает в себя олефинирование по Виттигу, дихлорциклопропанирование в условиях межфазного катализа, восстановление *gem*-дихлорциклопропанового фрагмента (см. также решение задачи 11.3), а также восстановительное расщепление циклопропанового кольца.



См. также решение задачи 11.3.

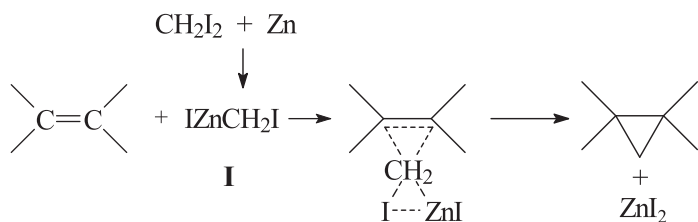
11.7. Циклопропанирование с помощью реагента Симмонса–Смита.



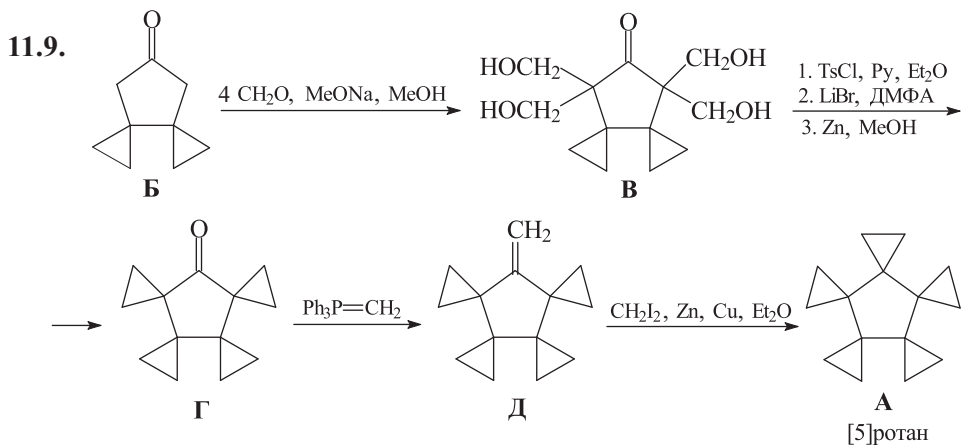
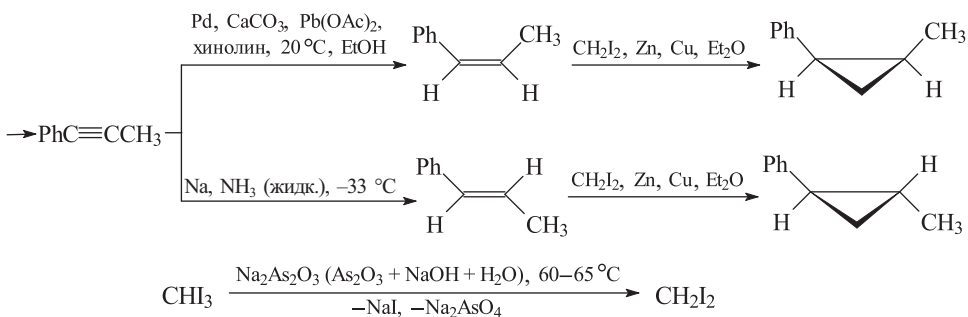
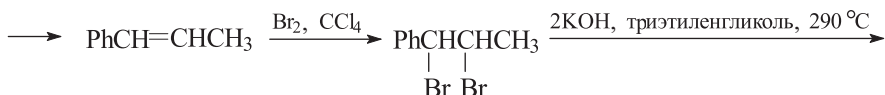
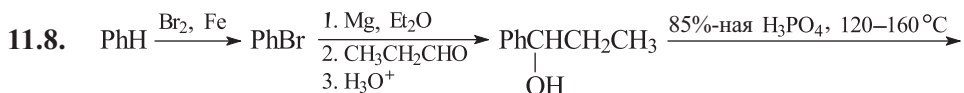
В случае б) образуется только экзо-трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан.

В реакции Симмонса–Смита обычно используют цинк-медную пару, однако методики постоянно совершенствуются. Например, применение вместо цинк-медной пары смеси цинковой пыли и галогенида меди(I) повышает выход норкарана от 50 до 90%. Вместо применения кислотного гидролиза можно добавлять в реакционную смесь амины, например пиридин. Последний образует нерастворимые комплексы $\text{ZnI}_2 \cdot \text{Py}$ и $\text{ICH}_2\text{ZnI} \cdot \text{Py}_2$, после удаления которых фильтрованием продукты можно выделить из фильтрата.

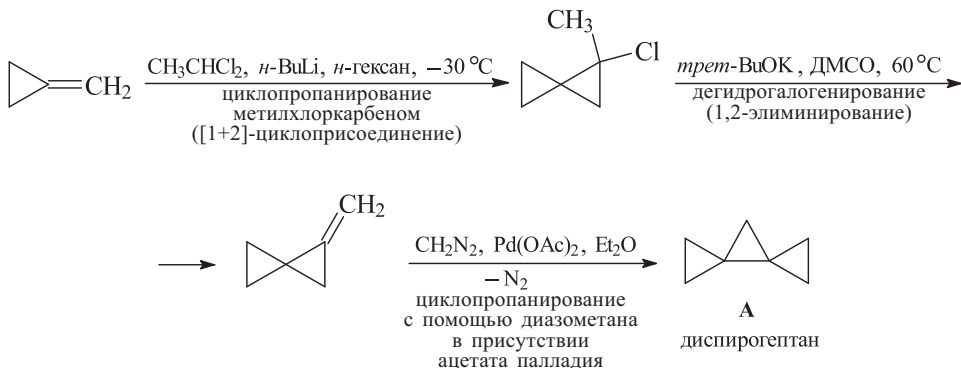
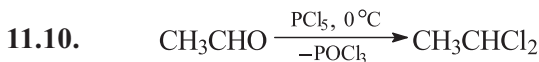
Полагают, что трехуглеродный цикл в реакции Симмонса–Смита образуется в результате переноса метиленовой группы от интермедиата **I** к фрагменту $\text{C}=\text{C}$ непредельного соединения. При использовании этого реагента образование трехуглеродного цикла проходит *cis*-стереоспецифично.



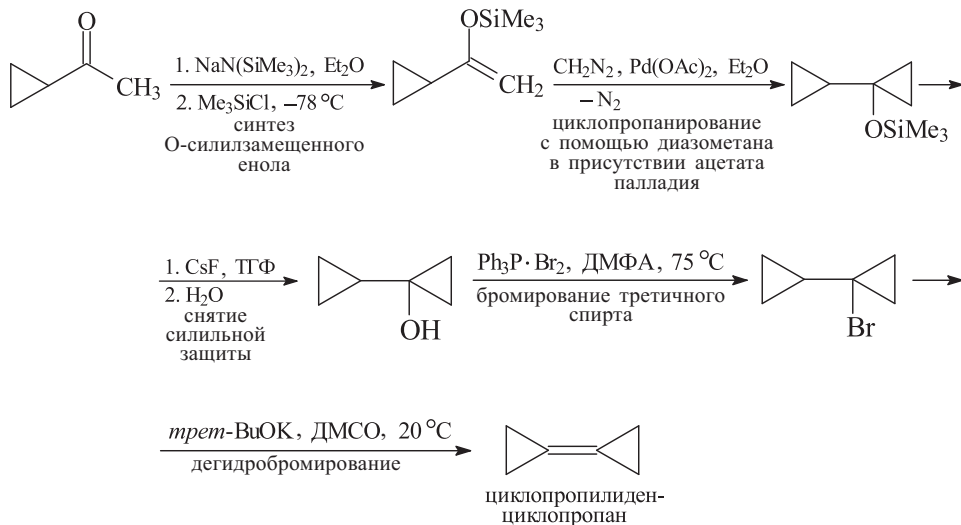
Норкаран (реакция а) может быть также получен сходным с реакцией Симмонса–Смита превращением, а именно обработкой циклогексена Et_2Zn и CH_2I_2 . Реакция протекает экзотермично, поэтому CH_2I_2 нужно добавлять очень медленно. Кроме того, поскольку диэтилцинк возгорается на воздухе, реакцию необходимо проводить в инертной атмосфере.



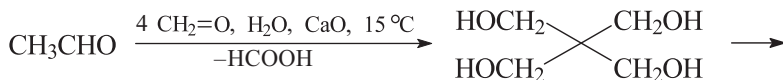
Альдольная конденсация соединения **Б** с формальдегидом дает тетракис(гидроксиметил)производное **В**, которое тозилированием, последующей реакцией с LiBr и далее восстановительной циклизацией превращается в тетраспиросоединение **Г**. Далее проводят метиленирование карбонильной группы соединения **Г** по Виттигу и циклопропанирование метиленовой группы продукта **Д** по Симмонсу–Смиту.

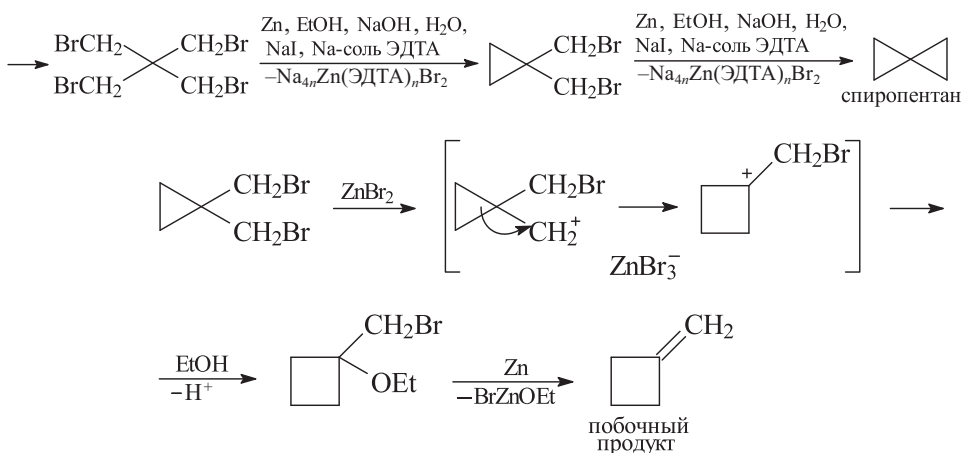


11.11.



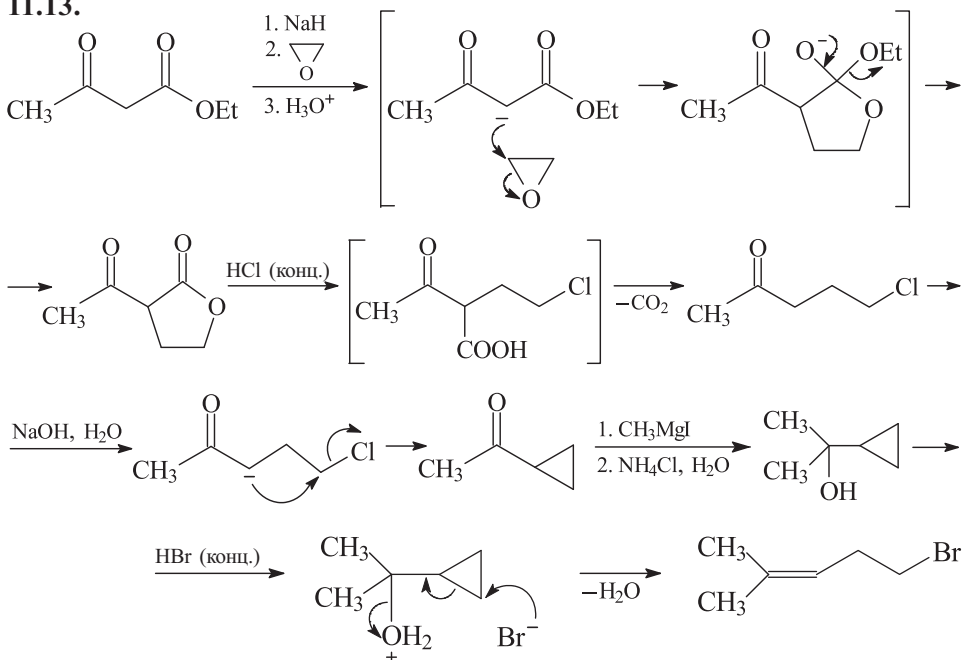
11.12.



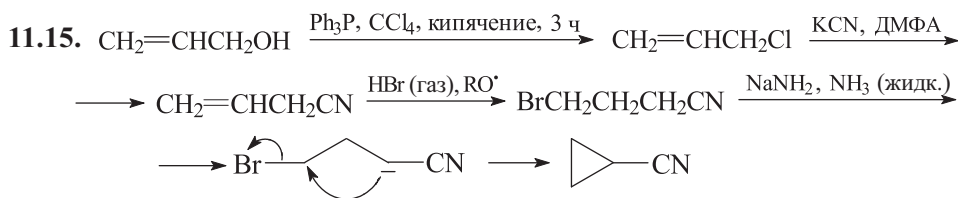
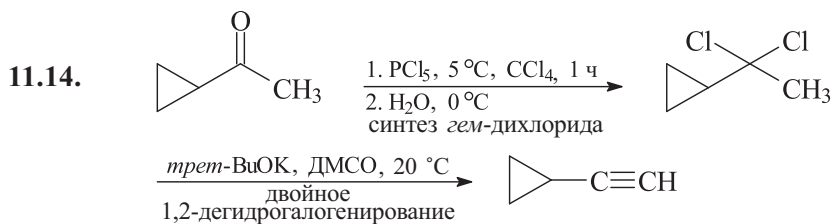


На первой стадии происходит образование пентаэритрита (в результате альдольной конденсации, реакции Каниццаро). Следующая стадия – синтез циклопропанового производного реакцией 1,3-элиминирования. Натриевая соль ЭДТА ($(\text{NaO}_2\text{CCH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{N}_2)$ необходима для связывания ионов цинка в комплекс $[\text{Na}_{4n}\text{Zn}(\text{ЭДТА})_n\text{Br}_2]$, так как в присутствии Zn^{2+} может идти побочный процесс расширения циклопропанового кольца, что приводит к метилениклубутану (то есть в отсутствие натриевой соли ЭДТА метилениклубутан – основной продукт).

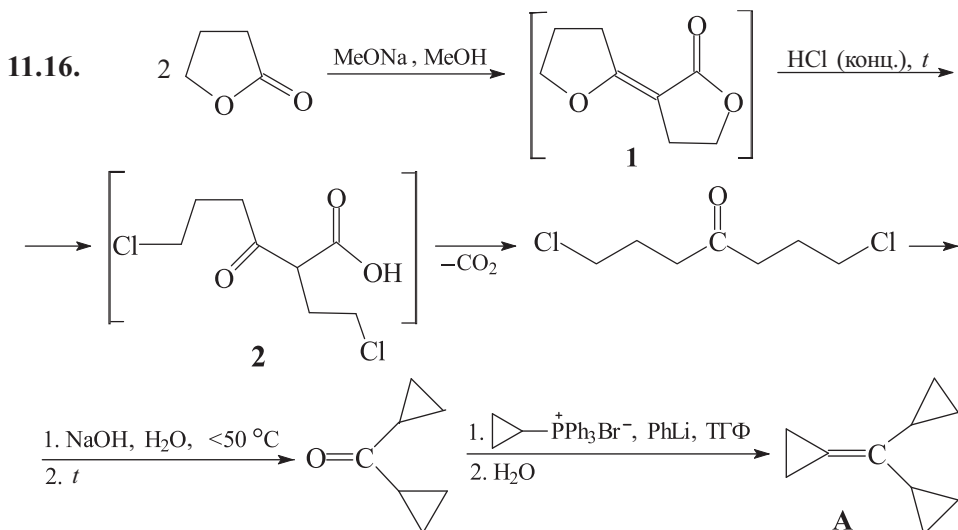
11.13.



Процесс включает в себя следующие стадии: синтез и катализируемый кислотой гидролиз α -ацетил- γ -бутиролактона; «кетонное» расщепление производного ацетоуксусного эфира; синтез циклопропана реакцией внутримолекулярного нуклеофильного замещения (1,3- или γ -элиминирование HCl из γ -галогенкетона); образование третичного спирта в результате реакции кетона с реактивом Гриньяра; индуцируемая кислотой перегруппировка с нуклеофильным раскрытием циклопропанового цикла. Более подробно о реакции метилциклопропилкетона с метилмагний-бромидом см. [ЖОРХ, **12** (10), 2141 (1976)].



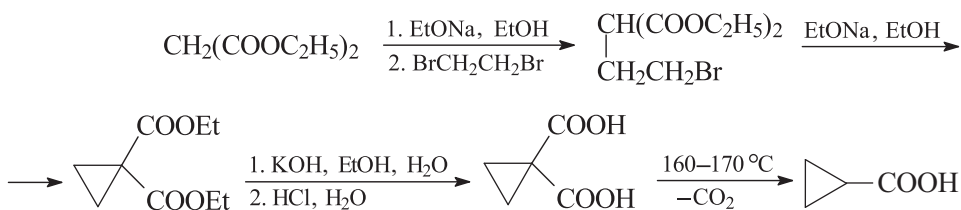
Последние две стадии – присоединение HBr к связи C=C против правила Марковникова и синтез циклопропанового фрагмента реакцией 1,3-элиминирования.



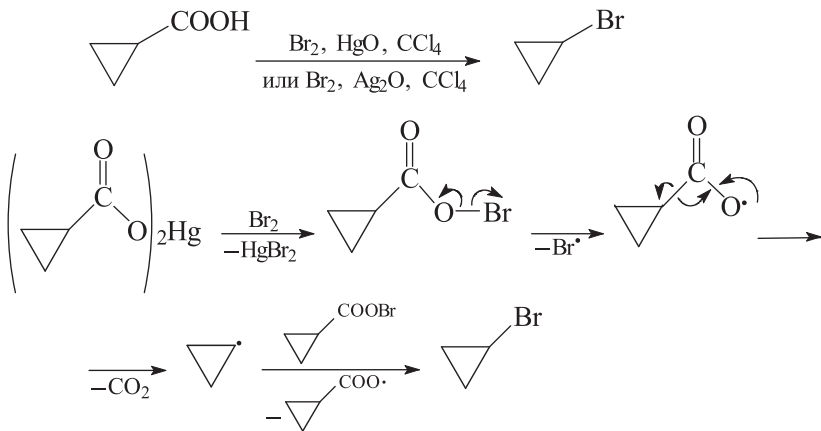


В результате самоконденсации γ -бутиролактона в присутствии катализатора (MeONa) образуется соединение **1**. При нагревании с концентрированной HCl образуется дихлороксокислота **2**, декарбоксилирование которой дает 1,7-дихлоргептанон-4. Этот кетон циклизуется водной щелочью, превращаясь в дициклопропилкетон. Реакция с реактивом Виттига дает требуемый алкен – 1-(дициклопропилметил)циклопропан.

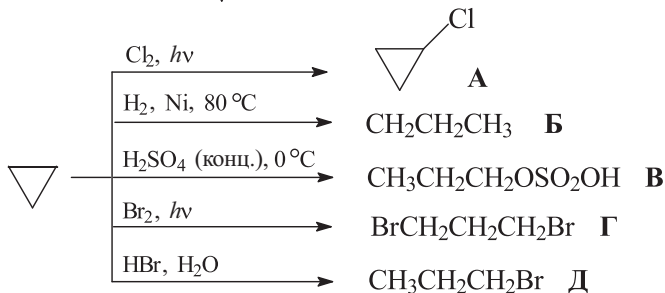
11.17. Синтез циклопропанкарбоновой кислоты аналогичен синтезу циклобутанкарбоновой кислоты.

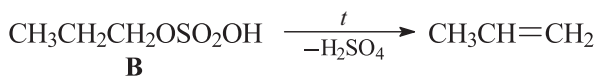


Для синтеза циклопропилбромида используют реакцию Бородина–Хунсдиккера.

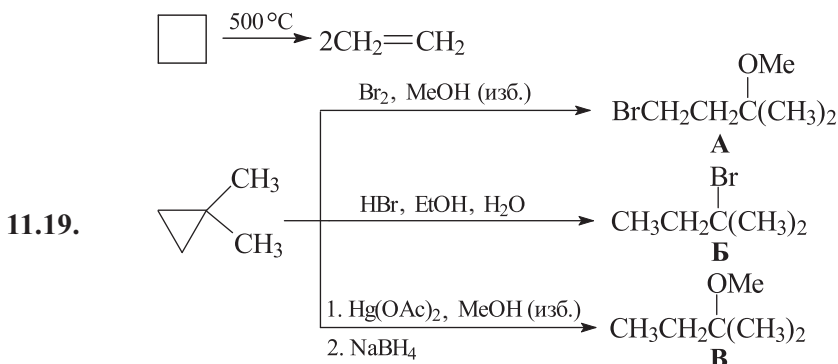


11.18.

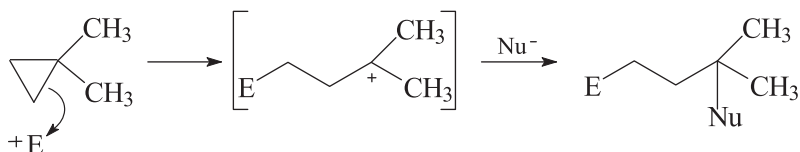




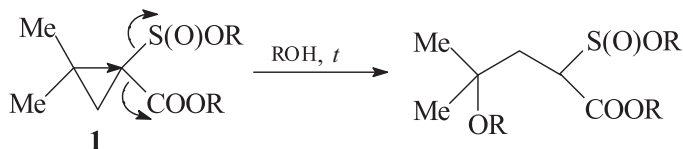
Циклобутан каталитически гидрируется в более жестких условиях (180 °С), чем циклопропан. Циклобутан не реагирует с бромом с образованием 1,4-дибромбутана, устойчив к действию галогенводородных кислот. Циклобутан превращается в этилен при температуре около 500 °С.



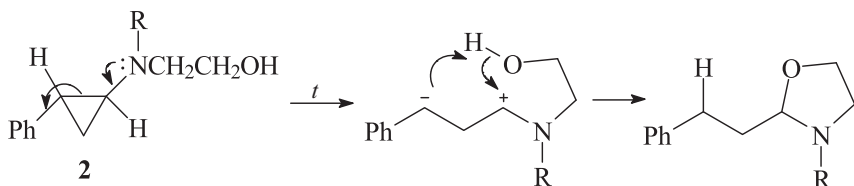
Формально направление раскрытия замещенного трехуглеродного цикла электрофильными реагентами определяется правилом Марковникова: электрофил атакует наиболее гидрогенизованный атом углерода, что приводит к образованию устойчивого, как в данном случае, третичного карбокатиона.



11.20. Межмолекулярное расщепление связи C–C.

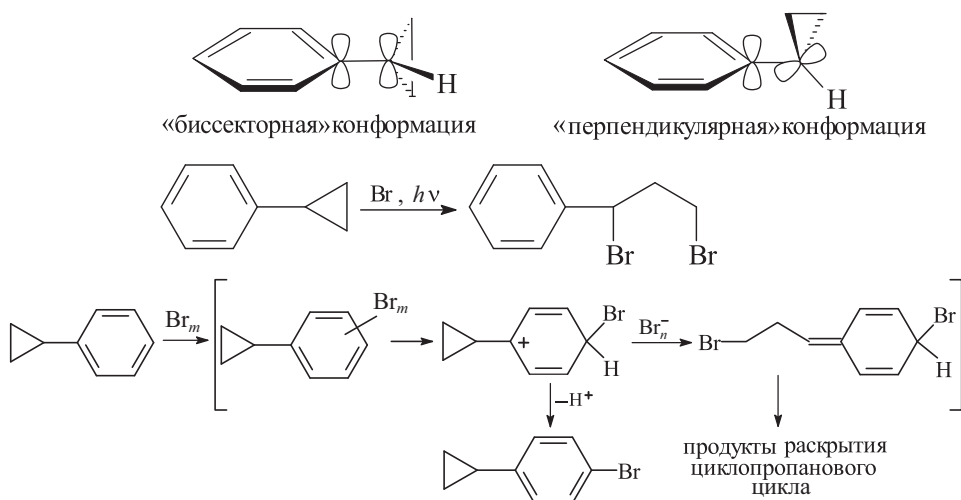


Внутримолекулярное расщепление связи C–C.

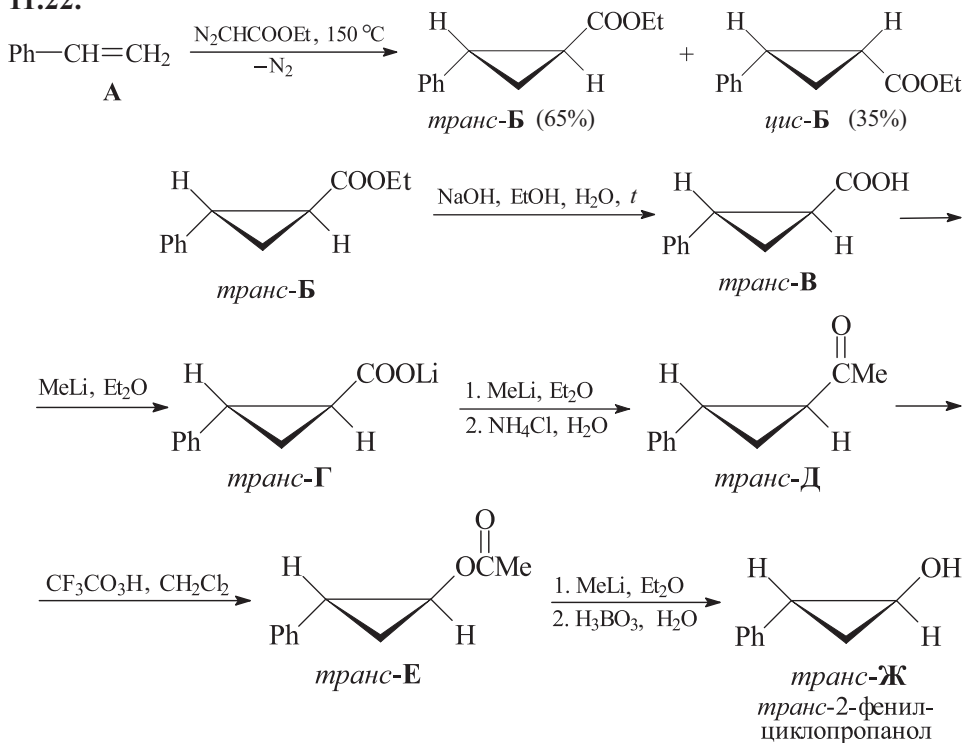


См. также решение задачи 11.19.

11.21. В зависимости от условий взаимодействия брома с фенилциклопропаном возможно протекание трех типов реакций: 1) быстро протекающее инициируемое светом или термически радикальное присоединение брома с образованием 1,3-дибром-1-фенилпропана, 2) электрофильное присоединение галогена, которое зависит от полярности растворителя и приводит к разным продуктам раскрытия циклопропанового цикла и 3) электрофильное замещение в бензольном кольце. При проведении реакции при $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ в хлороформе основным продуктом реакции (80%) является *n*-бромфенилциклопропан. Взаимное влияние ароматического кольца и циклопропанового цикла придает особые свойства арилциклопропанам. Бензольное ядро в фенилциклопропане активировано электронодонорной циклопропильной группой. В фенилциклопропане фенильное ядро обладает повышенной электронной плотностью, а циклопропановый фрагмент обеднен электронами. Об этом свидетельствует измерение дипольного момента этого соединения, которое показало, что положительным концом диполя является циклопропановый фрагмент, а отрицательным – бензольное ядро. Следствием этого является повышенная реакционная способность бензольного кольца в реакциях с электрофильными реагентами. Наблюдаемое взаимное влияние называют также сопряжением. Оно проявляется в наибольшей степени, когда в молекуле фенилциклопропана осуществляется так называемая «биссекторная» конформация, при которой параллельными оказываются π -орбитали бензольного ядра и π -подобные орбитали С–С-связи циклопропанового фрагмента. Взаимное влияние фрагментов фенилциклопропана минимально в «перпендикулярной» конформации – π -орбитали бензольного ядра и π -подобные орбитали С–С-связи циклопропанового фрагмента перпендикулярны.

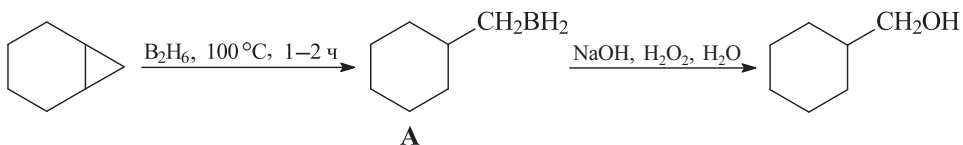


11.22.

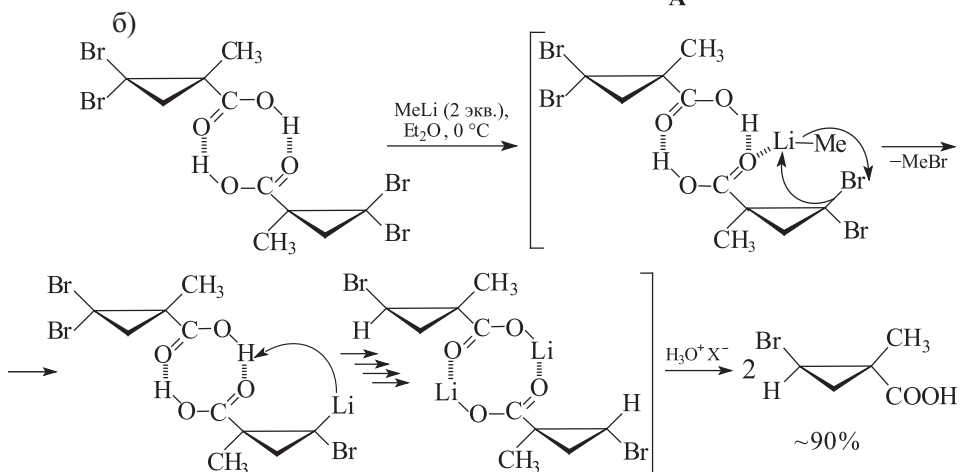
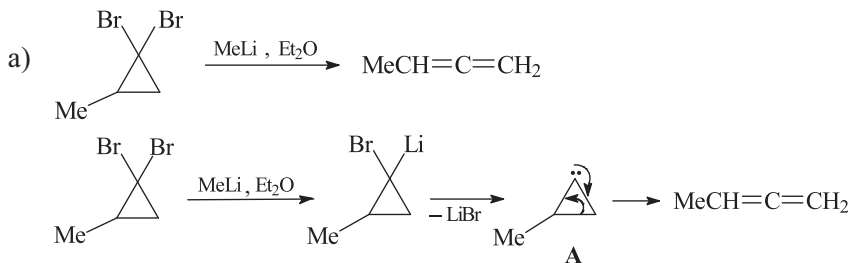


На первой стадии происходит генерирование этоксикарбонилкарбена термоллизом диазоуксусного эфира с последующим циклопропанированием стирола. *Цис*- и *транс*-изомерные эфиры 2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты **Б** разделяются фракционированием. Затем проводят щелочной гидролиз *транс*-эфира до кислоты **В**. Реакция циклопропанкарбоновой кислоты **В** с двумя молями метиллития протекает следующим образом: сначала образуется соль **Г**, которая со вторым молем метиллития дает кетон **Д**. Реакцией Байера–Виллигера кетон **Д** превращают в ацетат **Е**. Последующее снятие ацетильной защиты и образование *транс*-циклопропанола **Ж** проходит легко и селективно при использовании метиллития.

11.23. Под действием диборана (электрофил) в отсутствие растворителей трехуглеродный цикл норкарана претерпевает восстановительное расщепление. В растворе тетрагидрофурана реакция не происходит.

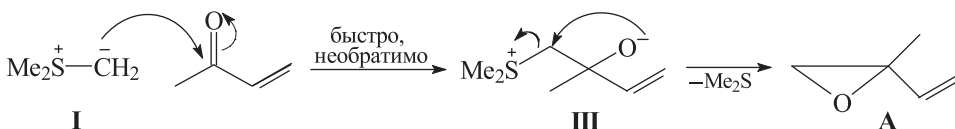


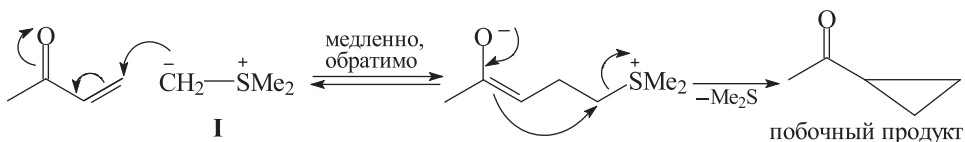
11.24. В отсутствие доноров протонов метиллитий реагирует с *гем*-дибромциклопропанами с образованием *гем*-бромлитоциклопропанов, которые стабильны только при температуре ниже $-100\text{ }^\circ\text{C}$. При температуре выше $-100\text{ }^\circ\text{C}$ происходит синхронное α -элиминирование бромид лития с образованием высокореакционноспособных циклопропилиденов **A**, которые претерпевают циклопропилиден-алленовую перегруппировку, давая аллен.



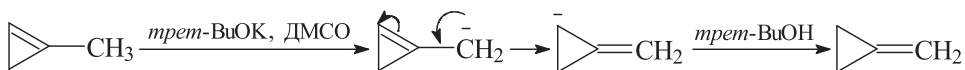
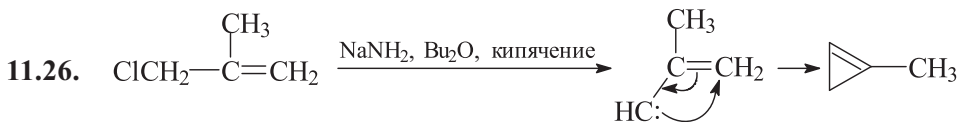
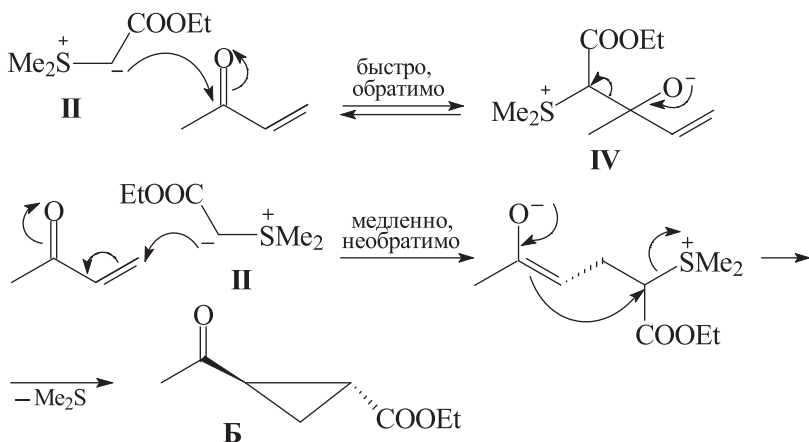
11.25. Ирид **I** является нестабилизированным иридом серы, а ирид **II** – стабилизированным. Метилвинилкетон – сопряженная система, в которой атака нуклеофилом, например иридом серы, может осуществляться как в 1,2-, так и в 1,4-положения. Как правило, более быстрой является атака в 1,2-положения, приводящая к раскрытию карбонильной группы и образованию бетаинов **III** и **IV**. Далее в зависимости от характера исходного ирида бетаин **III** превращается в замещенный эпексид **A**, а бетаин **IV** распадается на исходные реагенты.

Механизм образования эпексида **A**.





Механизм образования замещенного циклопропана **Б**.

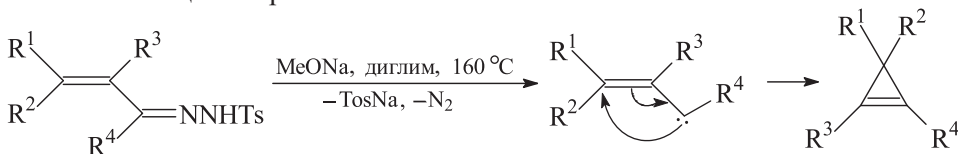


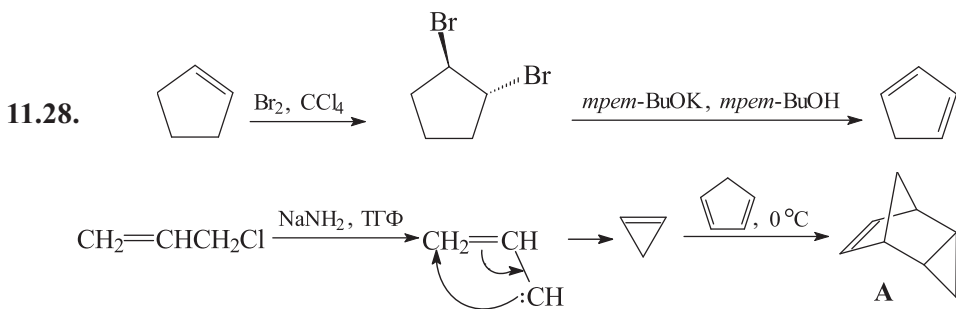
Циклопропен образуется в результате α -элиминирования с образованием винилкарбена и его последующей изомеризации.

Описаны и другие условия, при которых 1-метилциклопропен и метиленициклопропен получают в качестве преимущественных продуктов, которые разделяют фракционированием.

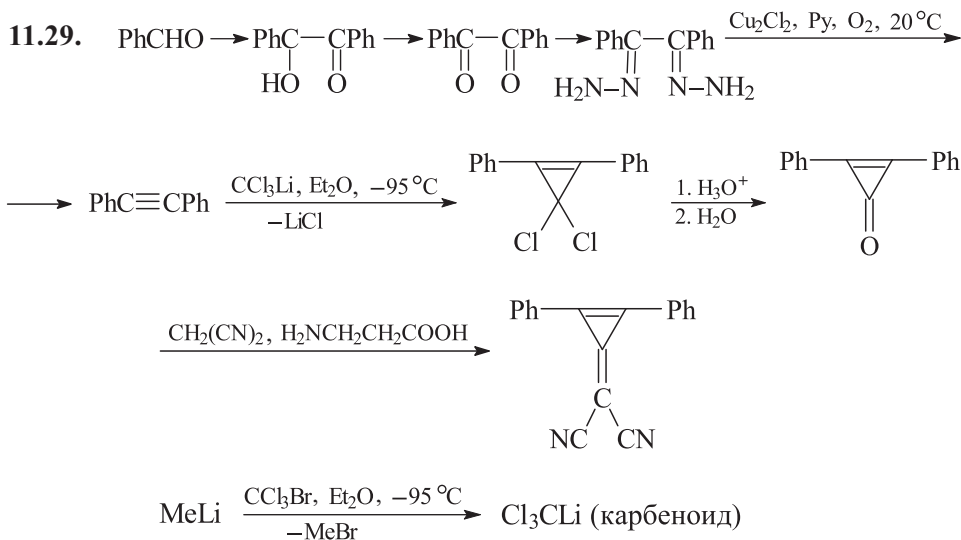


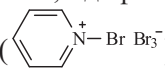
11.27. Генерирование алкенилкарбена и его изомеризация в замещенный циклопропен.

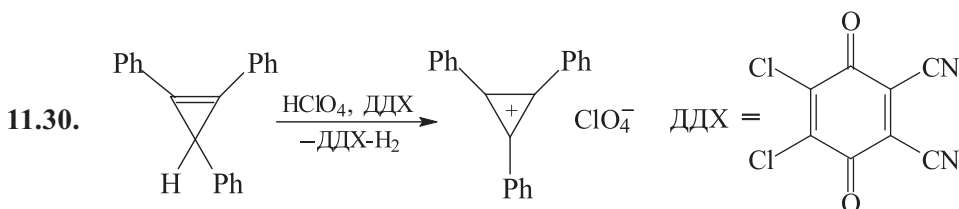




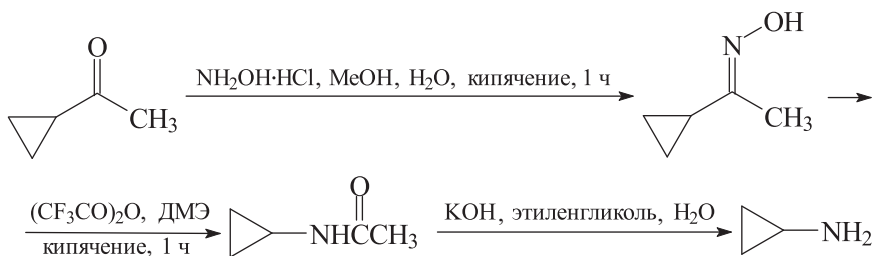
Циклопропен образуется в результате генерирования винилкарбена и его последующей изомеризации. Циклопропен является одним из самых реакционноспособных диенофилов.



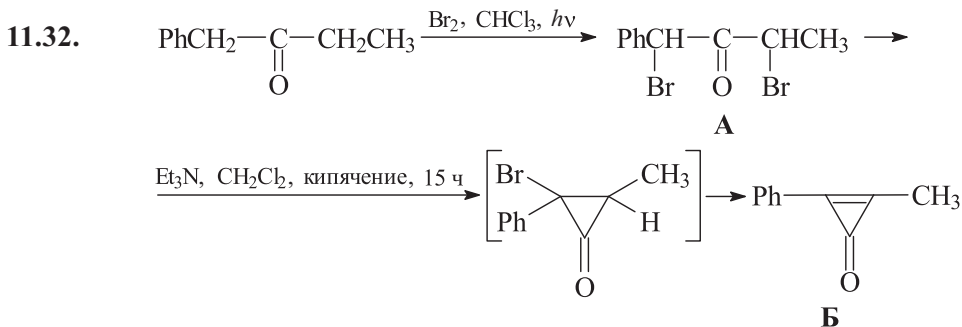
Дифенилацетилен можно получить также из *транс*-стильбена (*транс*-1,2-дифенилэтилена) бромированием пербромидом пиридиния () с последующим дегидрогалогенированием полученного *мезо*-дибромстильбена при нагревании с гидроксидом калия в триэтиленгликоле при 160 °С.



- 11.31.** Можно использовать перегруппировку Бекмана. В качестве катализатора в этом случае применяют трифторуксусный ангидрид.

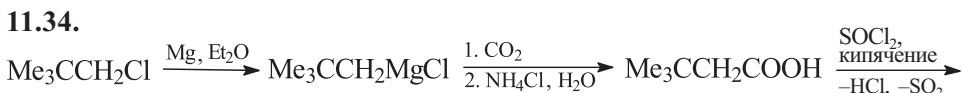
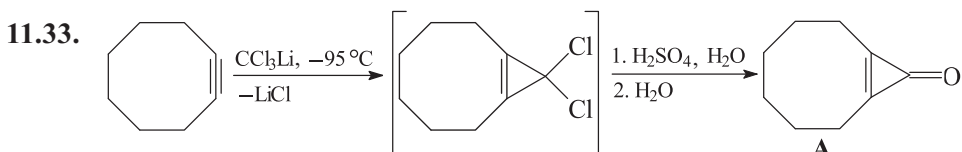


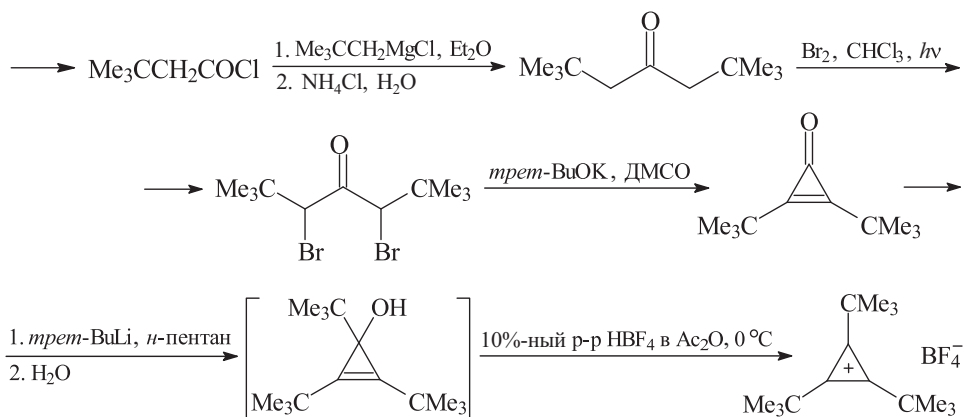
Побочный продукт – метиламин, который образуется в ходе перегруппировки Бекмана при миграции метильной группы, далее происходит промежуточное образование N-метиламида циклопропанкарбоновой кислоты и последующий его гидролиз.



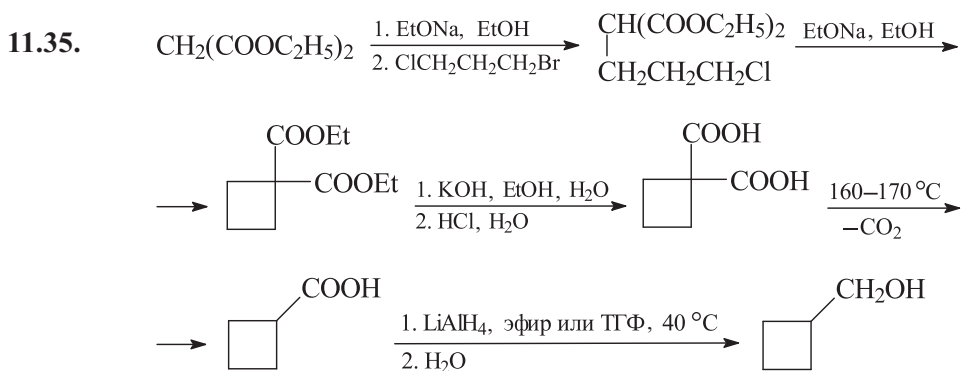
Под действием брома происходит α-галогенирование обеих метиленовых групп исходного кетона. При обработке продукта этой реакции α,α'-дибромкетона (А) триэтиламином наблюдается двойное дегидрогалогенирование, аналогичное перегруппировке Фаворского: сначала 1,3-элиминирование, приводящее к промежуточному 2-бром-3-метил-2-фенилциклопропанону, а затем 1,2-элиминирование с образованием 2-метил-3-фенилциклопропен-2-она-1 (Б).

Аналогично исходя из дибензилкетона можно получить 2,3-фенилциклопропен-2-он-1.

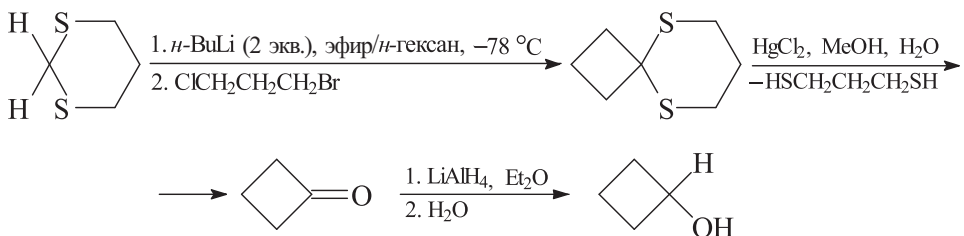




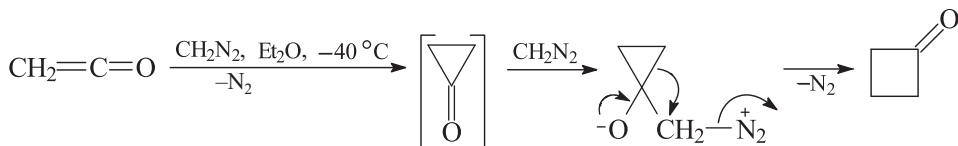
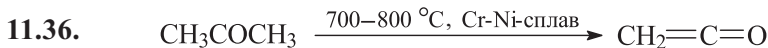
Динеопентилкетон получают реакцией Гриньяра. Циклопропенон синтезируют α -бромированием кетона и дегидробромированием α, α' -дибромкетона (см. решение задачи 11.32). Затем в качестве промежуточного продукта получают третичный спирт, переход от которого к циклопропенилий-катиону проходит под действием HBF_4 .



Образование циклобутанового фрагмента происходит в результате циклоалкилирования малонового эфира 1,3-дигалогенпропаном в присутствии сильного основания. Затем проводят гидролиз и декарбосилирование производного малонового эфира с последующим восстановлением образовавшейся кислоты с помощью LiAlH_4 .

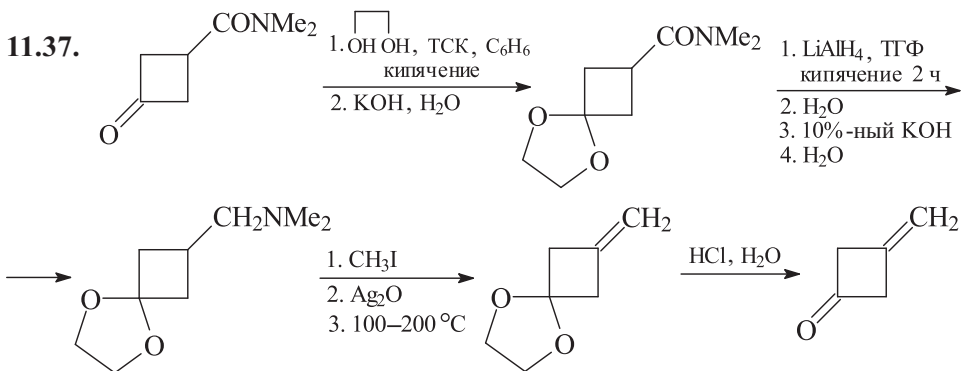
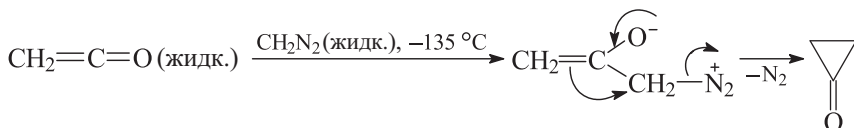


Синтез циклобутанона проводят путем алкилирования Li-1,3-ди-тиана 1,3-дигалогенпропаном с последующим расщеплением тиокетала. Восстановление кетонов проводят с помощью LiAlH_4 .



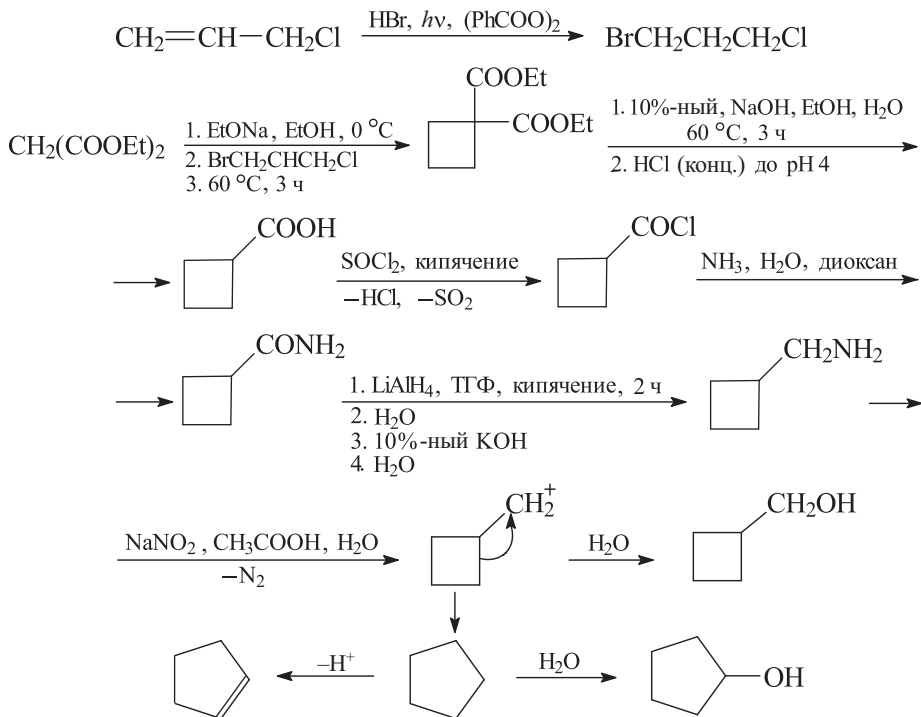
Циклопропанон, первоначально образующийся при взаимодействии кетена с диазометаном, быстро реагирует со второй молекулой диазометана и в реакции с расширением цикла дает циклобутанон.

В качестве промежуточного продукта циклопропанон может быть получен при $-135\text{ }^\circ\text{C}$ с количественным выходом; циклопропанон устойчив некоторое время при этой температуре. Это позволило доказать его строение химическими и спектральными методами.

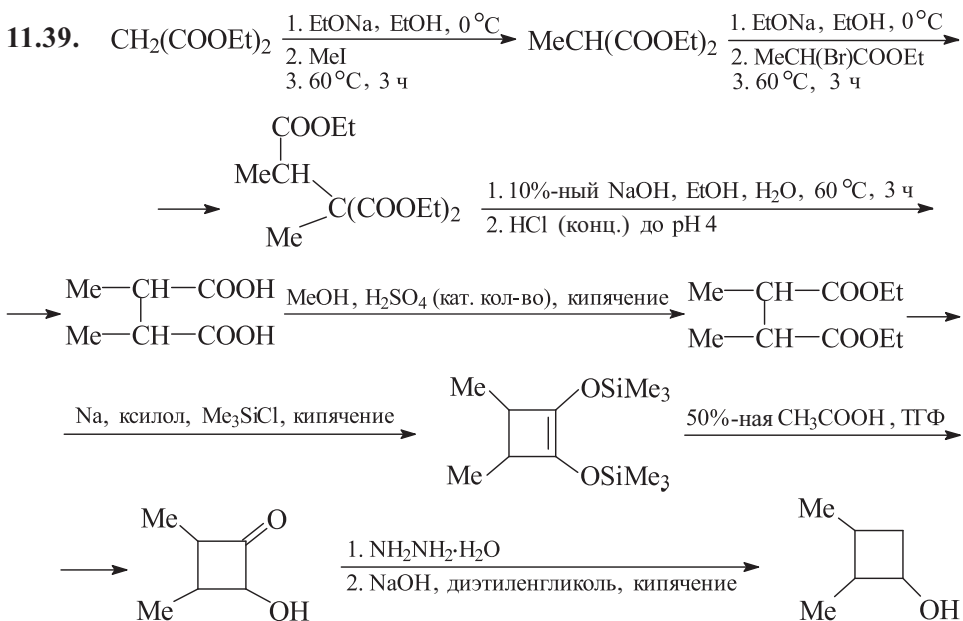


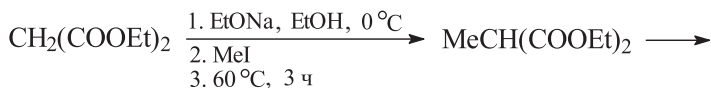
Перед восстановлением исходного амида до третичного амина с помощью LiAlH_4 карбонильная группа кетона должна быть защищена (в данном случае использована ацетальная диоксолановая защита). Затем проводят исчерпывающее метилирование по Гофману – превращают третичный амин в четвертичный аммониййодид. Далее иодид превращают в гидроксид действием оксида серебра. На стадии расщепления по Гофману водный или спиртовой раствор гидроксида аммония упаривают при пониженном давлении, остаток нагревают в вакууме при $100-200\text{ }^\circ\text{C}$. Затем идет снятие ацетальной защиты.

11.38. См. также решение задачи 11.35.



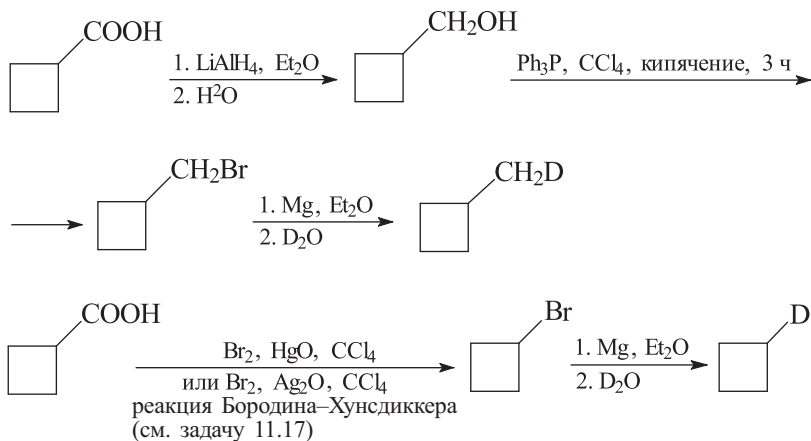
Под действием азотистой кислоты происходит расширение цикла аминометилциклобутана по Демьянову.



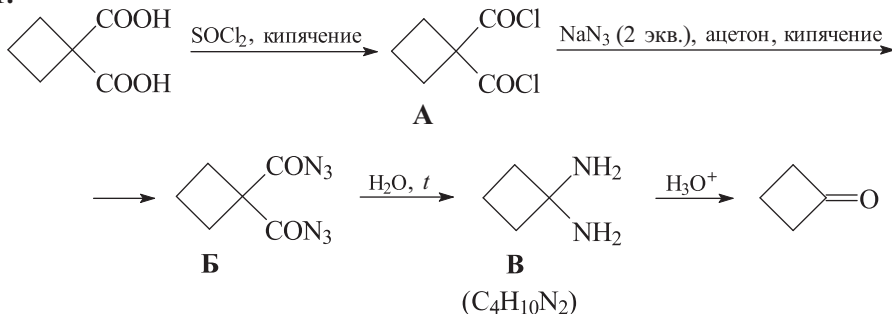


Вначале на основе малонового эфира синтезируют α, α' -диметил-янтарную кислоту. Затем проводят этерификацию кислоты и ацилиновую конденсацию – внутримолекулярное восстановительное связывание двух сложноэфирных функций металлическим натрием. Промежуточный ендиолят улавливают в виде бистриметилсилилового эфира, который выделяют и далее гидролизуют до ацилоина. Кетонную группу ацилоина восстанавливают по Кижнеру–Вольфу. Исходный этиловый эфир α -бромпропионовой кислоты получают реакцией Гелля–Фольгарда–Зелинского.

11.40. См. также решение задачи 11.35 и 11.38.

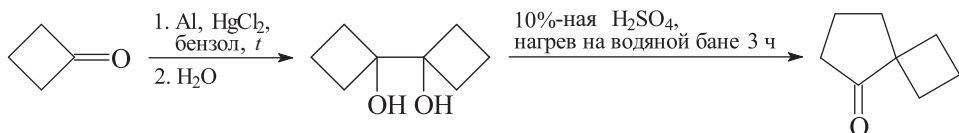


11.41.

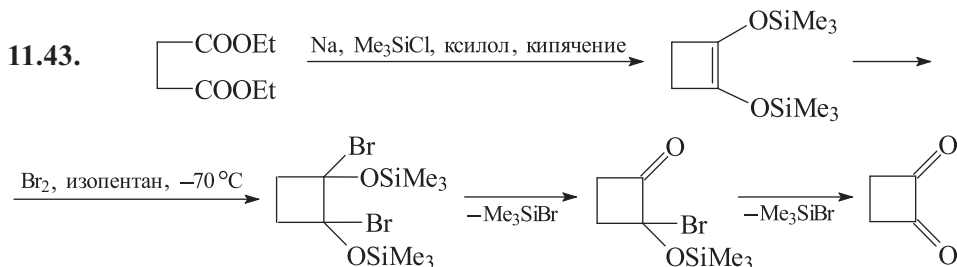


1,1-Диаминоциклобутан синтезируют перегруппировкой Курциуса.

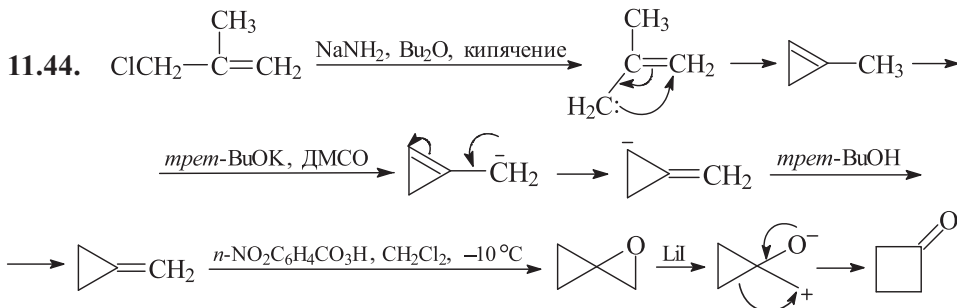
11.42. Синтез циклобутанона см. решение задачи 11.36.



Процесс включает в себя синтез пинакона и пинаколиновую перегруппировку, которая в случае циклоалкильных заместителей приводит к спиропроизводным.



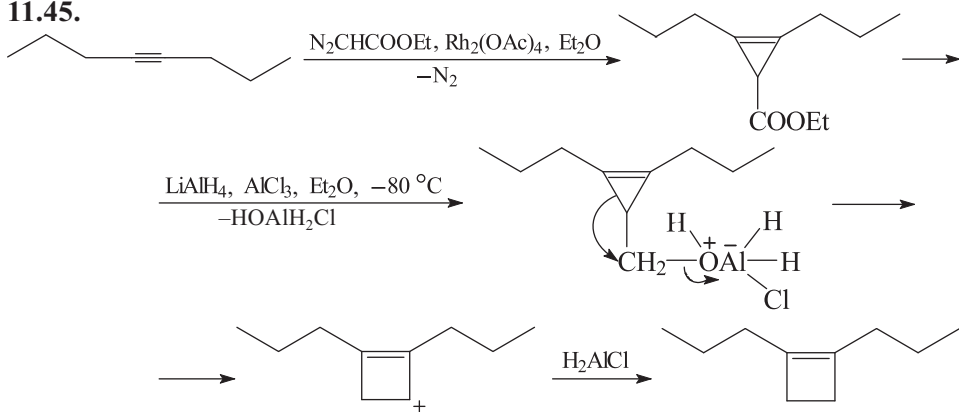
На первой стадии реализуют силильный вариант ацилоиновой конденсации. Затем проводят низкотемпературное бромирование O-силилзамещенного енола. Самопроизвольное отщепление триметилбромсилана приводит к циклобутандиону-1,2. Все попытки получить циклобутандион-1,2 окислением легкодоступного 2-гидроксициклобутанона-1 потерпели неудачу.



Предложенная схема является удобным методом синтеза циклобутанона. Сначала проводят синтез 1-метилциклопропена реакцией дегидрогалогенирования. Под действием *tert*-бутилата калия в ДМСО 1-метилциклопропен изомеризуется в метиленциклопропан практически количественно (см. решение задачи 11.26). Оксидан получают реакцией Прилежаева. Ключевой стадией синтеза циклобутанона является изомеризация этого эпоксида под действием кислоты Льюиса – иодида лития. Перегруппировка проходит и в отсутствие катализатора при нагревании. Однако в этом случае реакция сопровождается образованием побочных

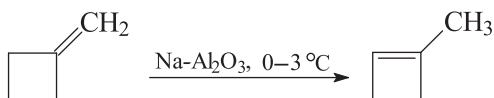
продуктов, а выход циклобутанона составляет только 40%. При добавлении $\text{LiI} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ экзотермическая перегруппировка оксирана в циклобутанон протекает с выходом более 95%.

11.45.



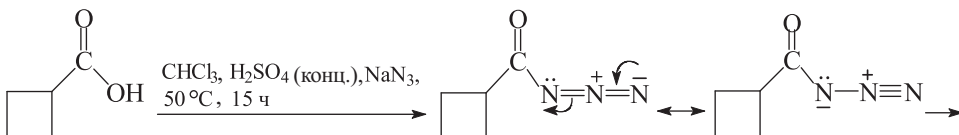
Исходное циклопропеновое производное получают из ацетилена с помощью диазоуксусного эфира в присутствии соли переходного металла тетраацетата диродия ([1+2]-циклоприсоединение). Полагают, что смесь $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ содержит H_2AlCl , который является эффективным восстанавливающим реагентом, а также сильной кислотой Льюиса.

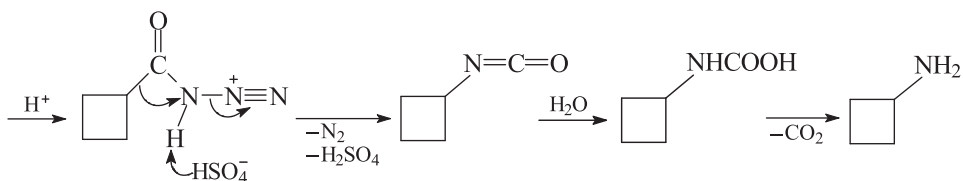
11.46.



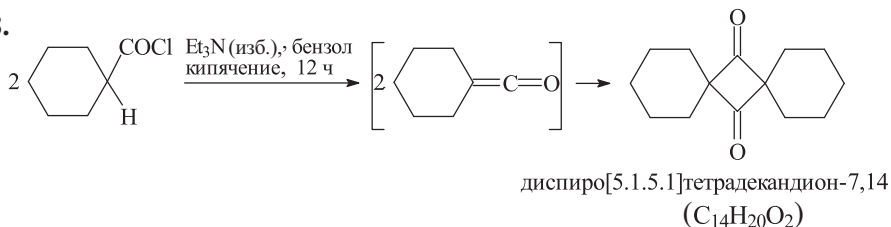
Натриевый катализатор, имеющий большую поверхность, получают энергичным перемешиванием сухого оксида алюминия и металлического натрия при 140°C в атмосфере инертного газа. Метиленициклобутен выдерживают над этим катализатором при пониженной температуре. В отличие от кислотного катализа в данном случае не наблюдается скелетной изомеризации. 1-Метилциклобутен можно также получать реакцией гидроиодирования метиленициклобутана. Последующее дегидрогалогенирование приводит к почти эквимольной смеси метиленициклобутана и 1-метилциклобутена. Попытка изомеризации над Al_2O_3 при 300°C дает только изопрен вместо 1-метилциклобутена.

11.47. Реакция Шмидта позволяет получить циклобутиламин в одну стадию.

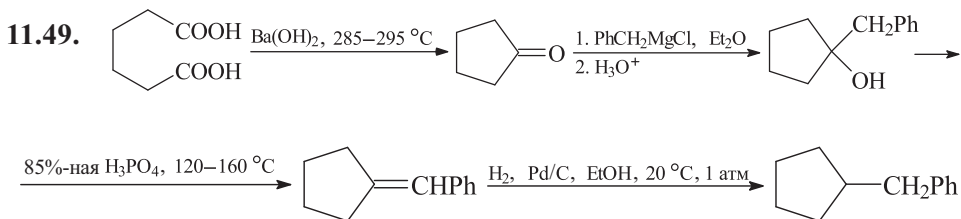




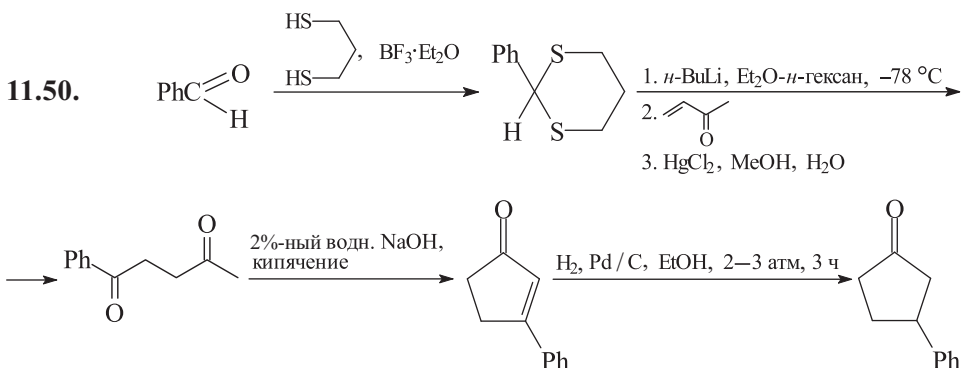
11.48.



Реакция дегидрохлорирования хлорангида кислоты – метод получения кетокетенов. В условиях реакции происходит [2+2]-циклоприсоединение с образованием циклобутандионов-1,3 – хороший путь к соединениям спирановой структуры.

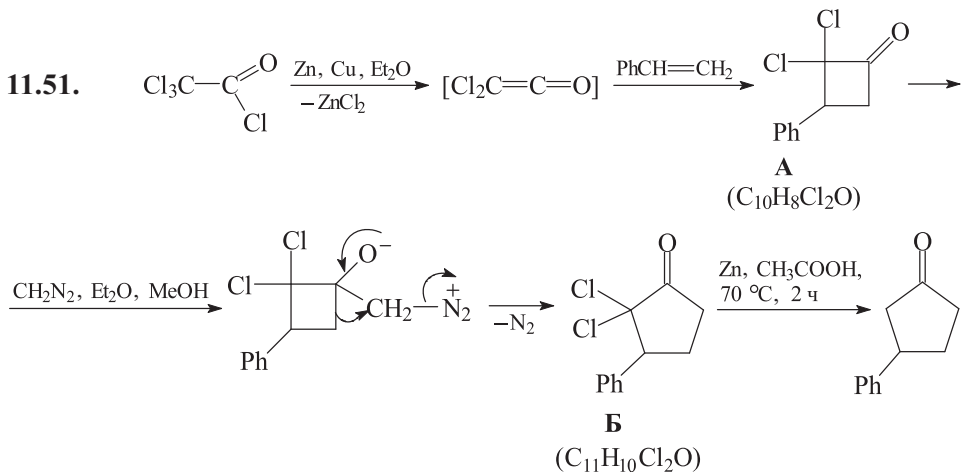


Циклопентанон получают термоллизом соли адениновой кислоты. Затем получают третичный спирт реакцией Гриньяра, проводят его дегидратацию и восстановление двойной связи.

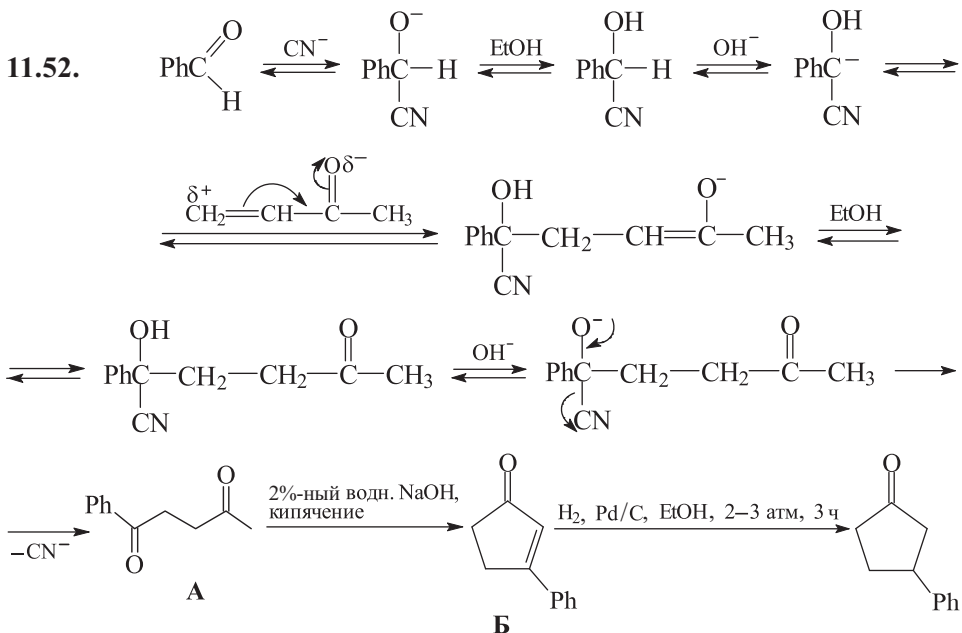


На первой стадии синтезируют тиоацеталь с использованием кислотного катализатора BF₃·Et₂O. Затем проводят реакцию Михаэля – взаимодействие α,β-непредельного кетона с Li-1,3-дитианом.

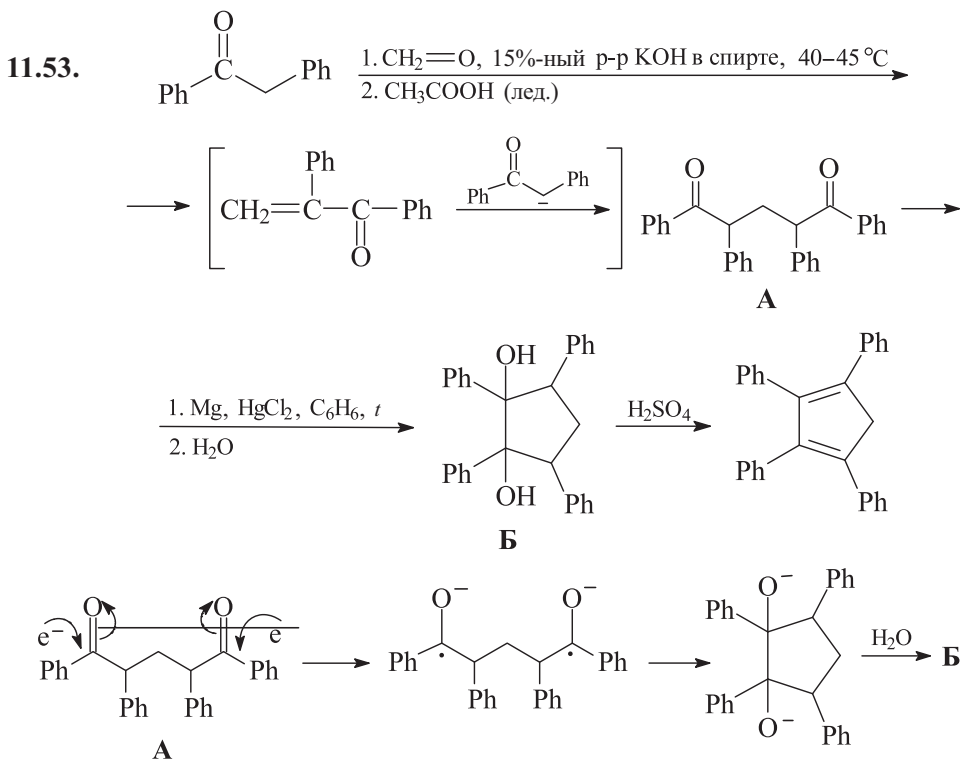
Внутримолекулярная альдольно-кетоновая конденсация с последующим восстановлением двойной связи α,β -непредельного кетона приводят к конечному продукту.



На первой стадии происходит образование кетена из хлорангирида α -хлоркарбоновой кислоты под действием цинк-медной пары. Затем проходит региоселективное термическое [2+2]-циклоприсоединение дихлоркетена и активированной двойной связи стирола. Расширение цикла циклобутанона проводят с помощью диазометана. Заключительная стадия – восстановительное дегалогенирование геминального дихлорида.



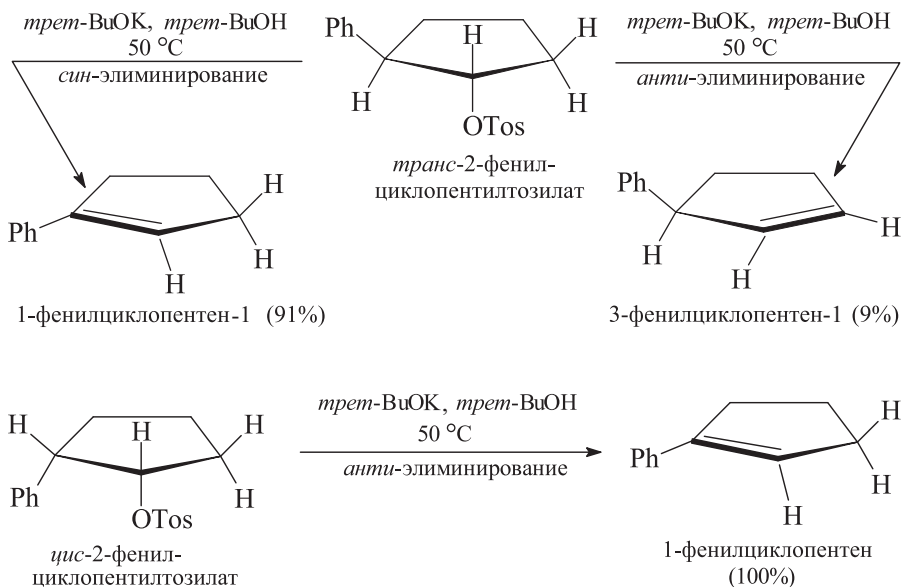
Под действием цианид-иона происходит обращение полярности карбонильной группы. Затем происходит присоединение по Михаэлю образовавшегося циангидрин-аниона к α,β -непредельному кетону с последующей внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсацией. На последней стадии проводят селективное гидрирование связи $C=C$ α,β -непредельного кетона.



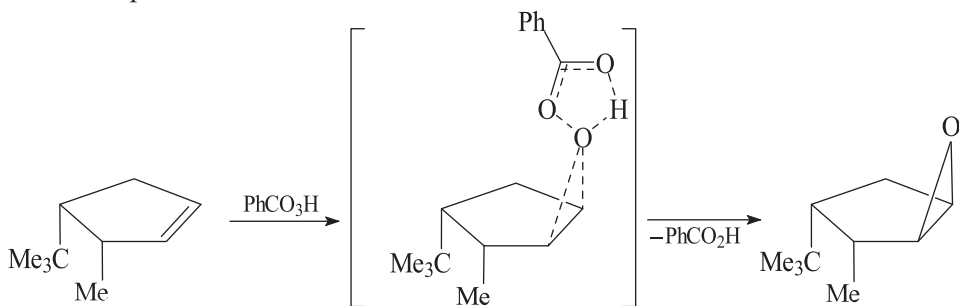
При взаимодействии формальдегида с избытком фенолбензилкетона происходит альдольно-кетоновая конденсация с образованием α,β -непредельного кетона с последующим присоединением к нему енолята фенолбензилкетона по Михаэлю.

11.54. В случае *транс*-2-фенилциклопентилтозилата происходит *син*-элиминирование бензильного атома водорода и TsO-группы, а в случае *цис*-2-фенилциклопентилтозилата – энергетически более выгодное (энергия активации ниже) *анти*-элиминирование. В свою очередь для *транс*-2-фенилциклопентилтозилата скорость реакции *син*-элиминирования под действием *трет*-бутилата калия в *трет*-бутиловом спирте до 1-фенилциклопентена в 10 раз превышает скорость конкурирующего с ним процесса *анти*-элиминирования, приводящего к образованию

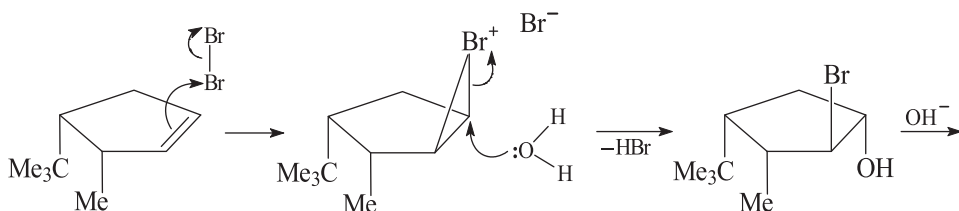
3-фенилциклопентена, что связано с большей кислотностью бензильного атома водорода.

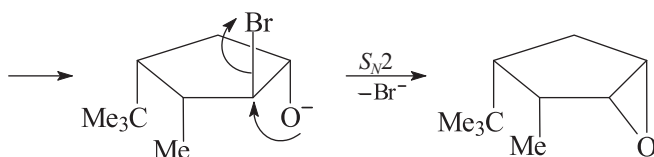


11.55. В случае надбензойной кислоты эпексидирование осуществляется по согласованному механизму, при котором подход эпексидирующего реагента возможен только со стороны, противоположной двум алкильным группам, так как циклопентеновое кольцо практически плоское.

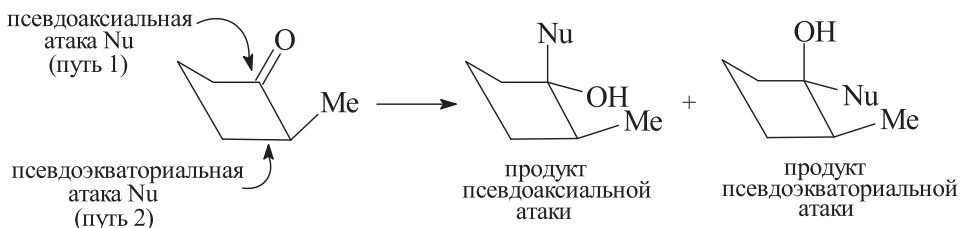


Эпексидирование с использованием N-бромсукцинимид включает несколько стадий, каждая из которых протекает стереоспецифично.



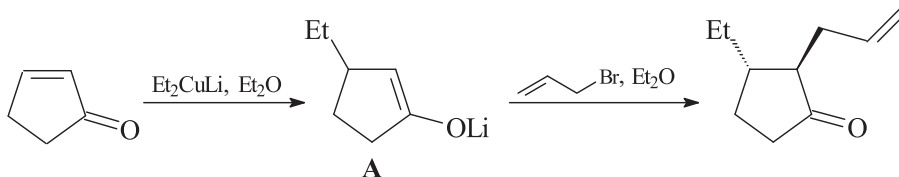


11.56.

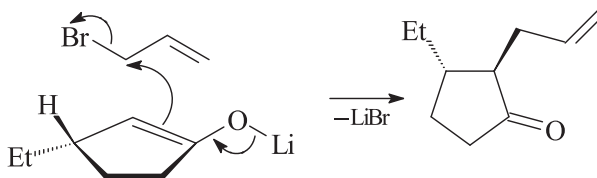


Небольшие по объему нуклеофилы атакуют карбонильную группу преимущественно по пути 1 с образованием продуктов псевдоаксиальной атаки, тогда как объемные нуклеофилы реагируют по пути 2 с образованием главным образом продуктов псевдоэкваториальной атаки. В рассматриваемом случае роль нуклеофилов играют небольшой по объему LiAlH_4 и объемный $\text{LiBH}(\text{втор-Bu})_3$, которые являются источниками гидрид-иона.

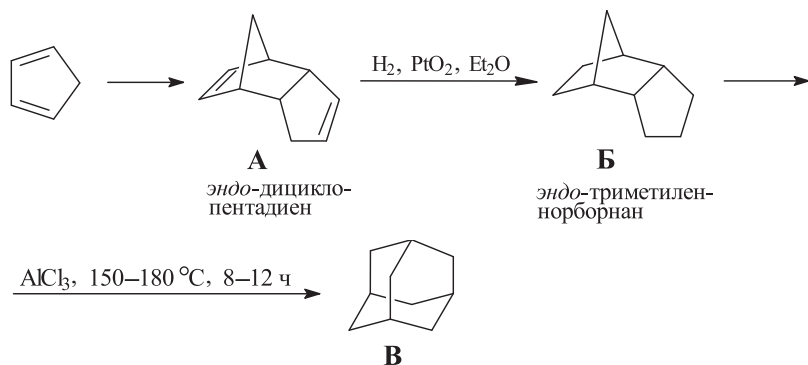
11.57. Первая стадия синтеза – региоспецифичное введение алкильной группы в β -положение α,β -енона. Первоначально образующийся енолят **A** можно либо гидролизовать и получить 3-этилциклопентанон, либо ввести в реакцию с алкилгалогенидом, например с аллилбромидом, и получить 2,3-дизамещенный циклопентанон – 2-аллил-3-этилциклопентанон.



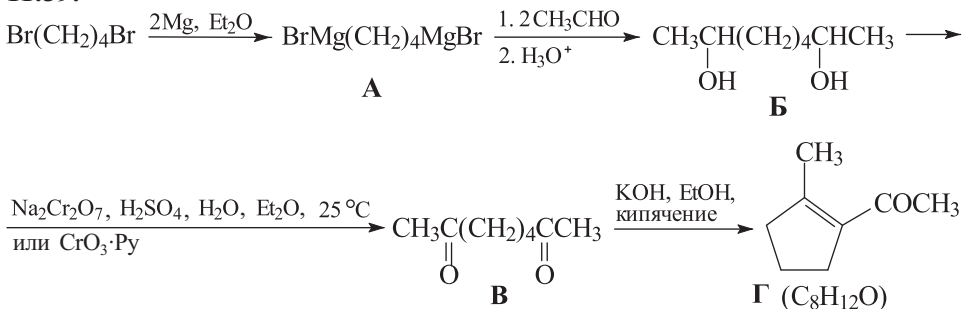
Высокая стереоселективность данного процесса определяется тем, что аллилбромид преимущественно атакует практически плоский енолят **A** со стороны, противоположной этильной группе.



11.58. Движущей силой изомеризации **Б** в **В** является выгодность образования алмазоподобных структур. Все трициклические алканы, содержащие 10 атомов углерода, превращаются в адамантан при обработке кислотами Льюиса, например AlCl_3 . Реакции протекают легко благодаря высокой термодинамической стабильности адамантана. Хотя образование адамантана определенно осуществляется за счет нуклеофильного 1,2-сдвига, механизм реакции очень сложен и его установить трудно.

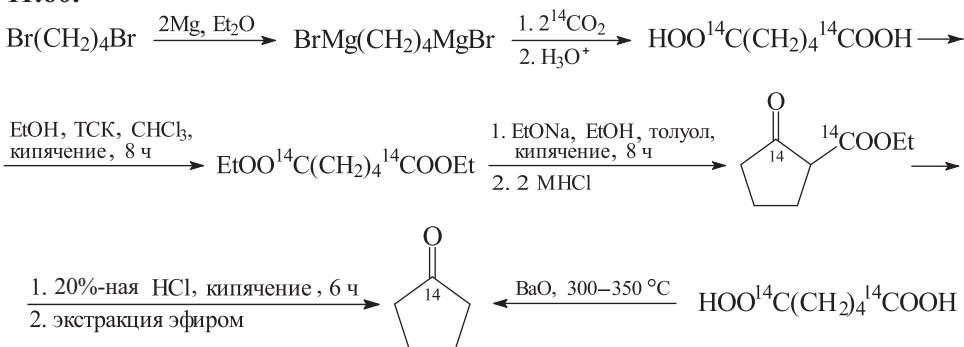


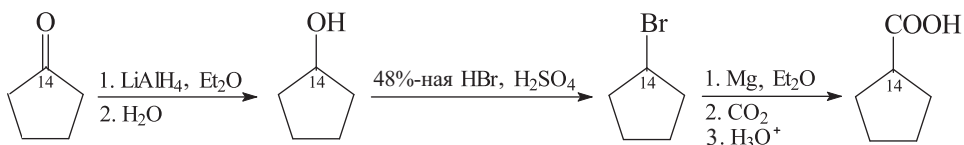
11.59.



Превращение **В** в **Г** – внутримолекулярная альдольно-кетоновая конденсация.

11.60.

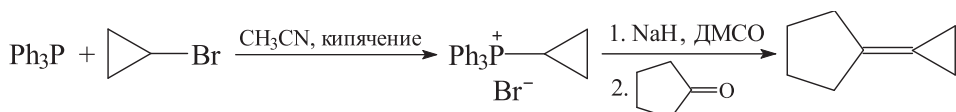




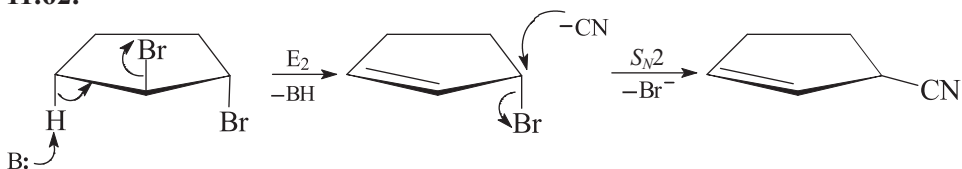
Циклопентанон можно получить двумя способами: 1) конденсацией Дикмана с последующим «кетонным» расщеплением и 2) термоллизом бариевой соли дикарбоновой кислоты.

11.61. Синтез циклопропилбромида и циклопентанона см. решение задач 11.17 и 11.60 соответственно.

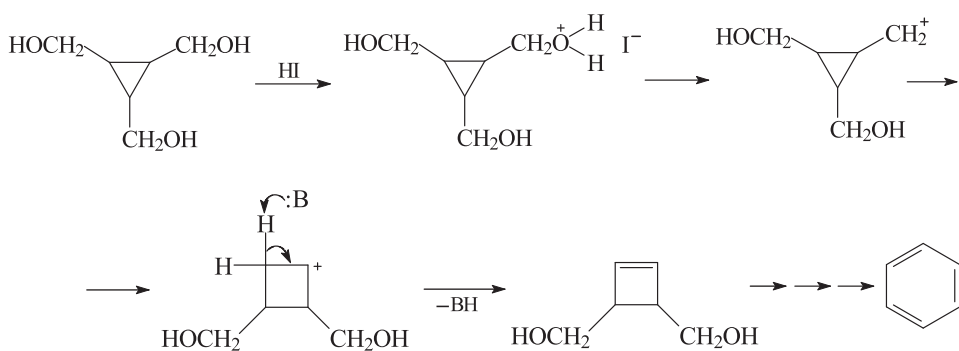
Олефинирование по Виттигу.



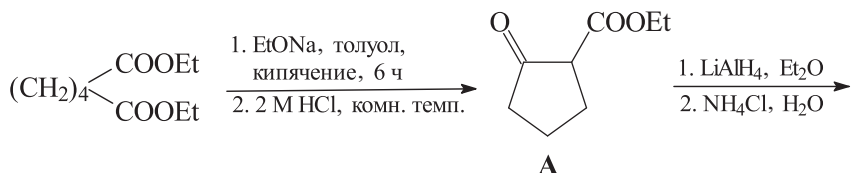
11.62.

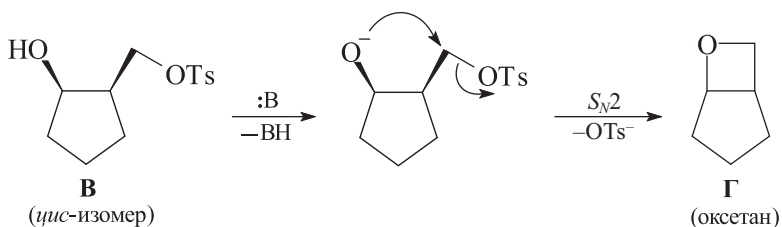
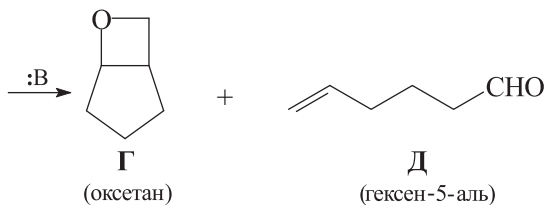
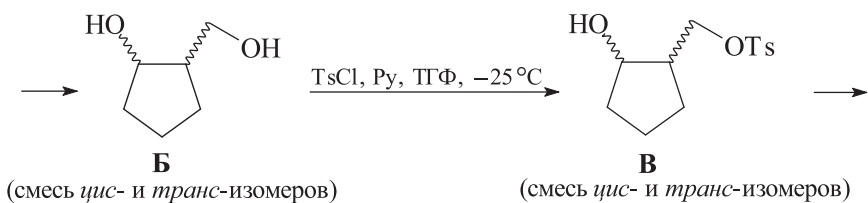


11.63. Расширение циклов циклоалкилметилкарбинолов.

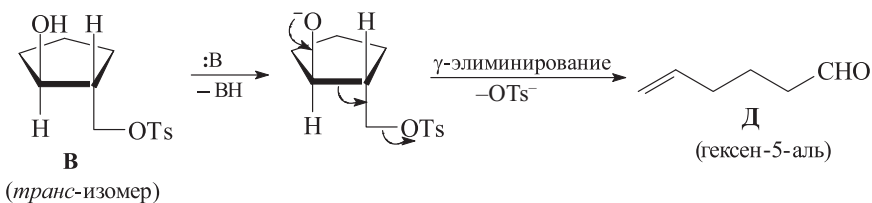


11.64.

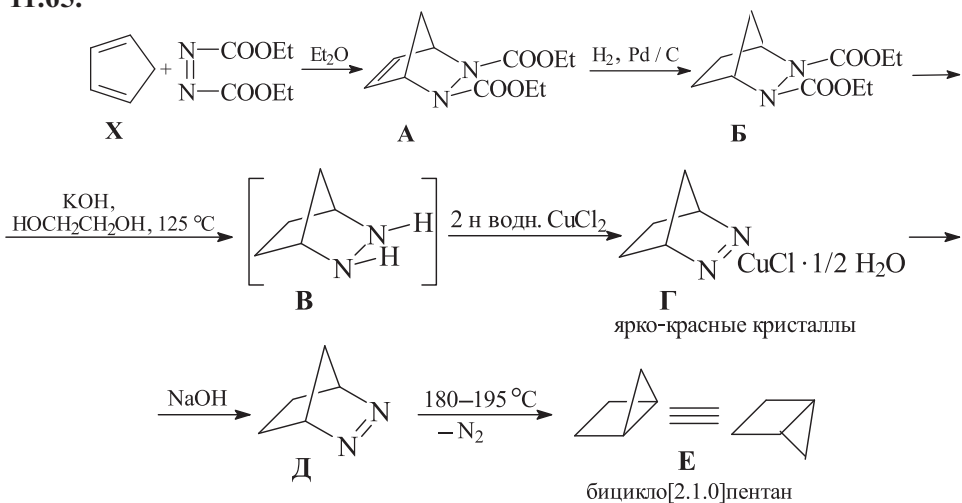




Образование соединения **Д**.

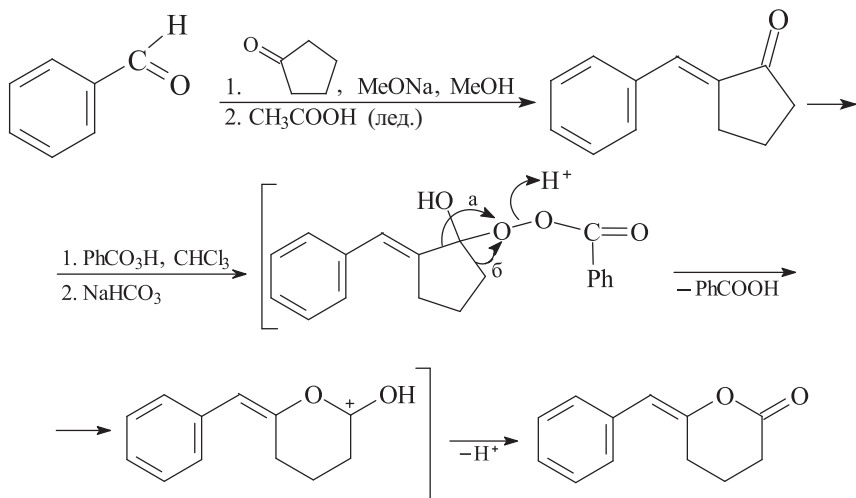


11.65.



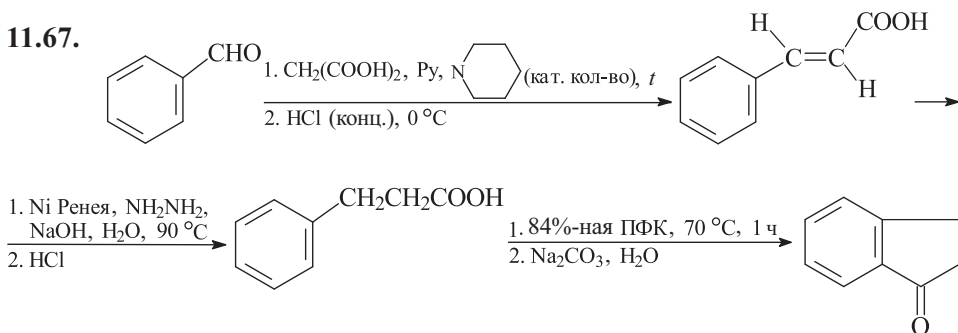
Синтез бицикло[2.1.0]пентана из аддукта Дильса–Альдера **A** циклопентадиена и азодикарбонового эфира включает следующие процессы. Аддукт **A** гидрируют над палладированным углем, полученный диэфир **B** гидролизуют гидроксидом калия в этиленгликоле. Раствор полученного соединения **B** добавляют к раствору хлорида меди (окислитель), при этом осаждаются ярко-красные кристаллы комплекса меди(I). При его обработке гидроксидом натрия выделяется соединение **D**, при пиролизе которого отщепляется азот и образуется бицикл **E**.

11.66.

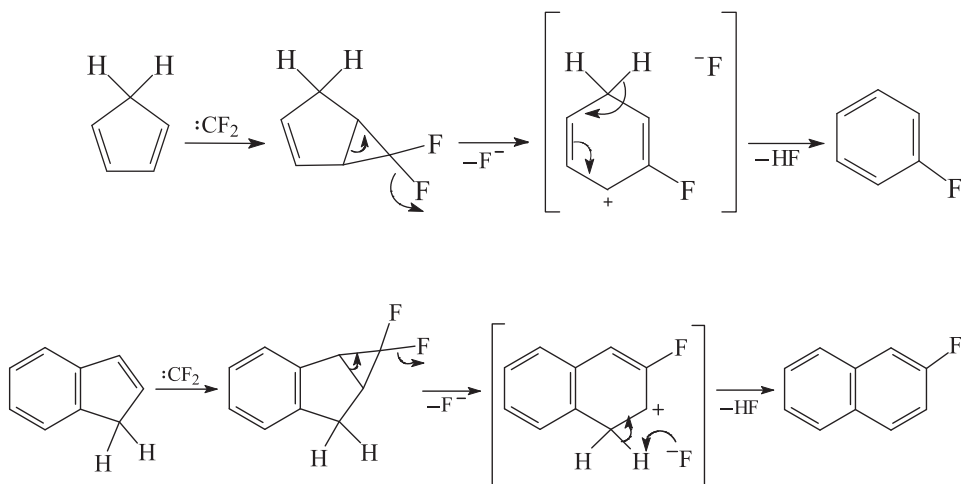


На первой стадии в результате кротоновой конденсации образуется α,β -непредельный кетон. Затем проводят реакцию Байера–Виллигера: взаимодействие α,β -непредельного кетона с надбензойной кислотой с образованием пероксисоединения, которое перегруппировывается в реакционной смеси без выделения по пути а с переносом ненасыщенного заместителя. В качестве побочного продукта образуется также продукт переноса радикала по пути б.

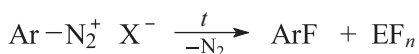
11.67.



На первой стадии синтезируют коричную кислоту конденсацией Кнёвенагеля (вариант по Кнёвенагелю–Дёбнеру). Затем проводят восстановление связи C=C, приводящее к образованию гидрокоричной кислоты, которая далее подвергается внутримолекулярному ацилированию с образованием конечного продукта.

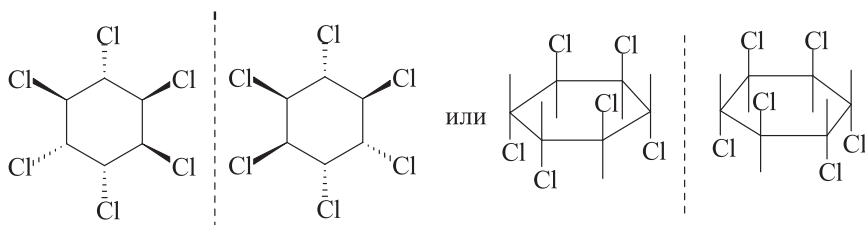


Альтернативный метод синтеза арилфторидов – реакция Шимана.



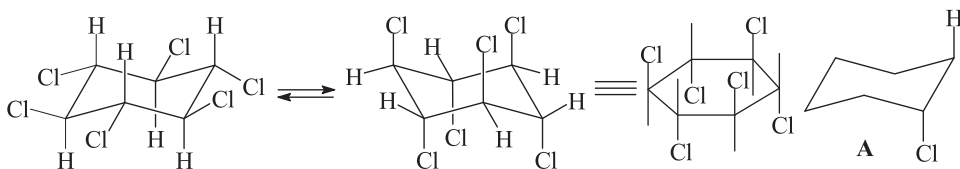
Этот способ непригоден для получения больших количеств арилфторидов, так как выходы продуктов в реакции Шимана редко превышают 50%, а разложение исходных арилдиазониевых солей с видимой скоростью начинается выше 200°C и сопровождается образованием значительных количеств газообразных и легколетучих продуктов (возможен взрыв!). Работа с большими количествами диазопроизводных требует специальных методов работы и определенных практических навыков. Кроме того, исходный β -аминонафталин, необходимый для синтеза 2-фторнафталина по методу Шимана, является сильным канцерогеном.

11.69.



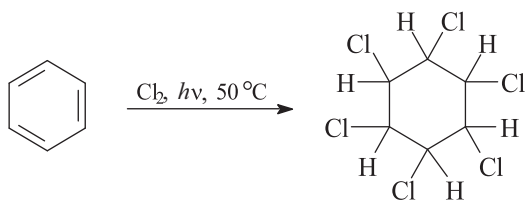
Остальные семь стереоизомеров являются *мезо*-формами, так как имеют одну или несколько плоскостей симметрии.

11.70. Медленнее всего отщепляет HCl ($E2$ -элиминирование) приведенный ниже стереоизомер гексахлорана.

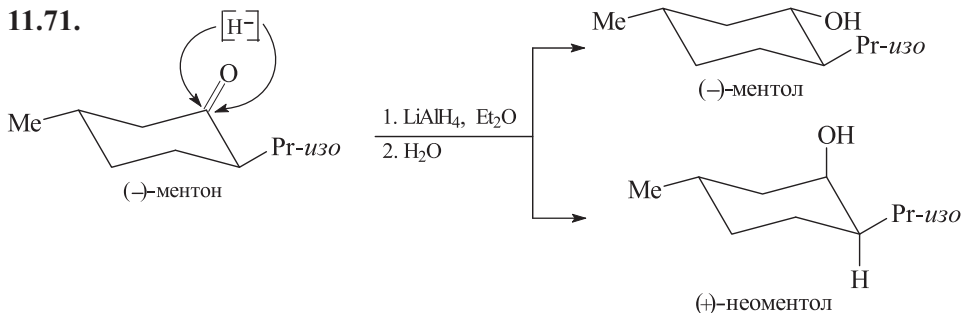


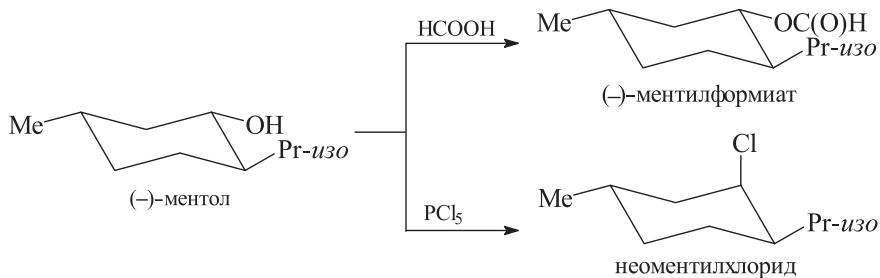
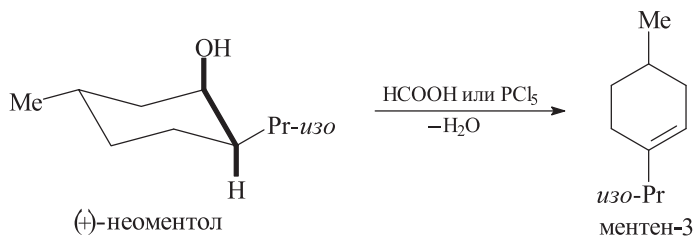
Указанный стереоизомер не может принимать *транс*-диаксиальную конфигурацию (A), необходимую для $E2$ -элиминирования (вспомните стереоэлектронные требования для $E2$ -элиминирования). Данный стереоизомер гексахлорана ахирален.

Получают гексахлоран радикальным хлорированием бензола.

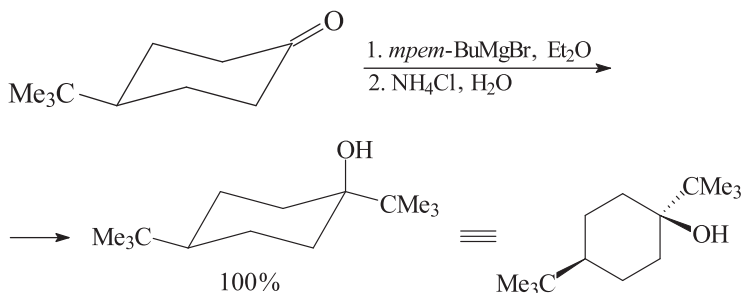


11.71.

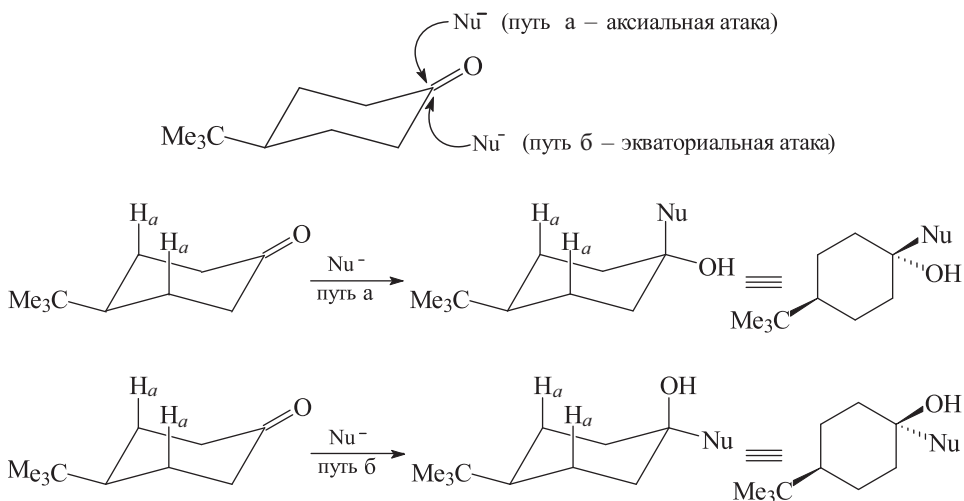




11.72.



В конечном продукте обе объемные *tert*-бутильные группы занимают экваториальные положения циклогексанового кольца.

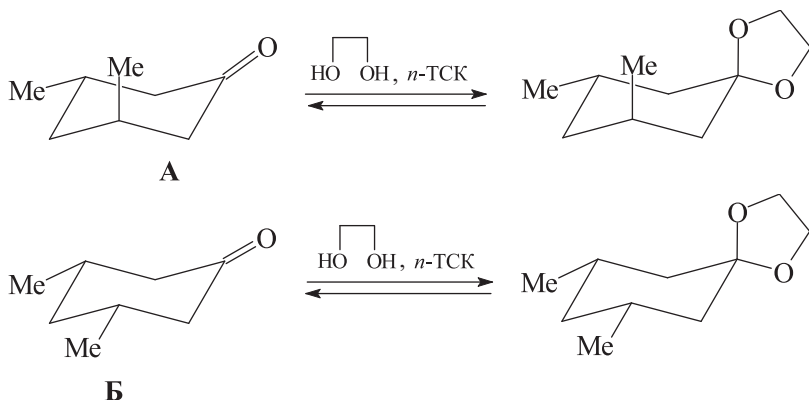


По пути а (аксиальная атака) реагируют пространственно незатрудненные нуклеофилы, а по пути б (экваториальная атака) – объемные нуклеофилы. Подход объемного нуклеофильного реагента для аксиальной атаки карбонильной группы затруднен аксиально расположенными атомами водорода. Приведенная ниже таблица показывает соотношение продуктов аксиальной и экваториальной атак карбонильной группы некоторыми нуклеофилами.

Нуклеофил	Продукт аксиальной атаки, %	Продукт экваториальной атаки, %
LiAlH_4	90	10
$\text{Li}[\text{Al}(\text{O}i\text{Bu})_3\text{H}]$	12	88
$\text{Li}[i\text{prop-Bu}_3\text{H}]^*$	3,5	96,5
$\text{Li}[\text{Si}i\text{a}_3\text{BH}]^*$	0,5	99,5
$\text{HC}\equiv\text{CNa}$	88	12
MeLi	35	65
MeMgBr	41	59
<i>трем</i> - BuMgBr	0	100

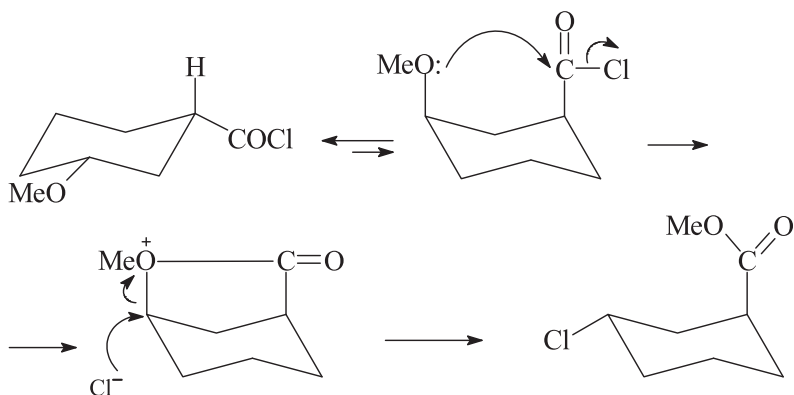
* В современной химической литературе $\text{Li}[i\text{prop-Bu}_3\text{H}]$ называют L-селектидом, а $\text{Li}[\text{Si}i\text{a}_3\text{BH}]$ – LS-селектидом.

11.73.

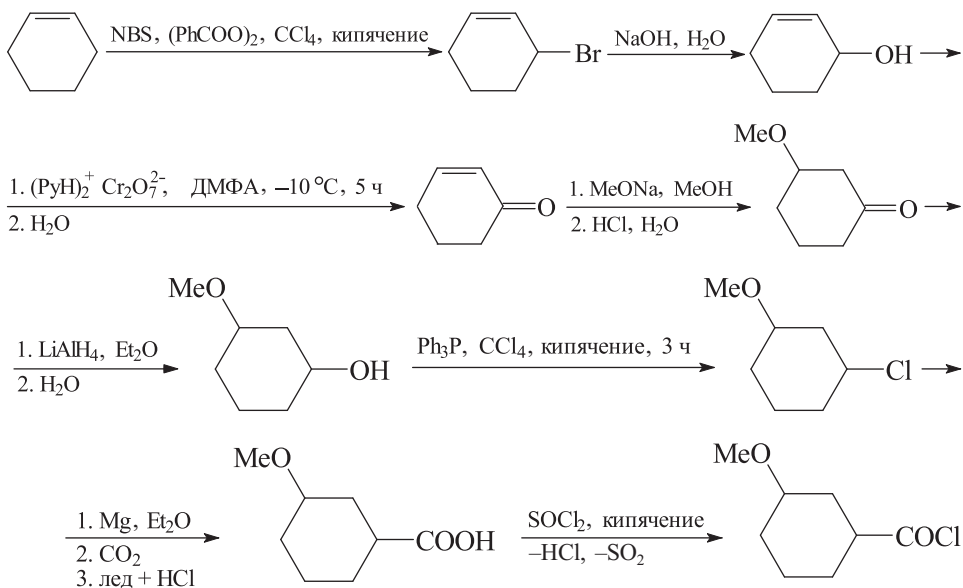


Кетон **Б** легче образует циклический ацеталь, так как этот ацеталь более устойчив из-за выгодного пространственного расположения метильных групп и ацетального фрагмента.

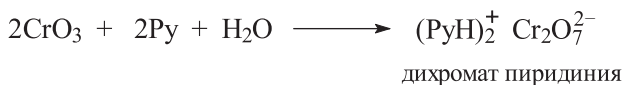
11.74.

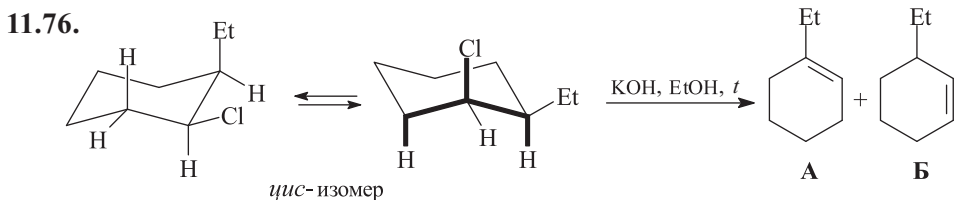
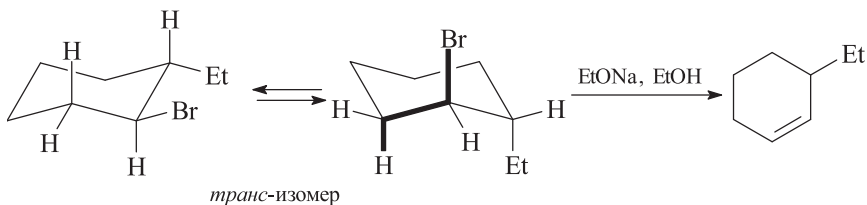
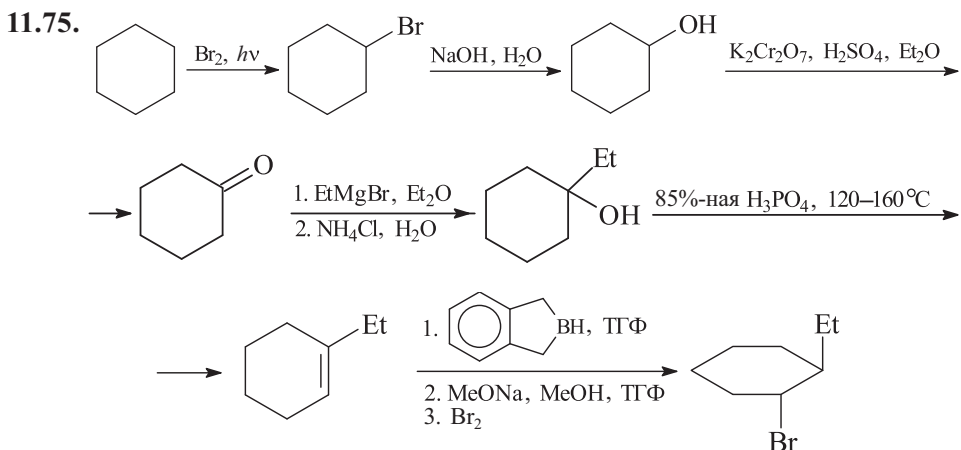


Синтез 3-метоксициклогексанкарбоновой кислоты из циклогексена

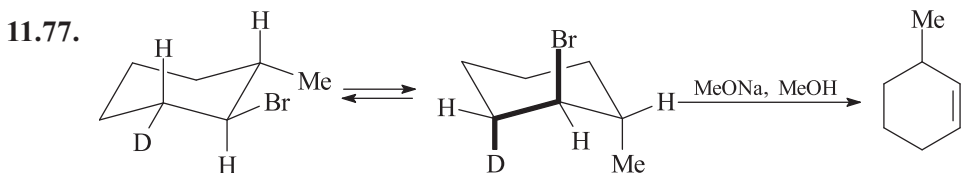


Для окисления циклогексен-2-ола-1 до α, β -ненасыщенного карбонильного соединения (циклогексен-2-она-1) удобно использовать дихромат пиридиния. Этот окислитель легко доступен и нейтрален. Для окисления алиловых спиртов часто используют также диоксид марганца в метиленхлориде; однако в этом случае иногда возникают определенные трудности, связанные с получением активного диоксида марганца.





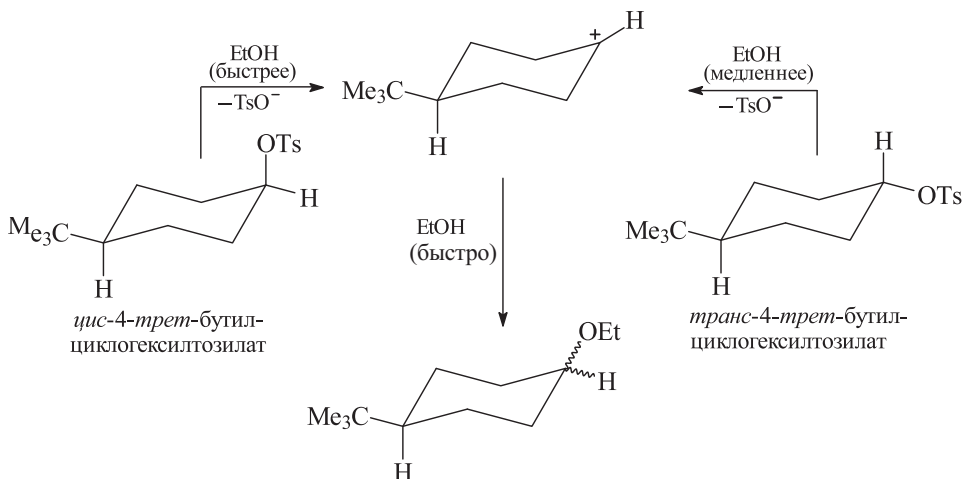
Два конформера *цис*-1-хлор-2-этилциклогексана являются энантиомерами. Преимущественным продуктом 1,2-элиминирования является алкен **A**, образующийся по правилу Зайцева.



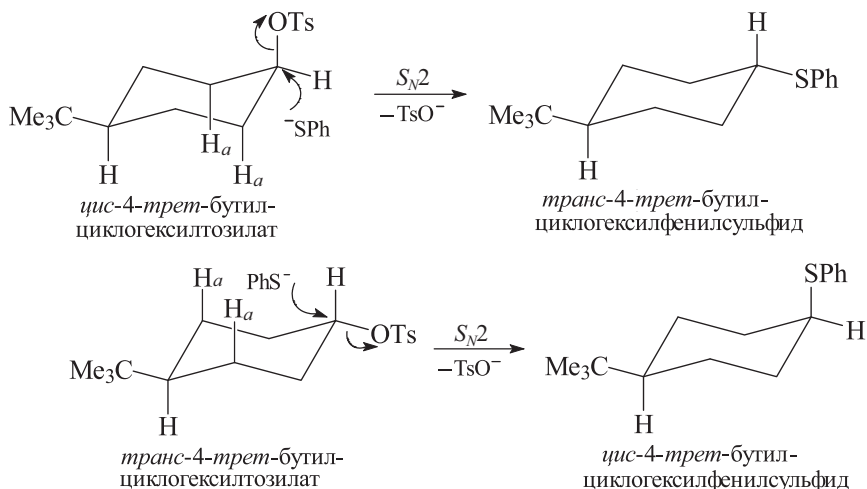
11.78. Поведение циклогексанов в реакциях нуклеофильного замещения зависит от того, в аксиальном или экваториальном положении находится уходящая группа. Однако прямое сравнение реакционной способности этих групп возможно только в случае, если интермедиат или переходное состояние, образование которых

происходит на стадии, определяющей скорость реакции, идентичны для обоих изомеров. При соблюдении этого условия все должно определяться различиями в энергии исходных соединений: чем выше эта энергия, тем легче идет реакция, поскольку известно, что энергия активации любого процесса равна разности в энергиях интермедиата (или переходного состояния) и исходного соединения. Отсюда следует, что в рассматриваемом случае аксиальный изомер должен быть более реакционноспособным, чем экваториальный.

Высокая конформационная специфичность *трет*-бутильной группы позволяет использовать ее для фиксации конформации данного стереоизомера, поскольку *трет*-бутильная группа всегда находится в экваториальном положении. При ионизации тозилатов *цис*- и *транс*-4-*трет*-бутилциклогексанолов образуется один и тот же карбокатионный интермедиат. Поэтому различие в скоростях реакций должно быть обусловлено только различными энергиями исходных *цис*- и *транс*-изомеров, поскольку энергия активации соответствует разности энергии интермедиата и исходного состояния. Разница в свободных энергиях активации сольволиза двух эпимерных тозилатов равна разнице энергии экваториальной и аксиальной тозилосигрупп. *транс*-Изомер с экваториально расположенной TsO-группой имеет более низкую энергию основного состояния, и поэтому энергия активации для него должна быть выше, чем для *цис*-изомера с аксиальной TsO-группой. *цис*-Изомер с аксиальной тозилосигруппой должен быть более реакционноспособным по сравнению с *транс*-изомером с экваториальной TsO-группой, что и наблюдается в действительности. Это случай так называемого стерического ускорения реакции.



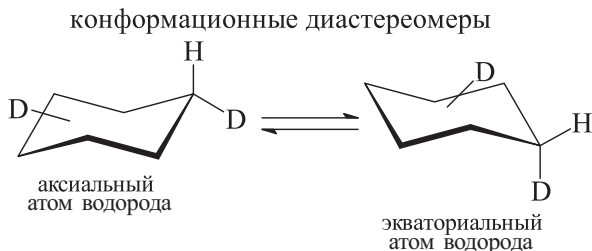
11.79.



Стереoeлектронные требования при S_N2 -замещении:

- атака Nu^- с «тыла» – электронная пара нуклеофила атакует тыльную сторону связи углерод – уходящая группа, преодолевая пространственные препятствия, создаваемые тремя другими заместителями при реакционном центре;
- дополнительные пространственные препятствия для подхода нуклеофила создают атомы водорода H_a , причем в случае *транс*-субстрата они более значительны.

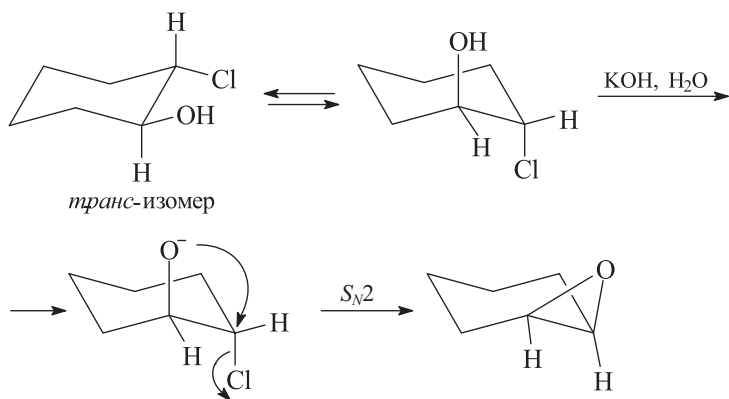
11.80.



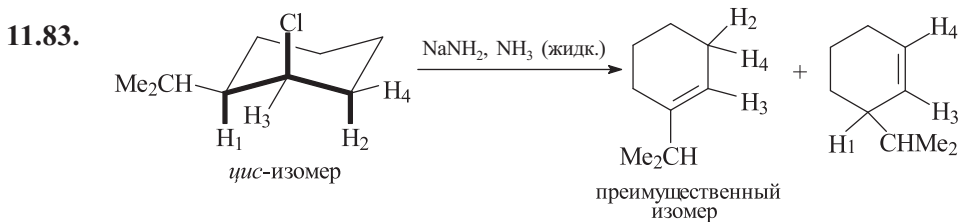
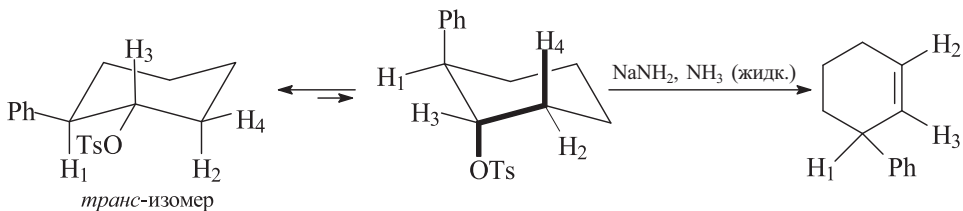
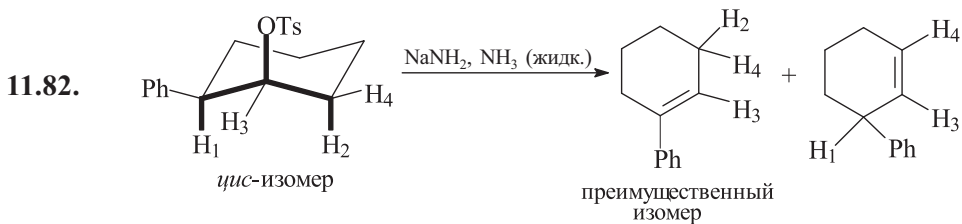
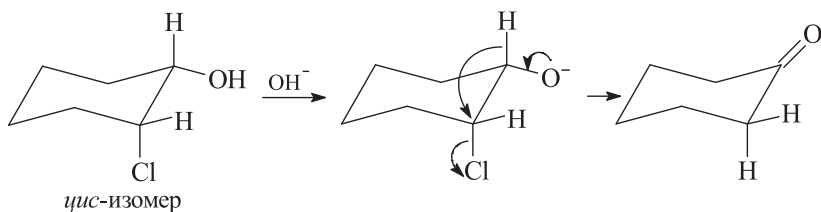
Конверсия кольца в производных циклогексана приводит к обмену местами экваториального и аксиального заместителей. В терминах спектроскопии ЯМР это может рассматриваться как процесс обмена положений. При быстром обмене ($25\text{ }^\circ\text{C}$) наблюдаемый спектр представляет собой усредненный во времени спектр обоих конформеров. В условиях медленного обмена ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) спектр проявляется как наложение спектров индивидуальных конформеров. При промежуточных скоростях наблюдаются уширенные сигналы.

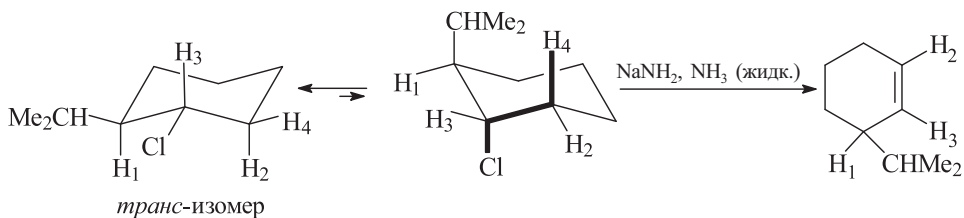
11.81.

В случае *транс*-изомера образуется эпоксид. Для того чтобы атака произошла с тыла, необходима диаксиальная геометрия заместителей, а ею обладает только *транс*-изомер.

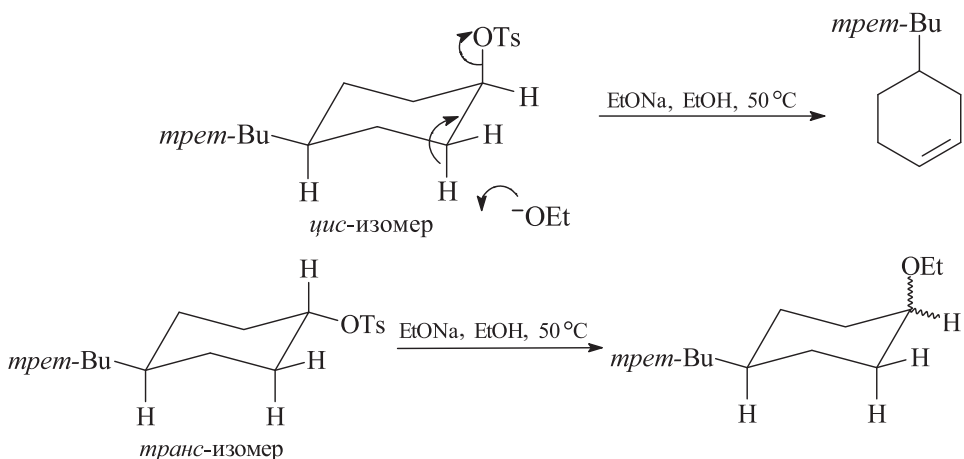


Из диастереомерного *цис*-изомера в результате внутримолекулярного 1,2-гидридного сдвига образуется циклогексанон.

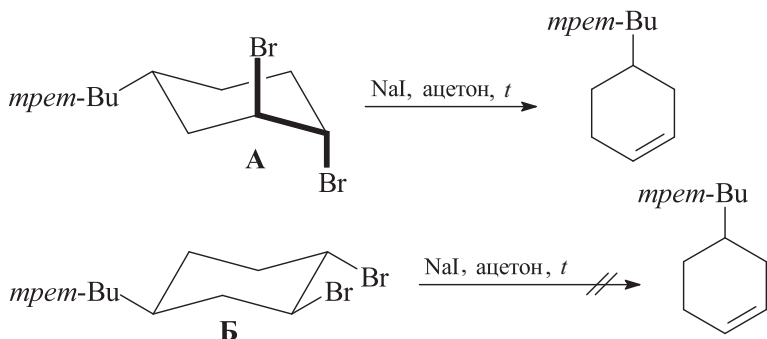




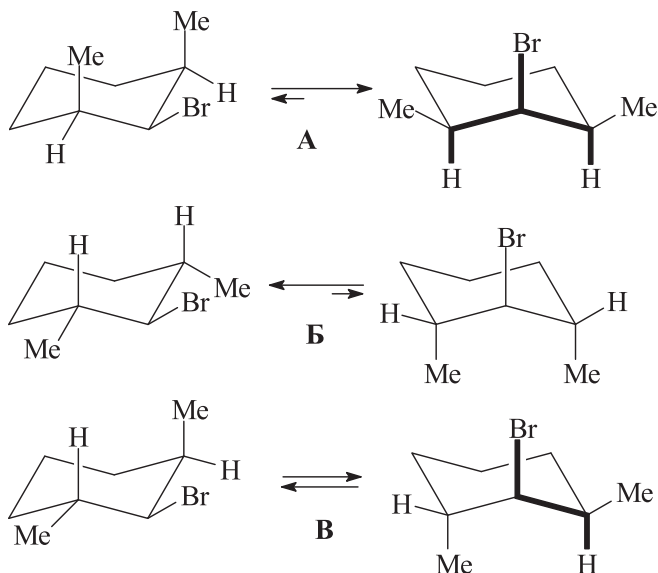
- 11.84.** Общим условием гладкого протекания реакции *E2*-элиминирования является копланарность и *анти*-ориентация отщепляющихся атомов или групп. Этим требованиям удовлетворяют 1,2-диаксиальные заместители в *цис*-4-*трет*-бутилциклогексилтозилате.



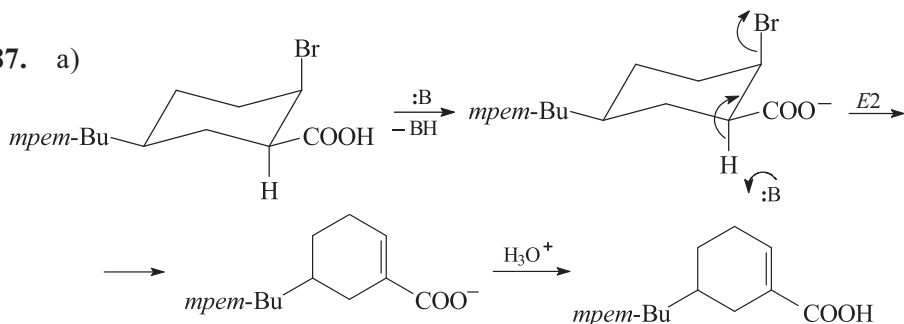
- 11.85.** *E2*-элиминированию будет подвергаться дибромид **A**. Высокая конформационная специфичность *трет*-бутильной группы проявляется в том, что она всегда находится в экваториальном положении (конформационный якорь). В изомере **B** для стабильного конформера не соблюдается общее стереоэлектронное условие *E2*-реакции – копланарность и *анти*-ориентация уходящих групп (двугранный угол между атомами брома 180 °С).



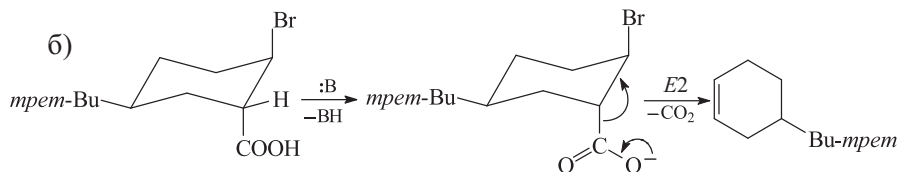
11.86. Стереизомер **Б** не будет подвергаться элиминированию под действием EtONa/EtOH , так как расположение атомов водорода и брома в обеих возможных конформациях не отвечает стереоэлектронным требованиям $E2$ -элиминирования.



11.87. а)

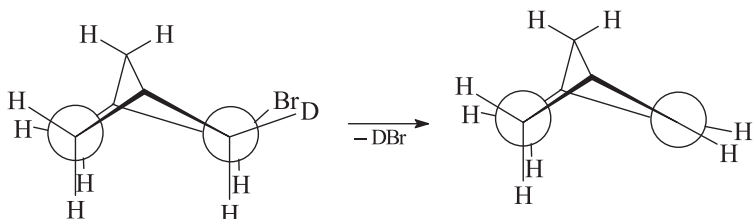


б)



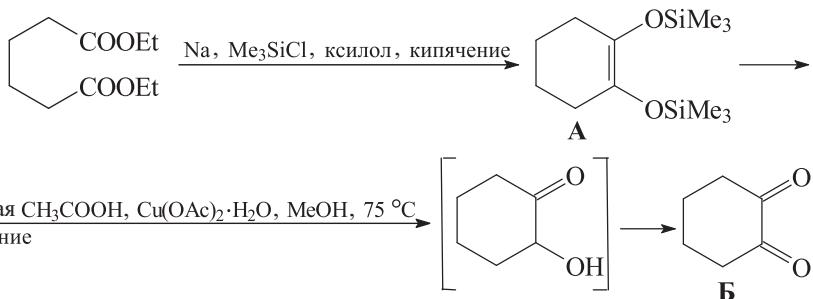
11.88. Существует большое число реакций согласованного отщепления, в которых уходящие группы являются копланарными и находятся в заслоненном положении. В молекулах $\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{X}$, которые не могут принять конформацию с *анти*-перипланарным расположением H и X , наблюдается *цис*-элиминирование. Дейтерированный норборнилбромид дает с выходом 94% продукт, не содержащий

дейтерия. Из-за жесткой структуры молекулы двугранный угол между *экзо*-атомом брома и *эндо*-атомом водорода в β -положении не может достигнуть 180°C и составляет лишь 120°C . В этом случае *син*-элиминирование уходящих групп, двугранный угол между которыми почти 0°C , предпочтительнее, чем *анти*-элиминирование групп с углом 120°C .

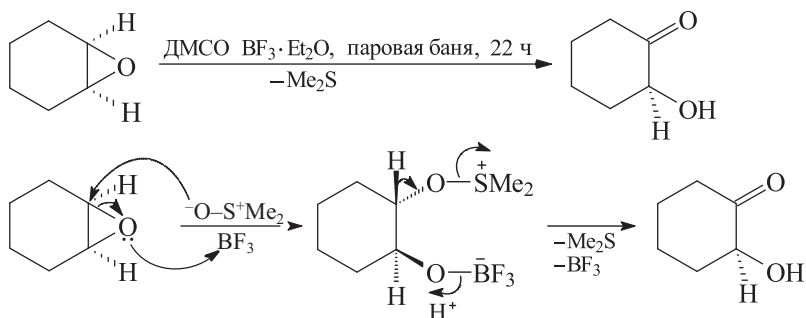


Аналогично объясняется и *син*-элиминирование из гидроксида циклобутилтриметиламмония по Гофману. В этом случае из-за малого размера цикла молекула также не в состоянии принять конформацию, необходимую для *анти*-элиминирования с двугранным углом, близким к 180°C .

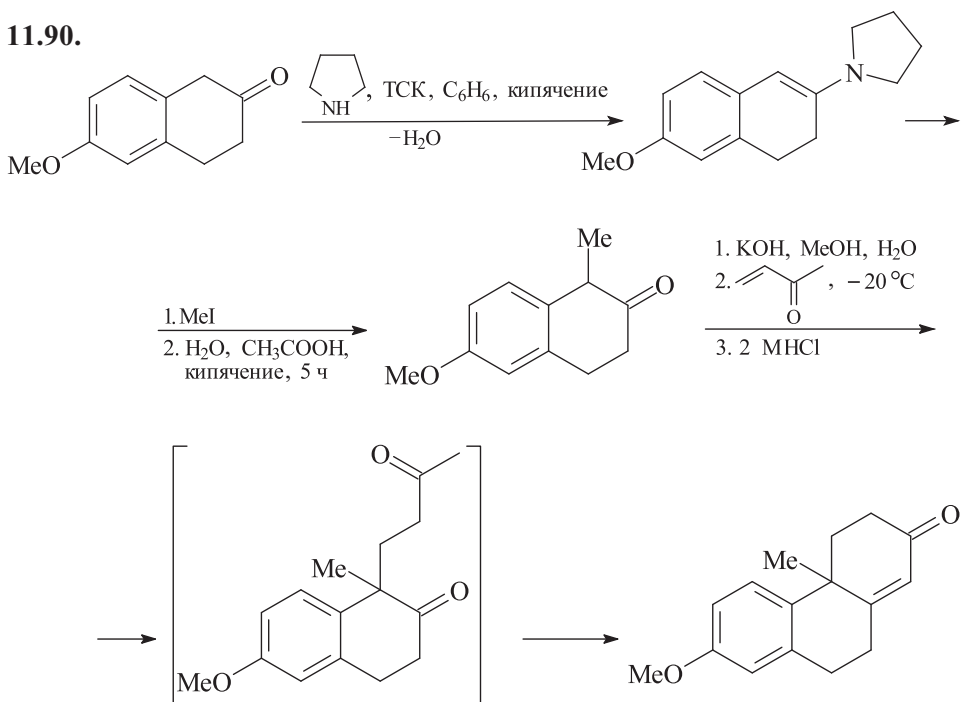
11.89.



Синтез включает в себя силильный вариант ацилоиновой конденсации с последующим получением α -дикетона окислением ацилоина. Окисление 2-гидроксициклогексанона можно провести также под действием $\text{FeCl}_3/2 \text{ н. HCl}$. Предшественник циклогександиона-1,2 α -оксикетон может быть получен также окислением оксида циклогексена.

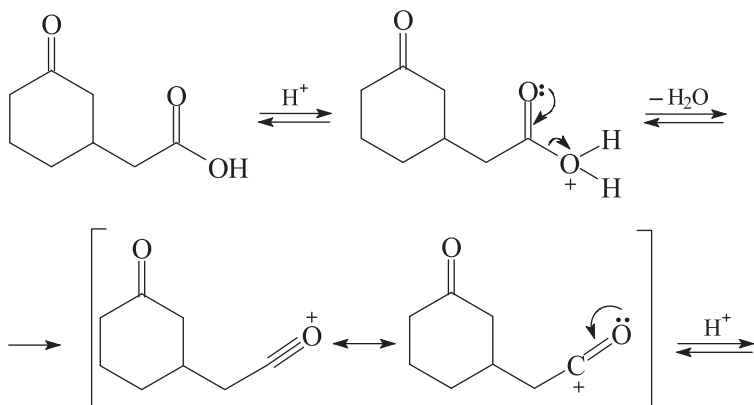


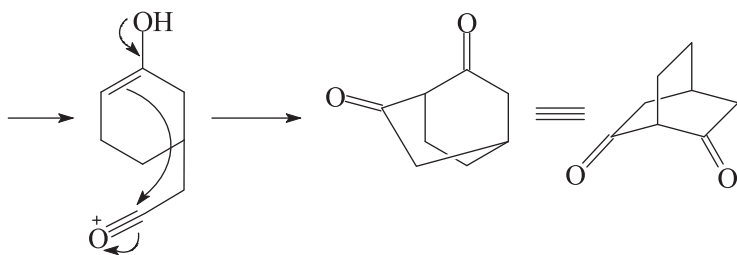
11.90.



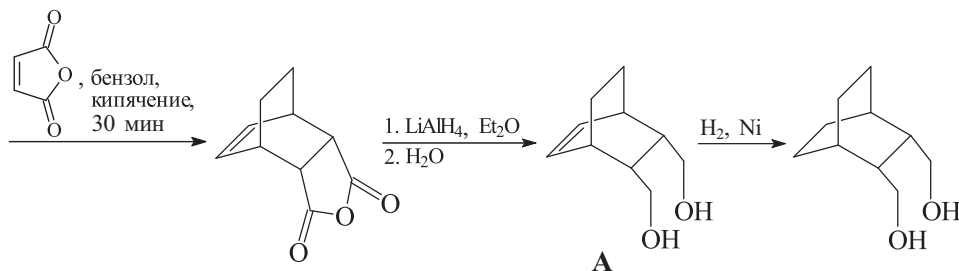
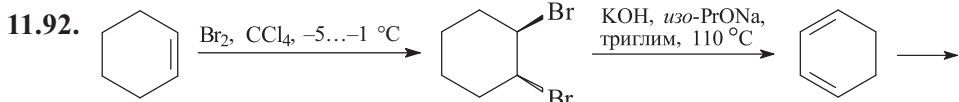
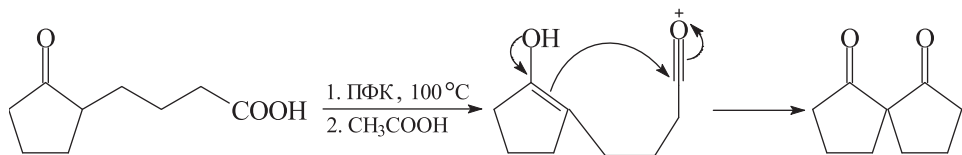
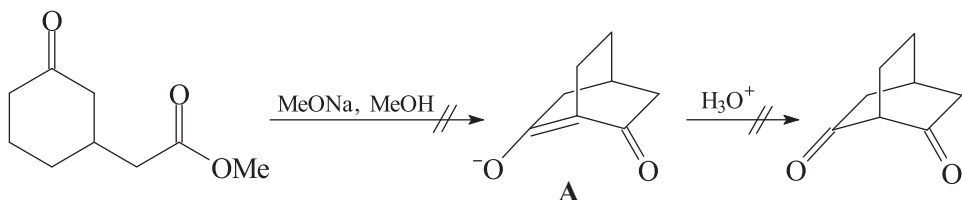
На первых двух стадиях получают и алкилируют енамин. Таким образом можно региоселективно алкилировать тетралон-2. Затем проводят аннелирование в положение 1 по Робинсону 1-метил-6-метокситетралона-2 метилвинилкетонем (катализируемое основанием присоединение по Михаэлю с последующей внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсацией).

11.91. В обоих случаях осуществляется внутримолекулярное ацилирование енолов в кислой среде.





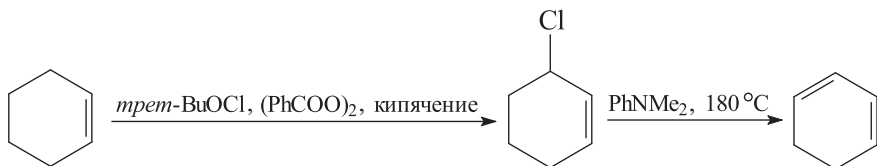
Следует отметить, что соответствующий сложный эфир в присутствии метилата натрия не образует искомым бициклический 1,3-дикетон, что связано с невозможностью образования енолята **A** с двойной связью в голове моста (правило Бредта).



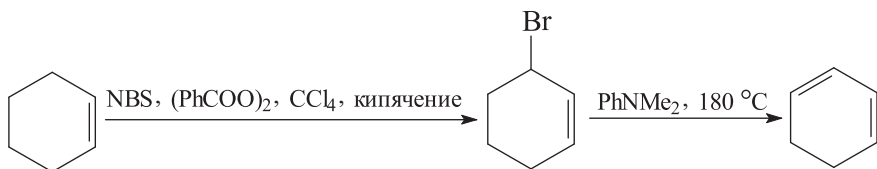
Синтез включает в себя следующие стадии: электрофильное присоединение брома по связи $C=C$, дегидрогалогенирование с образованием циклогексадиена-1,3, [4+2]-циклоприсоединение (диеновый синтез, реакция Дильса-Альдера), восстановление ангидрида алюмогидридом лития.

Циклогексадиен-1,3 может быть получен и другими способами:

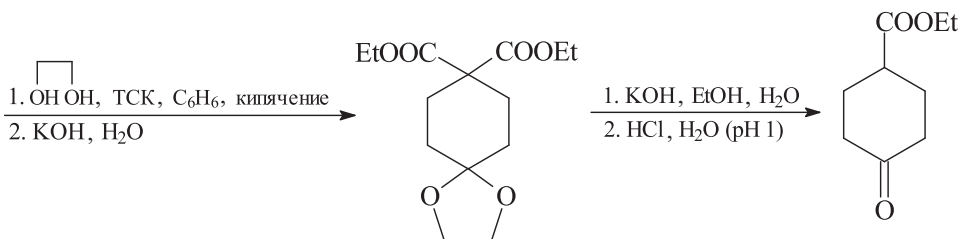
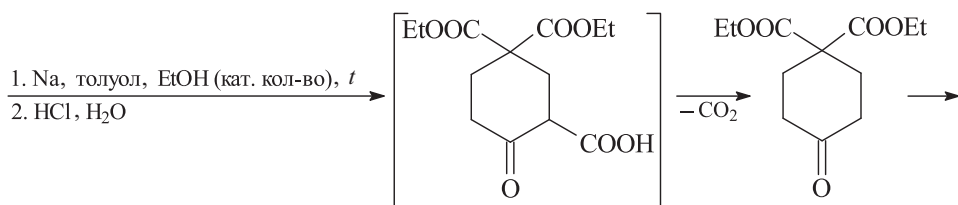
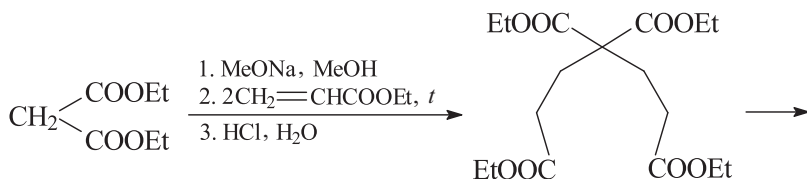
- а) аллильным хлорированием под действием *трет*-бутилгипохлорита в присутствии перекиси бензоила с последующим 1,2-элиминированием (дегидрогалогенированием) с помощью третичного амина N,N-диметиланилина

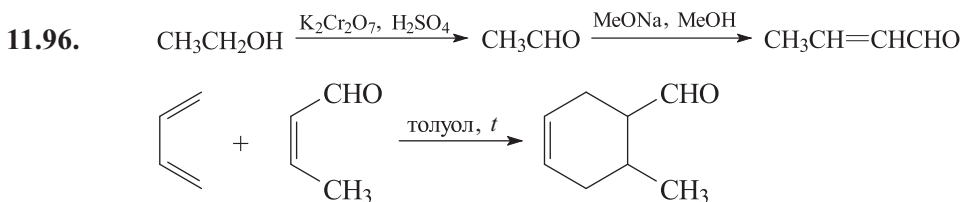
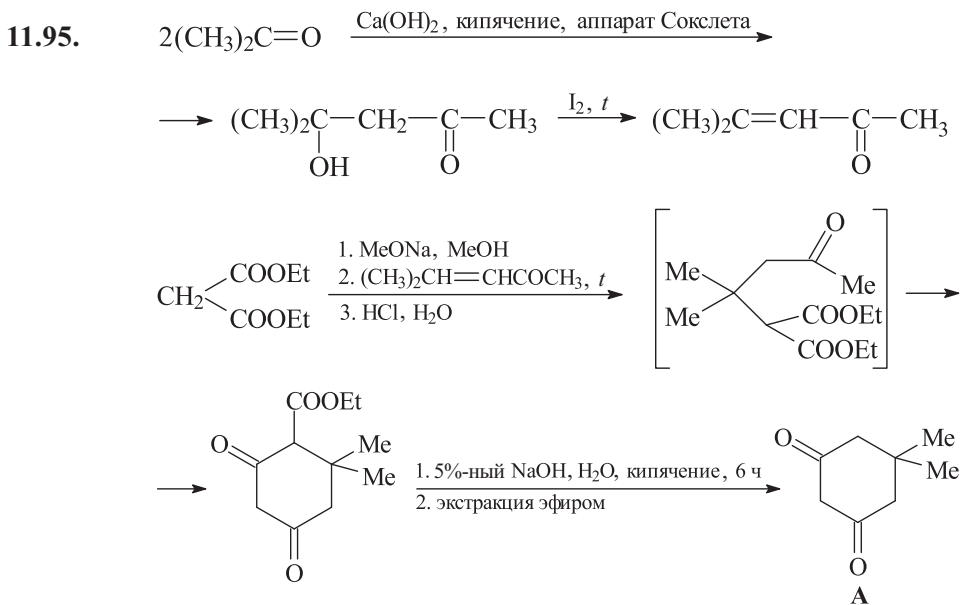
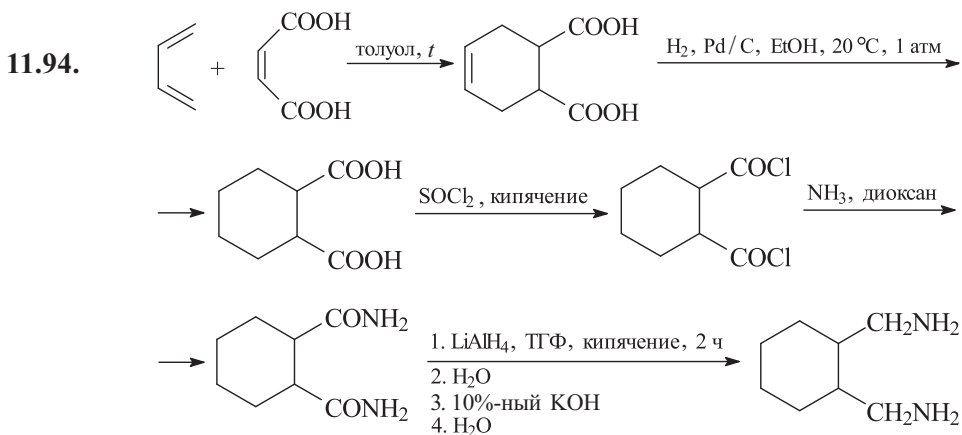


- б) 1,2-элиминированием (дегидрогалогенированием) под действием третичного амина 3-бромциклогексена-1, полученного аллильным бромированием



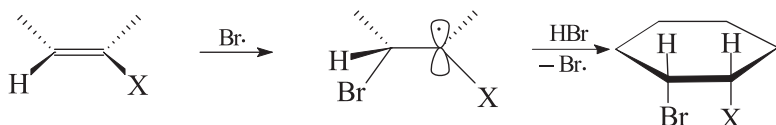
11.93.



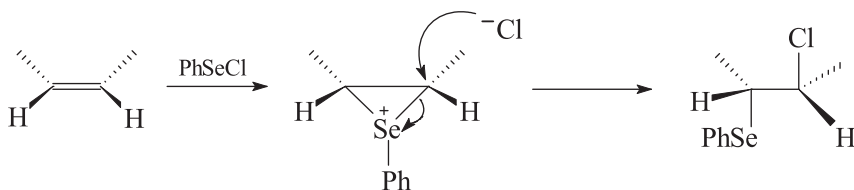


11.97. а) Реакция протекает региоспецифично против правила Марковникова; содержание соответствующего *транс*-изомера не превышает 0,5%.

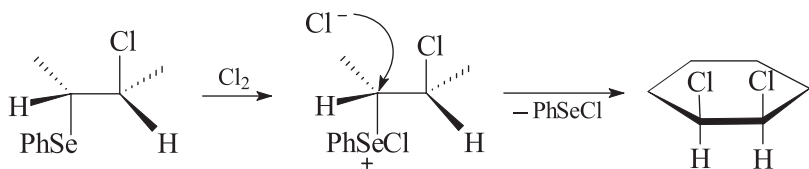




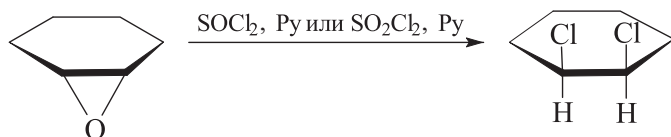
- б) Первая стадия реакции протекает стереоспецифично с участием селениевого иона.



Вторая стадия протекает также стереоспецифично и приводит исключительно к *цис*-1,2-дихлорциклогексану.

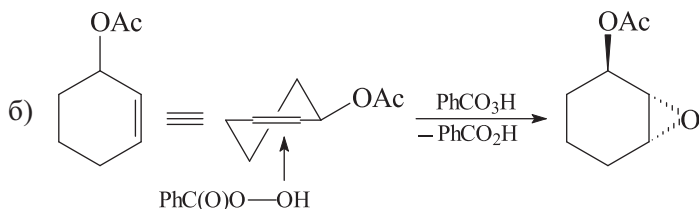
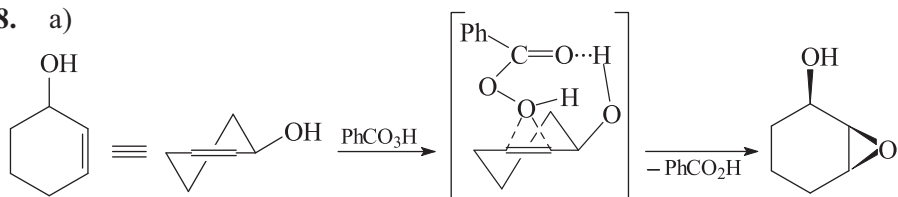


Из литературных данных известно, что прямое *син*-дихлорирование циклогексена можно осуществить с помощью MoCl_5 (CH_2Cl_2 , -78°C), а его *син*-дихлорирование и *син*-диiodирование осуществляют с помощью комплексных соединений железа(III): $\text{Fe}(\text{S}_2\text{CNR}_2)_2\text{X}'\text{X}''$, где $\text{X}' = \text{I}$, $\text{X}'' = \text{Br}$ ($\text{R} = \text{изо-Pr}$) и I ($\text{R} = \text{Me}$). *цис*-1,2-Дихлорциклогексан с выходом 70% и содержанием *транс*-изомера 1–2% образуется в соответствии с нижеприведенным уравнением.



Попытка замены OH -группы на галоген ($\text{S}_\text{N}2$ -процессы) в *транс*-2-галогенциклогексанолах (галогенгидринах) дает неудовлетворительные результаты: *цис*-1,2-дигалогенциклогексаны образуются с невысокими выходами и содержат значительные количества соответствующих *транс*-изомеров.

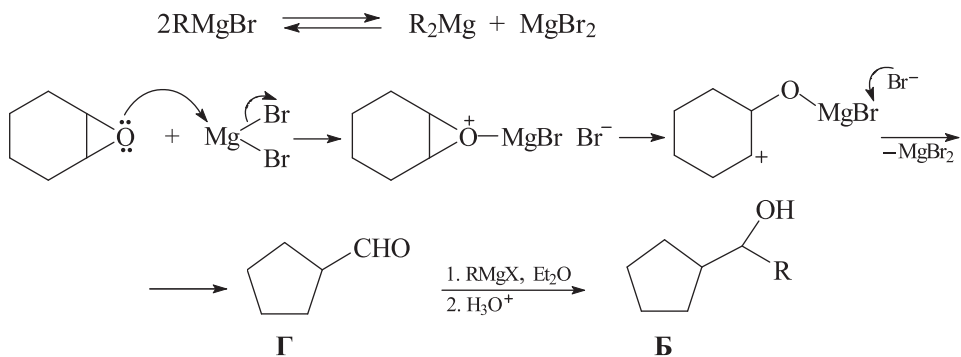
11.98. а)



Эпоксидирование алкенов надкислотами осуществляется по синхронному механизму (см. решение задачи 11.55). В случае ацетата стереоселективность эпоксидирования определяется исключительно пространственным фактором: атака молекулой надкислоты осуществляется преимущественно со стороны, противоположной ацетоксигруппе. Во втором случае гидроксигруппа исходного спирта образует с надкислотой достаточно прочную водородную связь, что и предопределяет структуру конечного эпоксиды.

11.99. Превращение А → Б.

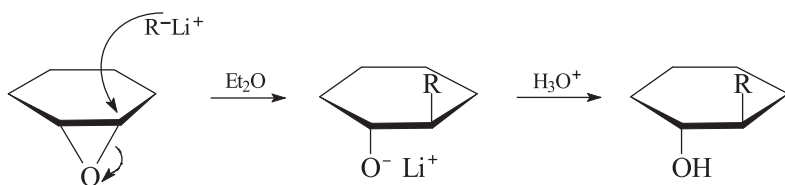
В случае алкилмагнибромидов имеющийся в эфирном растворе бромид магния как кислота Льюиса успевает быстро перегруппировать исходный эпоксид А в изомерный ему циклопентанкарбальдегид Г, который образует с RMgBr спирт Б.



Превращение А → В.

Для получения *транс*-спиртов В используют алкиллитиевые производные, свободные от солей лития. Их получают из соответствующих алкилхлоридов и лития в *n*-гексане или эфире, отделяя

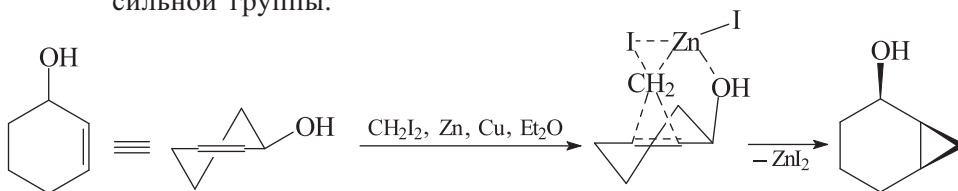
образовавшийся хлорид лития декантацией или фильтрованием в атмосфере аргона.



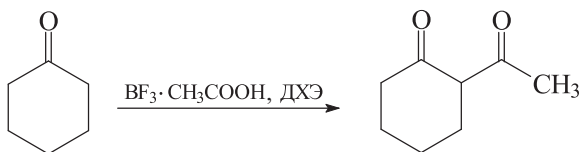
11.100. В реакции Симмонса–Смита реагирующей частицей является не карбен $:\text{CH}_2$, а карбеноид ICH_2ZnI (комплекс карбена с ZnI_2).



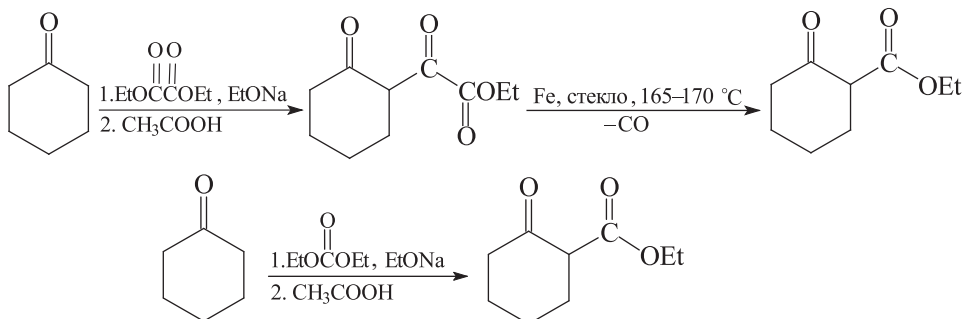
В данной реакции реализуется согласованный механизм, при котором стереохимия конечного продукта предопределяется наличием координации атома цинка с атомом кислорода гидроксильной группы.

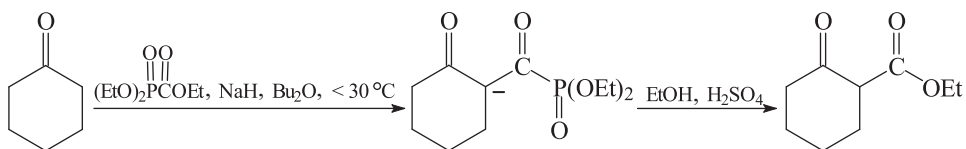


11.101. 2-Ацетилциклогексанон может быть получен с выходом 86% обработкой циклогексанона комплексом трифторида бора с уксусной кислотой.



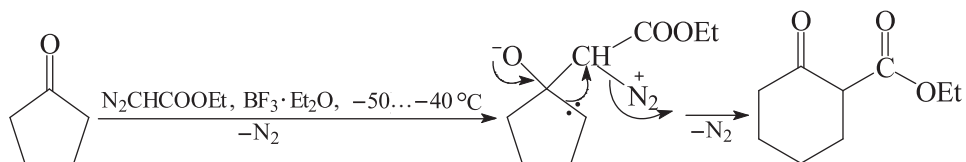
11.102. Конечное соединение можно получить с помощью конденсации Кляйзена с участием в качестве карбонильного компонента диэтилоксалата, диэтилкарбоната или фосфонмуравьиного эфира.



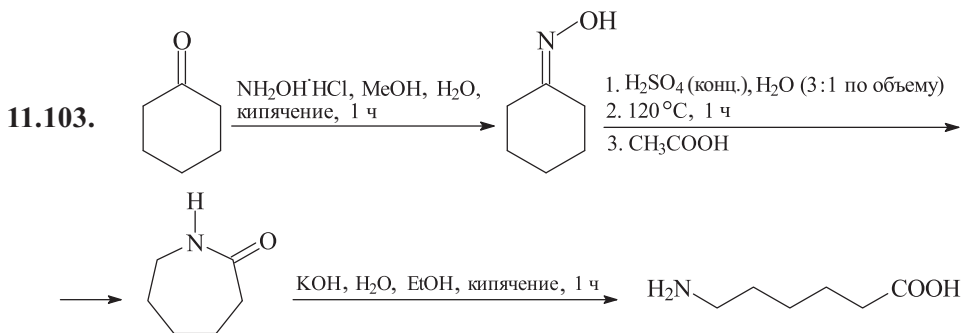


Фосфонмуравьиный эфир получают взаимодействием триэтилфосфита с хлоругольным эфиром (перегруппировка Арбузова).

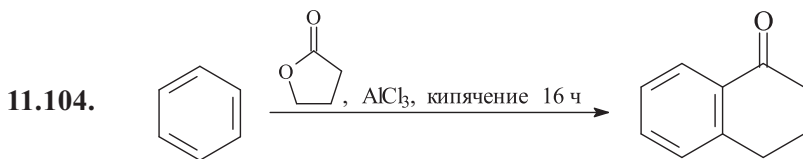
Еще один подход – раширение пятичленного цикла циклопентанона под действием диазоуксусного эфира.



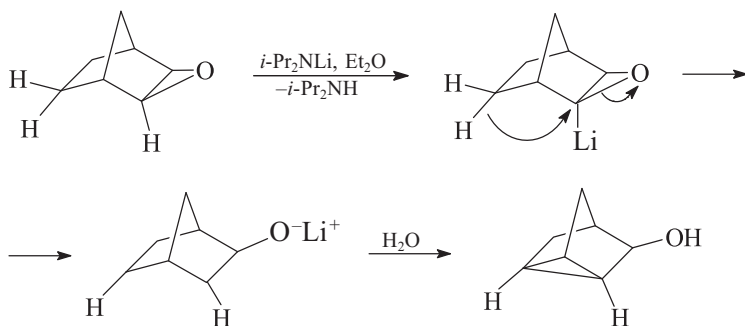
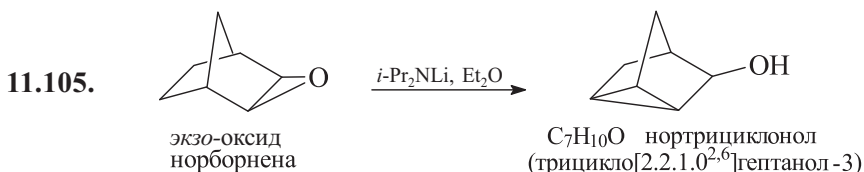
Диазоуксусный эфир получают последовательной обработкой при пониженной температуре хлоргидрата этилового эфира глицина в $\text{H}_2\text{O} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ сначала водным раствором нитрита натрия, а затем 5%-ным раствором серной кислоты.



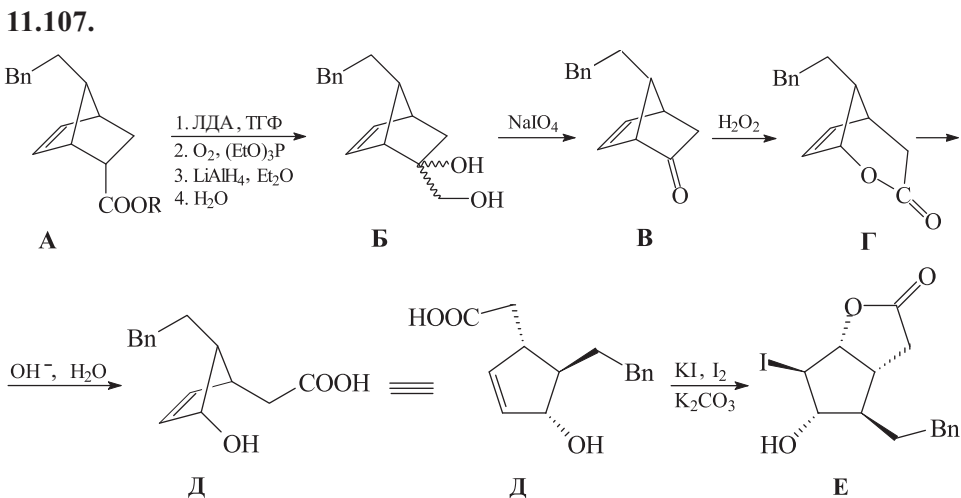
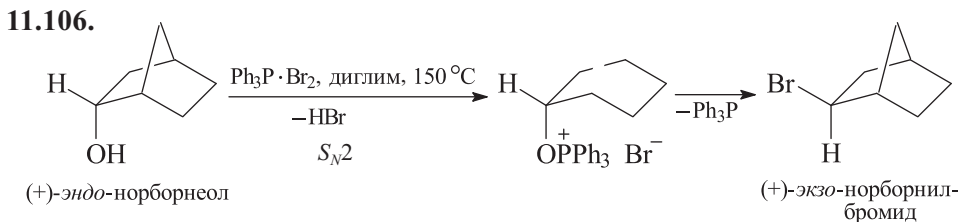
Синтез включает в себя следующие стадии: получение оксима циклогексанона, катализируемую сильной кислотой перегруппировку Бекмана, протекающую с расширением цикла и образованием лактама, гидролиз амида кислоты в основной среде.

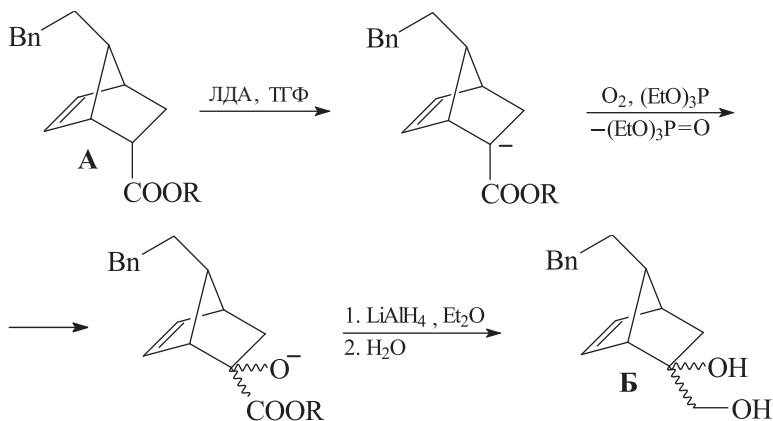


Ацилирующий реагент γ -бутиролактон используется в реакции Фриделя–Крафтса.

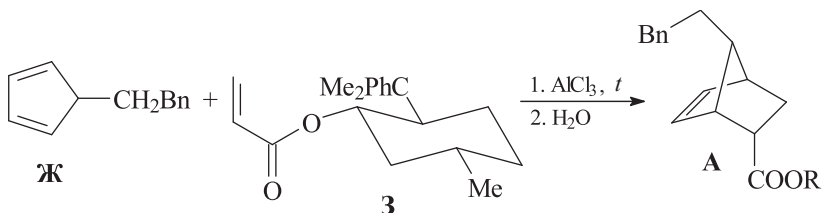
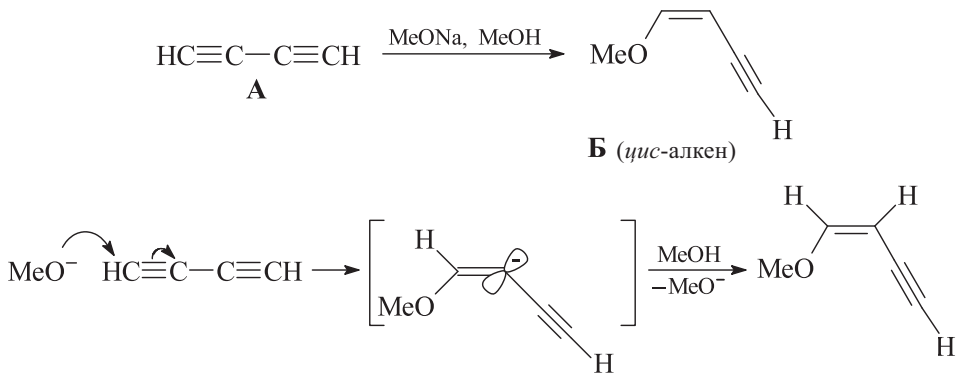
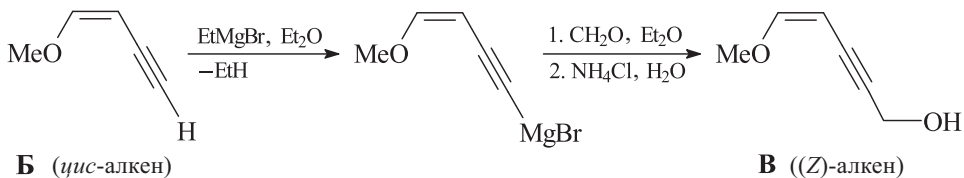


Под действием сильного основания происходит отщепление протона. Дальнейшее трансаннулярное С–Н-внедрение протекает легко, поскольку миграция гидрида способствует разрыву связи С–О путем атаки по σ^* -орбитали.

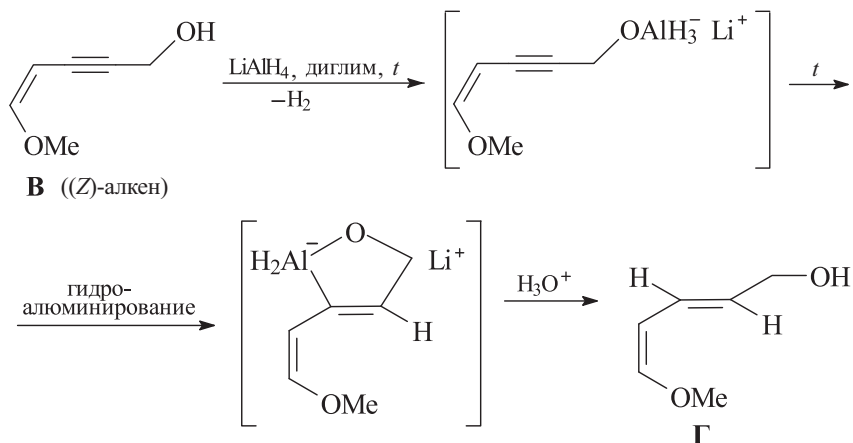


Переход **A** → **B**.

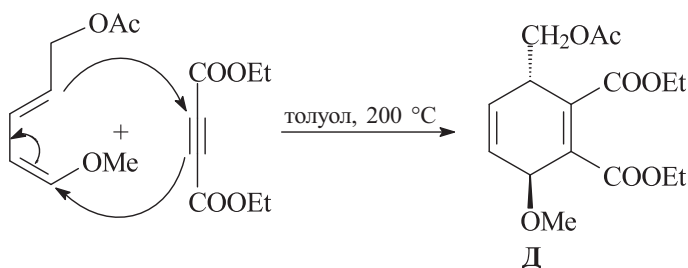
Исходное соединение **A** без примеси других стереоизомеров получают реакцией Дильса–Альдера из ахирального диена **Ж** и объемного хирального диенофила **3**.

11.108. Стадия **A** → **B**.Стадия **B** → **B**.

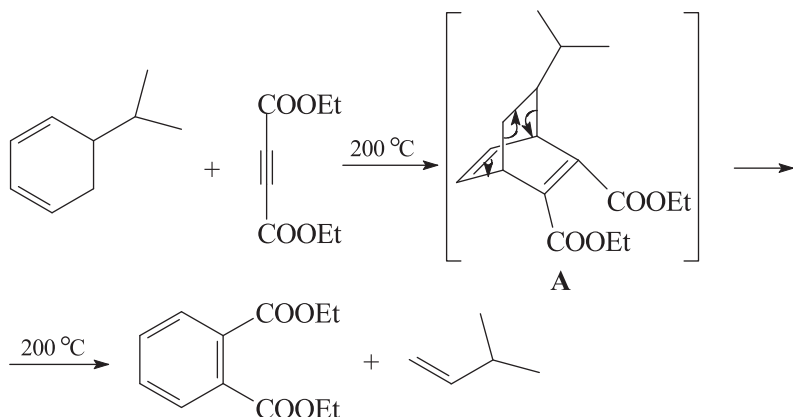
Стадия **В** → **Г**: восстановление тройной связи в сопряженной ениновой системе, содержащей фрагмент пропаргилового спирта, целесообразно проводить алюмогидридом лития.



Стадия **Г** → **Д**: ацилирование спирта уксусным ангидридом; диеновый синтез.

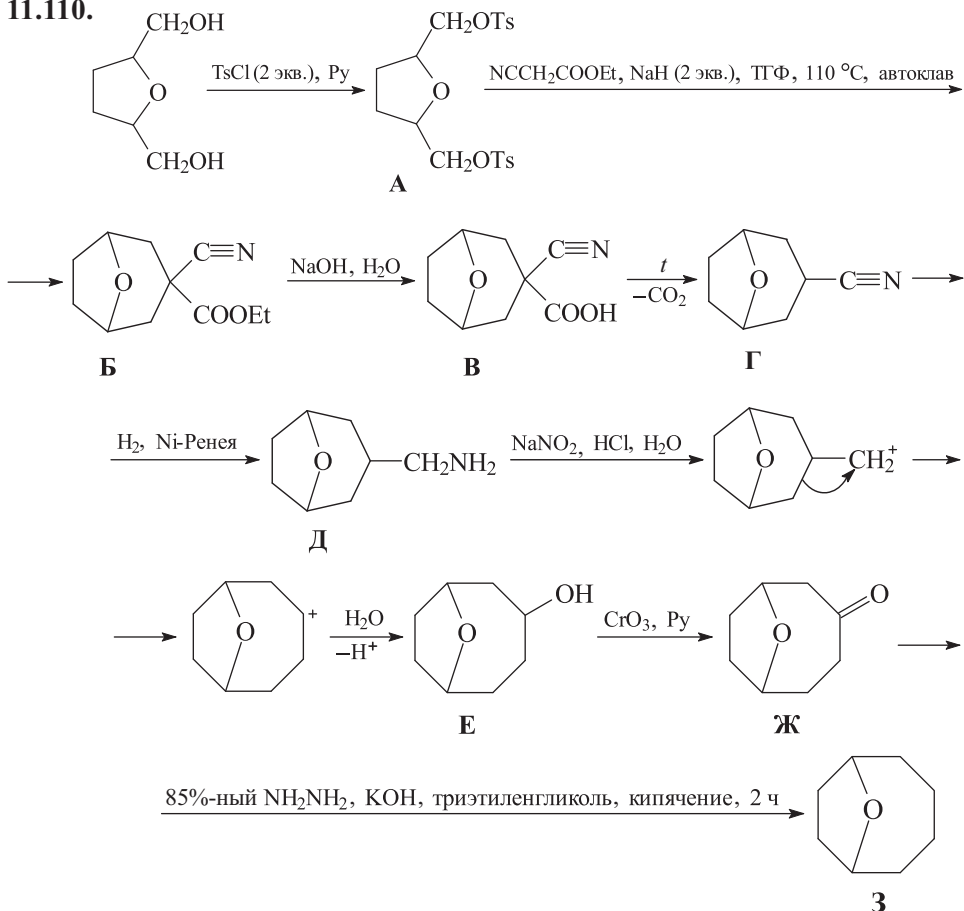


11.109.



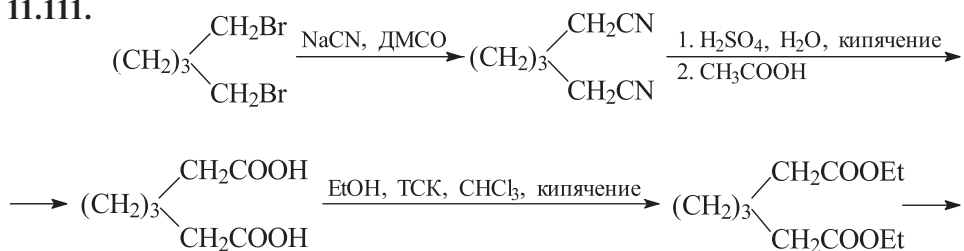
Первый этап – диеновый синтез с образованием промежуточного аддукта **А**. Далее следует ретродиеновый распад аддукта **А** с образованием 3-метилбутена-1, который является «плохим» диенофилом.

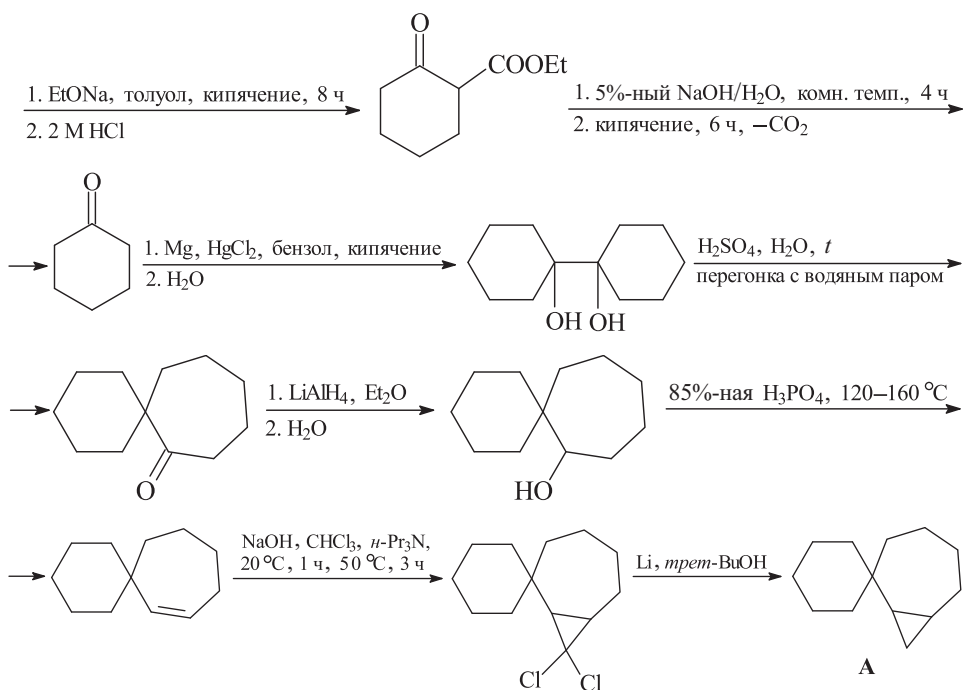
11.110.



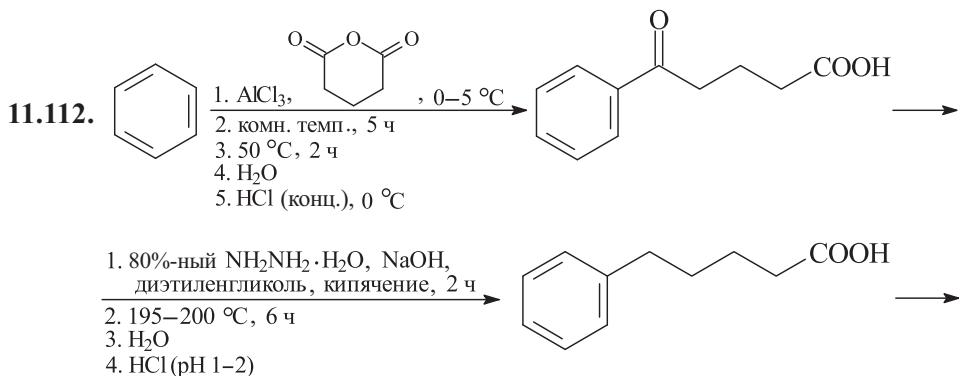
Синтез включает в себя следующие стадии: получение дитозилата, который далее алкилирует Na-производное цианоуксусного эфира, гидролиз и декарбоксилирование цианоуксусного эфира **Б** с образованием цианида **Г**, восстановление цианида до первичного амина **Д**, нитрозирование которого в водной среде приводит с расширением цикла к вторичному спирту **Е**, окисление спирта до кетона **Ж**, восстановление кетона по Хуан–Минлону.

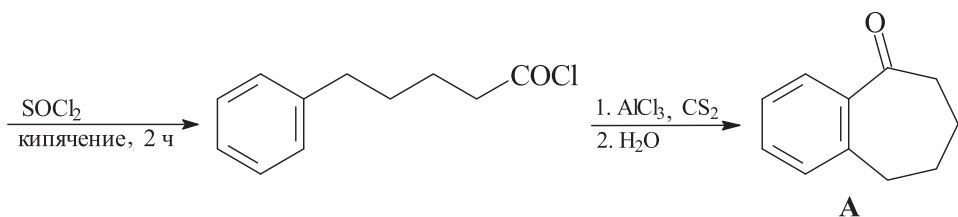
11.111.





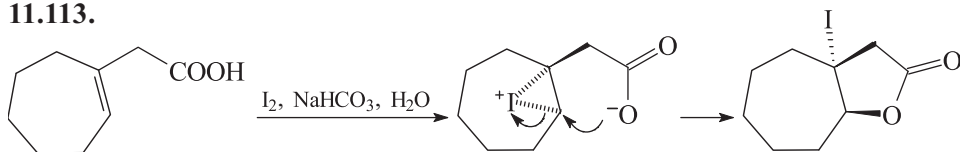
Синтез состоит из следующих стадий: получение динитрила реакцией нуклеофильного замещения (S_N2); гидролиз динитрила с образованием дикарбоновой кислоты; получение сложного эфира реакцией этерификации; синтез эфира β -кетокислоты (конденсация Дикмана) и его «кетонное расщепление», приводящее к циклогексанону; синтез пинакона и пинаколиновой перегруппировки; синтез спирокетона; восстановление кетона и дегидратация образовавшегося спирта; генерирование дихлоркарбена из CHCl_3 в условиях межфазного катализа; циклопропанирование связи $\text{C}=\text{C}$; восстановительное дегалогенирование *гем*-дихлоциклопропанового производного.





Первая стадия – синтез бензоилкарбоновой кислоты взаимодействием бензола с циклическим ангидридом кислоты по Фриделю–Крафтсу. Далее – восстановление по Кижнеру–Вольфу C=O-группы кетона до CH₂-группы (вариант Хуан–Минлона). Восстановление можно провести в более мягких условиях (комнатная температура), если использовать вместо NaOH в диэтиленгликоле *трет*-БуОК в диметилсульфоксиде. Затем синтезируют хлорангидрид карбоновой кислоты. Полученный хлорангидрид подвергается внутримолекулярному ацилированию по Фриделю–Крафтсу; для предотвращения межмолекулярного электрофильного ароматического замещения нужно сильно разбавить реакционную смесь.

11.113.

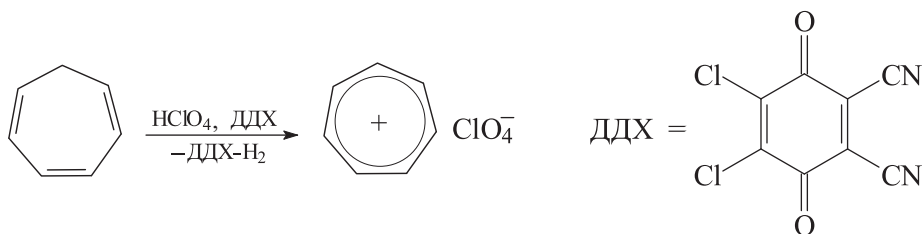


Сопряженное электрофильное присоединение – реакция иодлактонизации β,γ-непредельной кислоты.

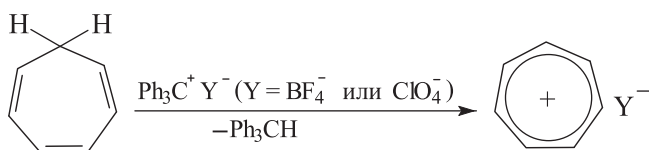
11.114. Тетрафторборат тропилия обычно применяют для получения замещенных тропилиденов, поскольку эта соль стабильна. Удобный метод получения этой соли состоит в реакции тропилидена с PCl₅ в CCl₄, приводящей к образованию осадка двойной соли; обработкой последней водной борфтороводородной кислотой осаждают белый тетрафторборат тропилия.



Для синтеза перхлората тропилия реакцию тропилия с хлорной кислотой проводят в присутствии ДДХ (2,3-дихлор-5,6-дициано-бензохинона-1,4), обладающего высоким окислительно-восстановительным потенциалом.

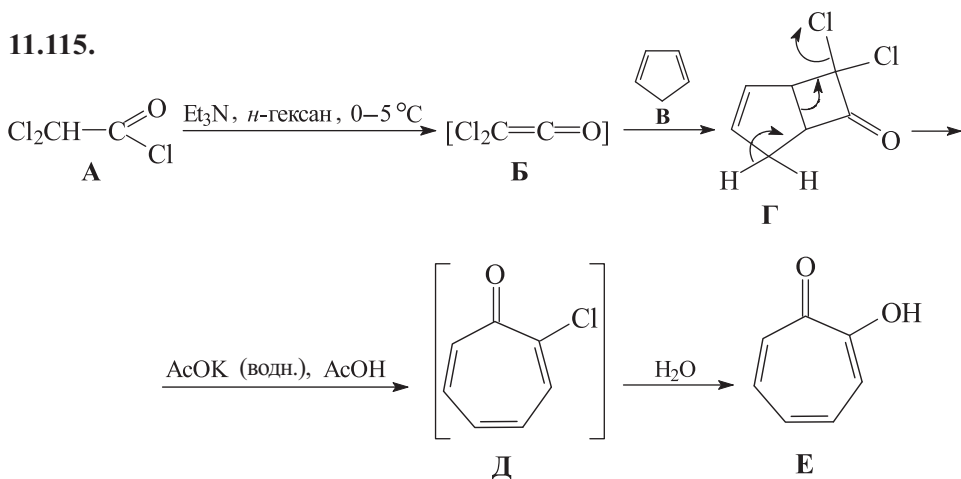


Тетрафторборат и перхлорат тропилия могут быть получены также реакцией циклогептатриена-1,3,5 (тропилидена) с трифенилметилборфторидом и трифенилметилперхлоратом в ацетонитриле или жидком диоксиде серы при -20°C .

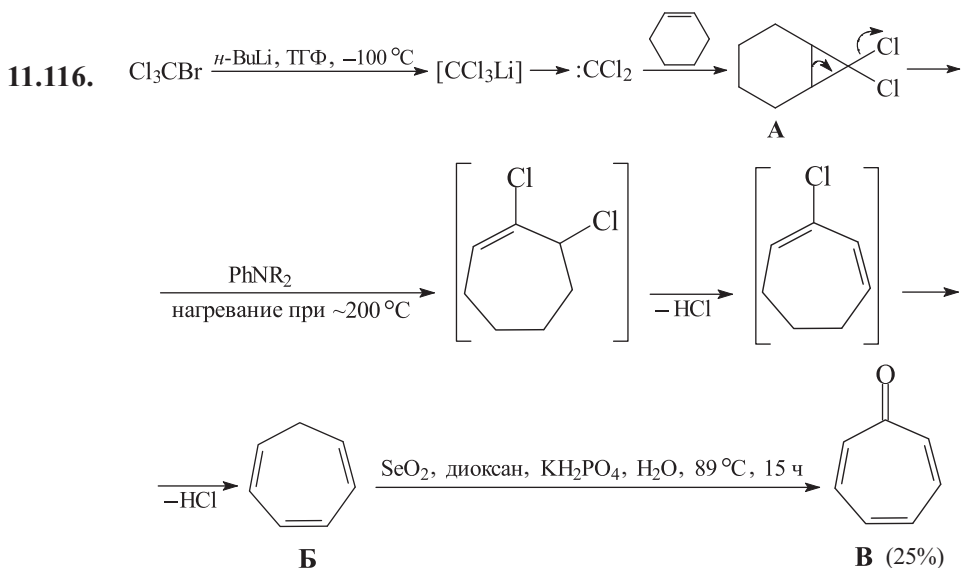


Реагенты, используемые для отщепления гидрид-иона, получают взаимодействием трифенилкарбинола с 48%-ной борфтороводородной кислотой или с 71%-ной хлорной кислотой в присутствии уксусного ангидрида для удаления воды.

11.115.

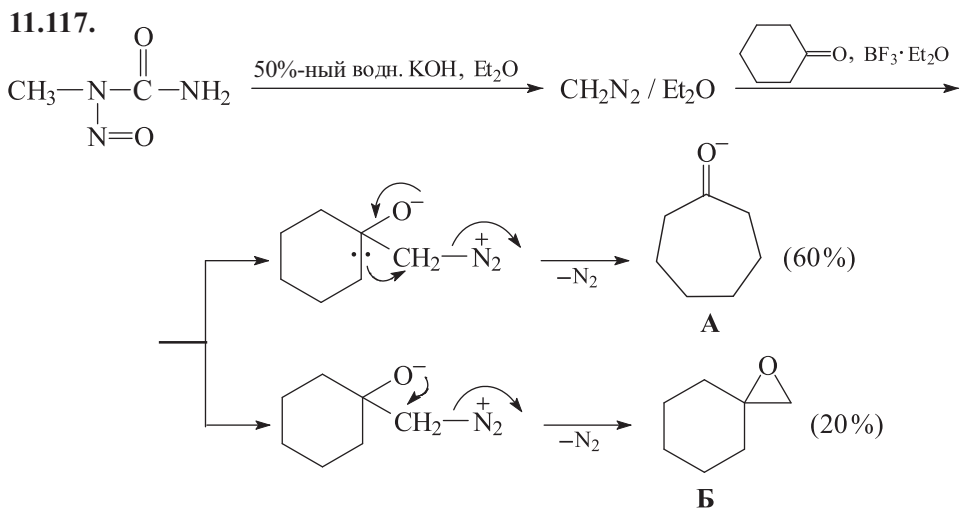


Образование кетена происходит в результате дегидрохлорирования хлорангидрида α -хлоркарбоновой кислоты под действием третичного амина. Затем протекает термическое [2+2]-циклоприсоединение с последующим расширением четырехчленного кольца 7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гептен-2-она-6 (Г) с образованием 2-хлорциклогептатриен-2,4,6-она-1 (Д).



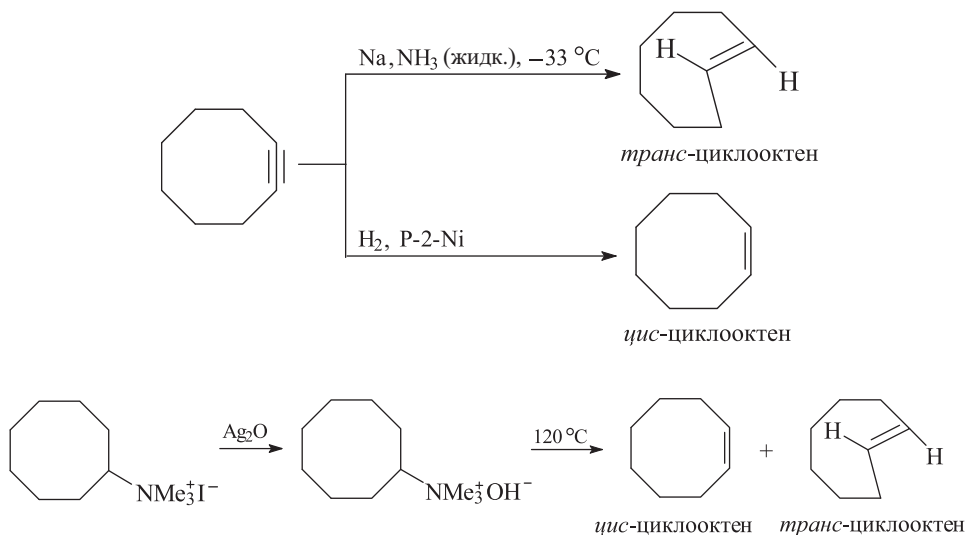
Трихлорметиллитий получают добавлением бромтрихлорметана к взвеси алкиллития в эфире или ТГФ. При -80°C трихлорметиллитий разлагается экзотермически с образованием смеси, содержащей тетрахлорэтилен.

Перегруппировка 7,7-дихлорноркарана (А) в сочетании с дегидрогалогенированием в присутствии оснований или при нагревании приводит к образованию циклогептатриена-1,3,5 (Б). Для получения соединения В проводят окисление метиленовой группы в α -положении к С=C-связи до карбонильной группы диоксидом селена.



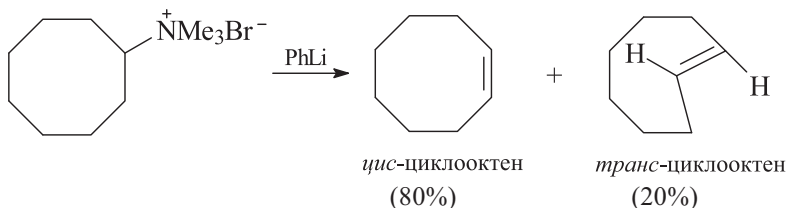
Циклогептанон **A** можно выделить из реакционной смеси действием водного раствора бисульфита натрия с последующей обработкой отделенного фильтрованием кристаллического бисульфитного производного водным раствором соды.

11.118. Это *цис*- и *транс*-циклооктены.

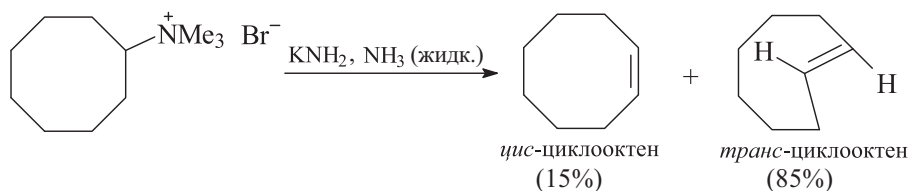


В результате этой реакции образуется смесь изомеров. Эту смесь удастся разделить, так как *транс*-изомер реагирует с водным раствором AgNO_3 и образует растворимый в воде π -комплекс, а *цис*-изомер в эту реакцию не вступает. Сначала из водного раствора извлекают *цис*-изомер *n*-пентаном. Оставшийся водный раствор добавляют к концентрированному водному раствору аммиака. Выделенный из комплекса *транс*-циклооктен экстрагируют *n*-пентаном и перегоняют.

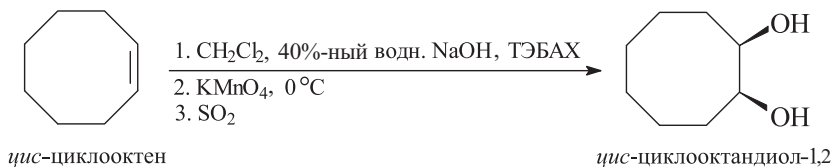
Смесь циклооктенов с преимущественным содержанием *цис*-изомера получают обработкой соли четвертичного амина фениллитием.



При использовании в разложении по Гофману в качестве основания амида калия преимущественно образуется *транс*-циклооктен.



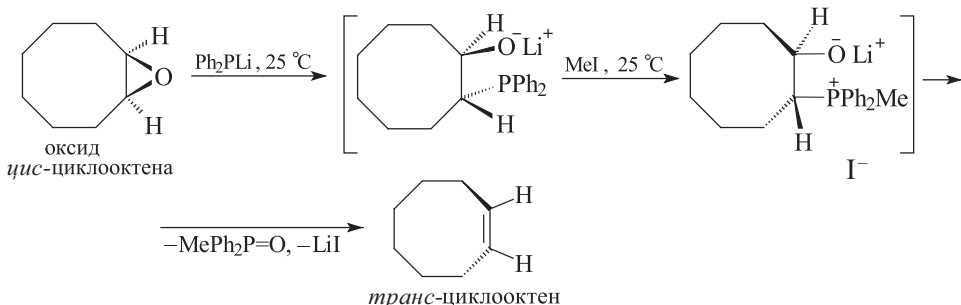
Под действием водного раствора перманганата калия *цис*-циклооктен дает (*мезо*)-*цис*-циклооктандиол-1,2, а *транс*-циклооктен – *D,L-транс*-циклооктандиол-1,2.



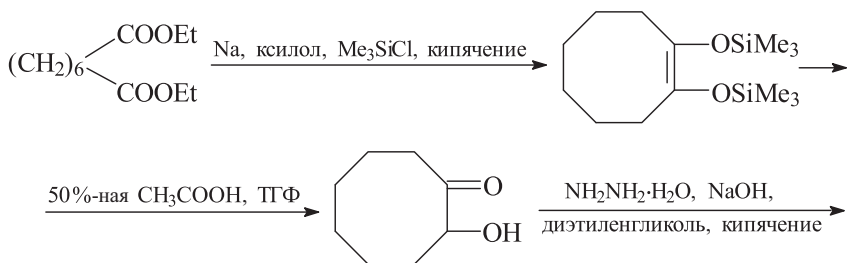
Условия получения *D,L-транс*-циклооктандиола-1,2 аналогичны.

11.119. У циклооктена существует два π -диастереомера – *цис*-циклооктен и *транс*-циклооктен. *транс*-Циклооктен в отличие от обычных алкенов характеризуется значительным дипольным моментом (0,8 D). Это соединение способно существовать в виде пары оптических антиподов. Какова природа асимметрии? В простых алкенах плоскость, в которой расположены ненасыщенные атомы углерода и их четыре ближайших заместителя, является плоскостью симметрии молекулы; оптической активностью не обладают даже алкены с четырьмя различными заместителями при двойной связи. Иначе обстоит дело, если двойная связь входит в состав не слишком большого цикла; полиметиленовый мостик, смыкающий концы двойной связи, выходит из плоскости и вся молекула становится асимметричной. Для получения *транс*-циклооктена использовали комплекс рацемического *транс*-циклооктена с PtCl_2 и (–)- α -фенилэтиламинам.

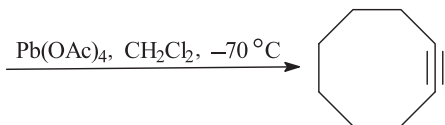
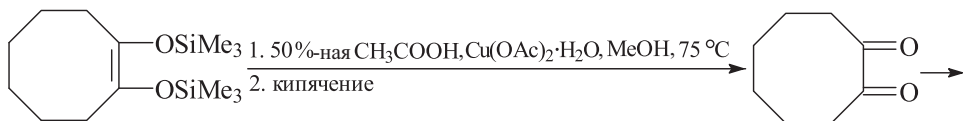
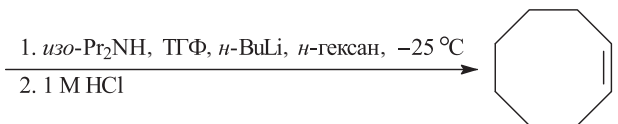
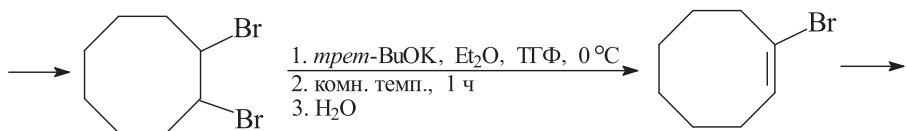
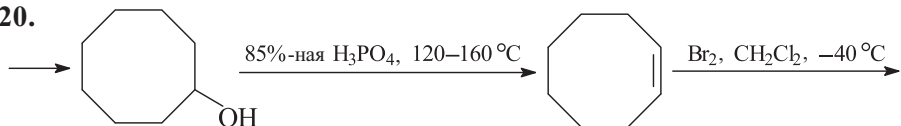
транс-Циклооктен удалось получить также исходя из оксида *цис*-циклооктена.



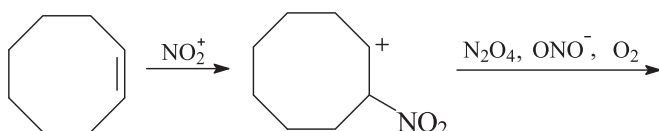
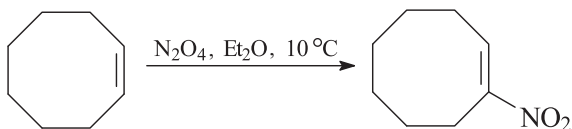
Раскрытие оксиранового кольца протекает по механизму S_N2 с последующим *цис*-элиминированием оксида фосфина.

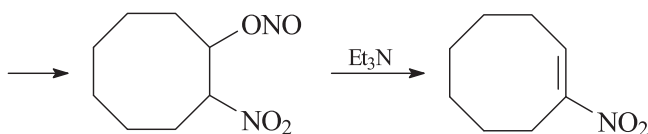


11.120.

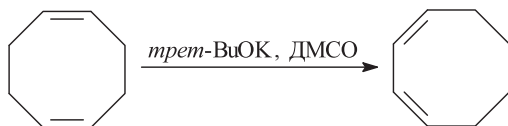


11.121.



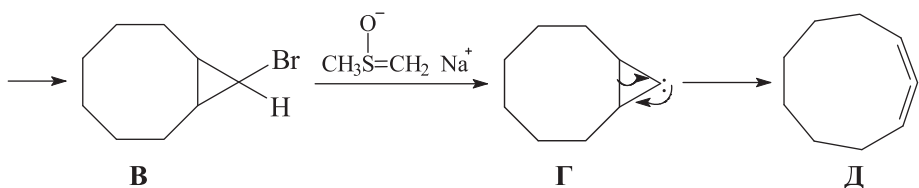
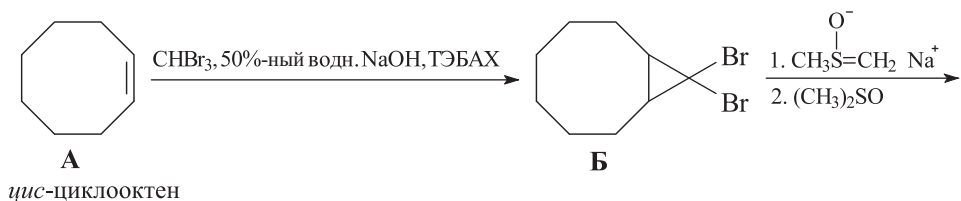


11.122.

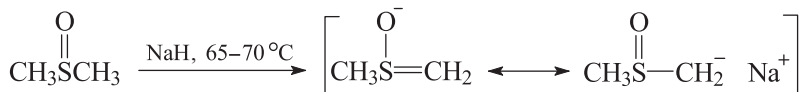


Изомеризация промежуточного аллильного карбаниона протекает с образованием наиболее стабильного 1,3-диена.

11.123.

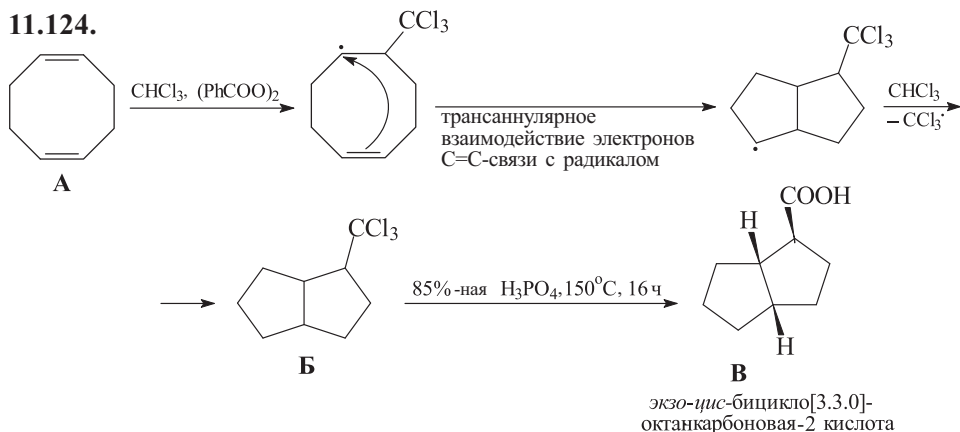


Метилсульфинилметилиднатрий (димсилнатрий) является эффективным реагентом для дегалогенирования дибромидов.

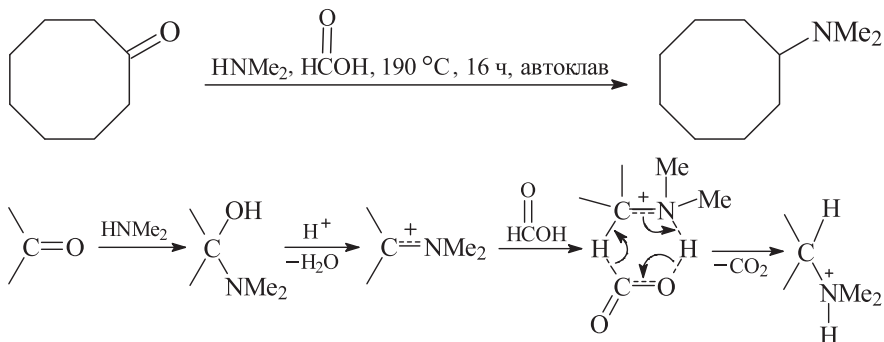


Превращение *гем*-дибромида **Б** в 9-бромбицикло[6.1.0]нонан (**В**) протекает через промежуточное образование бромциклопропилкарбаниона, который затем протонируется растворителем. Наиболее вероятный механизм перехода от монобромида **В** к аллену **Д** включает α -элиминирование HBr под действием димсилнатрия, играющего роль основания, с промежуточным образованием карбена **Г**, который претерпевает циклопропилиден-алленовую изомеризацию. Превращение *гем*-дибромида **Б** в аллен **Д** можно также осуществить действием MeLi в диэтиловом эфире при $-40 \dots -30^\circ\text{C}$.

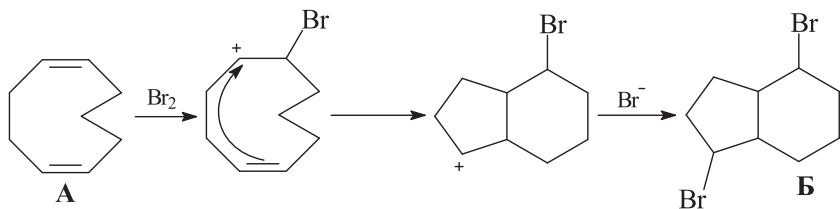
11.124.



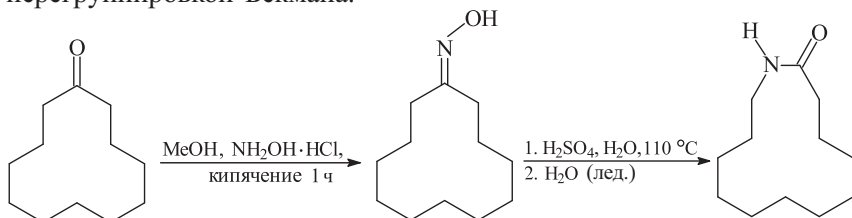
11.125. Необходимое превращение можно осуществить с помощью реакции Лейкарта–Валлаха – восстановительного аминирования кетонов в присутствии муравьиной кислоты в качестве восстановителя.



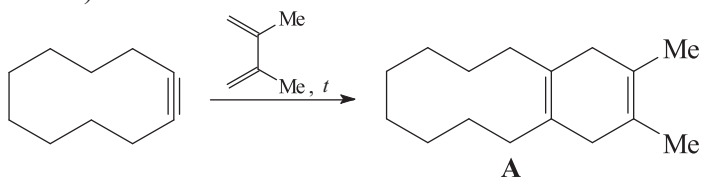
11.126. Образование бицикла **Б** происходит в результате трансаннулярного взаимодействия электронов C=C-связи с карбокатионом.



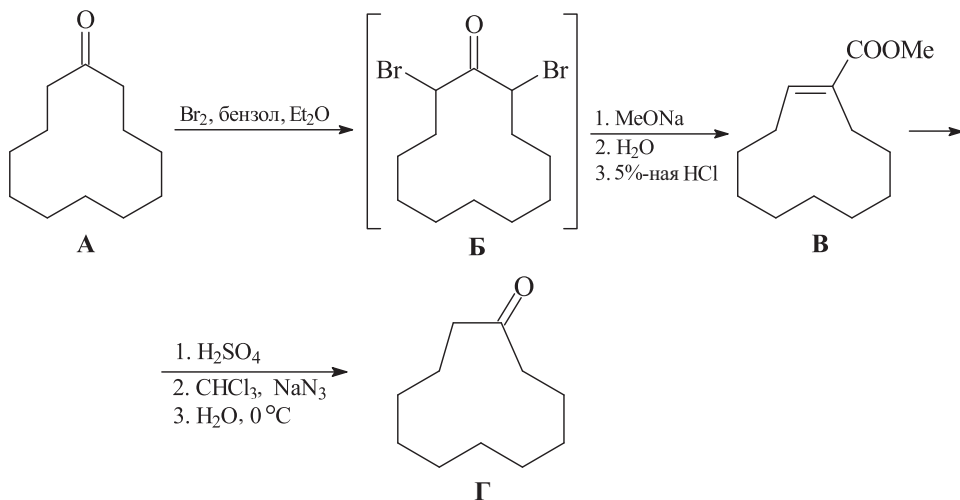
11.127. Синтез осуществляется путем получения оксима с последующей перегруппировкой Бекмана.



11.128. Синтез циклодецина аналогичен синтезу циклооктина (см. задачу 11.120).

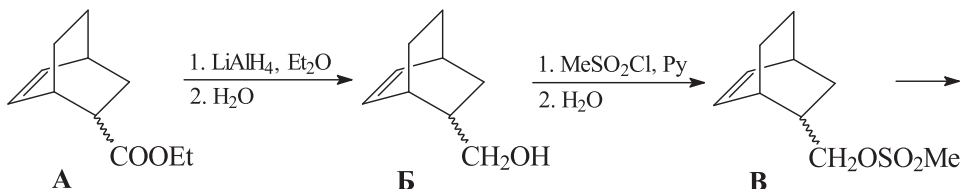


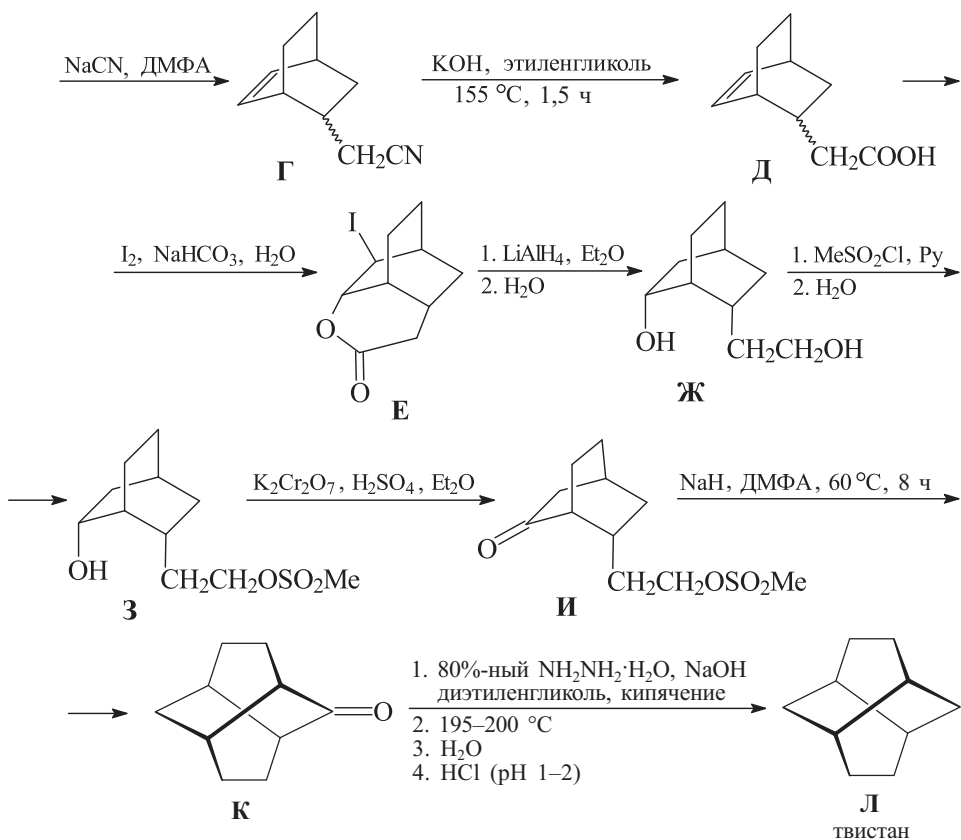
11.129.



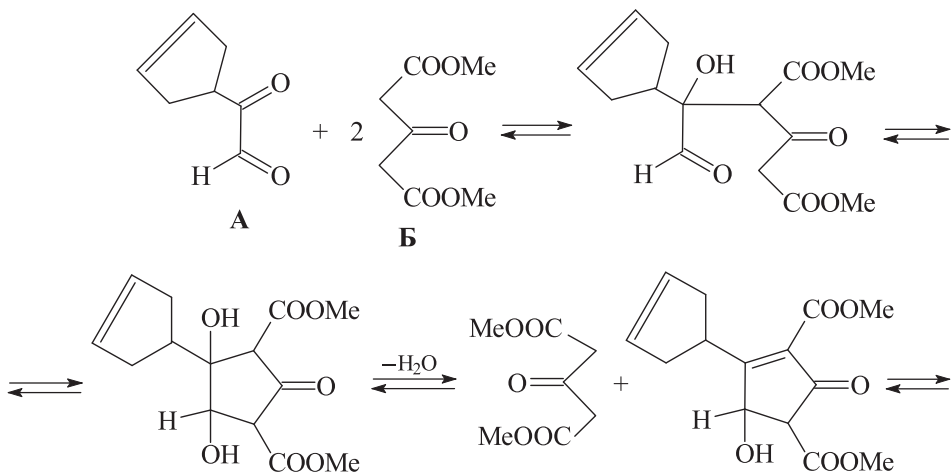
Бромированием кетона **A** получают α,α' -дибромциклододеканон (**B**). Под действием сильного основания происходит перегруппировка Фаворского α,α' -бромкетона **B**. На этой стадии циклододекановое кольцо превращается в циклоундекановое. Возможным интермедиатом этого превращения является производное циклопропенона, которое под действием алкоголята раскрывается с образованием циклоалкенового эфира **V**. Далее – расщепление по Шмидту эфира карбоновой кислоты до амина, при котором происходит укорочение углеродной цепи на один атом углерода (см. решение задачи 11.47). В данном случае эфир **V** первоначально превращается в енамин, который гидролизуется до кетона.

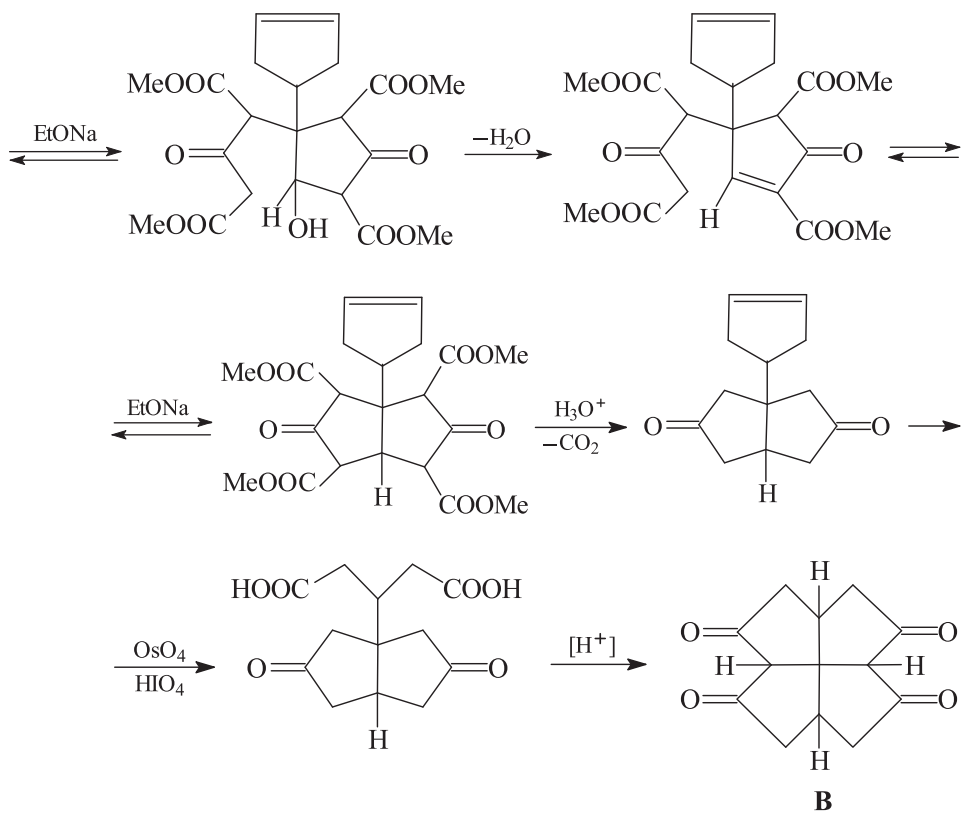
11.130. Для синтеза твистана была выбрана методика, исключая образование карбониевых ионов, чтобы избежать скелетных перегруппировок.



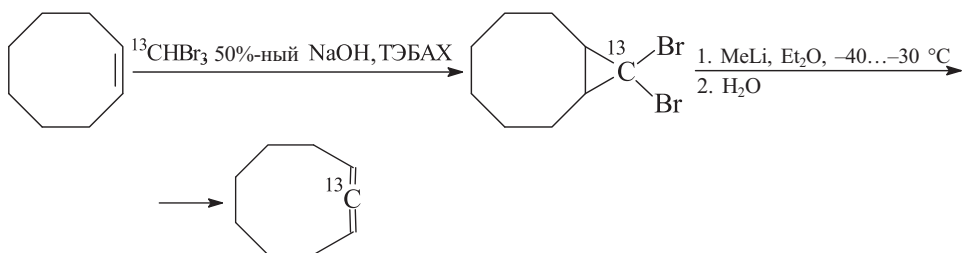


11.131. Кратчайший путь синтеза тетракетона **В** включает следующие стадии: альдожно-кетоновая конденсация; присоединение по Михаэлю; «кетонное» расщепление β -кетозэфира; окислительное расщепление двойной связи с помощью OsO_4 ; реакция конденсации.





11.132.

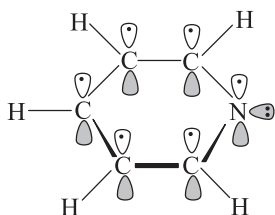


См. также решения задач 11.24 и 11.123.

Глава 12

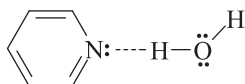
Ароматические гетероциклы

12.1.

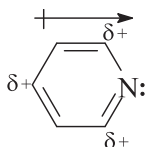


Орбитальные картины бензола и пиридина подобны. Атом азота, как и атомы углерода, sp^2 -гибридизирован и имеет один электрон на p -орбитали, перпендикулярной плоскости кольца. Таким образом, один электрон атома азота вместе с пятью электронами атомов углерода образуют ароматическое π -облако. Неподделенная электронная пара азота лежит в плоскости кольца на sp^2 -орбитали. Из-за подобия в связывании пиридин схож с бензолом и по строению молекула пиридина планарна и обладает близкой к идеальной гексагональной геометрией. Подобно бензолу пиридин ароматичен и более склонен к реакциям замещения, чем присоединения.

12.2. Одно из объяснений – способность пиридина образовывать водородные связи.



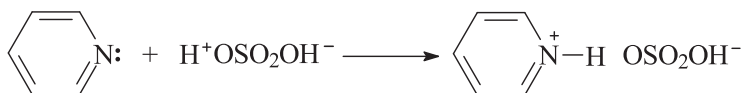
Другое объяснение: в отличие от бензола пиридин более полярен, так как атом азота более электроотрицателен, чем атом углерода, поэтому происходит сдвиг электронов от атомов углерода кольца в направлении атома азота. Глубина электронных смещений в молекуле пиридина характеризуется дипольным моментом μ , который составляет 2,26 D.



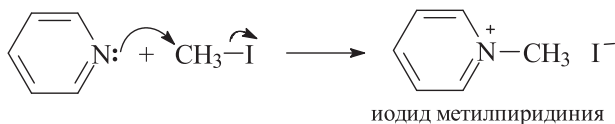
Полярность молекулы пиридина увеличивает его растворимость (по сравнению с бензолом) в полярных растворителях, например, в воде.

12.3. Это связано в основном с различной гибридизацией атома азота: sp^2 – в пиридине, sp^3 – в алифатических аминах. Большой s -характер ($\frac{1}{3}s$ – в пиридине, $\frac{1}{4}s$ – в алифатических аминах) приводит к тому, что в пиридине атом азота удерживает неподеленную пару прочнее, понижая его основность.

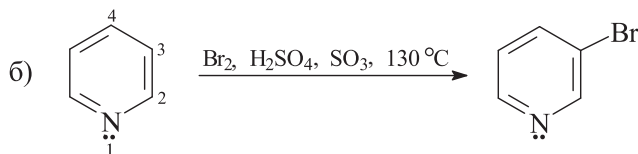
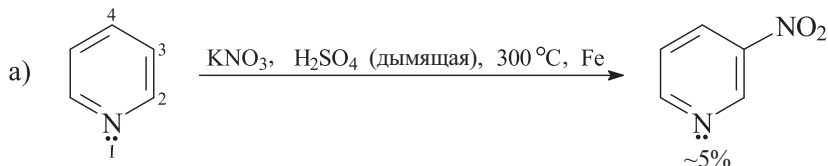
12.4. а) Пиридин реагирует с сильными кислотами, давая пиридиновые соли.



б) Пиридин как третичный амин реагирует с первичным алкилгалогенидом метилиодидом по механизму S_N2 , образуя четвертичную аммониевую соль.

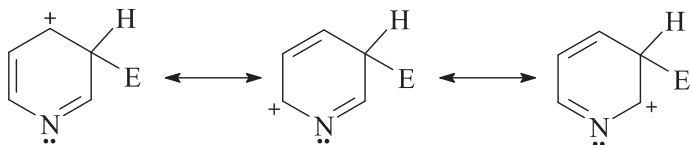


12.5. Реакции электрофильного замещения для пиридина протекают довольно трудно, так как пиридин является π -дефицитным гетероциклом. Реакционная способность пиридина в 10^6 раз меньше, чем бензола. Например, бензол сравнительно быстро реагирует с нитрующей смесью при 50°C . Кроме того, в реакции электрофильного замещения при атоме углерода обычно вступают катионы пиридиния, реакционная способность которых по отношению к электрофилам существенно ниже, чем таковая свободных оснований. Катион пиридиния образуется в результате быстрого кислотно-основного взаимодействия молекулы пиридина (основания Льюиса) с любой электрофильной частицей (кислотой Льюиса).



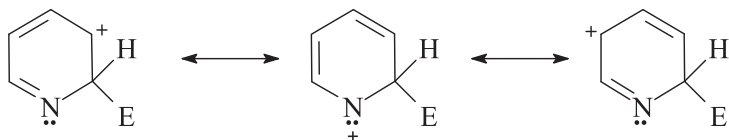
12.6. Направление атаки электрофила по положению С-3 приводит к наиболее стабильным азааренииевым ионам: в этих интермедиатах атомы С-2, С-4 и С-6 кольца участвуют в делокализации положительного заряда пиридиниевого иона.

Атака электрофила по положению С-3:

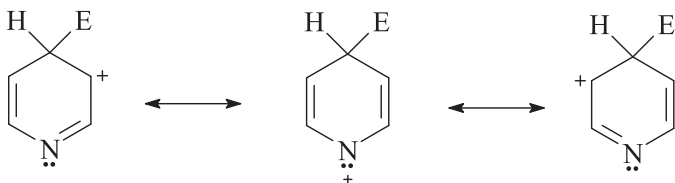


Напротив, в случае атаки электрофила по положениям С-2 и С-4 можно было бы ожидать генерирование катионов с положительным зарядом на более электроотрицательном атоме азота, что, очевидно, энергетически неблагоприятно.

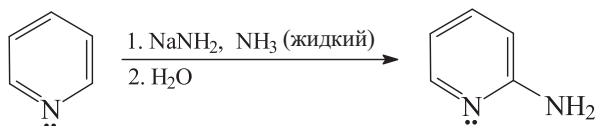
Атака электрофила по положению С-2:



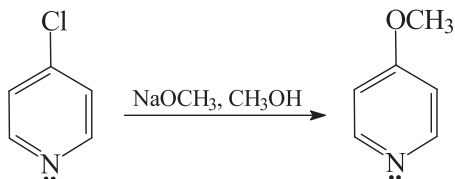
Атака электрофила по положению С-4:



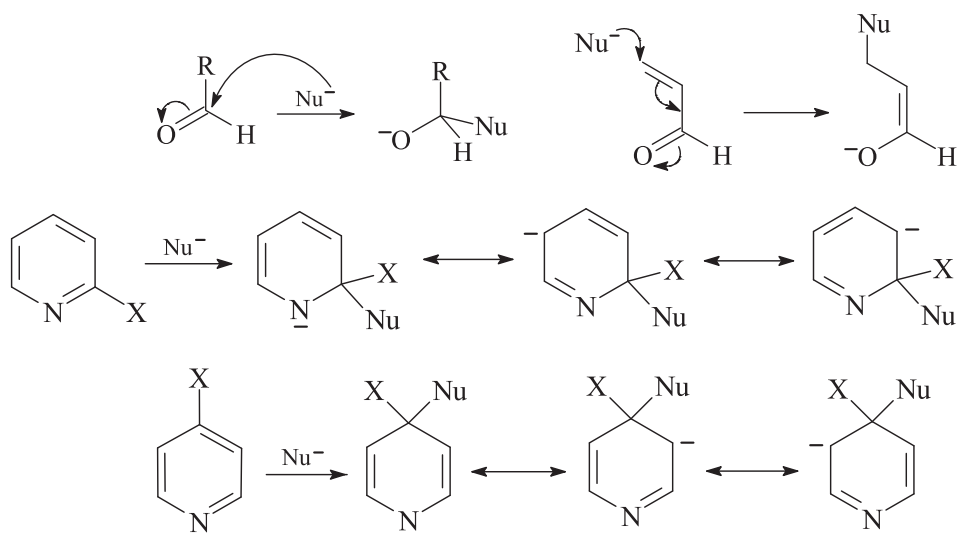
12.7. а)



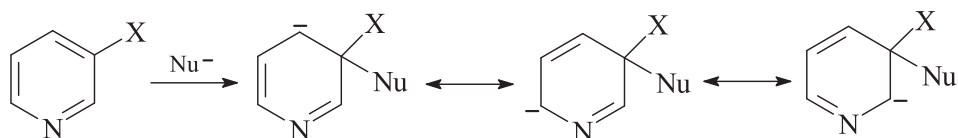
б)



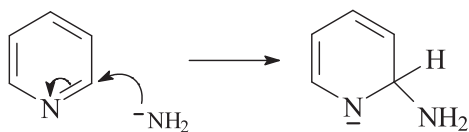
12.8. Введение атома азота в ароматическую π -электронную систему способствует протеканию нуклеофильного замещения, особенно по положениям С-2 и С-4. Пиридин может быть атакован нуклеофилами в положения С-2/С-6 и С-4 аналогично тому, как нуклеофилы присоединяются к карбонильным соединениям в 1,2- или 1,4-положения.



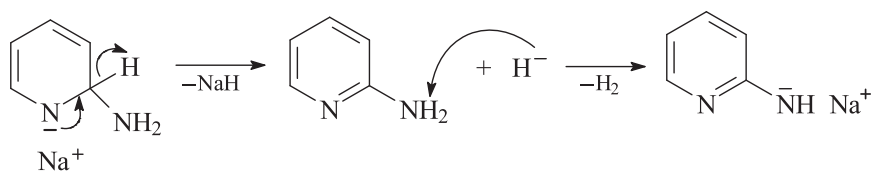
Атака по положениям C-3/C-5 энергетически неблагоприятна:



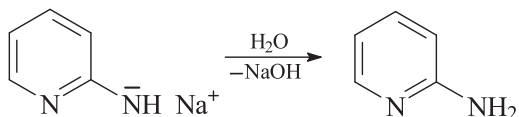
а) Атака амид-иона по C-2 дает анионный интермедиат с отрицательным зарядом в основном на атоме азота:



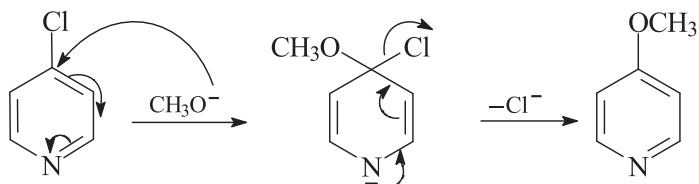
Для того чтобы система снова стала ароматической, необходимо отщепление гидрид-иона. Свободный гидрид-ион затем атакует аминогруппу, при этом образуется газообразный водород и анион амидного типа.



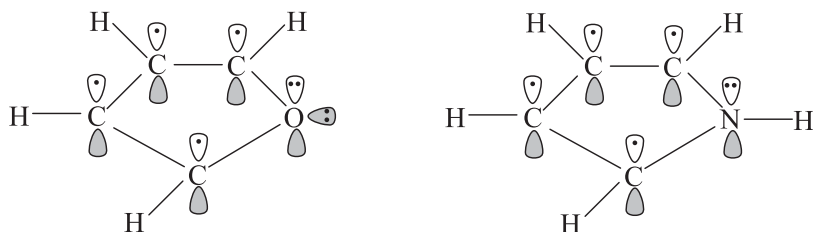
На последней стадии этот анион протонируется водой.



- б) Нуклеофильное замещение в пиридине при переходе от гидрид-аниона к более легко уходящей группе хлорид-аниону протекает легче. Изомерные хлорпиридины заметно различаются по способности обменивать хлор на нуклеофильные группы. Например, 2- и 4-хлорпиридины легко реагируют с аммиаком, гидразином, первичными и вторичными аминами, MeONa и EtSNa, образуя соответствующие 2- и 4-замещенные пиридины. В то же время 3-хлорпиридин стабилен не только в сходных, но и в более жестких условиях. Реакция нуклеофильного замещения атома хлора в 3-хлорпиридине протекает по механизму отщепления–присоединения (EA) через дегидропиридин. В случае 4-хлорпиридина осуществляется механизм присоединения–отщепления (AE) – S_NAr , как это имеет место для активированного к нуклеофильному замещению 4-нитрохлорбензола.



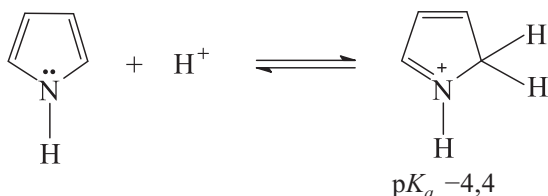
12.9.



Молекула фурана является планарной и обладает пентагональной геометрией. Все атомы кольца sp^2 -гибридизованы. σ -Связи между соседними атомами кольца образуются за счет двух из этих орбиталей. Каждый атом углерода образует в плоскости кольца σ -связь с атомом водорода за счет еще одной sp^2 -орбитали. На p -орбиталях атомов углерода, перпендикулярных плоскости кольца, находится по одному электрону. Атом кислорода имеет неподеленную электронную пару на sp^2 -орбитали, лежащей в плоскости кольца, и два электрона на p -орбитали, перпендикулярной плоскости кольца. Эти два электрона перекрываются с электронами на p -орбиталях атомов углерода, образуя π -электронное облако выше и ниже плоскости кольца, как в бензоле. Связывание в тиофене и пирроле аналогично. Важное различие между пяти- и шестичленными ароматическими

гетероциклами состоит в том, что в пятичленных гетероциклах гетероатом отдает в ароматическую π -систему два электрона, а в шестичленных – только один. Это различие имеет важные последствия в химическом поведении этих двух типов гетероциклов.

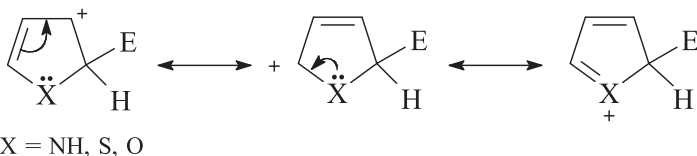
- 12.10.** В пирроле неподеленная электронная пара азота является частью ароматической π -электронной системы. Протонирование атома азота разрушило бы ароматическую систему с потерей ее энергии резонанса. Следовательно, пиррол – очень слабое основание; *в очень сильных кислотах он протонируется по атому углерода, а не по атому азота.*



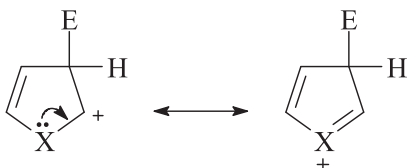
В молекуле пиридина неподеленная электронная пара не является частью ароматической π -системы и доступна для присоединения протона.

- 12.11.** Электрофильная атака в положение С-2 (или в положение С-5) преобладает, так как в этом случае положительный заряд в карбокатионном интермедиате может быть делокализован по трем атомам, тогда как атака по С-3 дает возможность делокализации только по двум положениям.

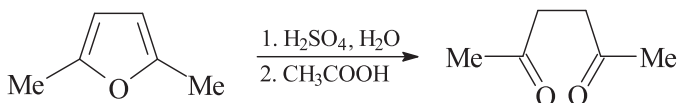
Атака электрофила по положению С-2:

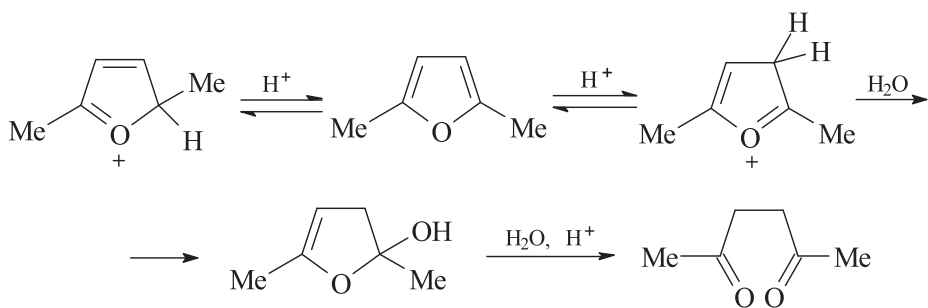


Атака электрофила по положению С-3:

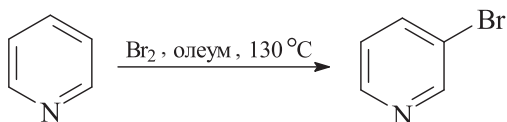
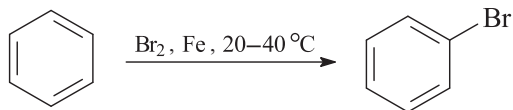
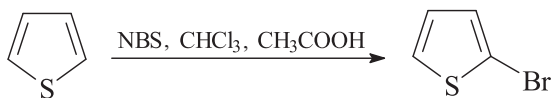
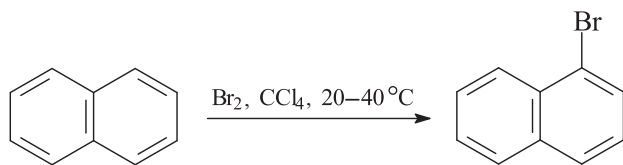


- 12.12.**

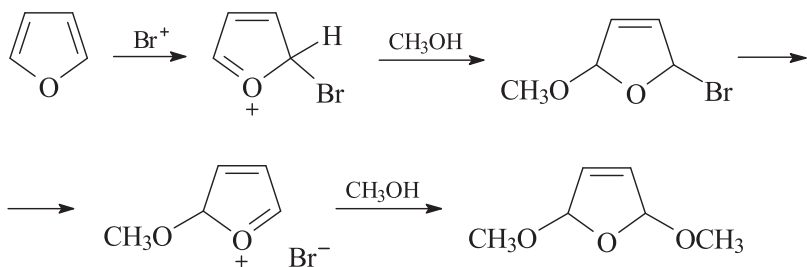




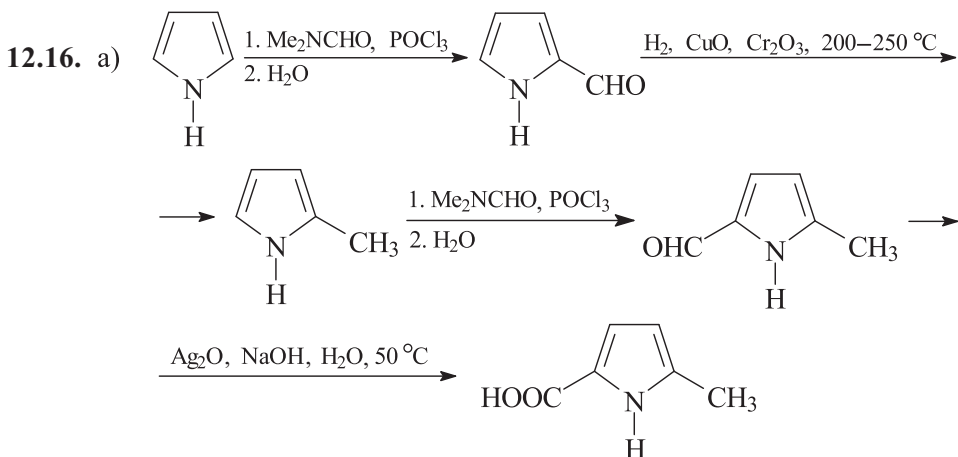
12.13. Нафталин > тиофен > бензол > пиридин.



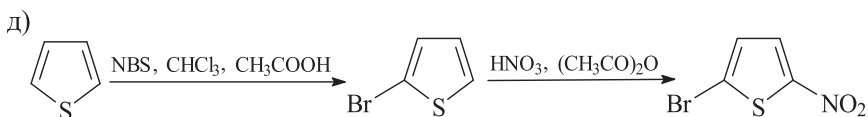
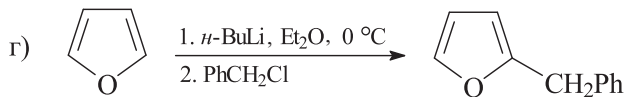
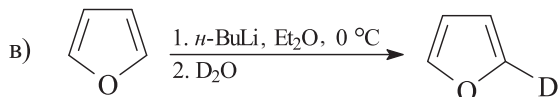
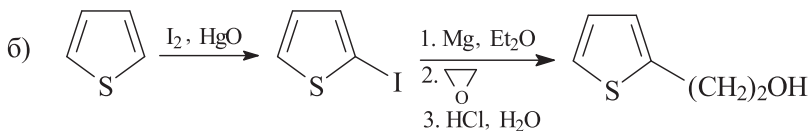
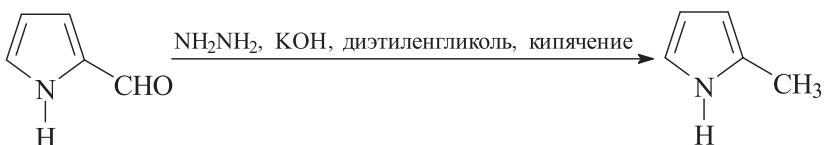
12.14. В данной реакции фуран выступает в роли 1,3-диена. На первой стадии происходит сопряженное присоединение брома в метаноле, а на второй – замещение подвижного атома брома промежуточного α -бромэфира на метоксигруппу.

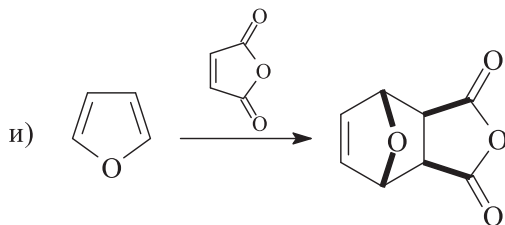
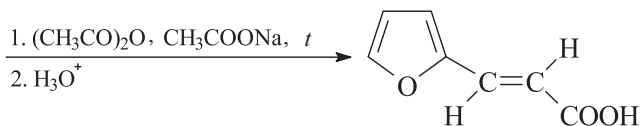
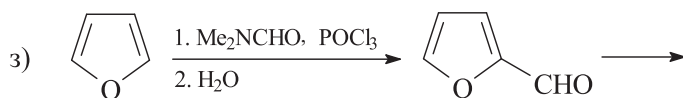
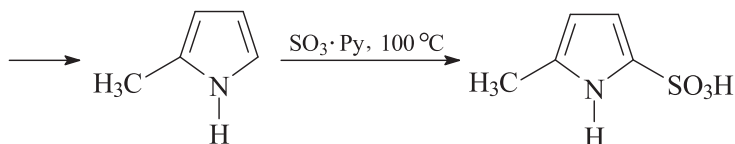
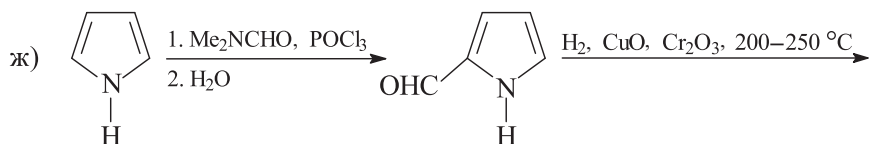
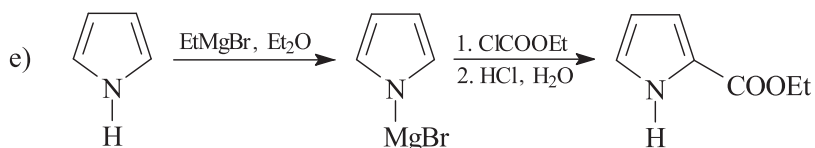


12.15. В реакциях электрофильного замещения тиофен гораздо более активен, чем бензол. При обработке серной кислотой при комнатной температуре тиофен сульфруется, образуя тиофен-2-сульфокислоту, которая хорошо растворима в воде и в серной кислоте. Бензольный слой отделяют, несколько раз промывают водой и перегоняют.



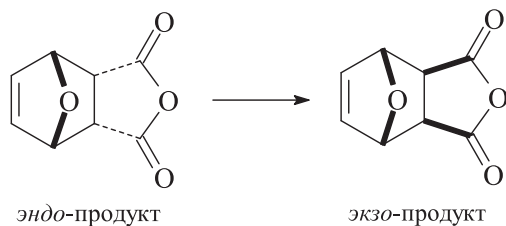
В лаборатории восстановление альдегидной группы осуществляют по реакции Кижнера–Вольфа.

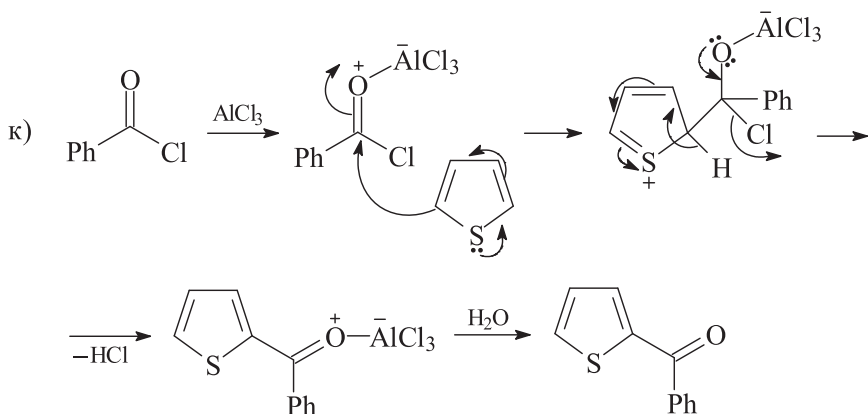




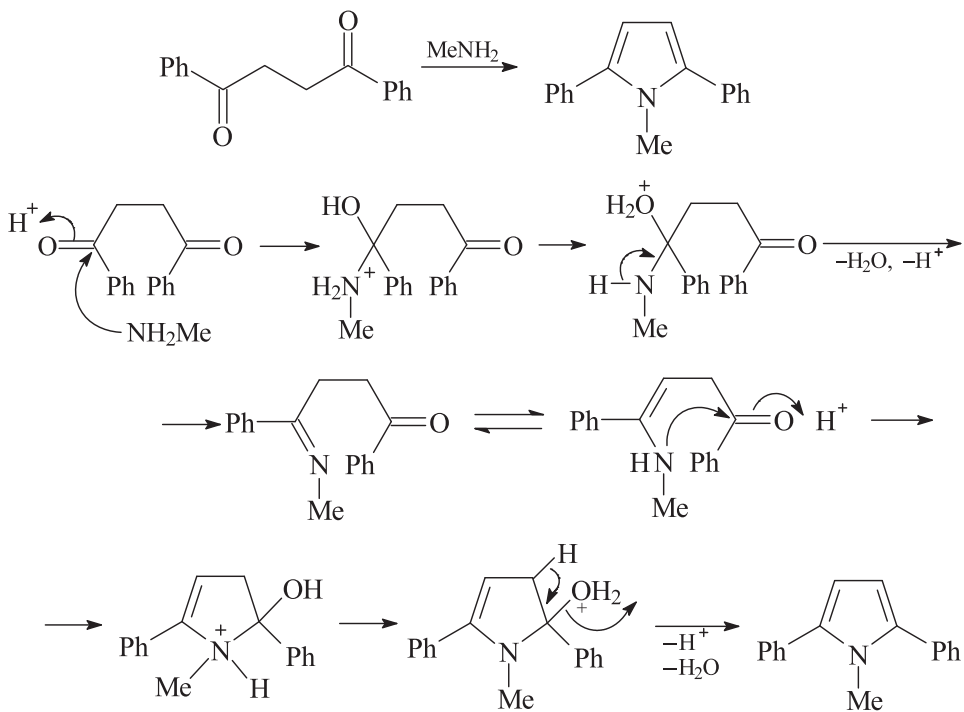
экзо-продукт

Реакция проходит при комнатной или пониженной температуре. Исследование реакции с помощью спектроскопии ЯМР ^1H показало, что первоначальным продуктом этой реакции является *эндо*-продукт (кинетический продукт), который в результате ретрораспада и последующего циклоприсоединения превращается в *экзо*-продукт (термодинамический продукт).

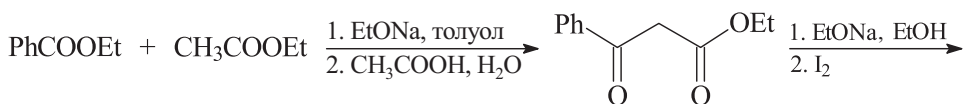


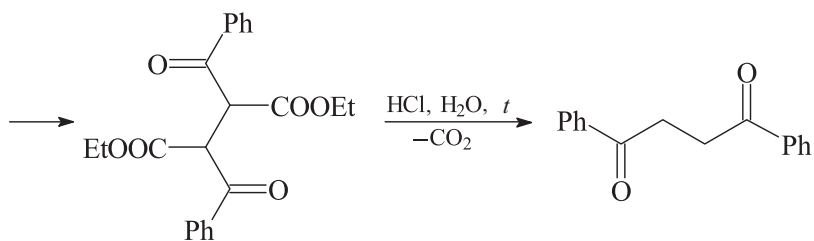


12.17. Синтез Паалы–Кнорра. Реакцию проводят при комнатной температуре, в качестве растворителей можно использовать H_2O , ROH , RCOOH , C_6H_6 .

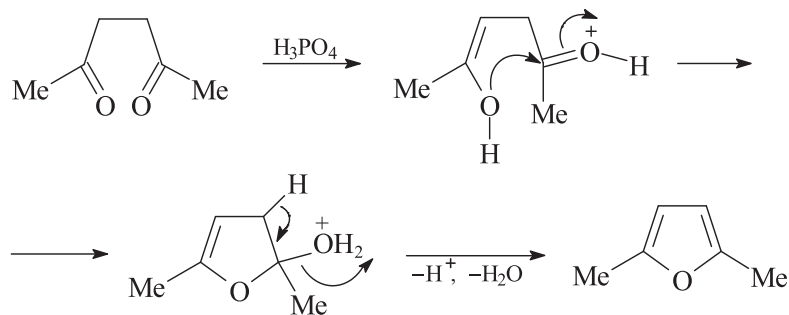


Синтез исходного дикетона:

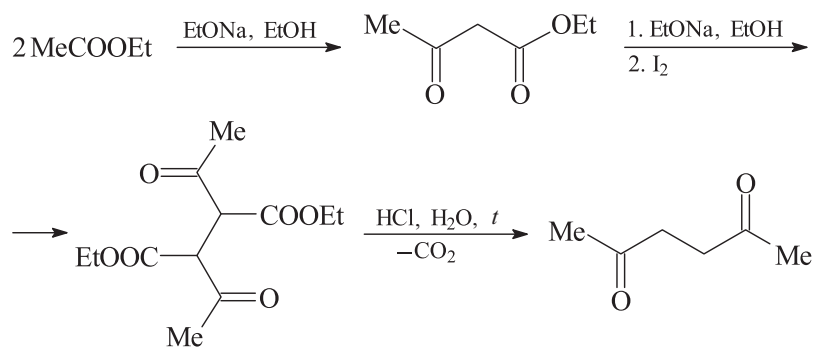




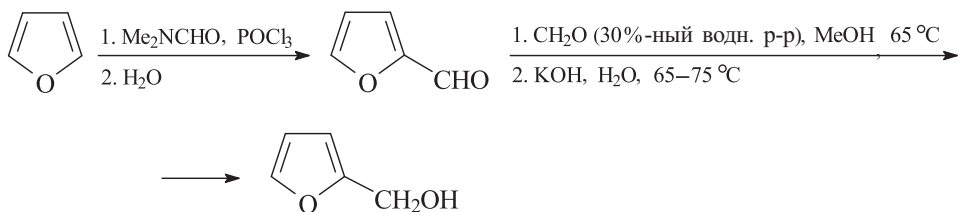
12.18.



Синтез исходного diketона:

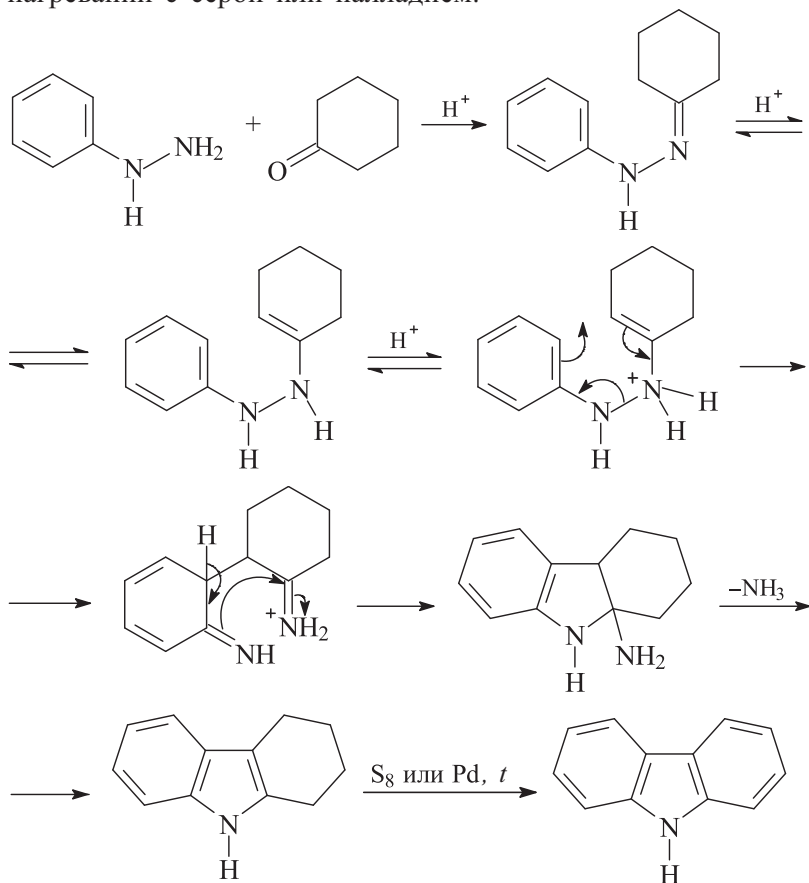


12.19. Нужно использовать на первой стадии реакцию Вильсмйера, а на второй – перекрестную реакцию Канниццаро.

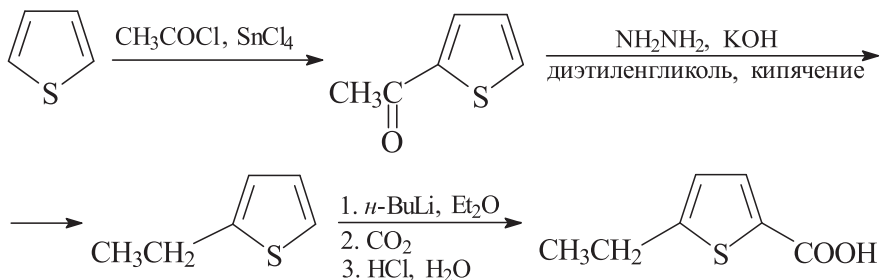


В промышленности фурфурол гидрируют над катализатором ($\text{CuO/Cr}_2\text{O}_3$) при $150\text{--}170^\circ\text{C}$; при более высокой температуре идет восстановление до 2-метилфурана – сивлана.

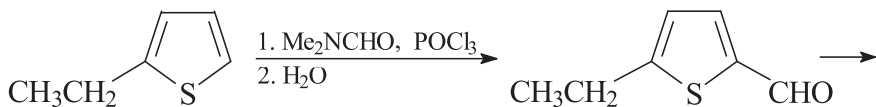
12.20. Аналогично синтезу индола по Фишеру получают тетрагидрокарбазол (BF_3 , CH_3COOH , 65°C), который далее легко ароматизируется при нагревании с серой или палладием.

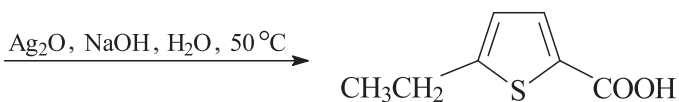


12.21.

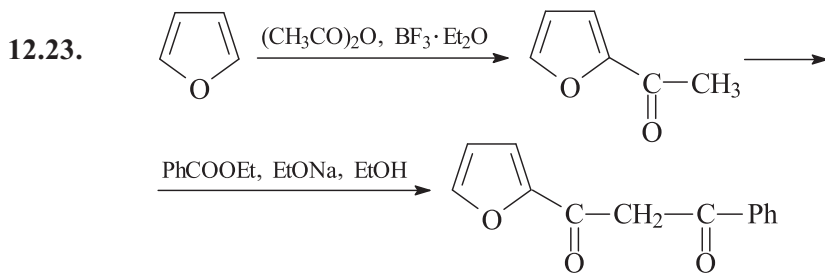
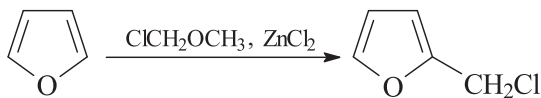
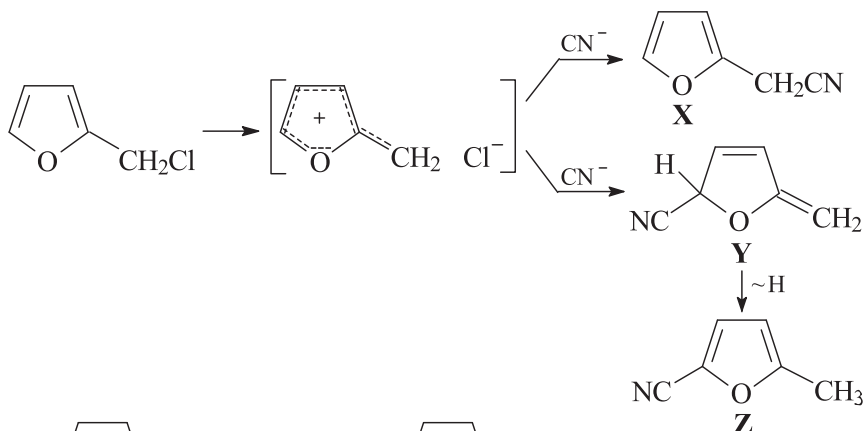


Карбоксильную группу можно ввести другим способом.



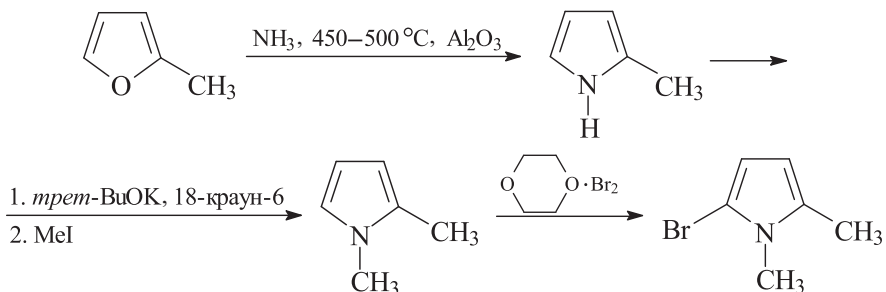


12.22. Реакция протекает через образование ионной пары. Цианид-ион может ее атаковать, что приводит к «нормальному» продукту **X** или после ароматизации интермедиата **Y** – к «аномальному» продукту **Z**.

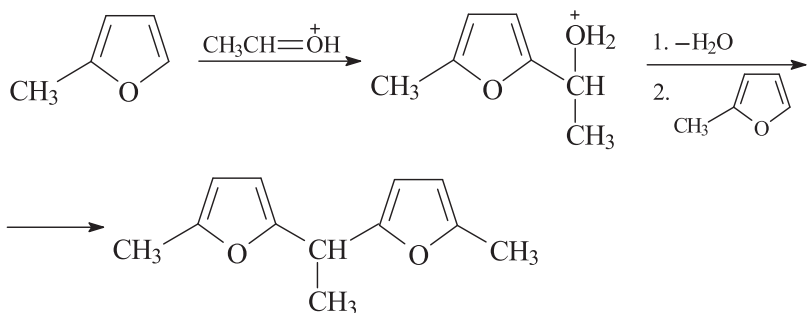


12.24. Использовать реакции Вильсмайера и Кижнера–Вольфа.

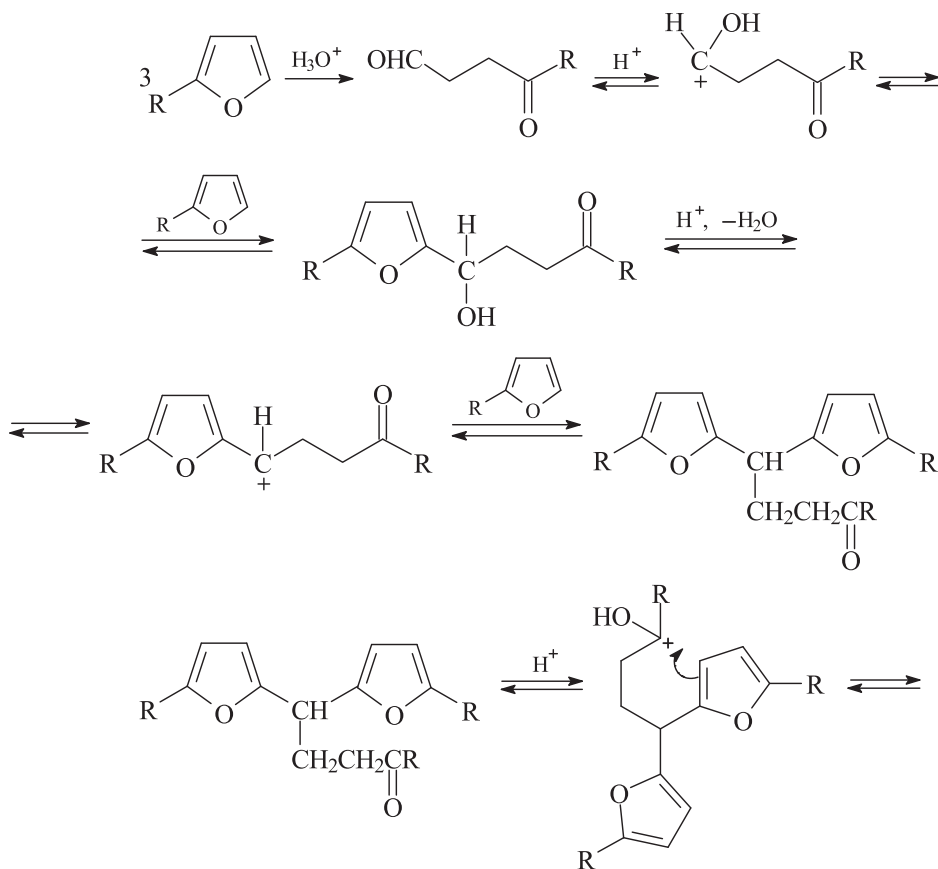
12.25. Для синтеза 2-метилфурана используют реакции Вильсмайера и Кижнера–Вольфа. 2-Метилпиррол получают реакцией Юрьева.

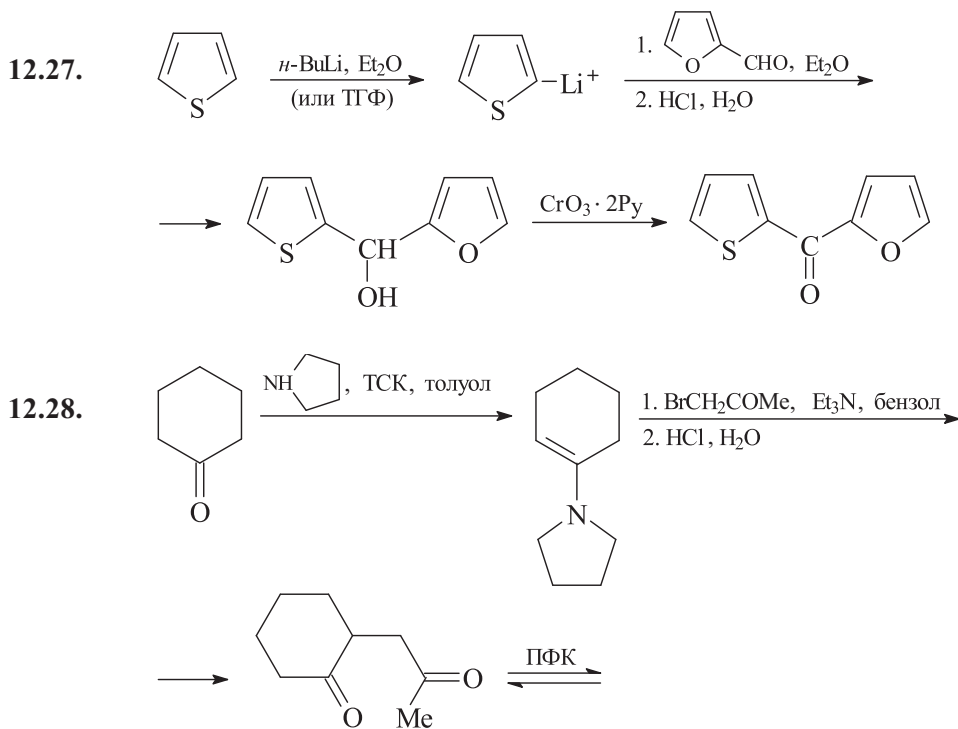
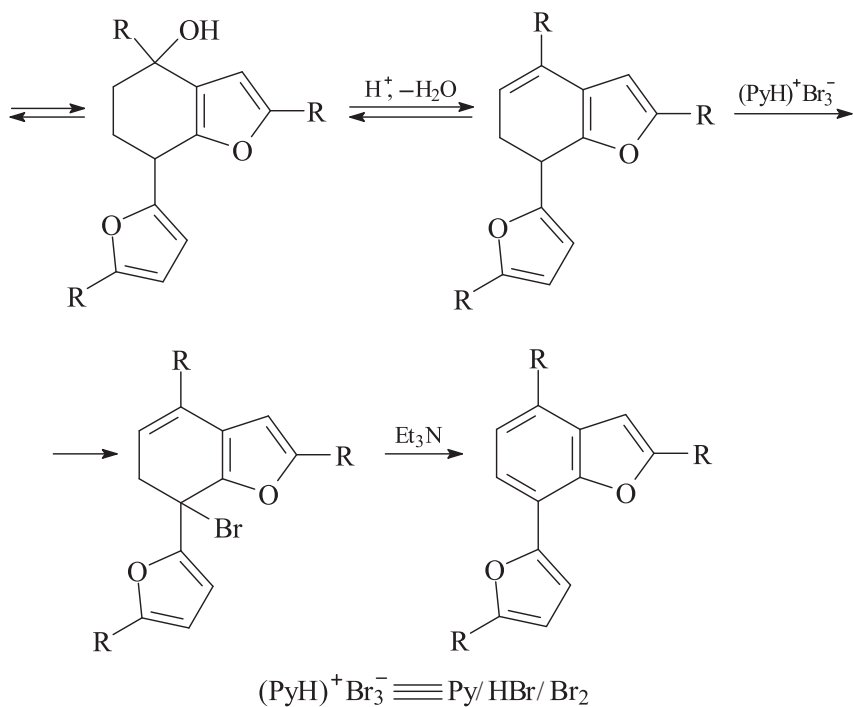


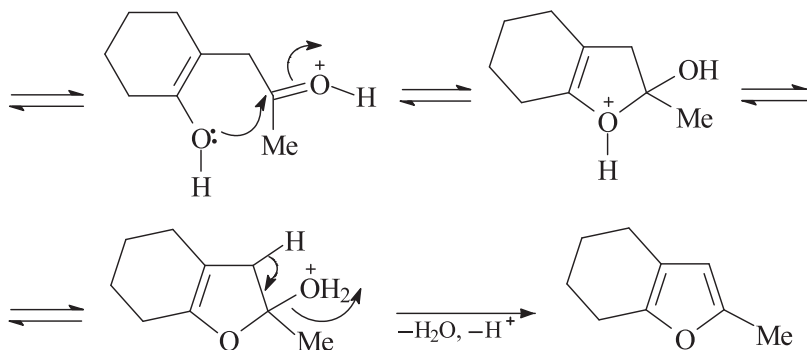
12.26. В случаях а) и б) фуран реагирует с альдегидами в кислых условиях, давая замещенные фурилметаны.



в) В указанных условиях фурановый цикл раскрывается. Полученный кетоальдегид реагирует с двумя молекулами фурана аналогично случаям а) и б), образуя дифурилпроизводное, циклизирующееся в конечное бензофурановое производное.

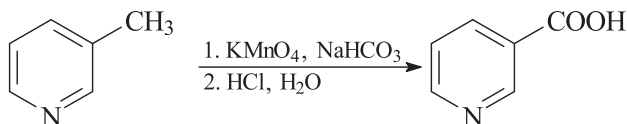




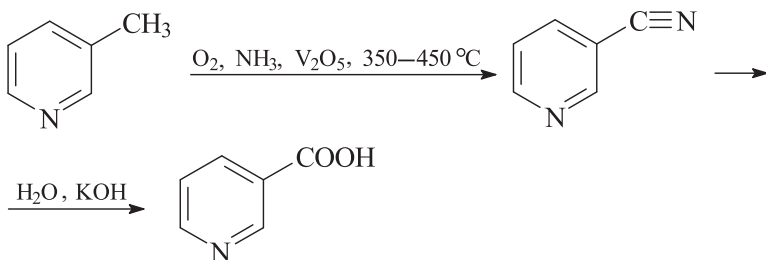


12.29. В промышленности для синтеза никотиновой кислоты применяют:

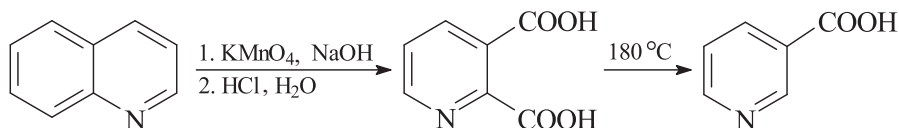
- а) окисление 3-метилпиридина (β -пиколина); в качестве окислителей используют KMnO_4 , HNO_3 или H_2SO_4 в присутствии Se или H_2O_2 :



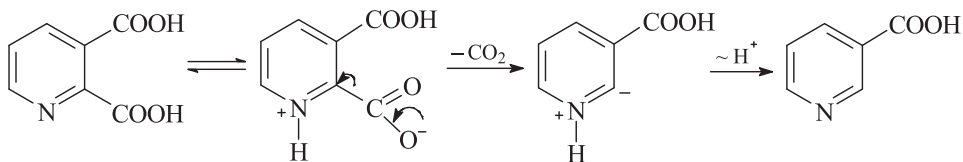
- б) окислительный аммонолиз β -пиколина с последующим гидролизом нитрила:



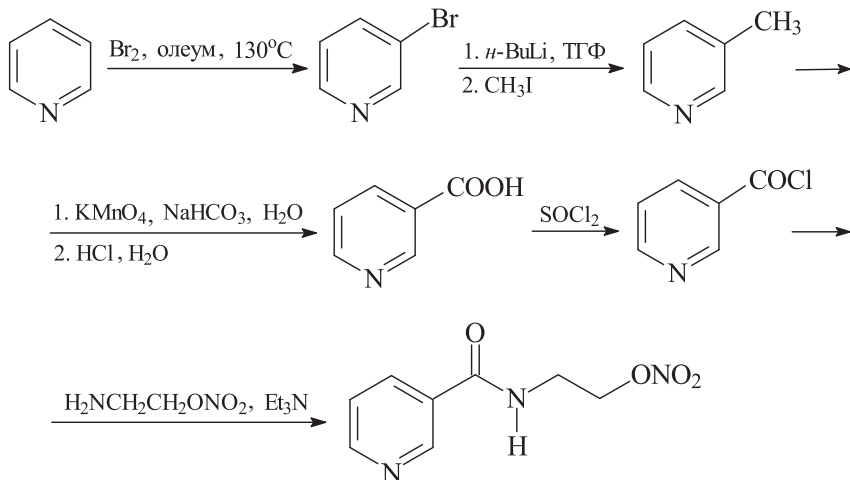
- в) окисление хинолина щелочным раствором KMnO_4 с дальнейшим частичным декарбоксилированием пиридиндикарбоновой-2,3 (хинолиновой) кислоты:



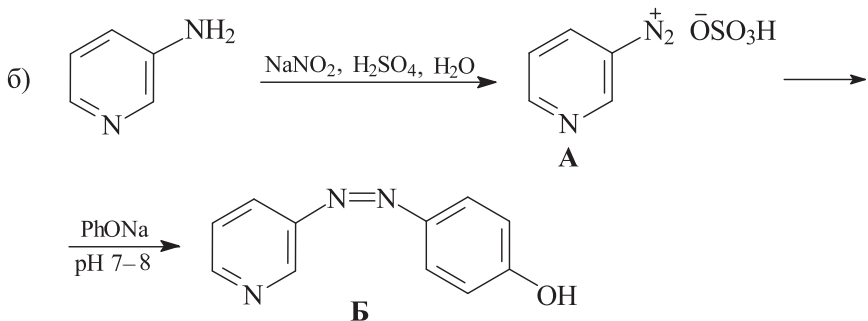
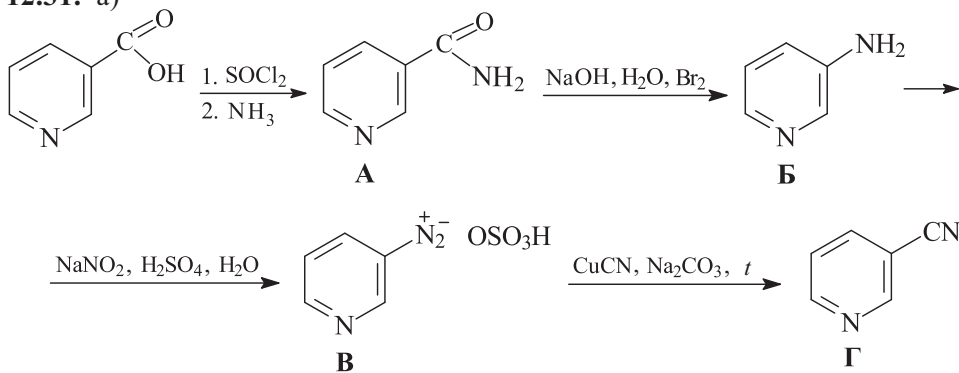
Карбоксигруппа у атома С-2 хинолиновой кислоты элиминируется легче (при 180 °С), чем у атома С-3 никотиновой кислоты (при 260 °С).

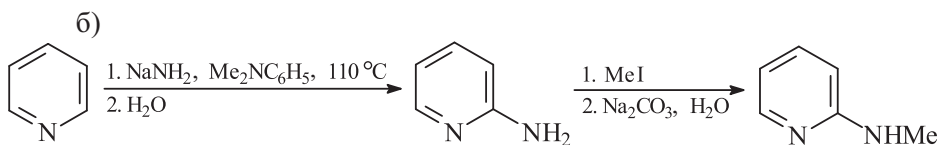
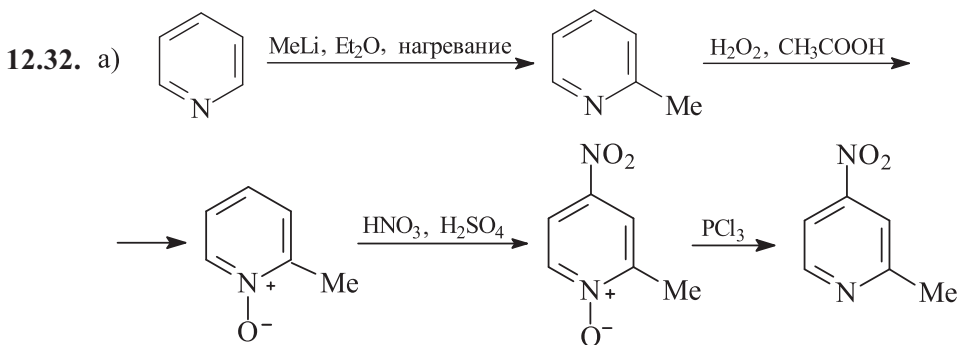
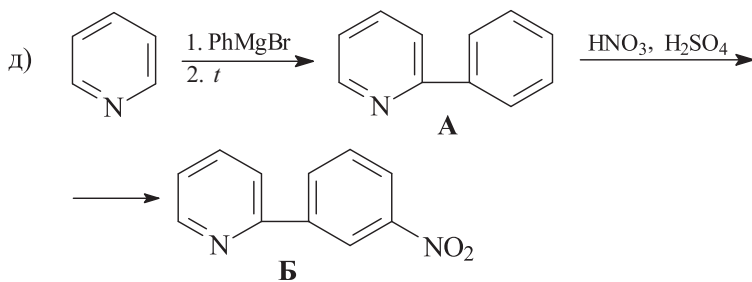
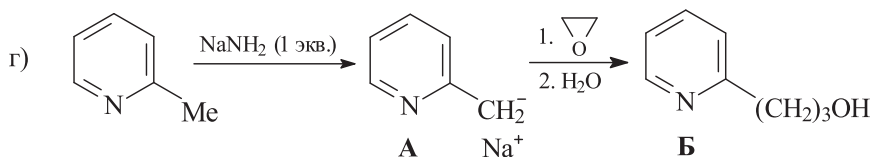
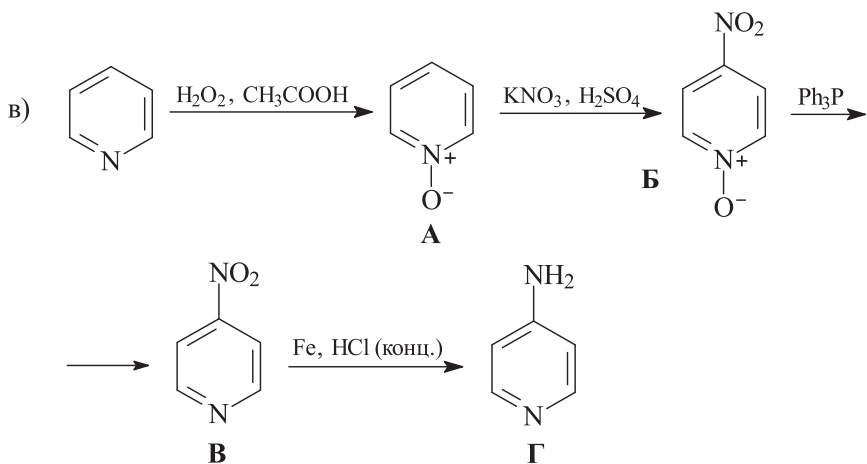


12.30.

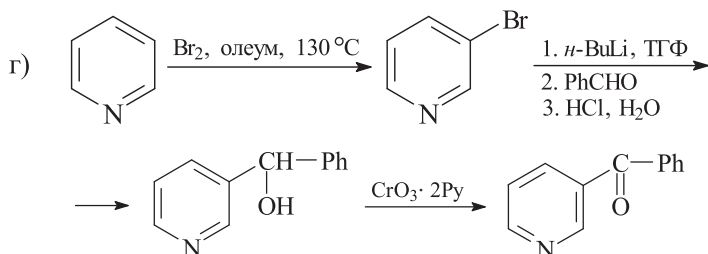
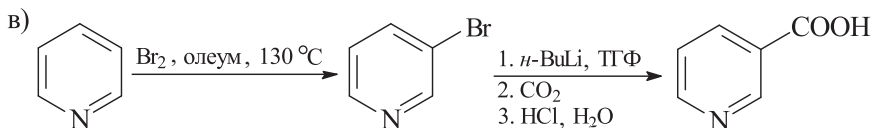
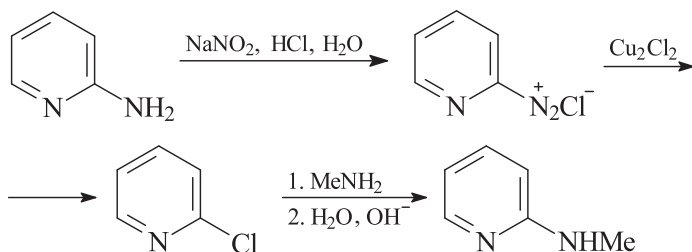


12.31. a)

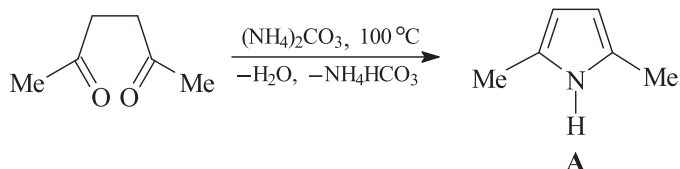




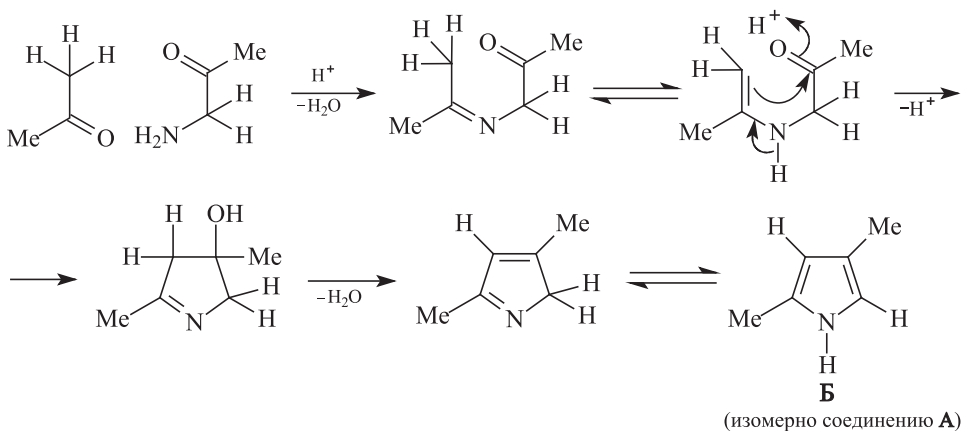
ИЛИ



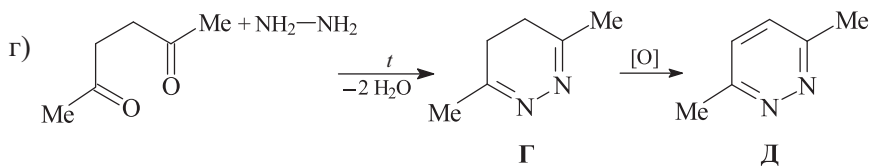
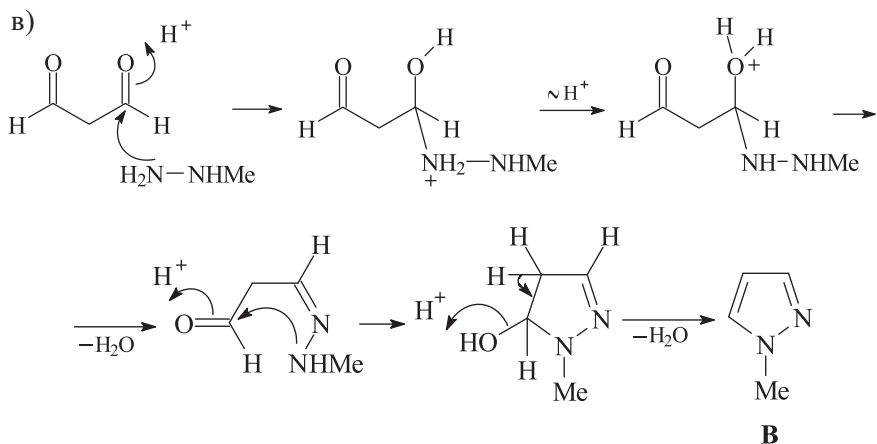
12.33. а)



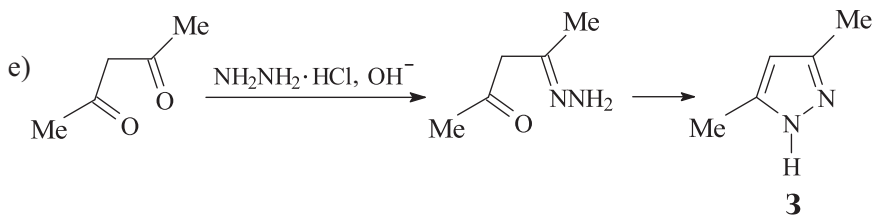
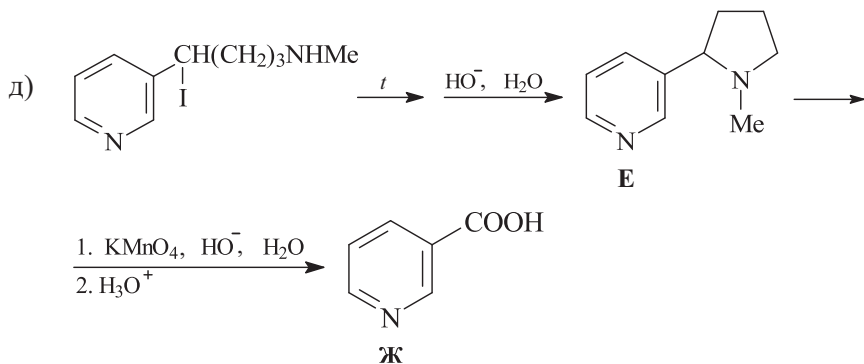
б) Синтез пирролов по Кнорру. Реакцию проводят нагреванием реагентов в укусовой кислоте.



Реакция представляет собой пример синтеза пирролов по Кнорру. Здесь возможны побочные продукты вследствие самоконденсации α -аминокетонов.

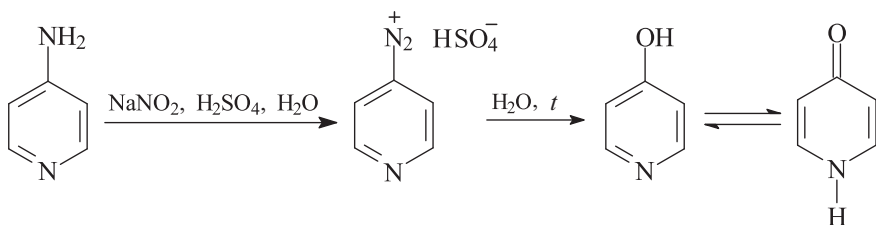


Образующийся дигидропиридазин **Г** легко окисляется в ароматическое соединение **Д**.



12.38. См. решение задач 12.31, а и 12.32, г.

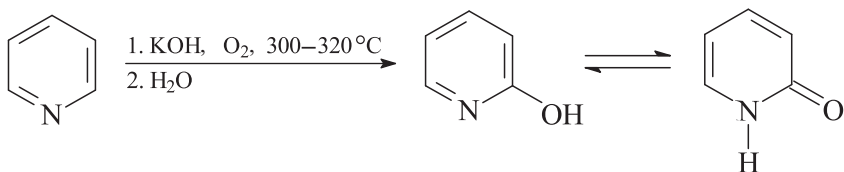
12.39. Соединение А ($C_5H_4N_2O_2$) – 4-нитропиридин; его синтез и синтез 4-аминопиридина см. в решении задачи 12.31, в.



В водном растворе 4-гидроксипиридин находится в основном в кетоформе, называемой 4-пиридоном; его соли имеют гидроксипиридиновую структуру.

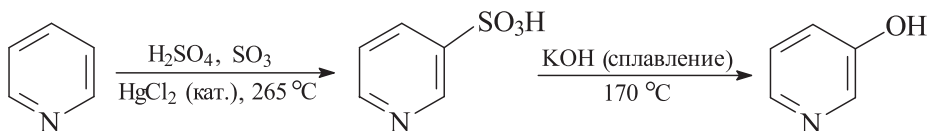
12.40. *Способ 1.* Аналогично синтезу 4-пиридона (см. задачу 12.39) исходя из 2-аминопиридина (см. задачу 12.32, б).

Способ 2. Гидроксилирование пиридина пропусканием паров пиридина над KOH при 300–320 °С.

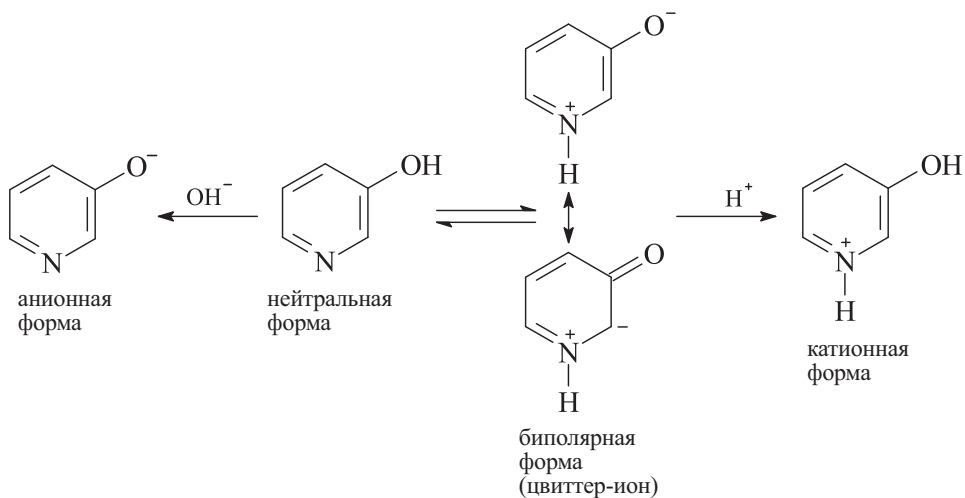


12.41. *Способ 1.* Аналогично синтезу 4-гидроксипиридина (см. задачу 12.39) исходя из 3-аминопиридина (см. задачу 12.31, а).

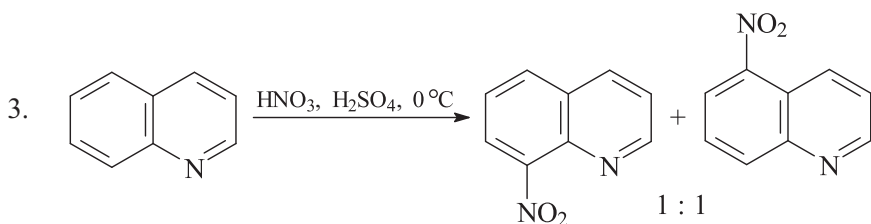
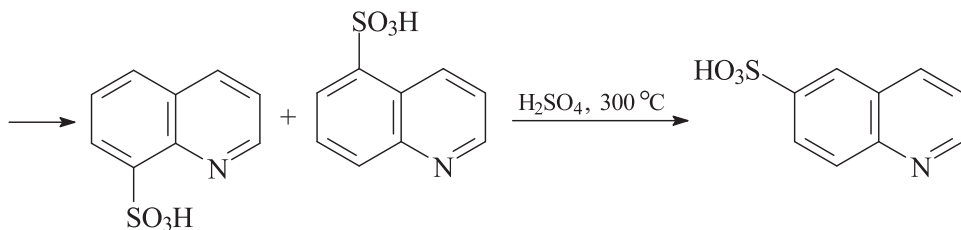
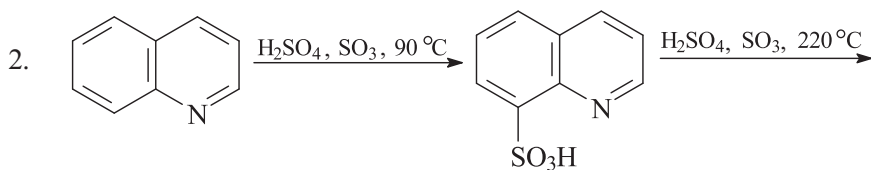
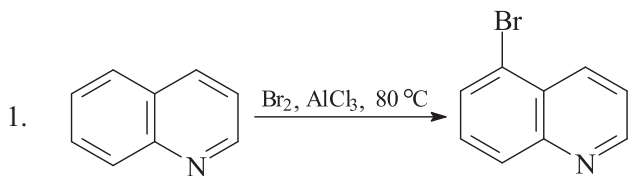
Способ 2. Сплавлением пиридин-3-сульфо кислоты с KOH.



3-Гидроксипиридин не способен образовывать пиридоновую форму, однако в водном растворе для 3-гидроксипиридина характерно наличие нейтральной и биполярной форм (цвиттер-ион) в соотношении 1 : 1. В зависимости от pH среды он может также существовать в анионной и катионной формах.

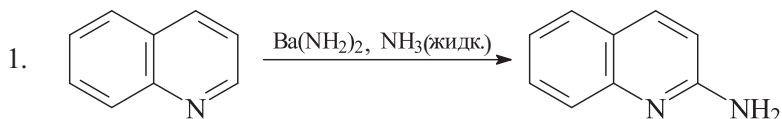


12.42. Реакции электрофильного замещения

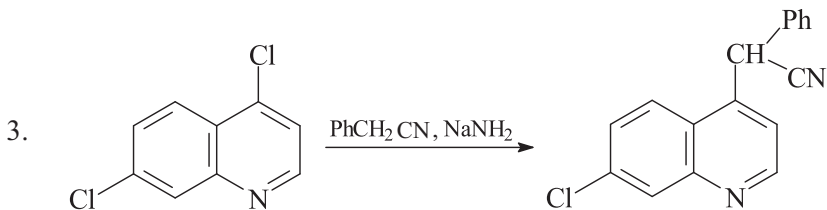
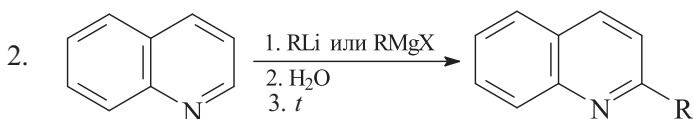


Реакции сульфирования и нитрования проходят с катионами хинолиния и приводят к продуктам замещения атомов водорода в бензольном кольце молекулы хинолина.

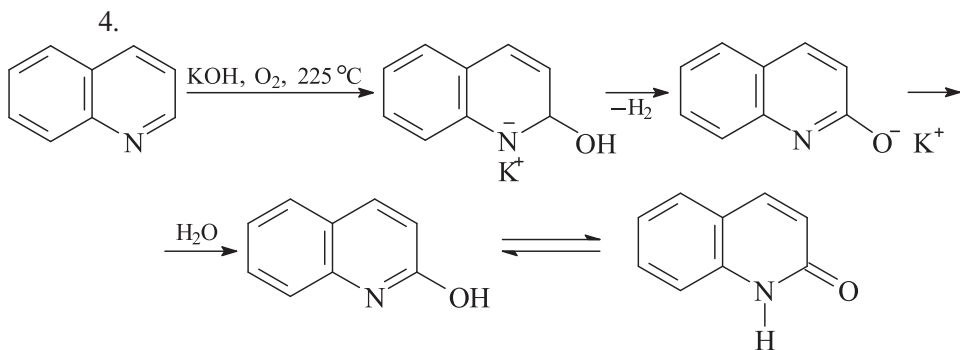
Реакции нуклеофильного замещения



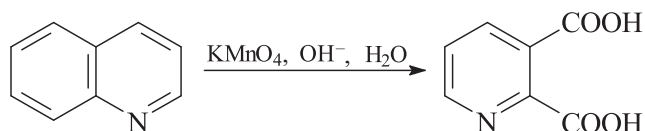
Аминирование хинолина при нагревании с измельченным амидом натрия в диметиланилине при 110°C (реакция Чичибабина), как это описано для пиридина (см. решение задачи 12.32, б), приводит к 2-аминохинолину с низким выходом.



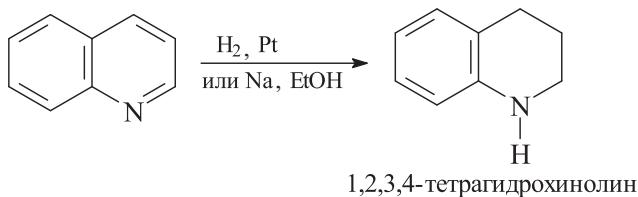
Селективное замещение атома хлора в положении С-4 пиридинового кольца протекает по механизму присоединения–отщепления.



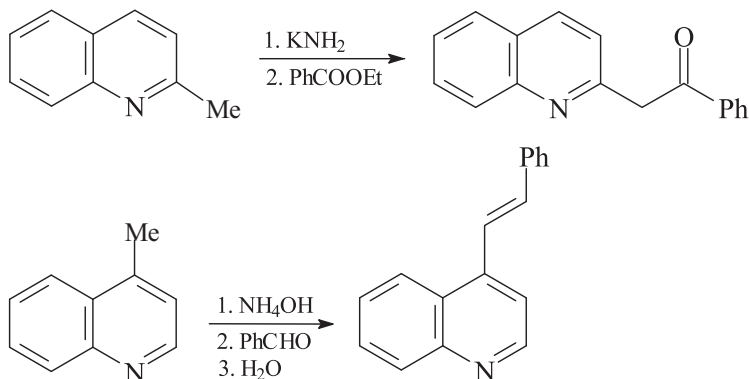
Реакция окисления бензольного кольца хинолина



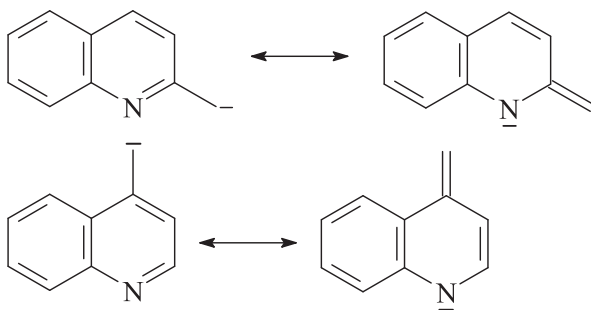
Реакция восстановления пиридинового кольца хинолина



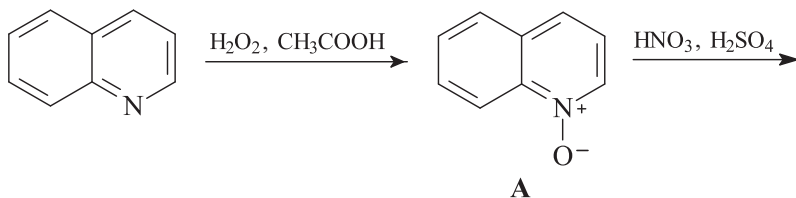
Свойства производных хинолина с алкильными заместителями в положениях С-2 и С-4

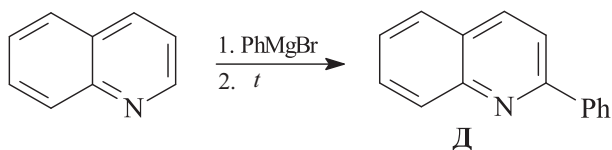
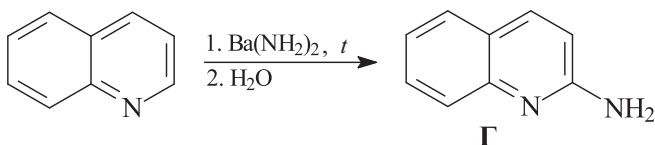
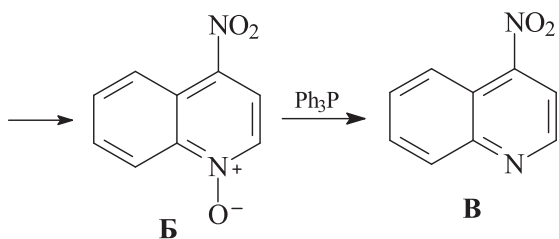


Алкильные группы в положениях С-2 и С-4 хинолина могут быть депротонированы под действием сильных оснований. Это связано с тем, что отрицательный заряд на карбанионе может быть делокализован (как и в случае пиридина) с участием электроотрицательного атома азота.

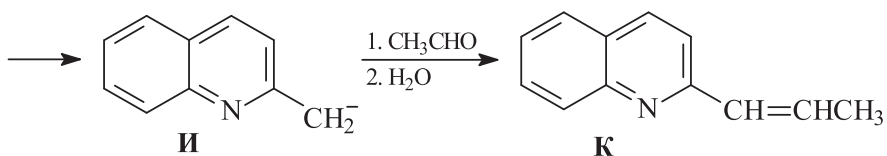
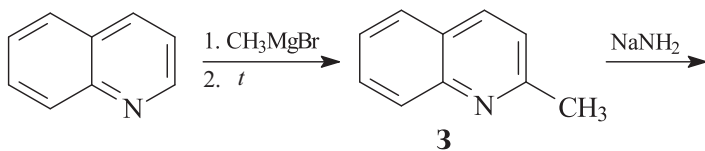


12.43.



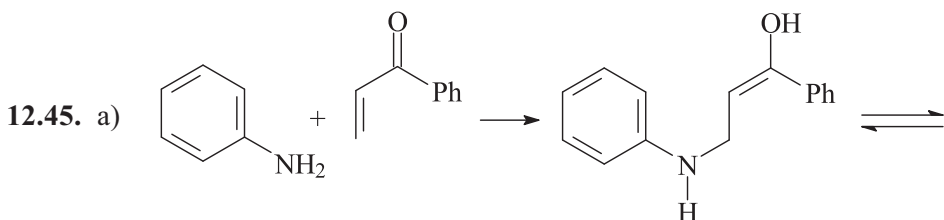


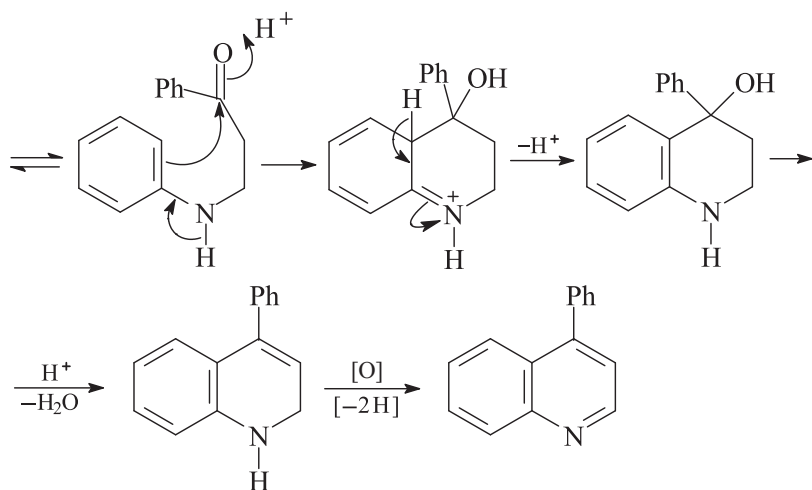
Нитрование хинолина см. решение задачи 12.42; **Е** – 5-нитрохинолин, **Ж** – 8-нитрохинолин.



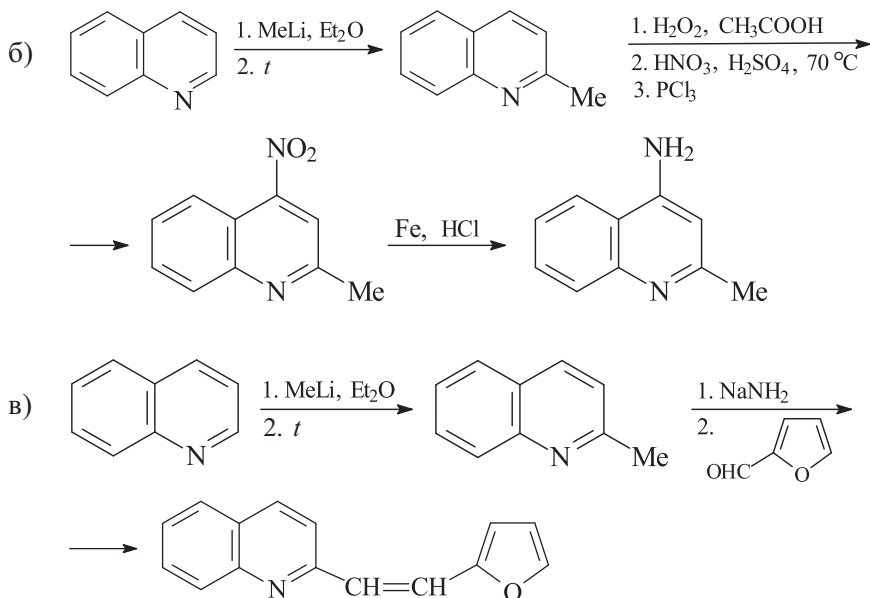
12.44. Синтез изохинолинов по Бишлеру–Напиральскому. Синтез заключается в ацилировании β-фенилэтиламина, замыкании цикла в полученных амидах под действием POCl₃ и последующем дегидрировании 3,4-дигидропроизводных.

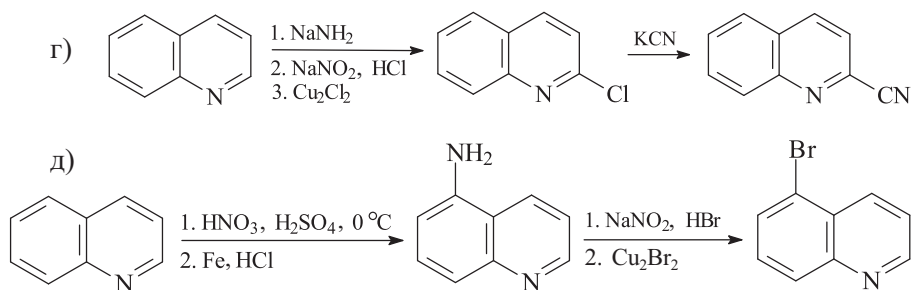
1. Ацилирование амина хлорангидридом (3,4-диметоксифенил)-уксусной кислоты; 2. POCl₃; 3. Pd / C, t.



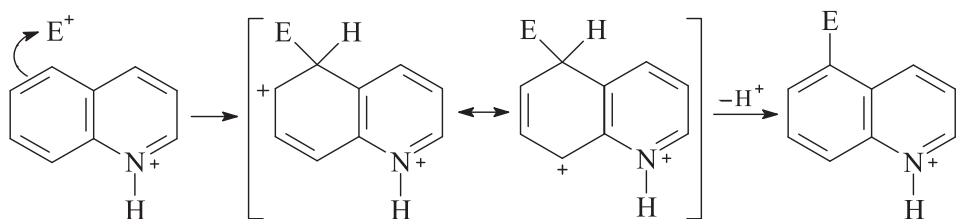


Синтез Дёбнера–Миллера: реакция протекает как присоединение по Михаэлю анилина к непредельному кетону с образованием насыщенного альдегида, который циклизуется в реакции электрофильного ароматического замещения, давая соответствующий спирт. Катализируемая кислотой дегидратация и последующая реакция окисления дигидрохинолина приводит к целевому хинолину. В качестве конденсирующих агентов используют соляную кислоту или хлорид цинка. Окислители – нитробензол, иод, соли трехвалентного железа, пентаоксид мышьяка.

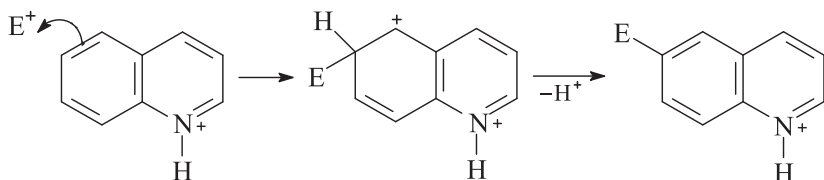




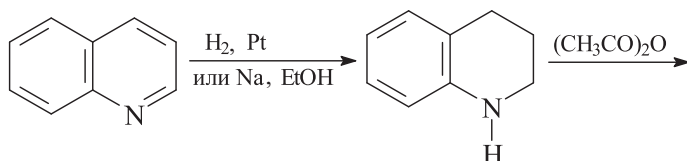
Хинолин претерпевает реакции электрофильного замещения более легко, чем пиридин, при этом замещение идет по бензольному кольцу. Атом азота хинолина протонируется в кислых условиях нитрования, при этом гетероциклическое кольцо становится устойчивым к электрофильной атаке. Наиболее чувствительны к электрофильной атаке атомы С-5 и С-8. Атака электрофила по атому С-5 (а также по С-8) протонированного хинолина дает катион, стабилизированный резонансом без нарушения ароматичности соседнего пиридинового цикла.

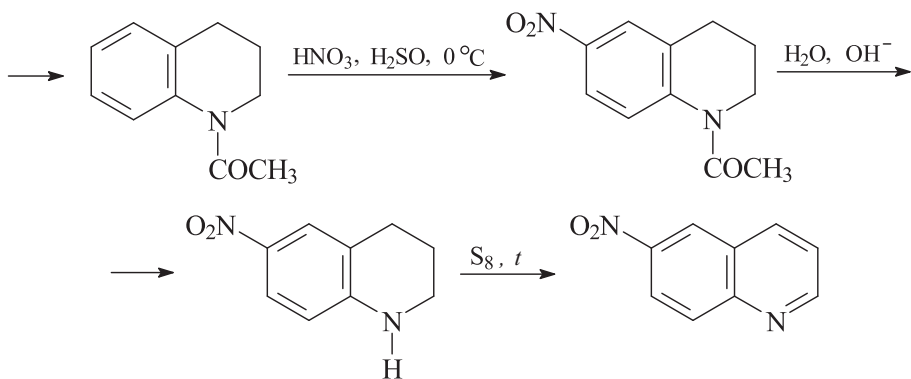


Атака электрофила по С-6 дает катион, для которого нет подобной стабилизации.

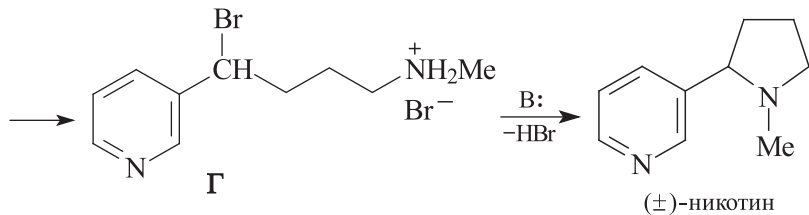
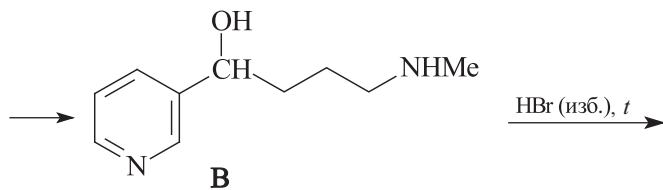
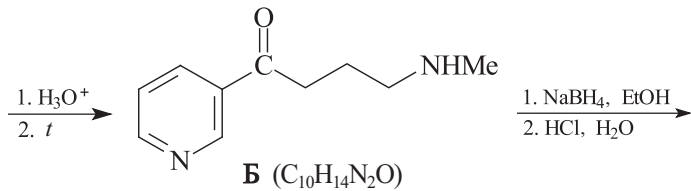
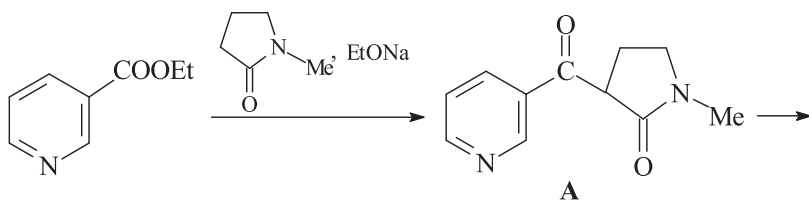


6-Нитрохинолин может быть получен в соответствии с приведенной ниже схемой.

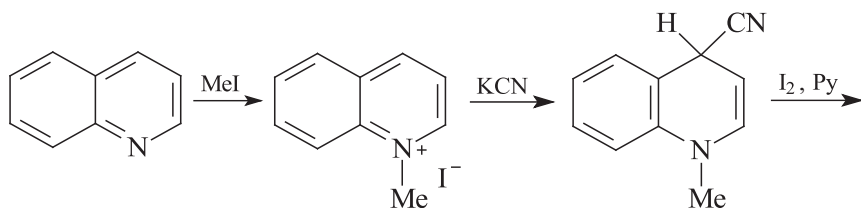


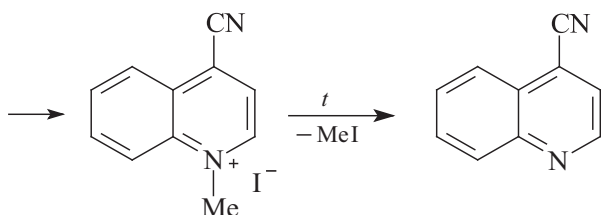


12.46.

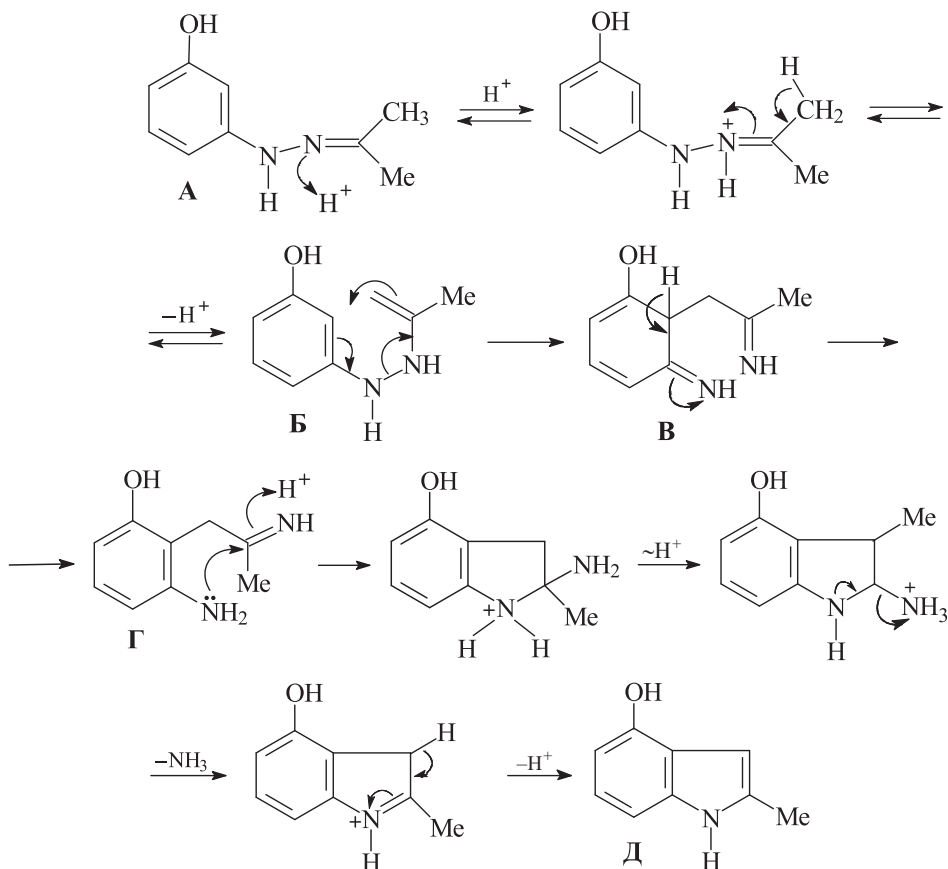


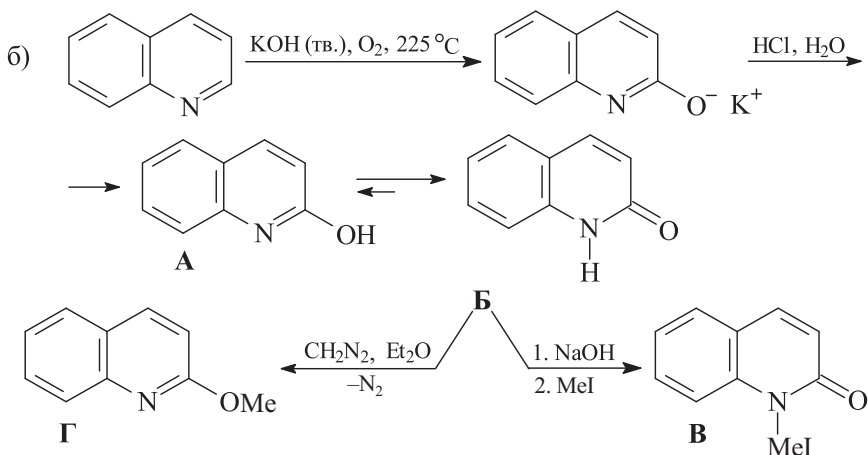
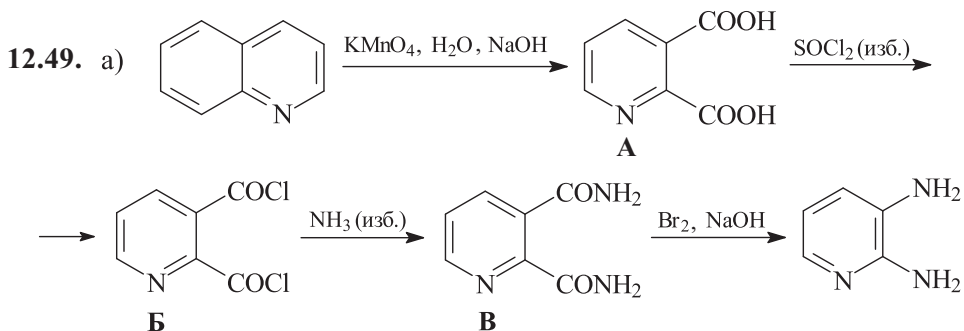
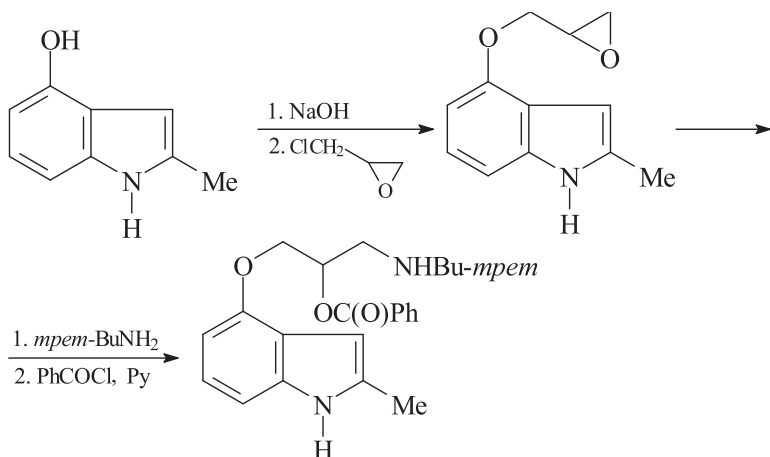
12.47.





12.48. Сначала осуществляется синтез 4-гидрокси-2-метилиндола по Фишеру. Синтез Фишера включает конденсацию арилгидразинов с кетонами и последующую циклизацию полученного гидразона в кислой среде (CH_3COOH или ZnCl_2) с образованием соответствующего индола. Первой стадией является равновесие между гидразоном **A** и гидразином **B**. Следующая стадия, которая необратима, – синхронная электроциклическая реакция, генерирующая прочную углерод–углеродную связь. Полученный имин **B** немедленно снова ароматизуется таутомеризацией в анилин **Г**. Наконец, после циклизации кислоты элиминирование аммиака дает индол **Д** (напоминает последнюю стадию синтеза пиррола по Кнорру).



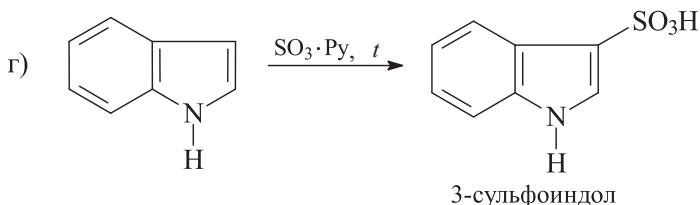


12.50. См. решение задачи 12.45, а. Для синтеза 2-метилхинолина используют реакцию анилина с кротоновым альдегидом, а для синтеза 4-метилхинолина – реакцию анилина с метилвинилкетонem (синтез Дёбнера–Миллера).

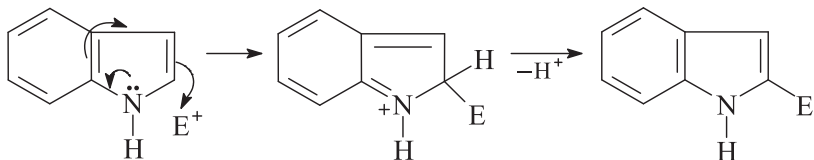
12.51. См. решение задачи 12.45, а. Реакция β-аминонафталина с кротоновым альдегидом (синтез Дёбнера–Миллера).

12.52. См. решение задачи 12.45, а. Реакция *орто*-аминофенола с кротоновым альдегидом (синтез Дёбнера–Миллера). Синтез *орто*-аминофенола из фенола аналогичен синтезу *n*-аминофенола, приведенному в задачах 10.04, 10.35 и 10.40.

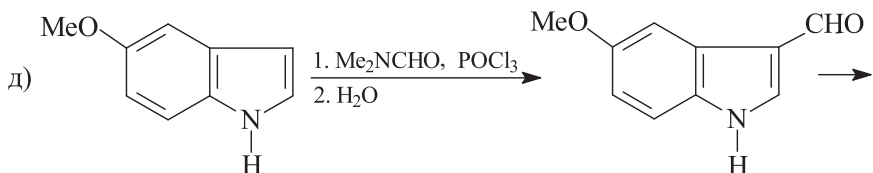
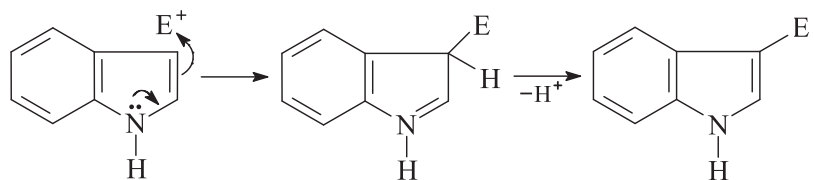
- 12.53. а) Синтез индола по Фишеру (см. решение задачи 12.48); исходные соединения: фенилгидразин и циклогексанон.
 б) Синтез индола по Фишеру (см. решение задачи 12.48); исходные соединения: 4-хлорфенилгидразин и фенилэтилкетон.
 в) Синтез индола по Фишеру (см. решение задачи 12.48); исходные соединения: 2-метоксифенилгидразин и ацетон.

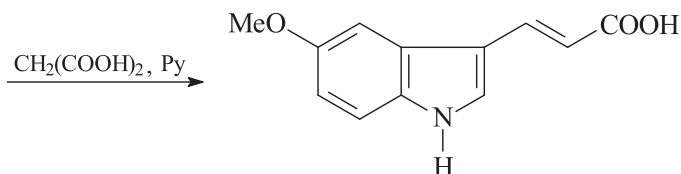


Будучи нуклеофильным гетероциклом, индол легко вступает в реакции электрофильного замещения. Однако в отличие от пиррола, образующего продукты электрофильного замещения преимущественно по положениям С-2/С-5, индол дает продукты замещения по положению С-3. Одним из объяснений является то, что атака по С-2 приводит к нарушению ароматичности бензольного кольца.



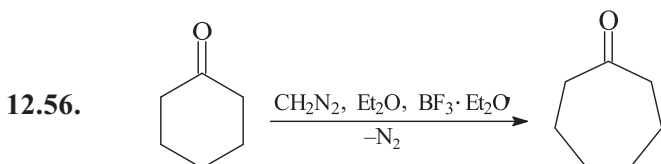
Образующийся же при атаке по С-3 катион стабилизируется без участия бензольного кольца и более стабилен, чем катион, который генерируется при атаке по С-2.





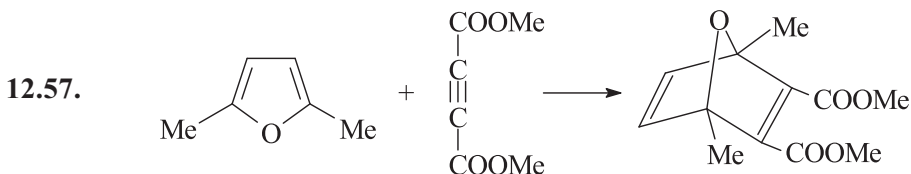
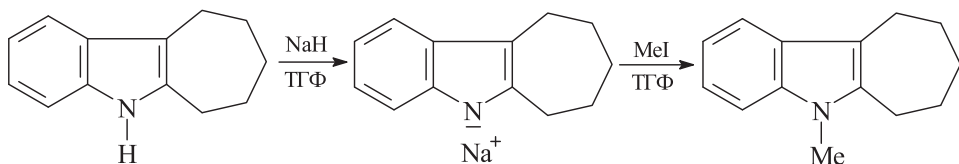
12.54. *para*-Нитротолуол → *para*-толуидин → 4-метилфенилдиазонийхлорид → 4-метилфенилгидразин. Далее – синтез индола по Фишеру (см. решение задачи 12.48); исходные соединения – 4-метилфенилгидразин и фенилэтилкетон.

12.55. Бензол → нитробензол → анилин → фенилдиазонийхлорид → фенилгидразин. Далее – синтез индола по Фишеру (см. решение задачи 12.48); исходные соединения – фенилгидразин и диэтилкетон.



Далее – синтез индола по Фишеру (см. решение задачи 12.48); исходные соединения – фенилгидразин и циклогептанон.

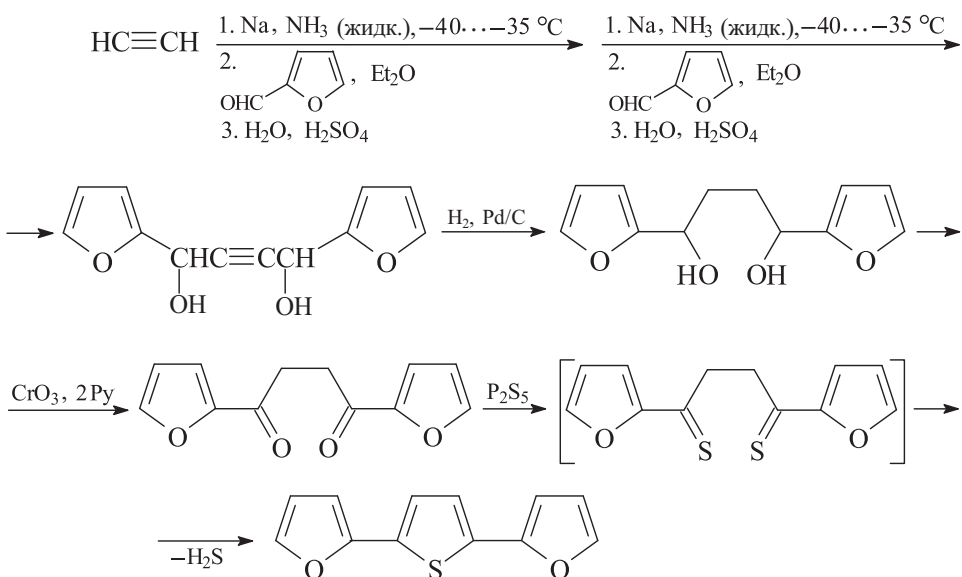
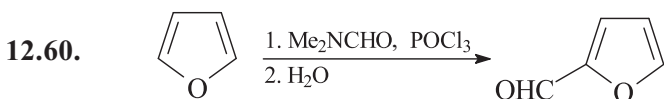
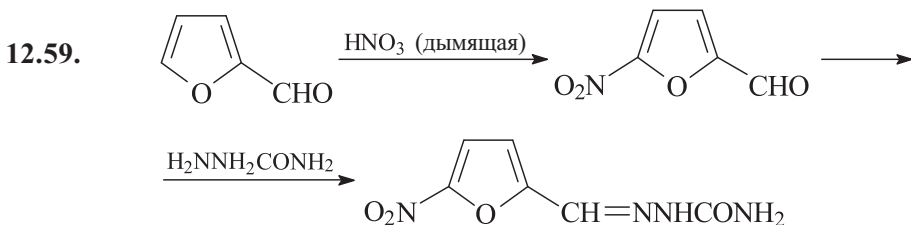
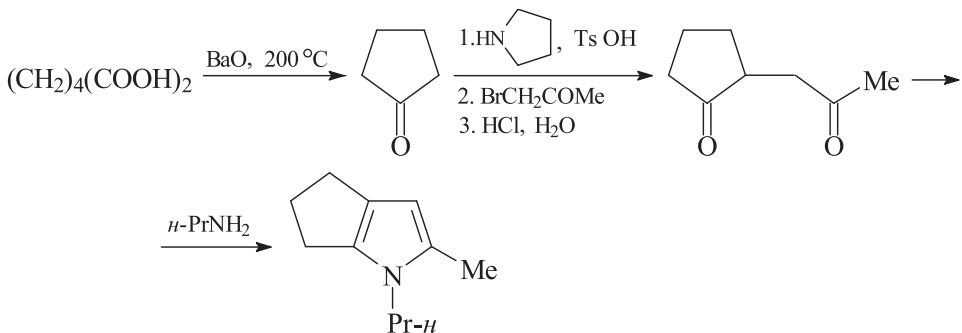
Индол – слабая кислота (pK_a 17) и может быть превращен в *N*-натриевое производное под действием NaNH_2 в жидком аммиаке или NaN в органическом растворителе.



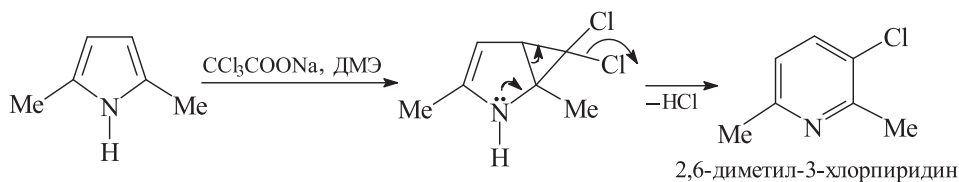
Целевое соединение получают по реакции Дильса–Альдера с участием 2,5-диметилфурана и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты. Синтез 2,5-диметилфурана см. решение задачи 12.18. Гександион-2,5 получают конденсацией ацетилена с двумя молями ацетальдегида, восстановлением (H_2 , Pt) связи $\text{C}\equiv\text{C}$ до связи $\text{C}-\text{C}$ в полученном этинилкарбиноле и последующим окислением гидроксильных групп до карбонильных. Диметилвый эфир ацетилендикарбоновой кислоты получают конденсацией ацетилена

с формальдегидом, окислением гидроксильных групп в этилкарбиноле до карбоксильных и этерификацией последних.

12.58. Синтез пиррола по Паалу–Кнорру: взаимодействие α -ацетилциклопентанона с n -PrNH₂ (см. решение задачи 12.17).

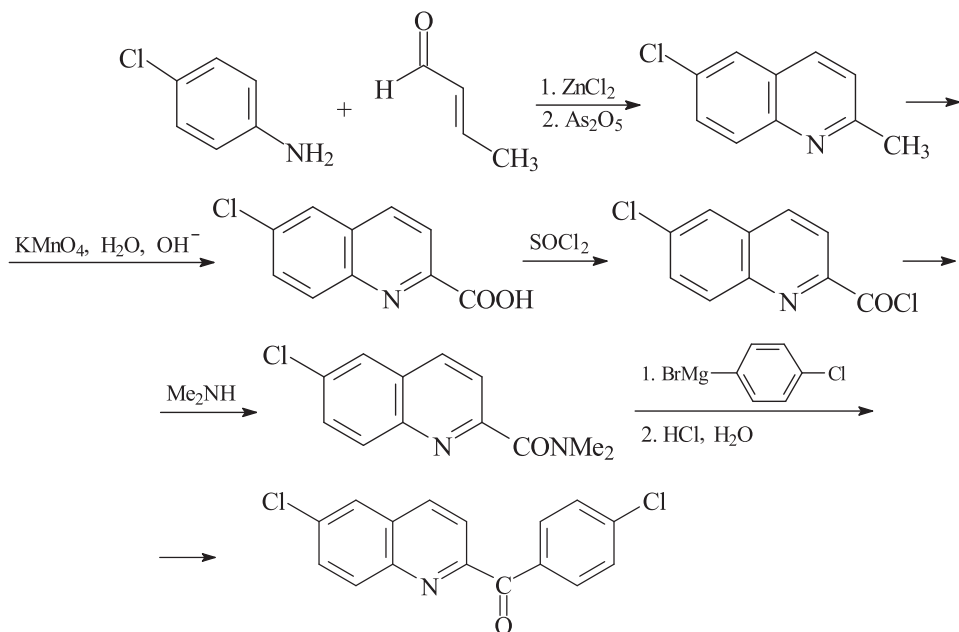


12.61. При нагревании CCl_3COONa в диметоксиэтаноле генерируется дихлоркарбен. Далее происходит реакция циклоприсоединения $:\text{CCl}_2$ по связи C-2–C-3, однако полученный аддукт нестабилен и перегруппировывается далее в 2,6-диметил-3-хлорпиридин.

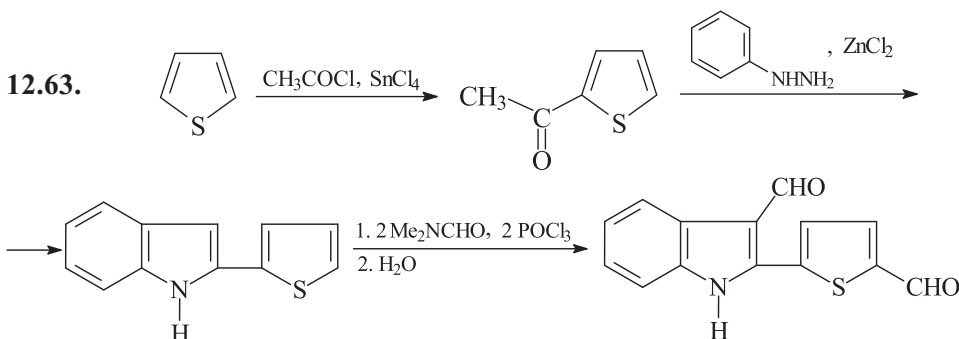


12.62. Основная стадия – синтез 2-метил-6-хлорхинолина по Дёбнеру–Миллеру; см. решение задачи 12.45, а.

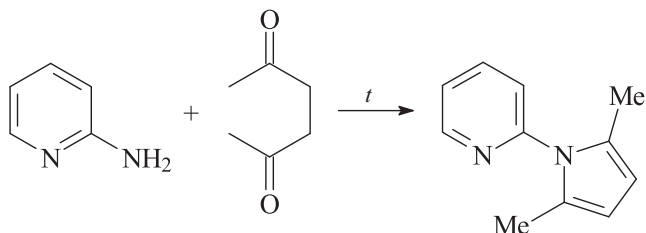
Синтез исходных соединений: ацетальдегид \rightarrow кротоновый альдегид; *para*-хлоранилин \rightarrow *para*-хлорфенилдиазонийбромид \rightarrow *para*-бромхлорбензол \rightarrow *para*-хлорфенилмагнийбромид.



12.63.

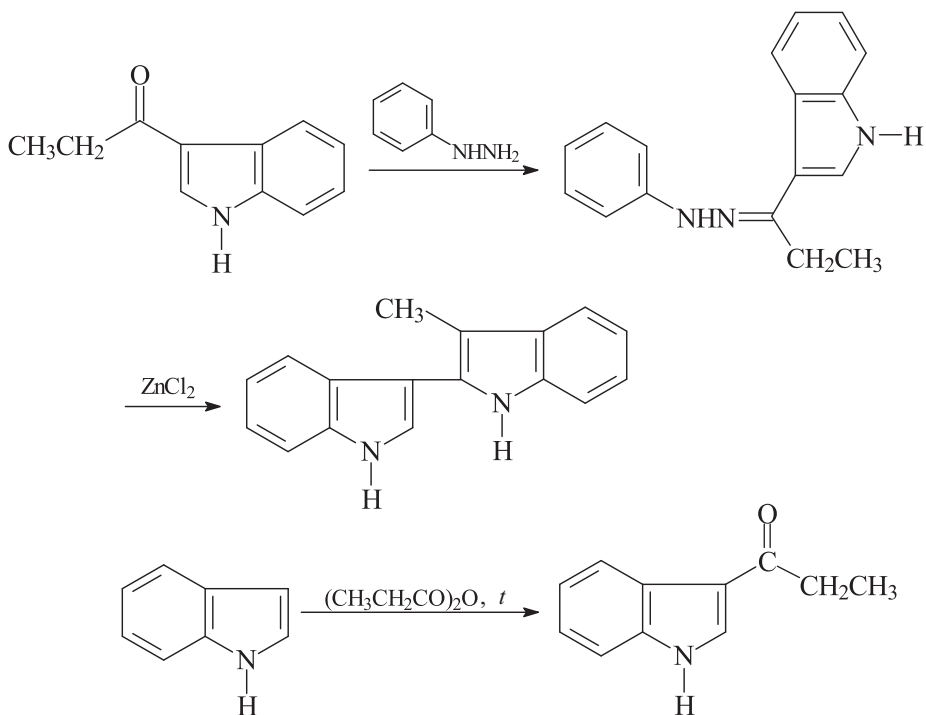


12.64. Синтез пиррола по Паалю–Кнорру (см. решение задачи 12.17).

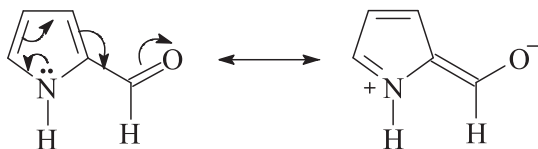


Исходные соединения: 2-аминопиридин (синтез см. решения задач 12.8, а и 12.32, б); гександион-2,5 (синтез см. решение задачи 12.5).

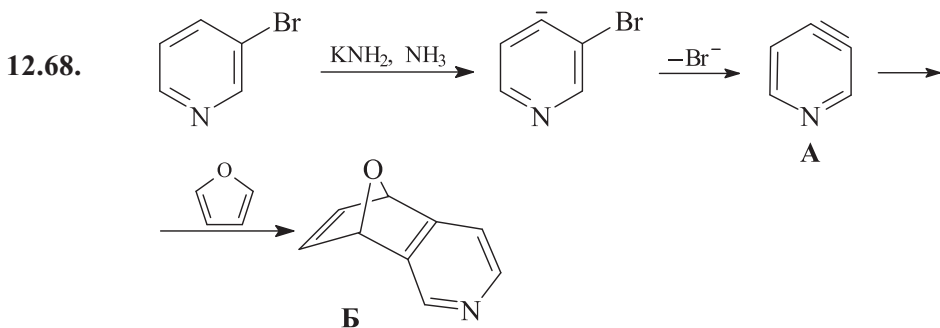
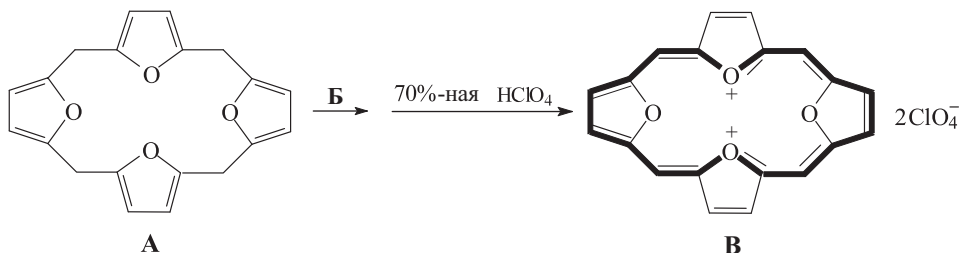
12.65. Синтез индола по Фишеру (см. решение задачи 12.48).



12.66. Электронная пара атома азота делокализована по системе сопряженных двойных связей, как показано ниже, что увеличивает электронную плотность на альдегидном атоме углерода и делает его менее активным по отношению к нуклеофилам.

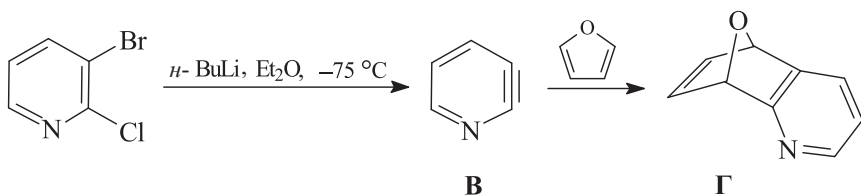


12.67. Краун-эфир **A** получают с выходом 1% в результате катализируемой кислотой конденсации фурилового спирта в метилхлориде. При обработке соединения **A** 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (**B**) и далее 70%-ной HClO_4 образуется соль **B**, которая по данным спектроскопии ЯМР ^1H имеет ароматический характер.

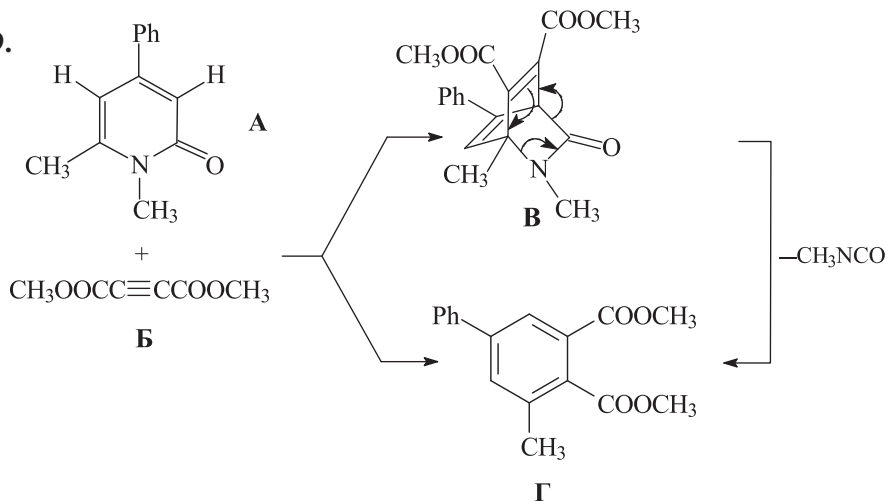


Атом брома находится в неактивированном для нуклеофильного замещения пиридина положении 3, поэтому при обработке нуклеофилом высокой основности реализуется механизм с первоначальным удалением протона из положения 4 с образованием пиридил-4-аниона, который при последующем элиминировании бромид-иона превращается в 3,4-дегидропиридин. Можно было полагать, что образование пиридил-2-аниона (что приводило бы к 2,3-дегидропиридину) должно было бы быть более выгодным, так как он в большей степени, чем пиридил-4-анион, стабилизирован за счет отрицательного индуктивного эффекта атома азота. Однако расчеты по методу молекулярных орбиталей показали, что стабильность пиридил-анионов изменяется в ряду: $3 > 4 > 2$. Возможно, наличие соседней неподеленной электронной пары атома азота дестабилизирует пиридил-2-анион, так как обе двухзаселенные sp^2 -гибридизованные орбитали соседних атомов азота и углерода должны быть одинаково ориентированы в пространстве (в плоскости кольца).

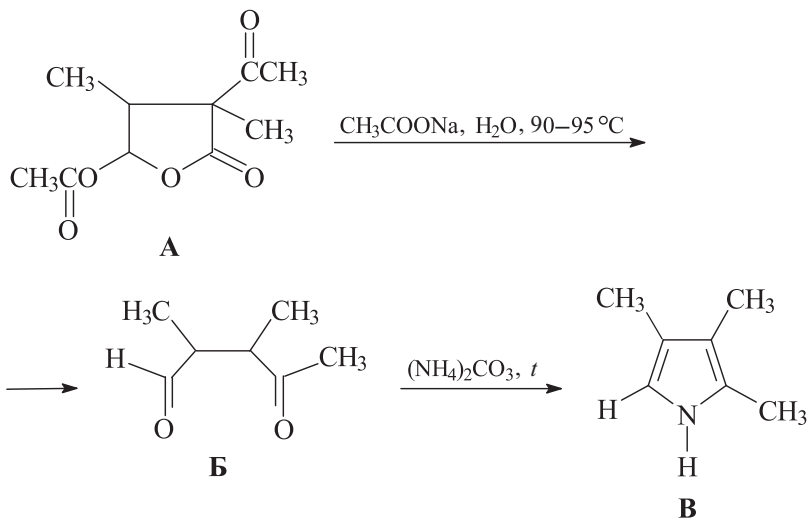
2,3-Дегидропиридин (**B**) генерируется при обработке 3-бром-2-хлорпиридина *n*-бутиллитием.



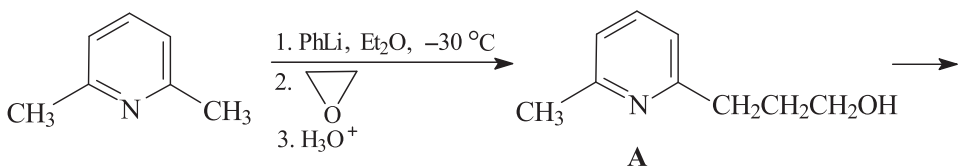
12.69.

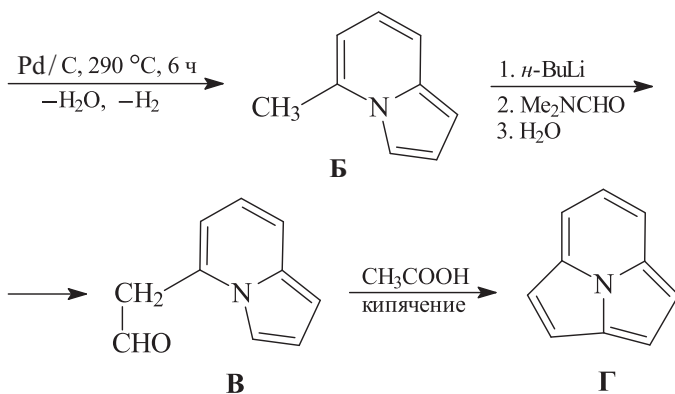


12.70.

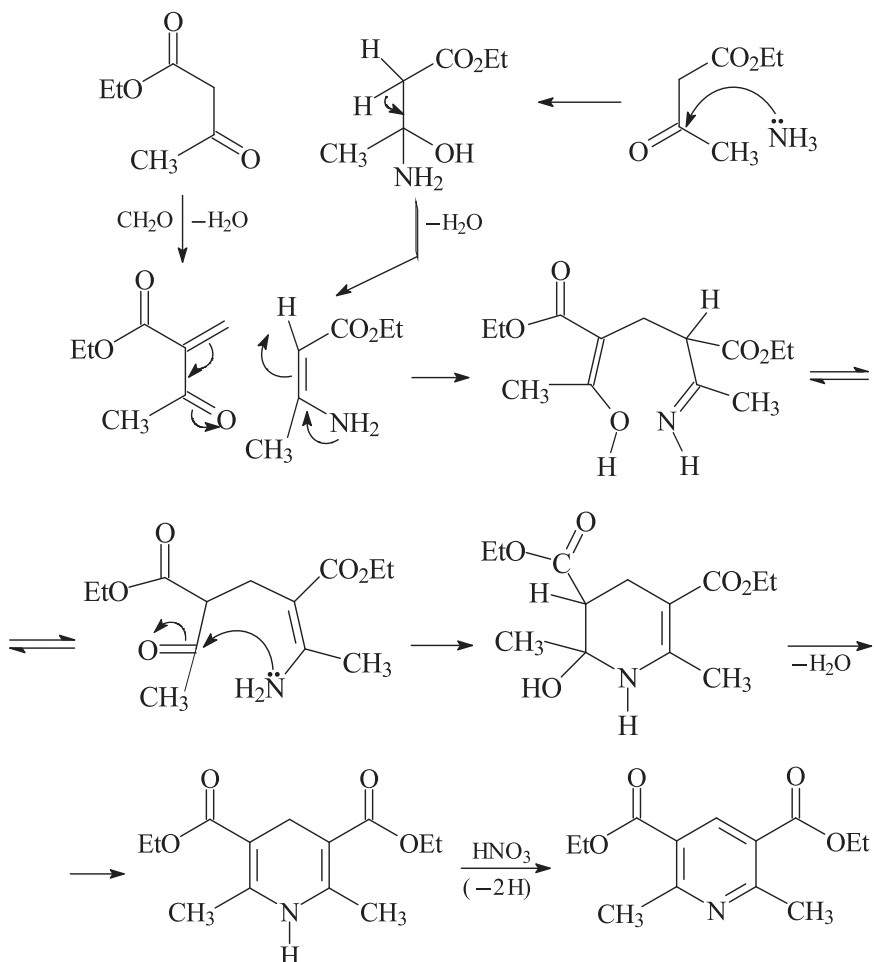


12.71.





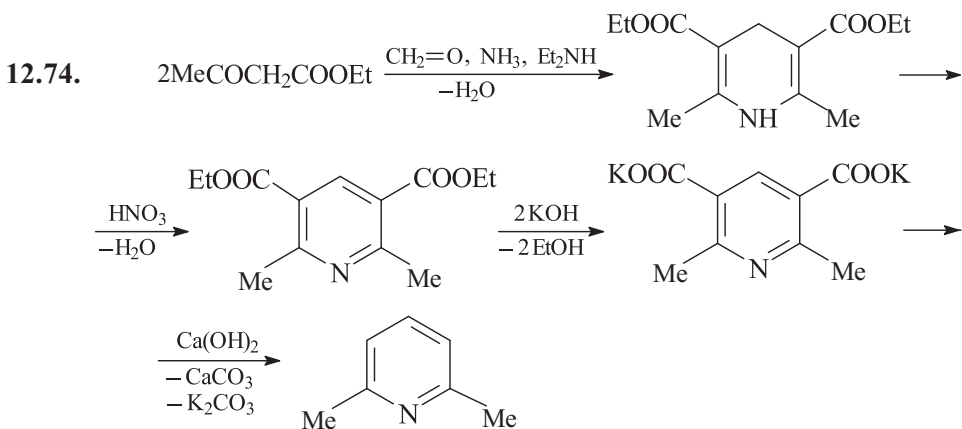
12.72. Конденсация ацетоуксусного эфира, формальдегида и аммиака приводит к дигидропирдину, который легко окисляется азотной кислотой, давая 2,6-диметил-3,5-бис(этоксикарбонил)пиридин.



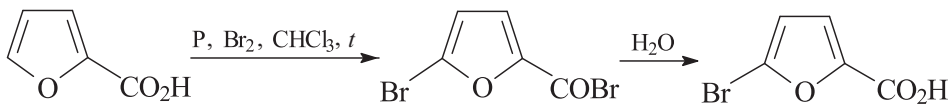
Первой стадией синтеза Ганча является конденсация Кнёвенагеля с участием ацетоуксусного эфира и формальдегида с образованием α,β -ненасыщенного кетоэфира. Взаимодействие аммиака и ацетоуксусного эфира приводит к енамину. Далее происходит конденсация α,β -ненасыщенного кетоэфира и енамина, которая дает соответствующий 1,4-дигидропиридин.

1,4-Дигидропиридины интересны не только как интермедиаты в синтезе пиридинов, но это важные гетероциклические соединения. Например, если в обсуждаемой конденсации формальдегид заменить на *орто*-нитробензальдегид, то получается нифедепин – высокоэффективное сердечно-сосудистое средство (антагонист кальция).

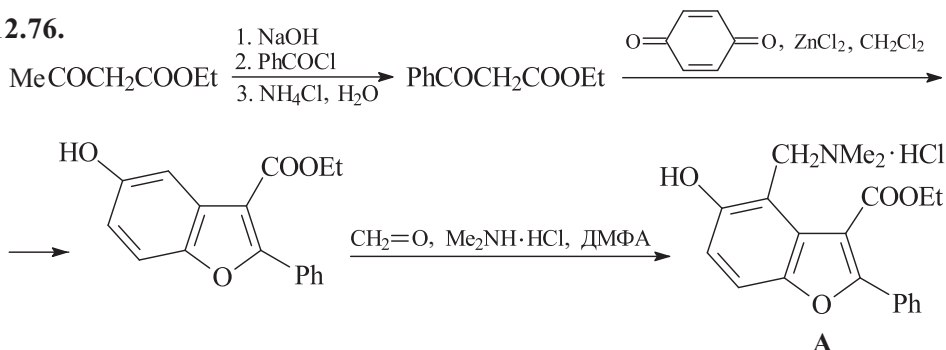
12.73. Синтез Ганча (см. решение задачи 12.72). Исходные реагенты: ацетоуксусный эфир, 2-формилпиридин (получают окислением α -пиколина CrO_3 в уксусном ангидриде) и аммиак.



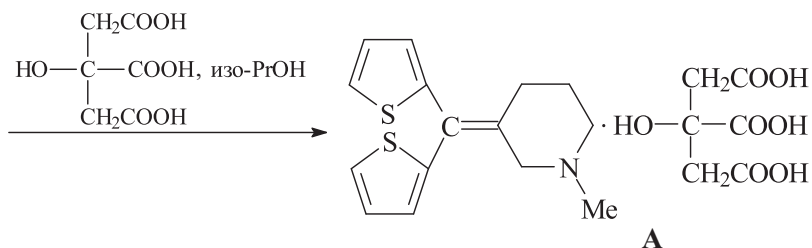
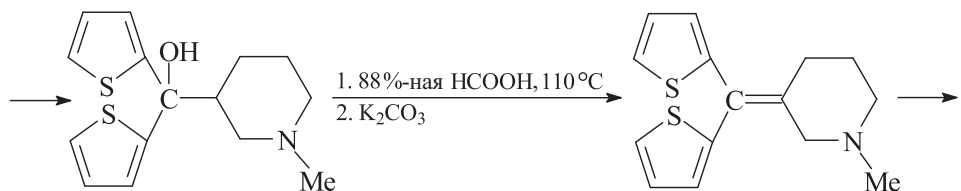
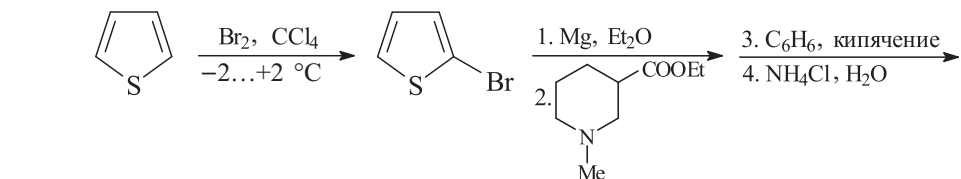
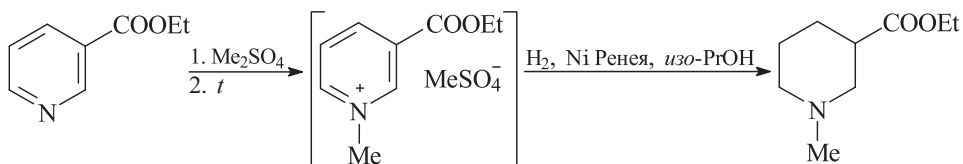
12.75.



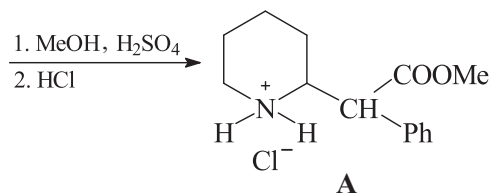
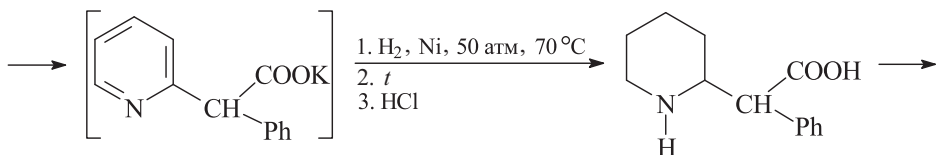
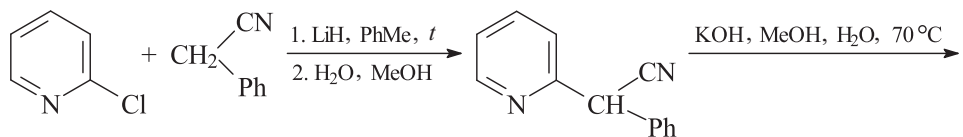
12.76.

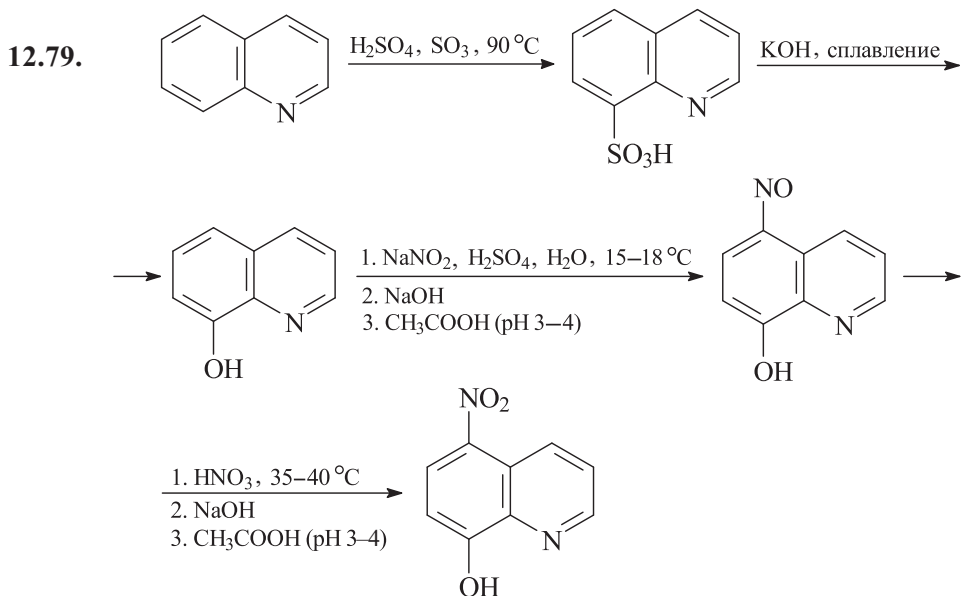


12.77.



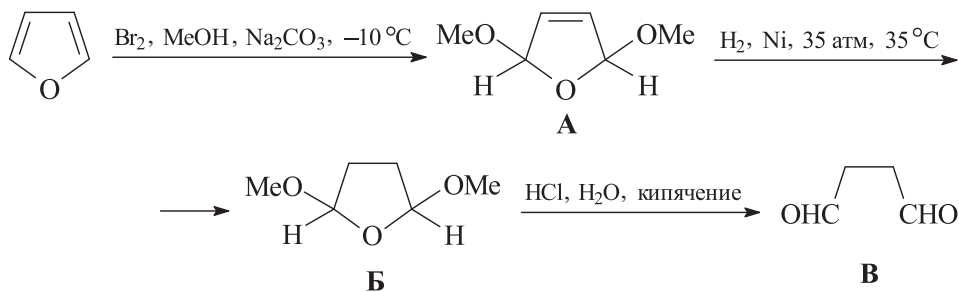
12.78.



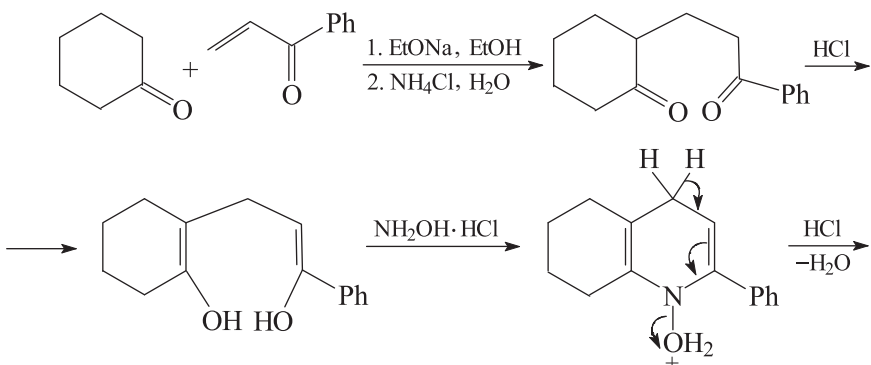


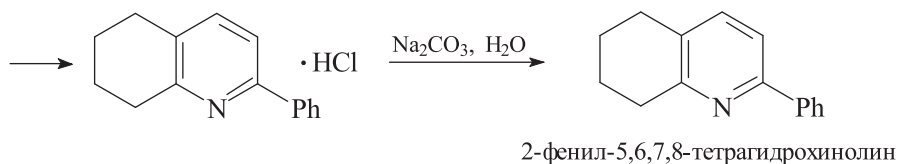
Прямое нитрование 8-гидроксихинолина сопровождается образованием значительного количества 7-нитро- и 5,7-динитро-8-гидроксихинолинов.

12.80.



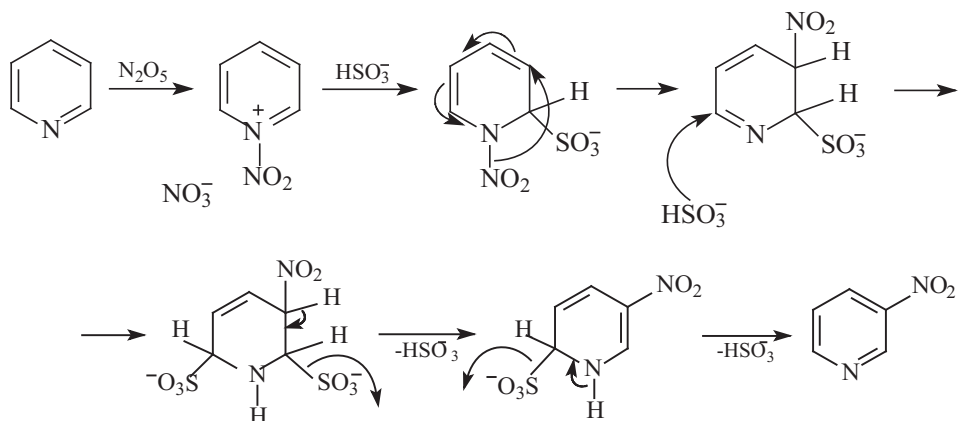
12.81.





Первая стадия – присоединение енолята циклогексанона к винилфенилкетону. Вторая стадия аналогична синтезу пиррола по Паалю–Кнорру.

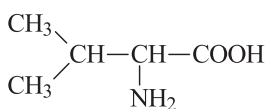
12.83. Механизм образования 3-нитропиридина в приведенных условиях не является электрофильным ароматическим замещением. Он включает [1,5]-сигматропный сдвиг нитрогруппы в получающемся при действии N_2O_5 на пиридин N-нитропиридиновом ионе из положения 1 в положение 3.



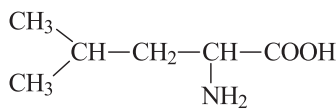
Глава 13

АМИНОКИСЛОТЫ

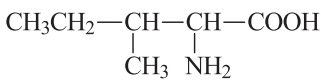
- 13.1. а) Главный источник α -аминокислот, необходимых для синтеза белков в живом организме, – пищевые белки. Многие α -аминокислоты синтезируются в организме (то есть *in vivo*) в результате расщепления пищевых белков, а некоторые не синтезируются в организме и должны поступать извне. α -Аминокислоты последнего типа называют незаменимыми: валин, лейцин, изолейцин, лизин, треонин, метионин, фенилаланин, триптофан.



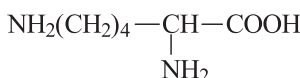
валин (Val, Вал)



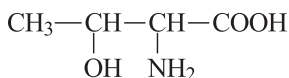
лейцин (Leu, Лей)



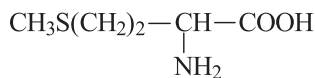
изолейцин (Ile, Иле)



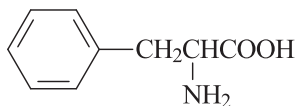
лизин (Lys, Лиз)



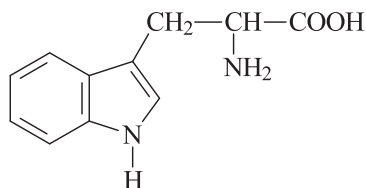
треонин (Thr, Тре)



метионин (Met, Мет)



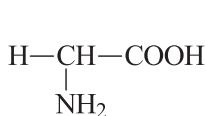
фенилаланин (Phe, Фал)



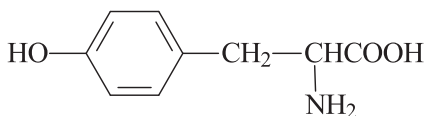
триптофан (Trp, Три)

- б) Двадцать α -аминокислот, включаемых в определенной последовательности (закодирована последовательностью оснований в информационной РНК) в состав белков в процессе биосинтеза в рибосомах, называются генетически кодируемыми аминокислотами. Кроме перечисленных в пункте а) незаменимых α -аминокислот к генетически кодируемым относят еще двенадцать α -аминокислот: глицин, тирозин, серин,

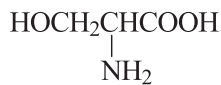
глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, аланин, аргинин, гистидин, цистеин, пролин, аспарагин, глутамин.



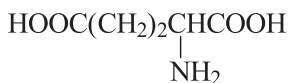
глицин (Gly, Гли)



тирозин (Tyr, Тир)



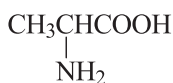
серин (Ser, Сер)



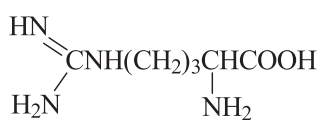
глутаминовая кислота (Glu, Глу)



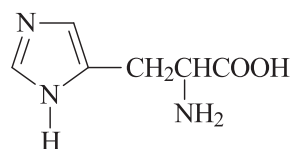
аспарагиновая кислота (Asp, Асп)



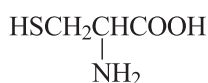
аланин (Ala, Ала)



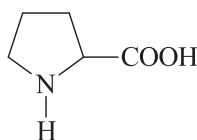
аргинин (Arg, Арг)



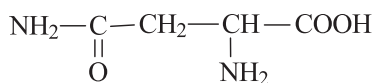
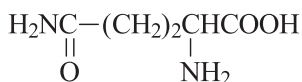
гистидин (His, Гис)



цистеин (Cys, Цис)

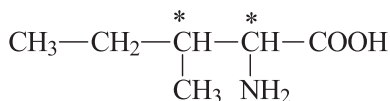
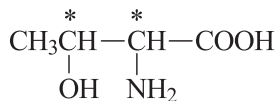


пролин (Pro, Про)

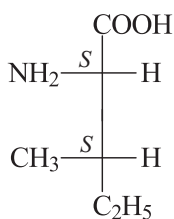
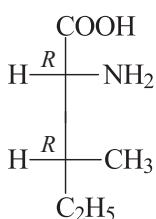
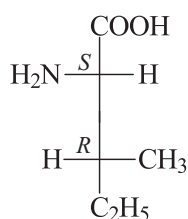
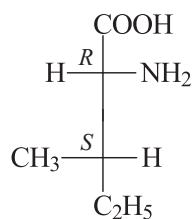
аспарагин (Asn, Асп-NH₂)глутамин (Gln, Глу-NH₂)

Примечание. Для построения белков в живом организме используются аминокислоты *L*-ряда.

- 13.2.** Незаменимые α -аминокислоты изолейцин и треонин содержат по два центра хиральности:

2-амино-3-метилпентановая
кислота (изолейцин)2-амино-3-гидрокси-
бутановая кислота (треонин)

Для молекул с несколькими асимметрическими центрами (атомами) число стереоизомеров в общем случае 2^n , где n – число асимметрических атомов. В случае изолейцина и треонина число стереоизомеров $2^2 = 4$.

*L*-изолейцин*D*-изолейцин*L*-алло-изолейцин*D*-алло-изолейцин

Приставка *алло* (от греческого *allos* – другой) используется для обозначения той пары энантиомеров, *L*-изомер которой не участвует в построении белков в организме.

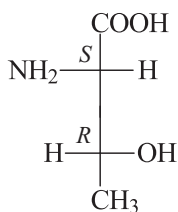
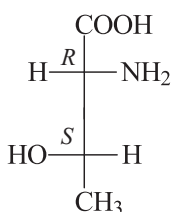
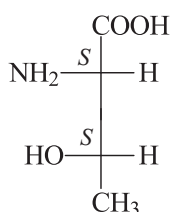
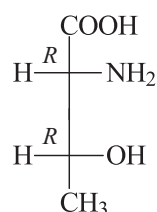
L-Изолейцин: (2*S*, 3*S*)-2-амино-3-метилпентановая кислота.

D-Изолейцин: (2*R*, 3*R*)-2-амино-3-метилпентановая кислота.

L-алло-Изолейцин: (2*S*, 3*R*)-2-амино-3-метилпентановая кислота.

D-алло-Изолейцин: (2*R*, 3*S*)-2-амино-3-метилпентановая кислота.

Таким образом, *L*-изолейцин является энантиомером по отношению к *D*-изолейцину; вместе они представляют собой *эритро*-форму изолейцина. В то же время *L*-изолейцин является диастереомером по отношению к *L*-алло-изолейцину и *D*-алло-изолейцину. *L*-алло-Изолейцин и *D*-алло-изолейцин являются энантиомерами по отношению друг к другу и представляют собой *трео*-форму изолейцина. В свою очередь *D*-изолейцин является энантиомером по отношению к *L*-изолейцину и диастереомером по отношению к *L*-алло-изолейцину и *D*-алло-изолейцину.

*L*-треонин*D*-треонин*L*-алло-треонин*D*-алло-треонин

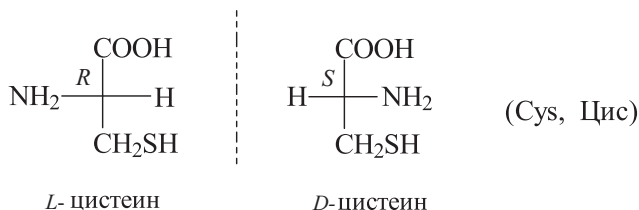
В случае треонина энантиомерные *L*- и *D*-треонины представляют собой *трео*-форму, а энантиомерные *L*-алло- и *D*-алло-треонины представляют собой *эритро*-форму треонина.

L-Треонин: (2*S*, 3*R*)-2-амино-3-гидроксипентановая кислота.

D-Треонин: (2*R*, 3*S*)-2-амино-3-гидроксипентановая кислота.

Примечание. Все природные α -аминокислоты L -ряда, за исключением цистеина $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, имеют S -конфигурацию α -углеродного атома (см. решение задачи 13.3).

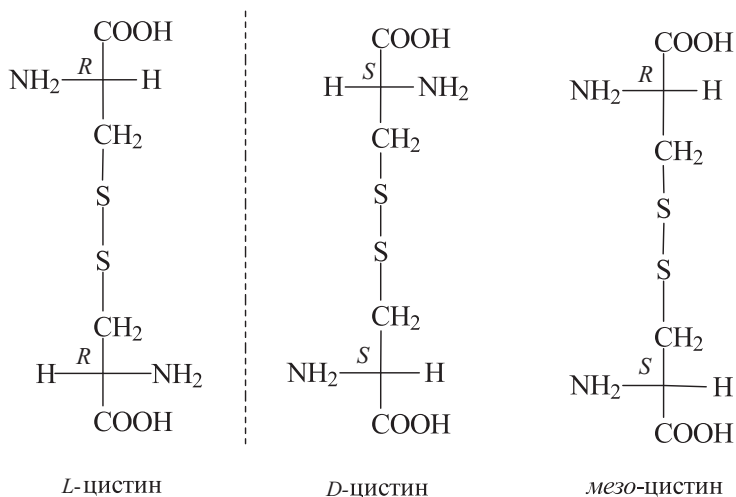
- 13.3. В L -цистеине (группа CH_2SH старше группы COOH по системе Кана–Ингольда–Прелого) α -углеродный атом имеет R -конфигурацию.



L -Цистеин: $(2R)$ -2-амино-3-меркаптопропановая кислота.

D -Цистеин: $(2S)$ -2-амино-3-меркаптопропановая кислота.

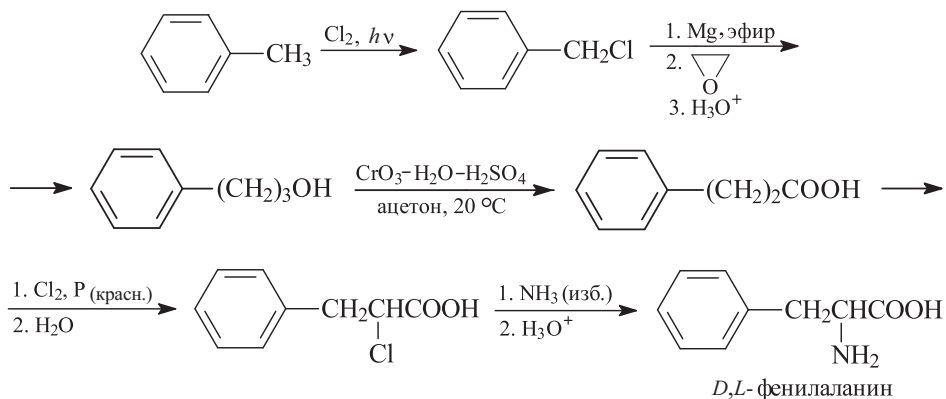
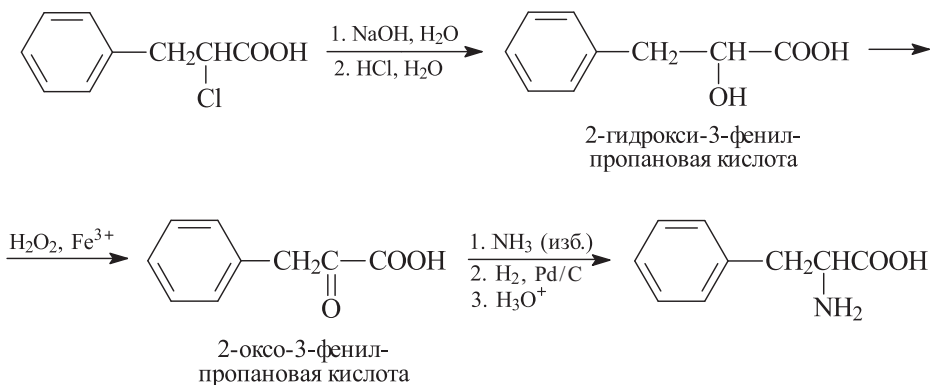
- 13.4. В молекуле цистина имеется два центра хиральности, однако число стереоизомеров у него равно трем из-за наличия в *мезо*-форме плоскости симметрии.



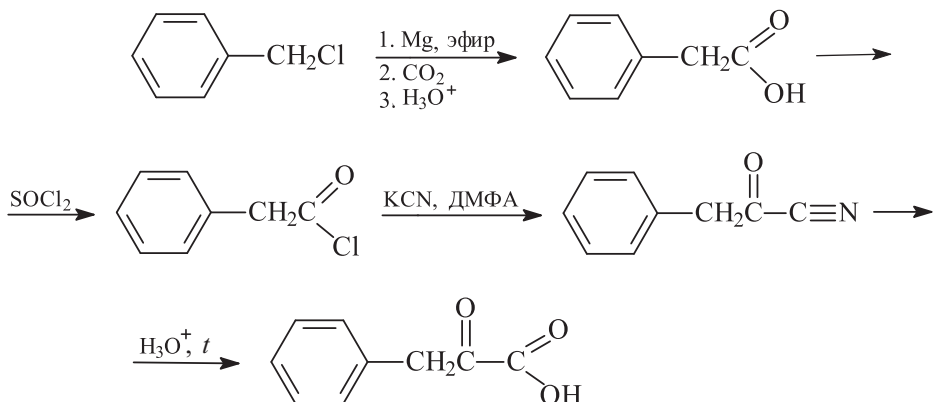
L -Цистин: $(2R, 2'R)$ -3,3'-дитио-бис-2-аминопропионовая кислота или $(2R, 2'R)$ -3,3'-дитио-бис-2-аминопропановая кислота (дидистеин, Cys_2).

D -Цистин: $(2S, 2'S)$ -3,3'-дитио-бис-2-аминопропановая кислота.

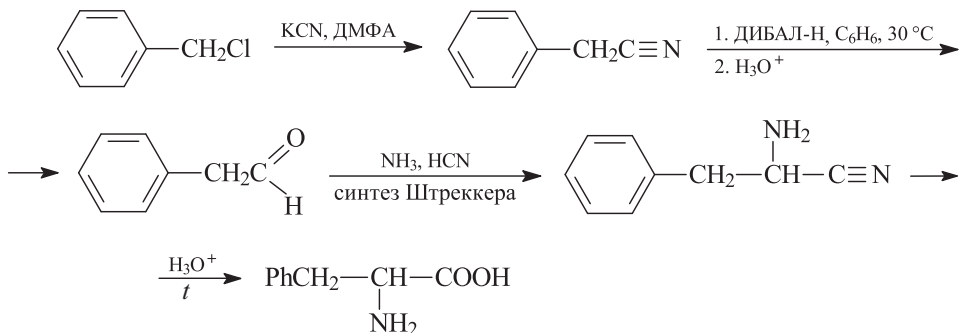
мезо-Цистин: $(2R, 2'S)$ -3,3'-дитио-бис-2-аминопропановая кислота.

13.5. а) Аминирование α -галогензамещенных кислот:б) Восстановительное аминирование α -оксокислот:

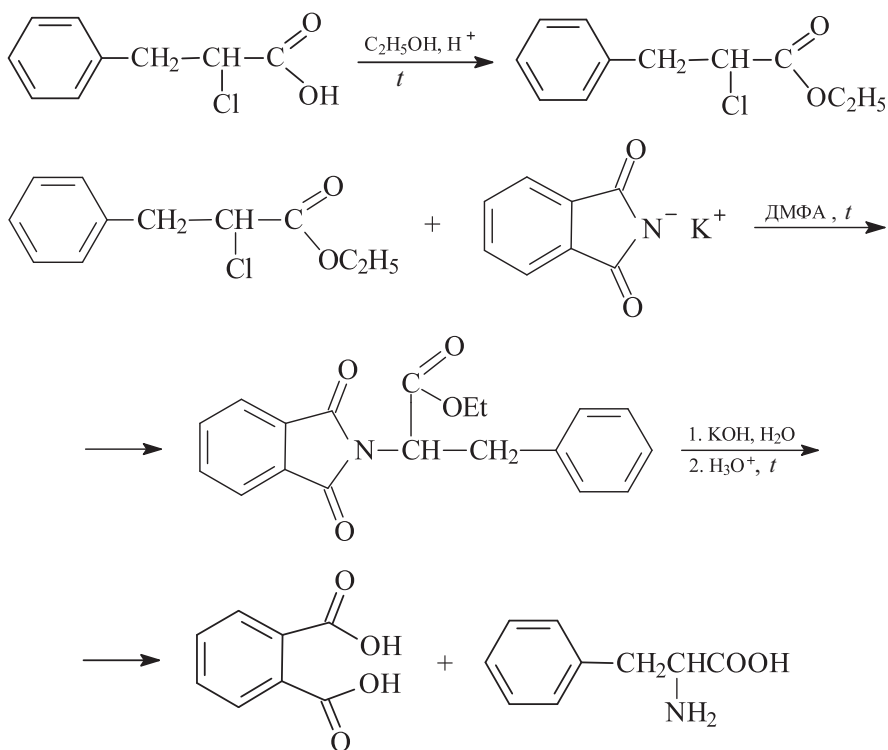
2-Оксо-3-фенилпропановую кислоту можно получить из толуола другим способом.



- в) Метод Штреккера (синтез α -аминокислот из карбонильных соединений). В синтезе фенилаланина по Штреккеру исходят из фенилуксусного альдегида.

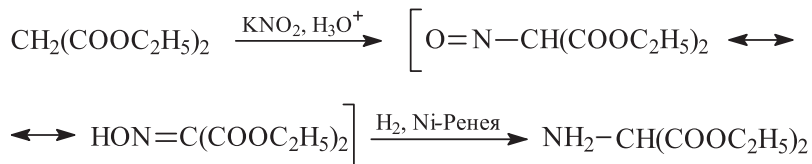


- г) Аминирование эфиров α -галогенкарбоновых кислот с помощью фталимида калия (синтез α -аминокислот по Габриэлю):

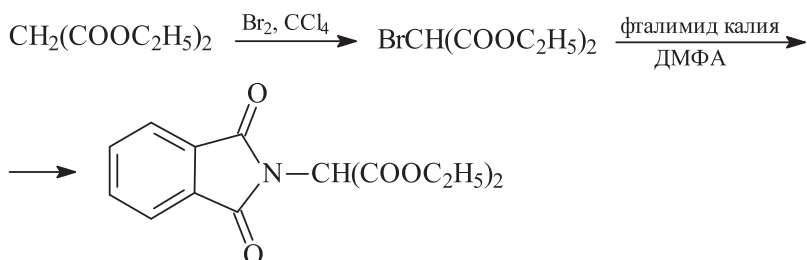


- д) Получение α -аминокислот алкилированием амина-, амидо- и имидомалоновых эфиров. В этом случае сначала получают необходимые N-замещенные малоновые эфиры, затем их алкилируют в присутствии сильных оснований (этилата или

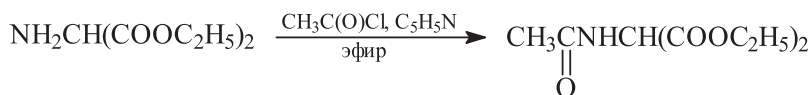
гидрида натрия); продукты алкилирования гидролизуют в кислой среде при нагревании до соответствующих α -аминокислот. Получение аминмалонового эфира:



Получение фталимидомалонового эфира:

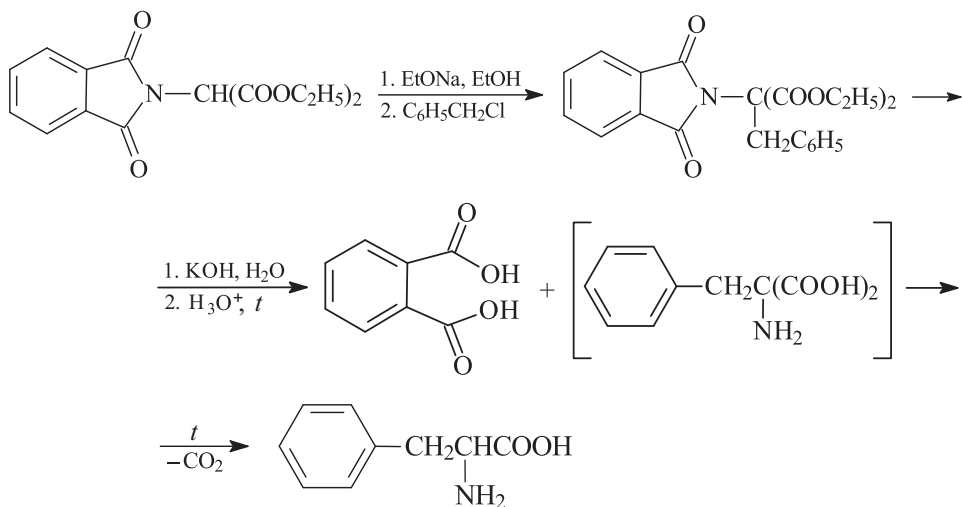


Получение ацетамидомалонового эфира:



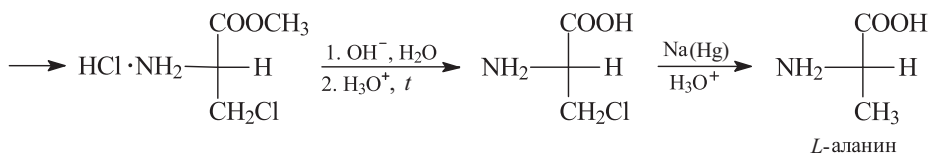
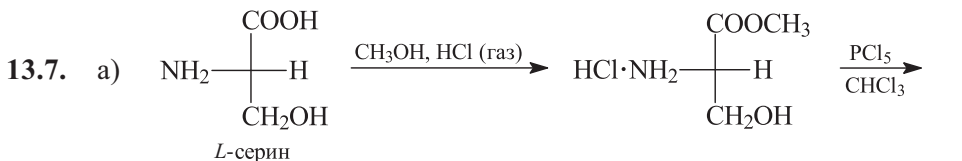
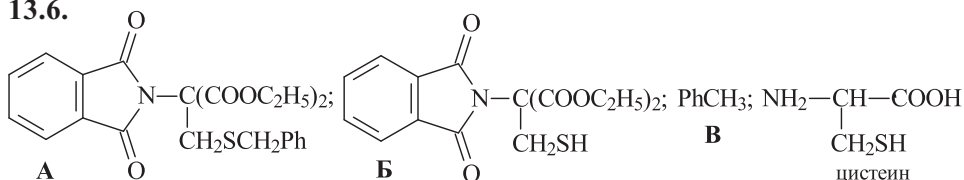
Аналогичным способом получают бензамидомалоновый эфир.

Синтез фенилаланина с использованием фталимидомалонового эфира включает следующие стадии:

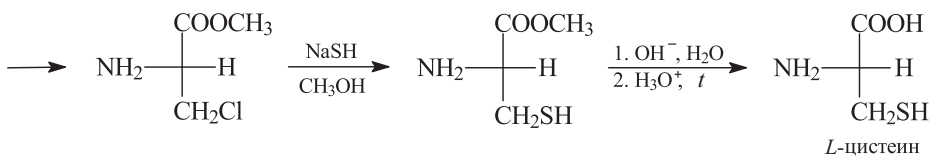
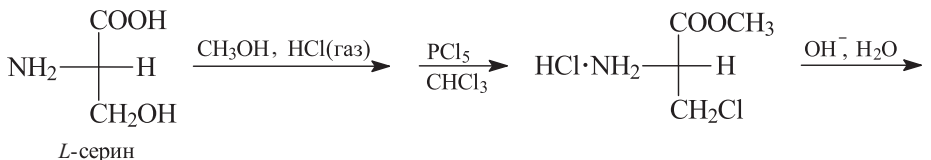


Синтез α -аминокислот с использованием amino-, ацетиамидо- или бензамидомалоновых эфиров включает аналогичную последовательность стадий.

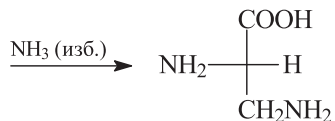
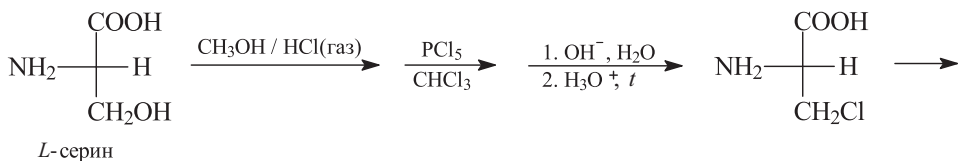
13.6.



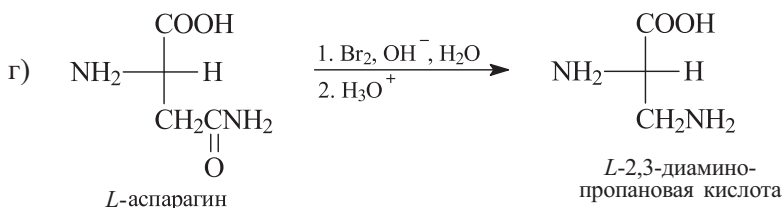
б)



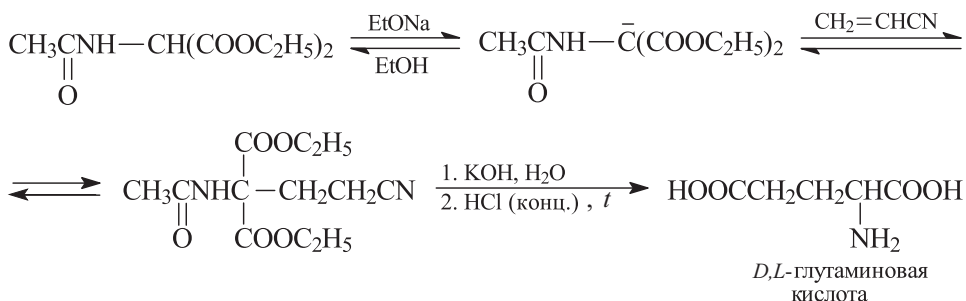
в)



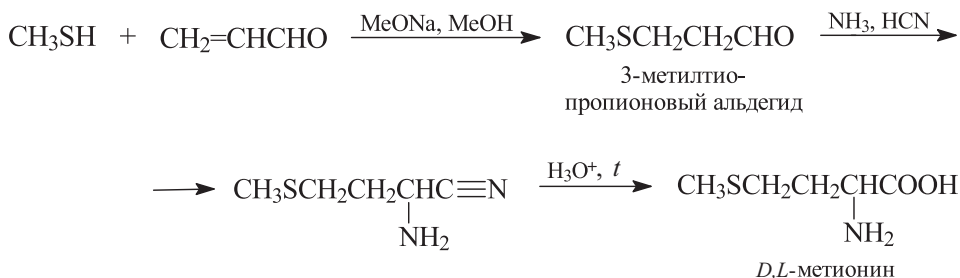
L-2,3-диамино-
пропановая кислота



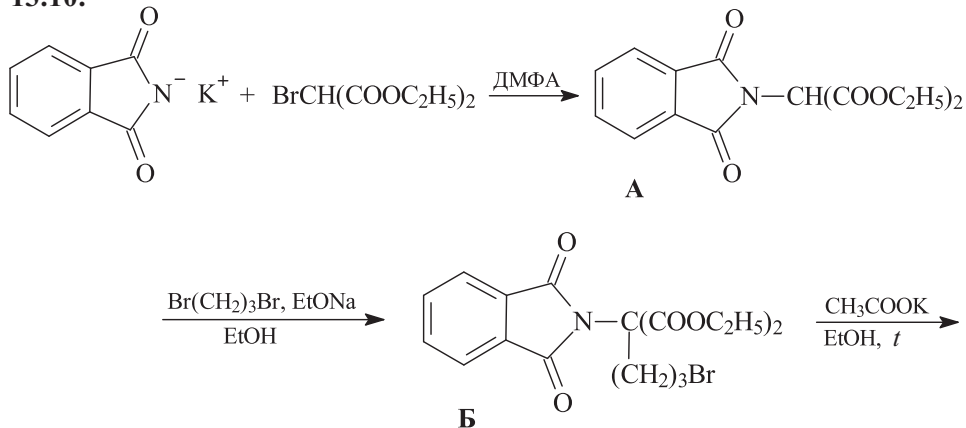
13.8. В этом случае анион ацетидамалонового эфира можно использовать в качестве донора Михаэля.

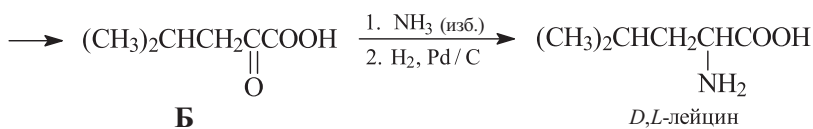
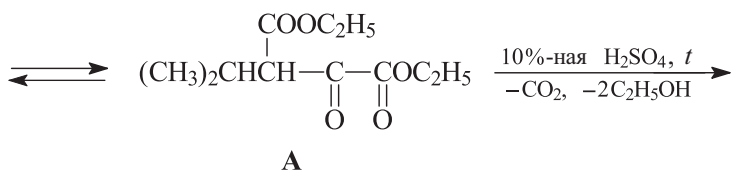
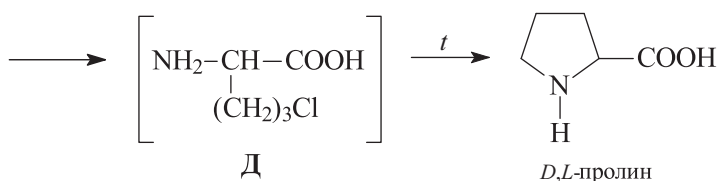
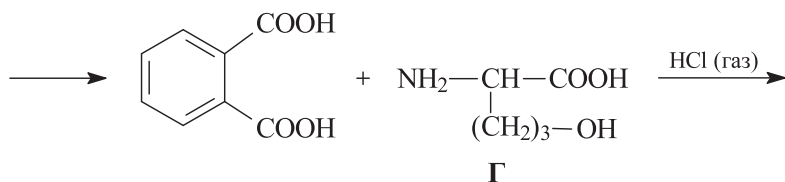
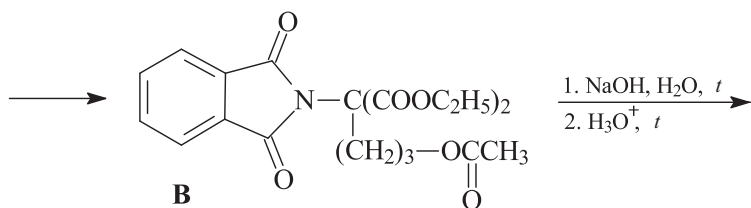


13.9.

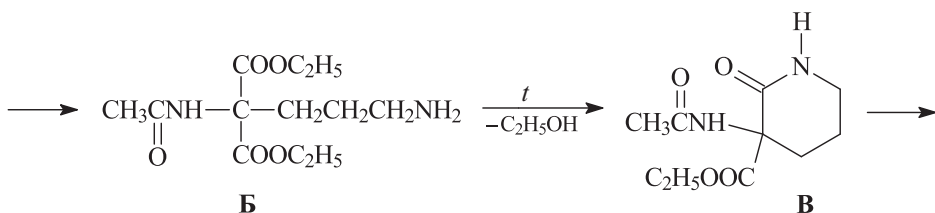
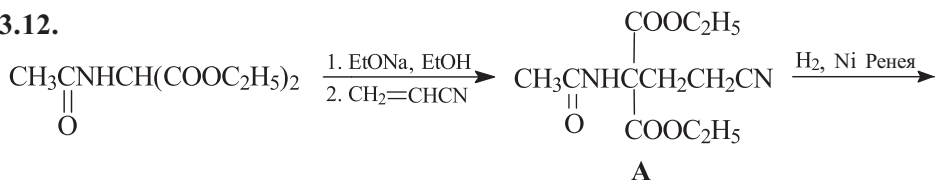


13.10.



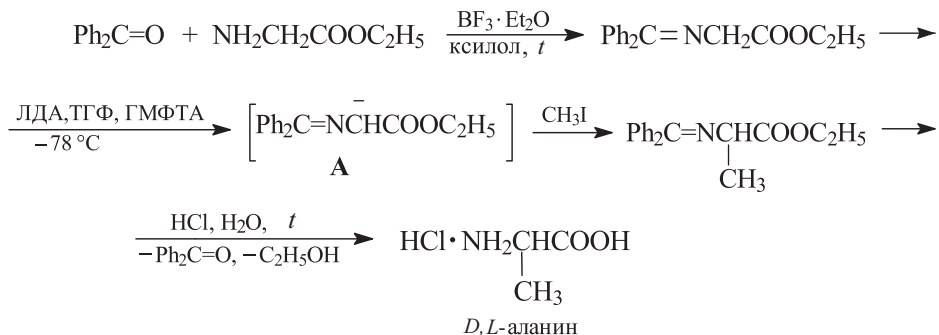


13.12.

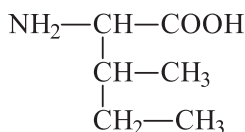


групп $C=N$ и $COOC_2H_5$. Далее анион **A** алкилируют, затем продукт алкилирования подвергают кислотному гидролизу.

Синтез аланина:

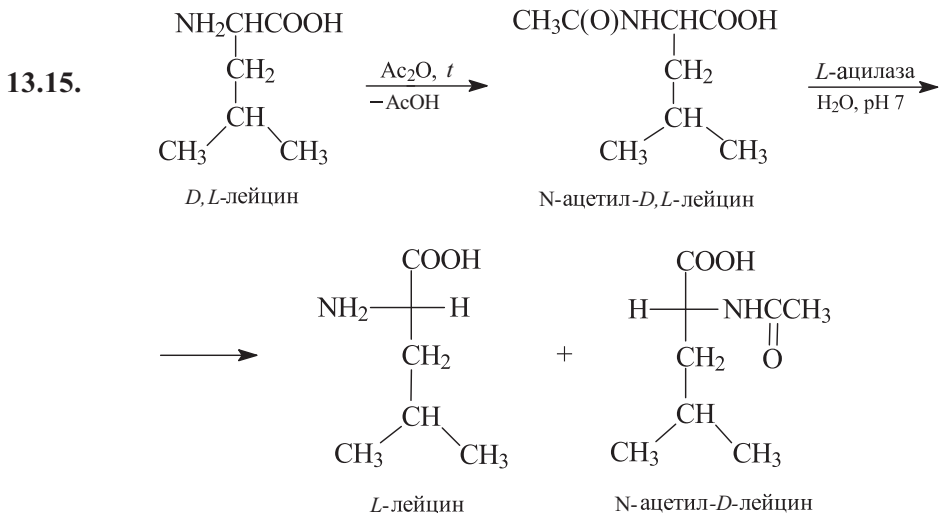


Аналогичным образом из бензофенона, этилового эфира глицина и *втор*-бутилбромида можно получить *D, L*-изолейцин



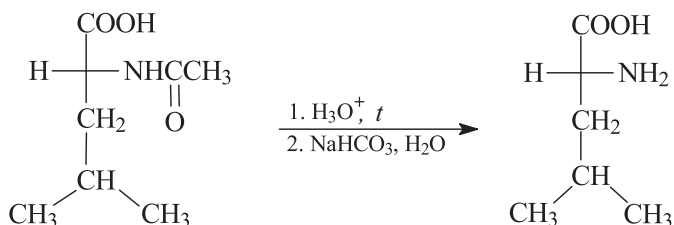
Примечание 1. α -Аминонитрилы можно также с успехом использовать в данном синтезе α -аминокислот.

Примечание 2. В настоящее время разработаны и широко используются в практике синтеза α -аминокислот методы межфазного алкилирования оснований Шиффа, получаемых из эфиров α -аминокислот или α -аминонитрилов и бензофенона.



Конечную смесь *L*-лейцина и *N*-ацетил-*D*-лейцина можно легко разделить, обработав ее разбавленным раствором кислоты. При этом растворяется *L*-лейцин. *N*-Ацетил-*D*-лейцин растворяется только в основаниях.

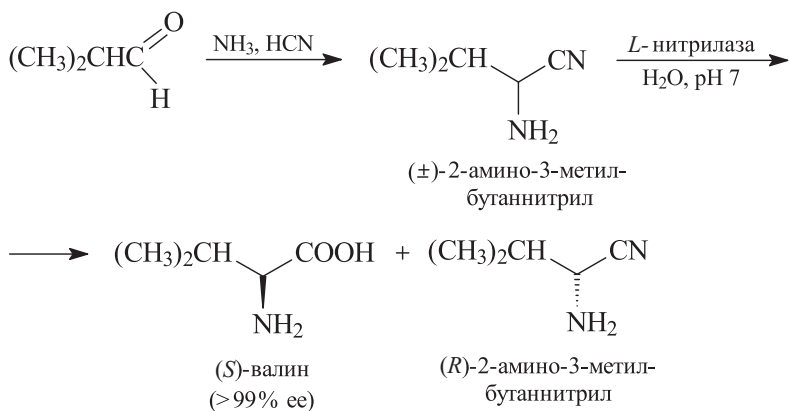
Далее *N*-ацетил-*D*-лейцин гидролизуют разбавленным раствором кислоты при нагревании и получают чистый *D*-лейцин (в виде соли).



13.16. См. решения задач 13.5 и 13.15.

13.17. Конечную смесь (*S*)- α -аминокислоты и (*R*)- α -аминонитрила можно легко разделить методом ионообменной хроматографии, используя различную полярность этих соединений.

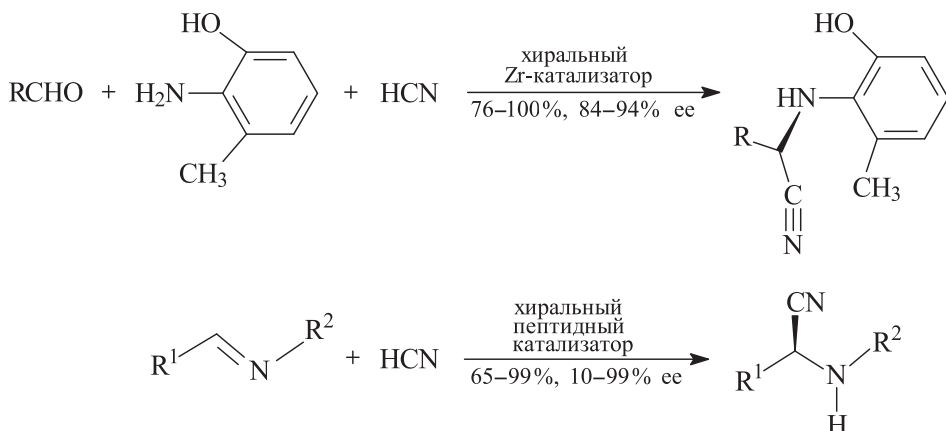
Синтез *L*-валина:



ee (от англ. *enantiomeric excess*) – энантиомерный избыток

Напомним, что практически все природные α -аминокислоты *L*-ряда имеют абсолютную *S*-конфигурацию (см. также решение задачи 13.3). В случае *L*-валина достигается высокая степень энантиомерной чистоты (>99%), то есть в конечном образце *L*-валина, полученного данным методом, содержится менее 1% *D*-валина.

В последние годы большое внимание уделяется асимметрическому варианту синтеза Штреккера в присутствии хиральных катализаторов (некоторых пептидов или хиральных катализаторов на основе алюминия или циркония).

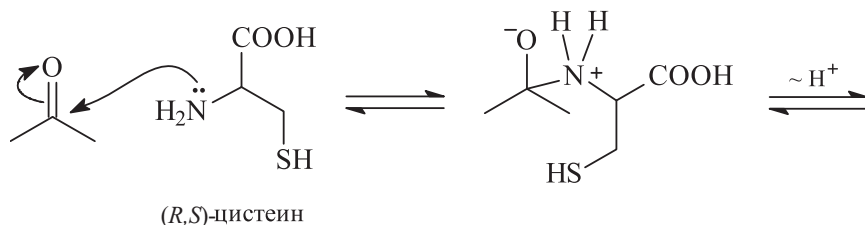


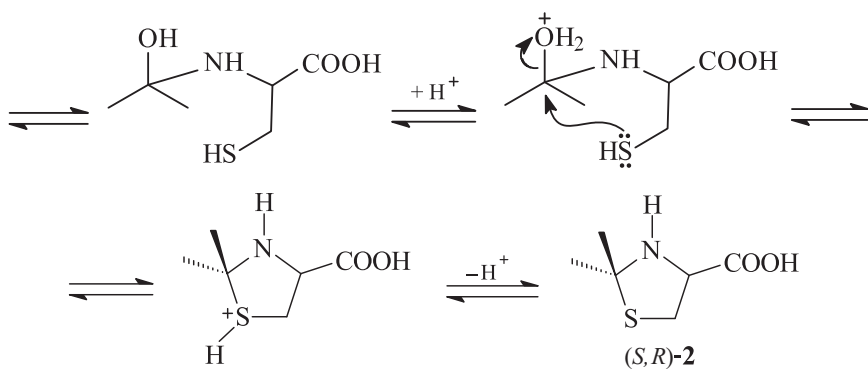
Далее полученные оптически активные нитрилы превращают в соответствующие оптически активные α -аминокислоты, причем заместитель при аминном азоте может сохраняться или удаляться в зависимости от конкретной цели.

Более подробную информацию см. Larry Jet, *Recent Developments in Catalytic Asymmetric Strecker-Type Reactions* // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, v. 40, № 5, p. 875–877.

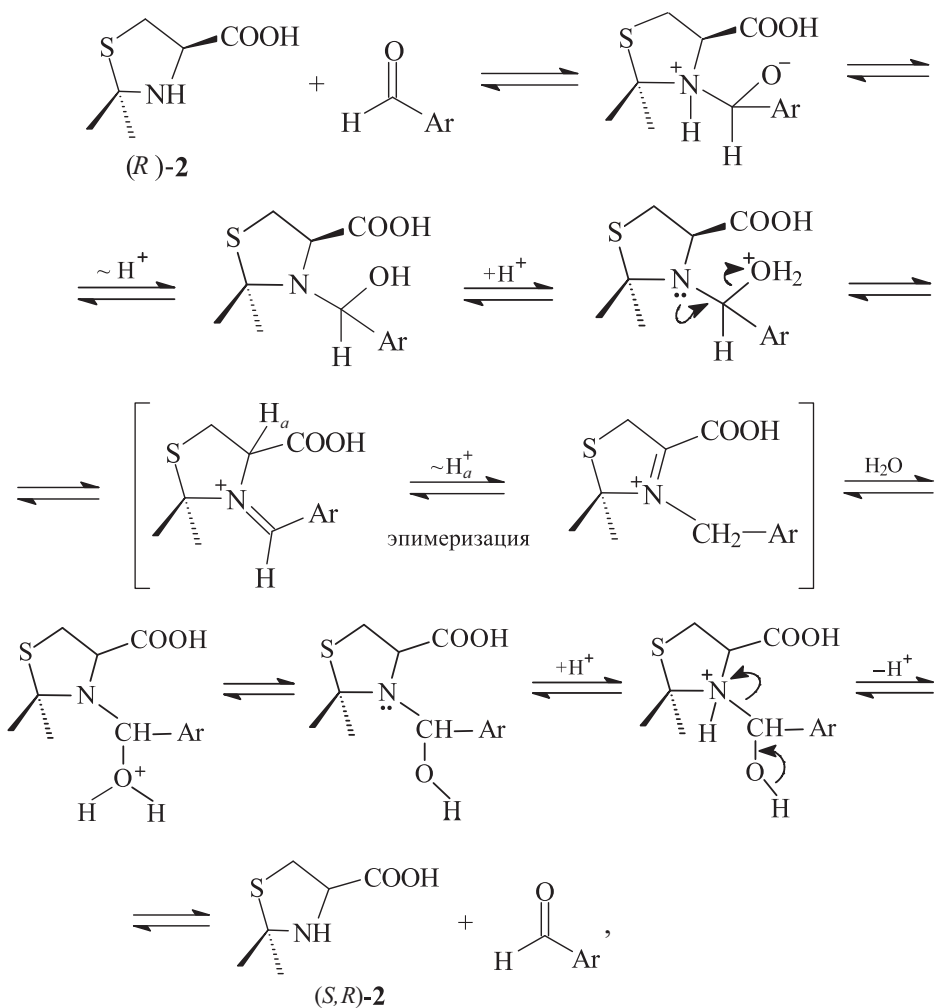
13.18. Под действием фермента *L*-аминокислотной оксидазы происходит избирательное окислительное дезаминирование *L(S)*-аминокислоты, которая превращается в соответствующую α -оксокислоту. *D(R)*-Аминокислота при этом остается неизменной. Разделение конечной смеси *D(R)*-аминокислоты и α -оксокислоты можно осуществить методом ионообменной хроматографии, используя их различную полярность. Данный метод позволяет получать замещенные по фенильному кольцу *D*-арилаланины с 97–98% ee. См. также решение задачи 13.5.

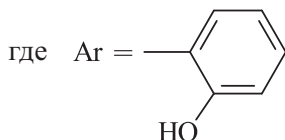
13.19. 2,2-Диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (**2**) является циклическим аминотиоацеталем (кеталем) ацетона. Механизм ее образования в указанных условиях аналогичен механизму образования циклических ацеталей (кеталей) в кислой среде.





Предполагаемый механизм эпимеризации кислоты **2** ((R)-2, (S)-2) в присутствии салицилового альдегида:





Если энантиомер (*S*)-**2** выводить из равновесия взаимодействием с (*R,R*)-винной кислотой (соль **3**), то весь энантиомер (*R*)-**2** можно превратить в (*S*)-**2**, то есть можно дерацемизовать иминокислоту **2**. После гидролиза соли **3** образуется (*S*)-цистеин.

Данный метод можно с успехом использовать для дерацемизации некоторых циклических α -аминокислот (α -иминокислот):

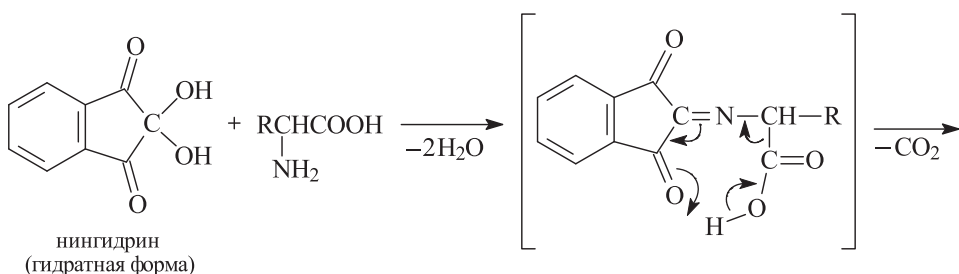


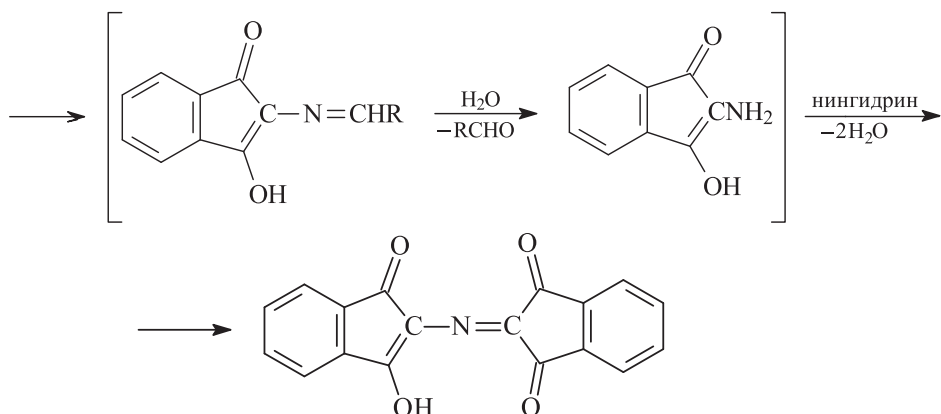
1,3-Тиазинан-4-карбоновая кислота является предшественником биологически важной аминокислоты гомоцистеина, из которой в животных тканях под действием кобаламинзависимых ферментов осуществляется синтез незаменимой кодируемой аминокислоты метионина.



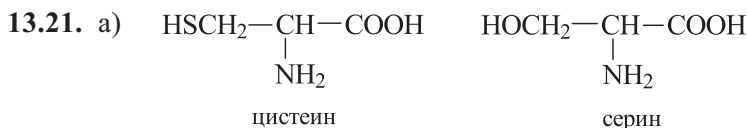
ГЦМТ – фермент гомоцистеинметилтрансфераза. Более подробную информацию см. Duthaler R.O. // *Tetrahedron*, 1994, p. 1540–1650.

13.20. Механизм окислительного дезаминирования α -аминокислот под действием нингидрина можно представить следующим образом:

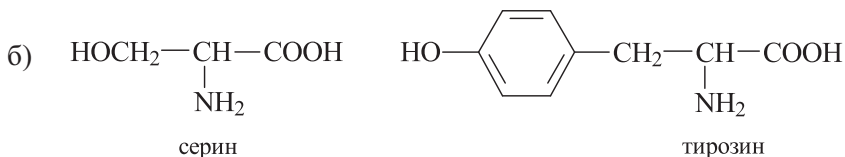




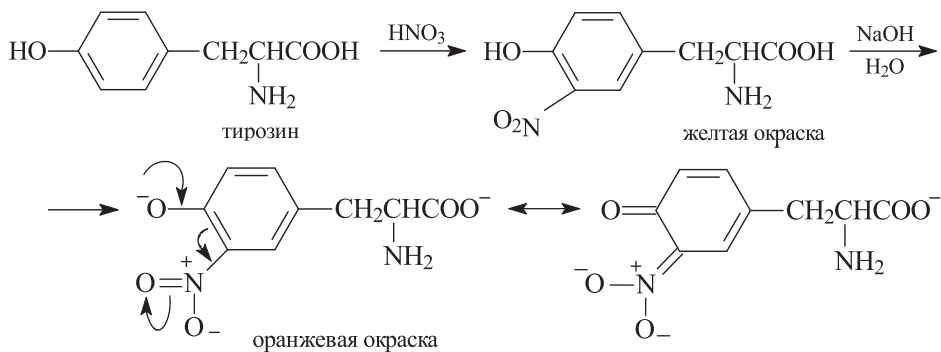
Нингидринная реакция неспецифична; окрашенные продукты с нингидрином дают NH_3 , первичные амины, белки и пептиды. Следует отметить, что нингидринная реакция с выделением диоксида углерода специфична только для аминокислот. Нингидринная реакция используется для визуальной идентификации α -аминокислот (хроматография на бумаге или в тонком слое), а также для колориметрического количественного определения α -аминокислот.



Нагревание цистеина или раствора белка с диацетатом свинца $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$ в щелочной среде сопровождается образованием черного осадка сульфида свинца PbS , что указывает на присутствие цистеина в исследуемом образце белка. Аналогичную реакцию дает метионин.



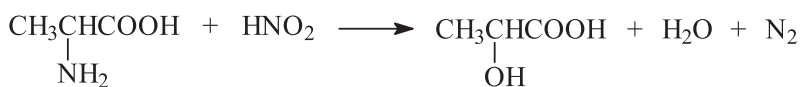
При нагревании ароматических α -аминокислот с концентрированной азотной кислотой происходит нитрование бензольного кольца и наблюдается образование нитропроизводных, окрашенных в желтый цвет. Эта реакция называется ксантопротеиновой (от греч. *ксантос* – желтый). Положительную ксантопротеиновую реакцию дают фенилаланин, тирозин, гистидин и триптофан.



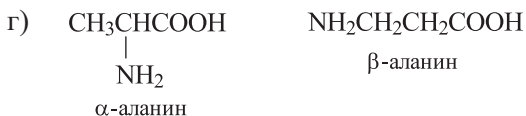
Нитропроизводное тирозина в щелочной среде меняет желтую окраску на оранжевую вследствие ионизации фенольной гидроксильной группы, что обеспечивает ее более полное сопряжение с бензольным кольцом и нитрогруппой.



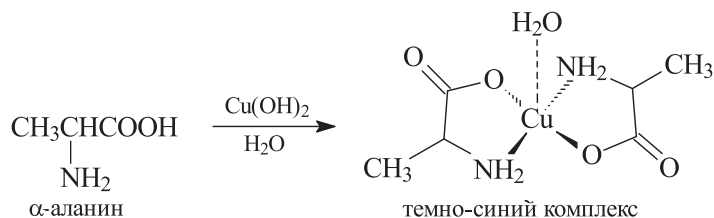
Первичные аминогруппы в α -аминокислотах и белках можно определить методом Ван Слайка (реакция с HNO_2).

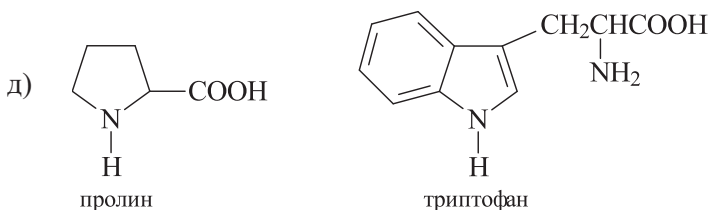


Этот метод можно использовать для качественного (выделение азота) и количественного (по объему выделившегося азота) определения α -аминокислот. Саркозин в этих условиях реагирует с азотистой кислотой без выделения азота с образованием N-нитрозопроизводного. Аналогично саркозину ведет себя в данных условиях пролин.

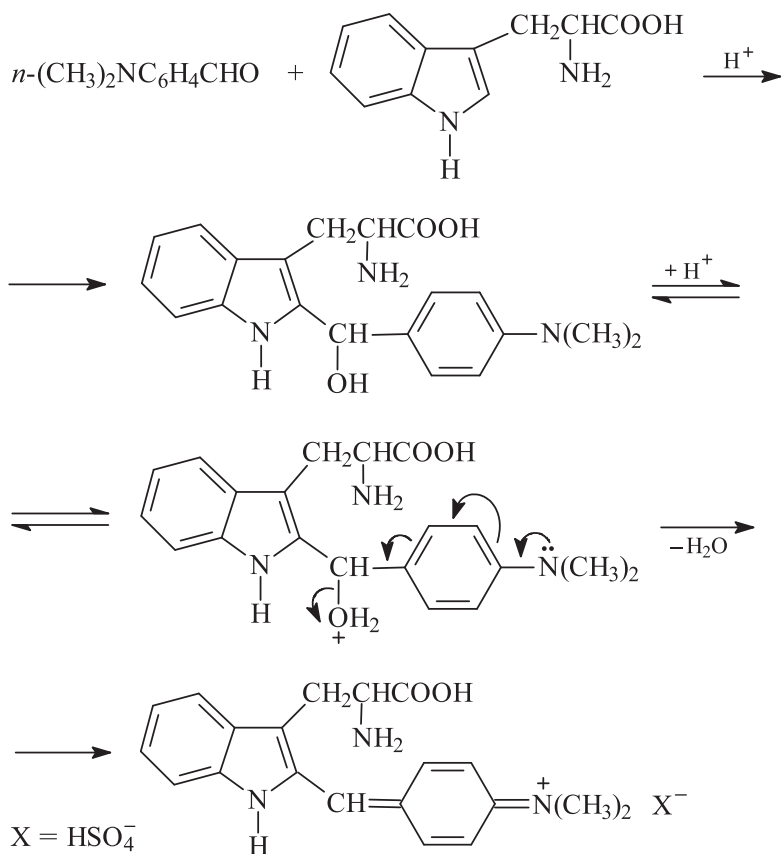


С ионами переходных металлов α -аминокислоты образуют прочные хелатные комплексы. Наиболее известны комплексы с Cu(II) , которые окрашены в темно-синий цвет.

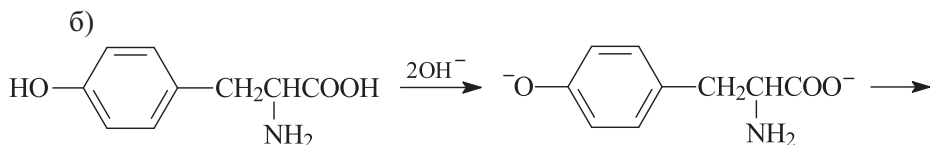


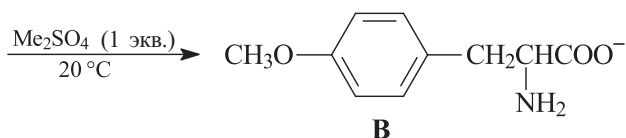


Триптофан образует с 4-диметиламинобензальдегидом (реагент Эрлиха) в кислой среде соединение, окрашенное в красно-фиолетовый цвет (реакция Эрлиха).

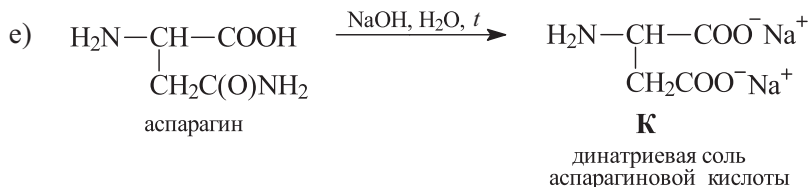
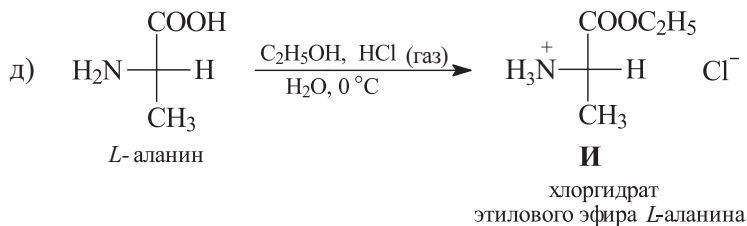
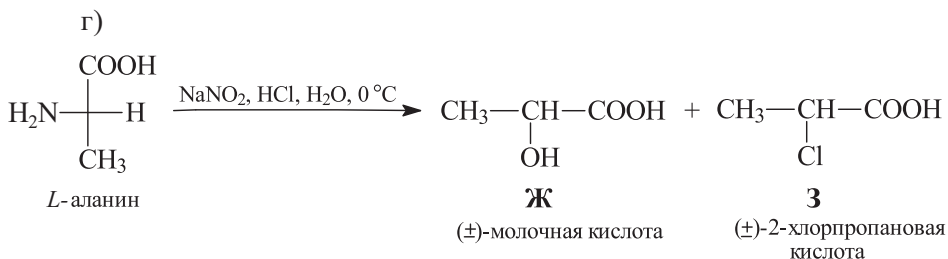
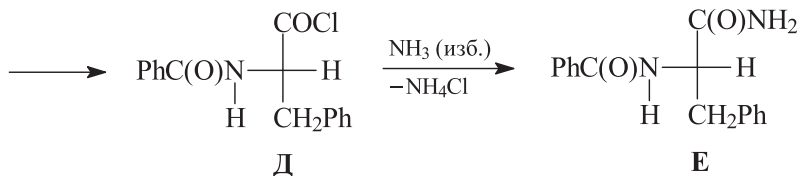
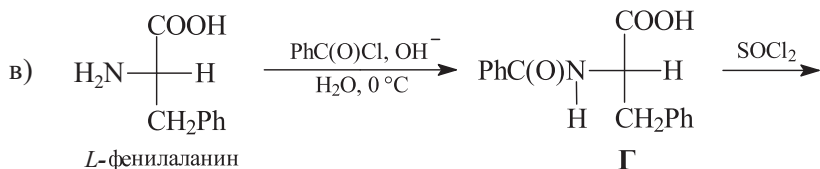


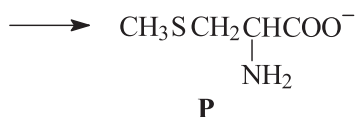
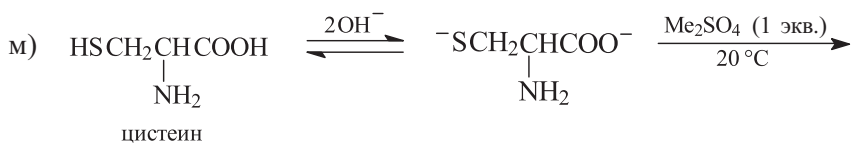
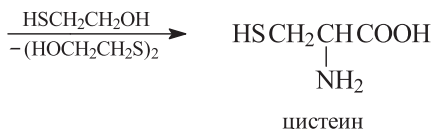
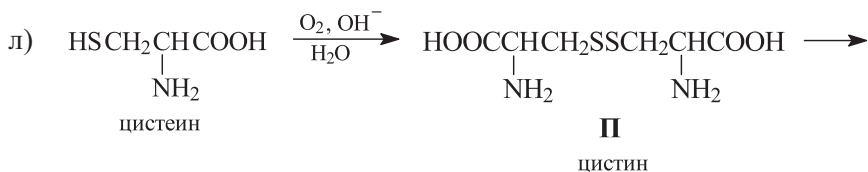
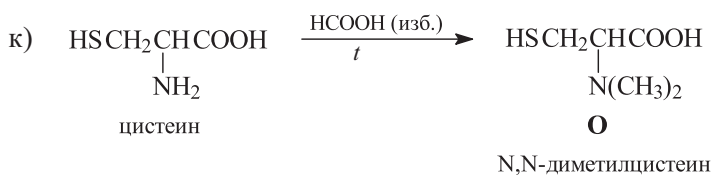
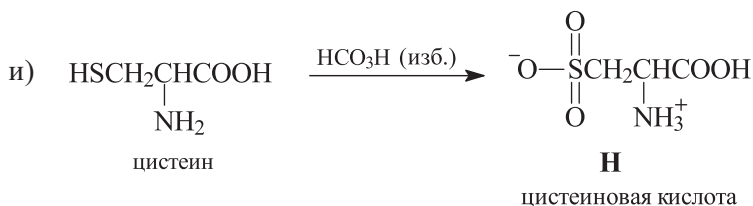
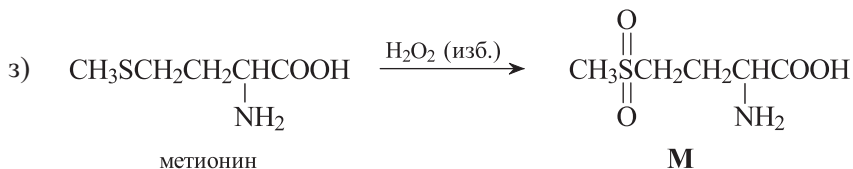
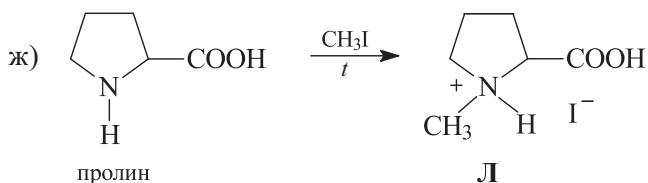
13.22. а) См. решение задачи 13.21, б.



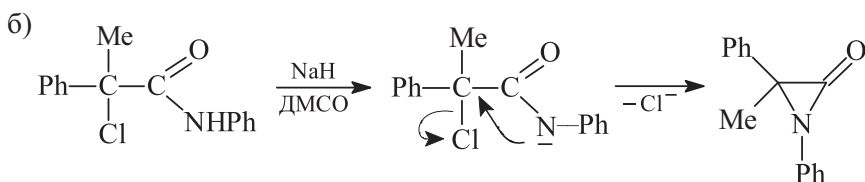
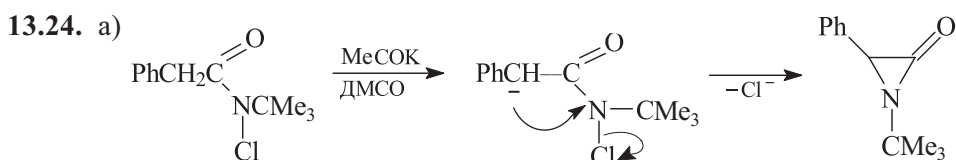
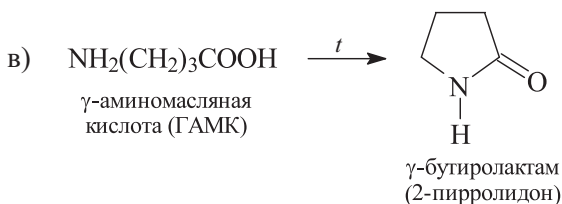
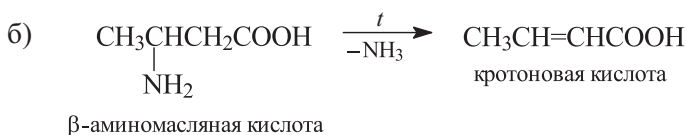
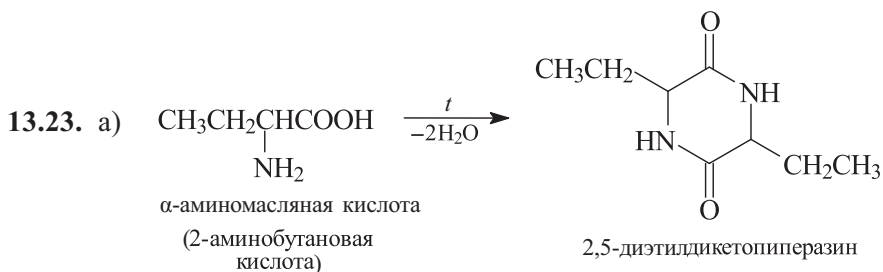


При взаимодействии тирозина со щелочью образуется дианион, в котором имеется три нуклеофильных центра $-\text{O}^-$, $-\text{NH}_2$ и $-\text{COO}^-$. Наиболее сильный нуклеофил – фенолят-анион; он реагирует с молекулой диметилсульфата в первую очередь.

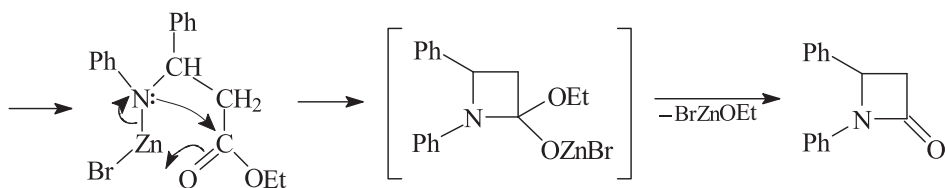
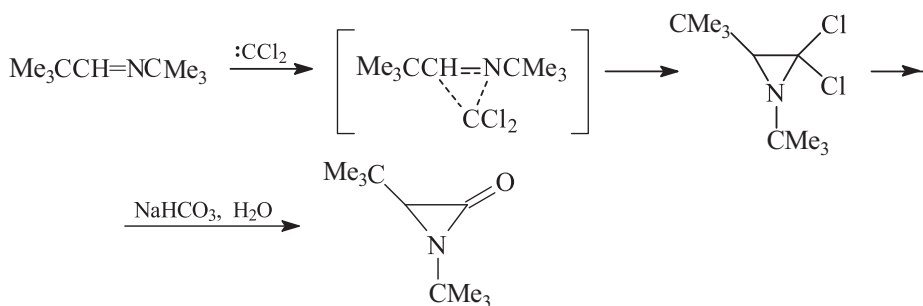




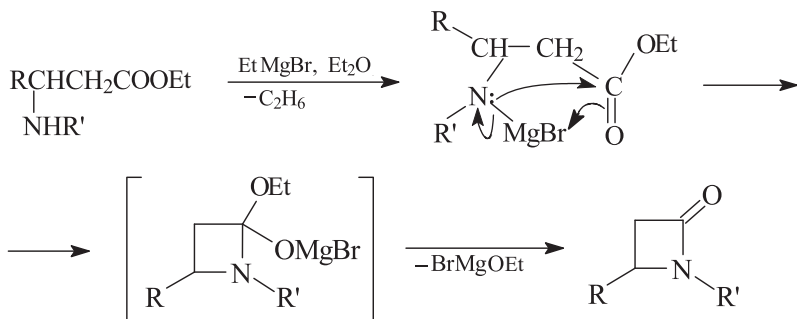
При взаимодействии цистеина со щелочью образуется дианион, в котором имеется три нуклеофильных центра $-S^-$, $-NH_2$ и $-COO^-$. Наиболее сильным нуклеофилом из них является тиолят-анион, который реагирует с молекулой диметилсульфата в первую очередь.



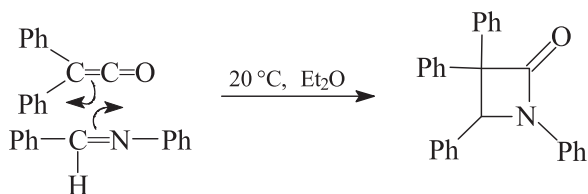
в) Первая стадия приведенной схемы – это реакция [2+1]-циклоприсоединения синглетного дихлоркарбена по связи $\text{C}=\text{N}$. Дихлоркарбен в этом случае можно генерировать из хлороформа реакцией с бис(триметилсилил)амидом натрия.



- д) В данном случае магнийорганическое соединение в первую очередь реагирует как основание.



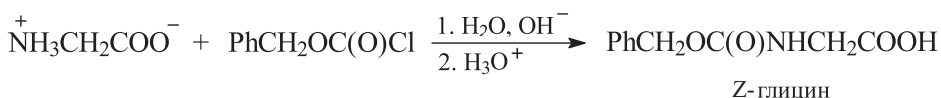
- е) [2+2]-Циклоприсоединение кетенов и оснований Шиффа – удобный метод синтеза β-лактамов.



13.25. Для избирательной модификации отдельных функциональных групп в сложных молекулах часто прибегают к использованию метода защитных групп. Суть метода заключается во временном обратимом блокировании (защите) тех функциональных групп, которые

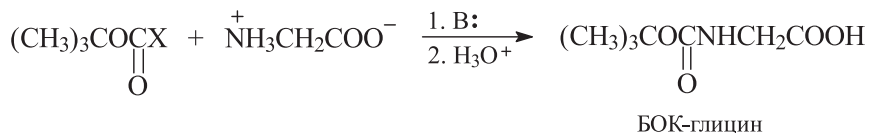
необходимо сохранить при проведении запланированных химических превращений по другим частям молекулы. Метод защитных групп позволяет также снять вопрос о селективности основной реакции. Задача существенно упрощается и сводится к более простой проблеме – селективному введению и удалению защитных групп. Многообразие структурных типов защитных групп, простота методов их селективного введения и удаления сделали метод защитных групп важным инструментом тонкого органического синтеза. Метод защитных групп находит самое широкое применение во многих областях современной органической химии, но наиболее значимым этот метод является, пожалуй, для пептидного синтеза. Стратегическая цель пептидного синтеза – обеспечение определенной последовательности аминокислотных остатков в молекуле синтезируемого пептида. Эта цель достигается использованием на определенных этапах пептидного синтеза защиты одних и активации других функциональных групп.

Защита аминогруппы.



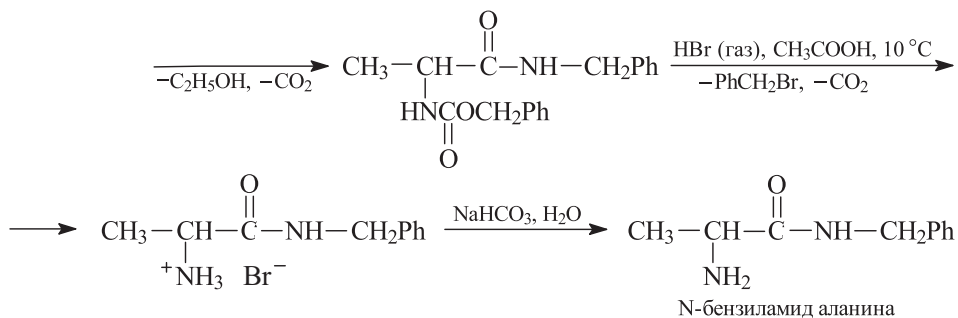
В данном случае использована бензилоксикарбонильная защитная группа (карбобензоксигруппа, Z), которая удаляется каталитическим гидрированием (H_2 , Pd / C), действием бромоводорода в уксусной кислоте или действием жидкого фтороводорода. При необходимости можно использовать *n*-метоксибензилоксикарбонильную защитную группу [Z(OCH₃)], которая расщепляется в присутствии более слабых кислот: трифторуксусной кислоты или хлороводорода в уксусной кислоте.

Кроме карбобензоксигруппы для защиты аминогруппы в аминокислотах широко используется *трет*-бутилоксикарбонильная группа (БОК, Boc), которая селективно удаляется действием трифторуксусной кислоты или хлороводорода в подходящем растворителе. *трет*-Бутилоксикарбонильная группа устойчива к каталитическому гидрированию.



X = N₃ – *трет*-бутилоксикарбоксазид

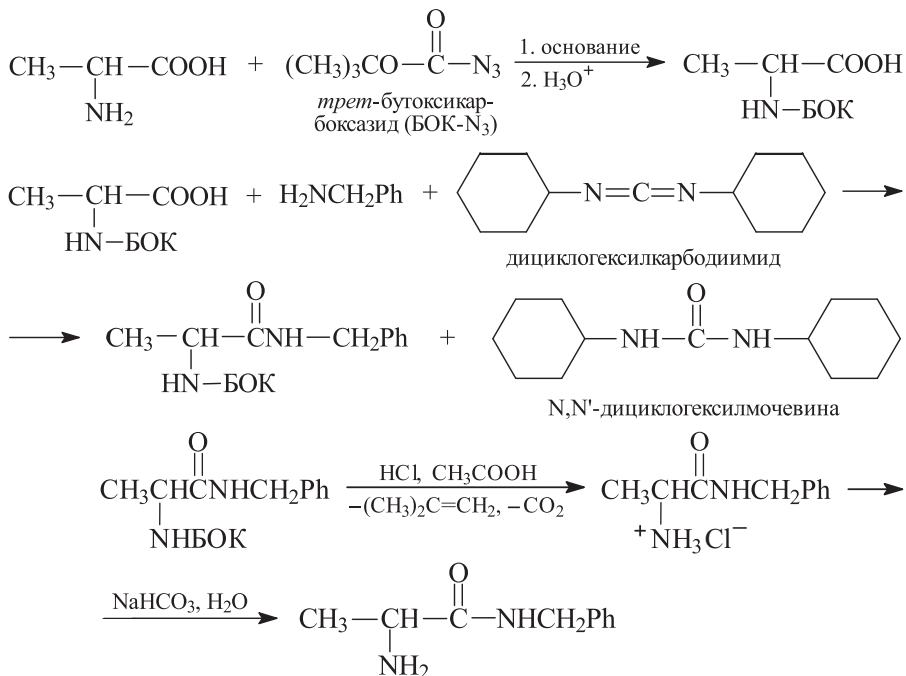
X = OC(O)C(CH₃)₃ – ди-*трет*-бутилширокарбонат
(ди-*трет*-бутиловый эфир диугольной кислоты)



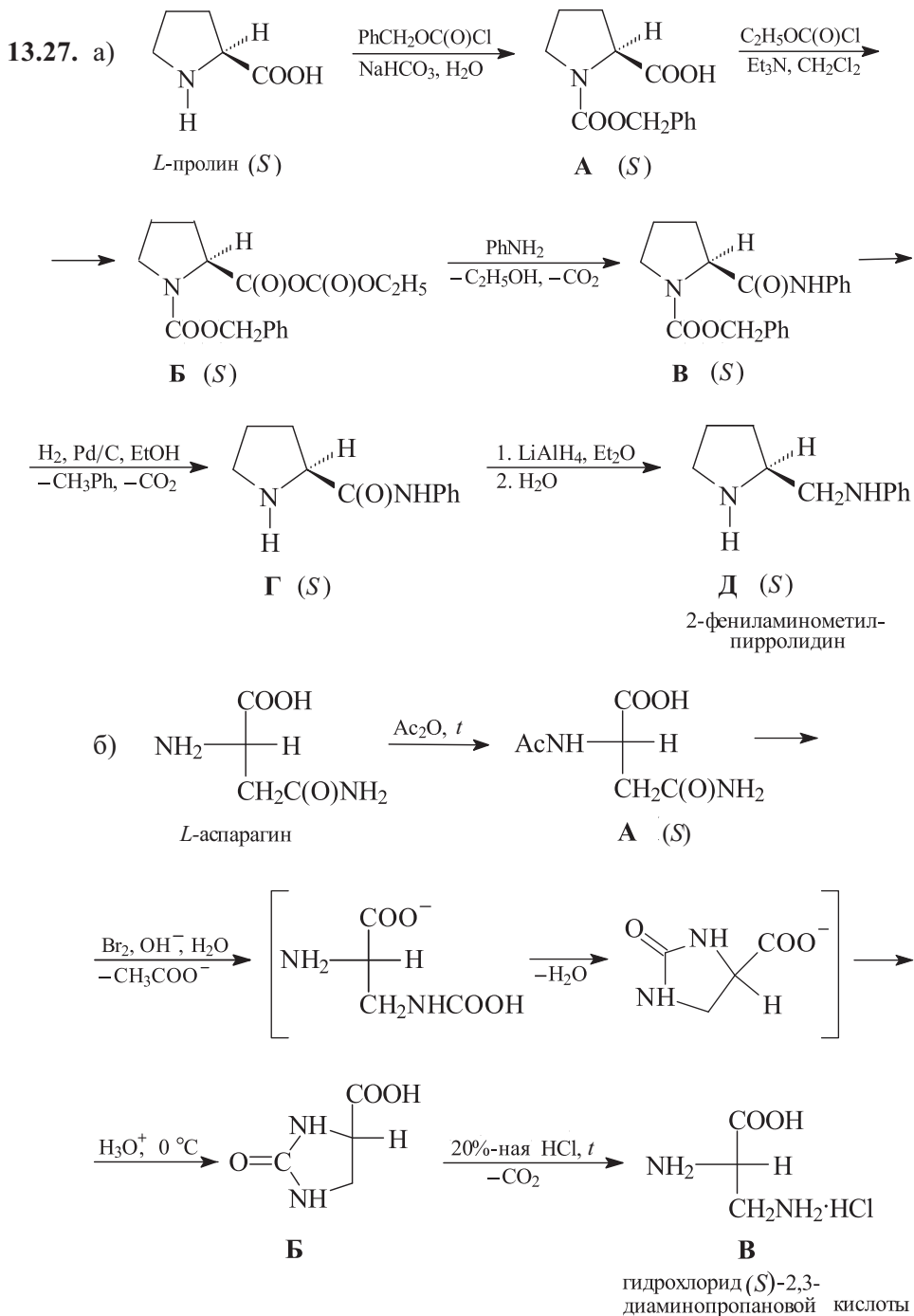
При реализации данной схемы синтеза не происходит рацемизация α -углеродного атома, то есть все указанные процессы протекают регио- и стереоселективно:

L-аланин \rightarrow N-бензиламид *L*-аланина

Способ 2. Более перспективным является метод синтеза *N*-замещенных амидов аминокислот с использованием более лабильной *трет*-бутоксикарбонильной (БОК) защитной группы. В качестве конденсирующего реагента в реакции *N*-защищенной аминокислоты с алкиламином используют дициклогексилкарбодиимид (ДЦК). Преимущества данного метода: БОК-защита удаляется в достаточно мягких условиях (смесь соляной и уксусной кислот); не нужно дополнительно активировать карбоксильную группу аминокислоты.

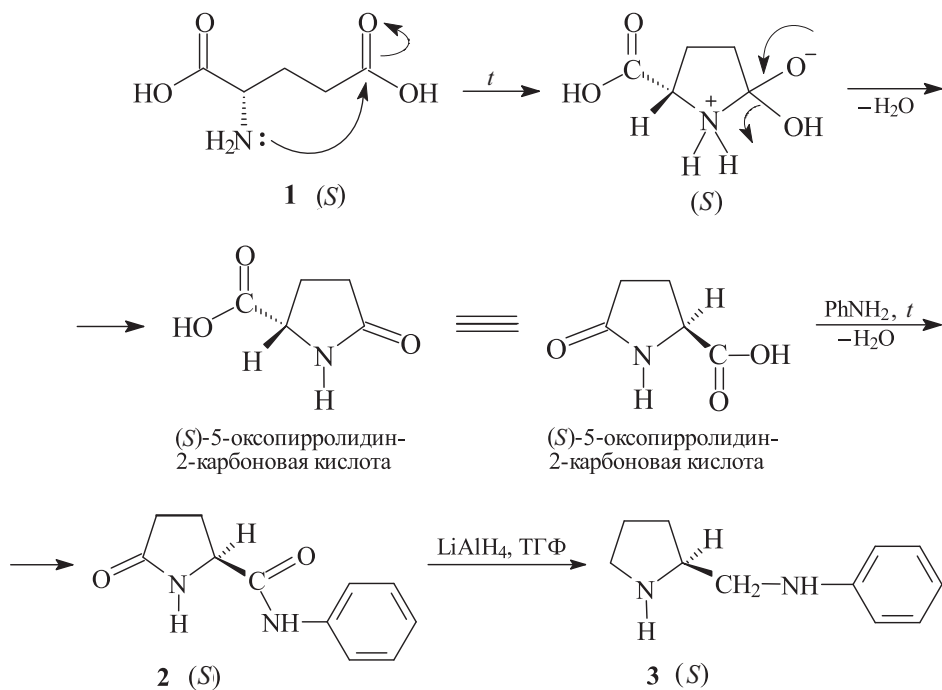


Примечание. БОК-защитная группа также легко удаляется действием трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

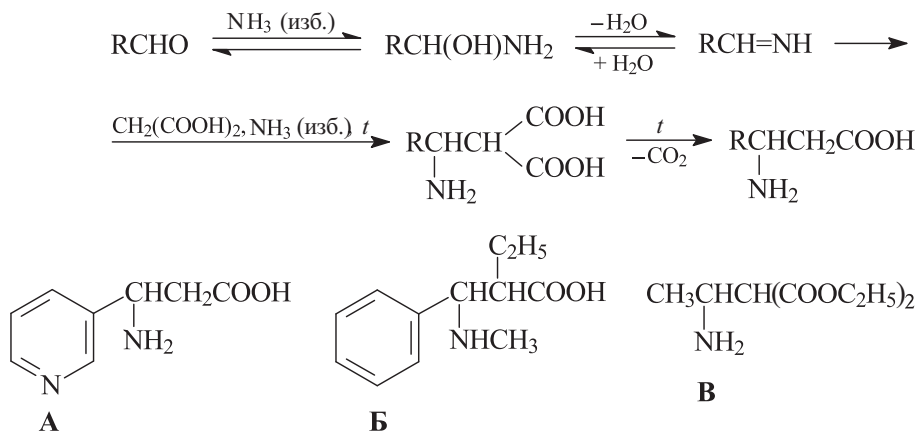


13.28. Соединение **1** – *L*(*S*)-глутаминовая кислота; соединение **2** – (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид; соединение **3** – (*S*)-2-(анилинометил)-пирролидин.

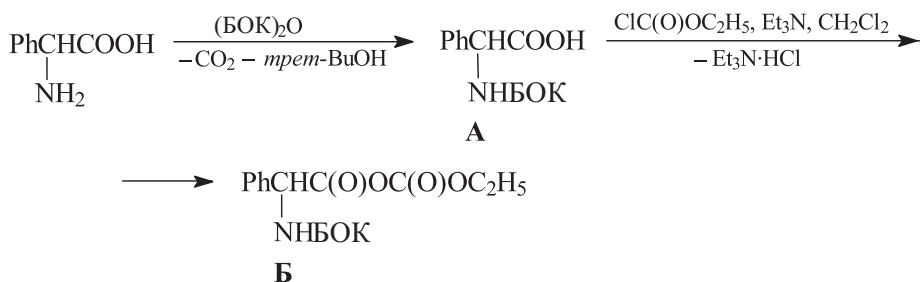
Механизм первой стадии: избыток анилина разрушает бетаионовую структуру α -аминокислоты и способствует переходу аминогруппы из аммонийного в свободное состояние; далее происходит внутримолекулярная циклизация с промежуточным образованием (*S*)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты.



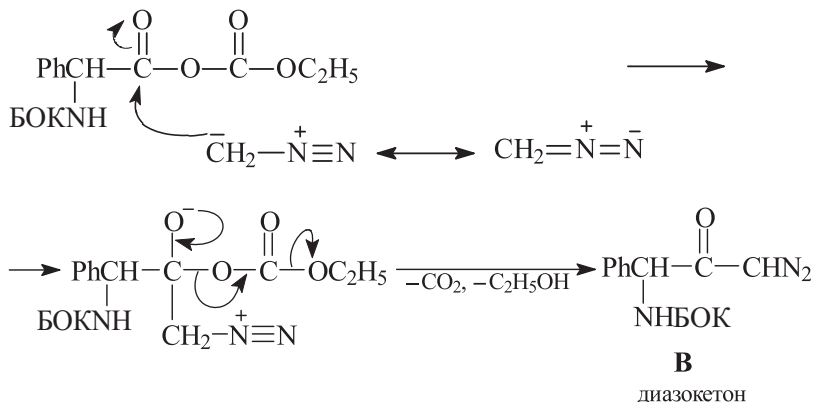
13.29. Механизм реакции Родионова включает следующие стадии:



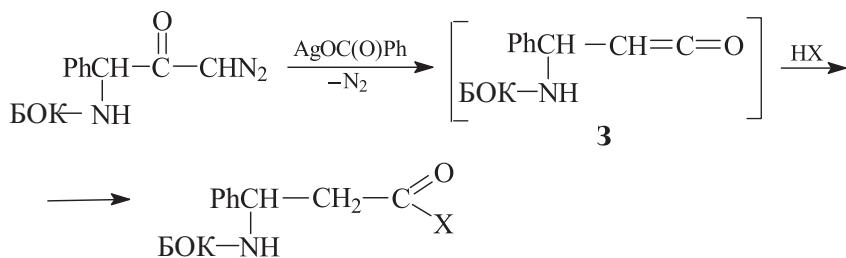
13.30. Переход фенилглицин \rightarrow **Б** включает БОК-защиту аминогруппы и активацию карбоксильной группы фенилглицина для нуклеофильной атаки диазометаном. В противном случае получится метиловый эфир фенилаланина.



Далее производное **Б** реагирует с диазометаном с образованием диазокетона **В**.

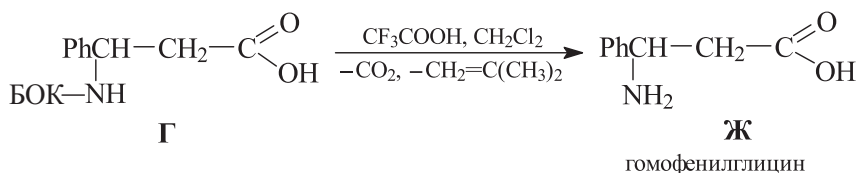


На следующей стадии диазокетон **В** в присутствии бензоата серебра претерпевает перегруппировку Вольфа и превращается в кетен **З**, который в присутствии нуклеофильных реагентов НХ образует соответствующие производные гоμφенилглицина **Г–Е**.



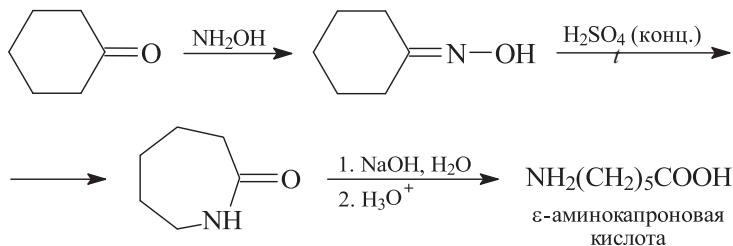
Г (X = OH), **Д** (X = OCH₃), **Е** (X = NHCH₃)
производные гоμφенилглицина

Последняя стадия синтеза включает удаление БОК-защиты и образование свободного гомофенилглицина **Ж**.

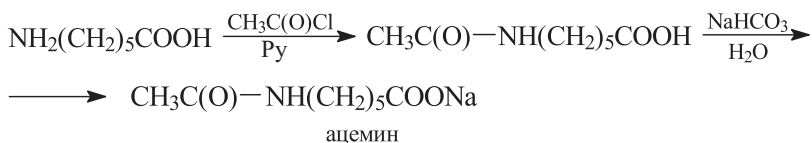


Такой способ можно с успехом использовать для синтеза оптически активных β -аминокислот, если исходить из соответствующих оптически активных α -аминокислот (Podlech Y., Seebach D. // Liebigs. Ann., 1995, p. 1217–1228).

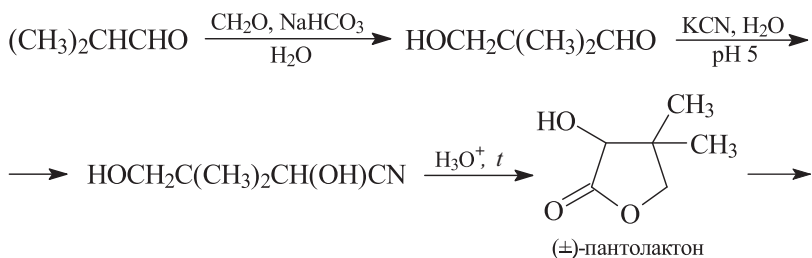
- 13.31.** ϵ -Аминокапроновую кислоту получают гидролизом капролактама, который в свою очередь получают перегруппировкой Бекмана оксима циклогексанона.



Далее ϵ -аминокапроновую кислоту ацилируют, полученное N-ацетильное производное превращают в натриевую соль.



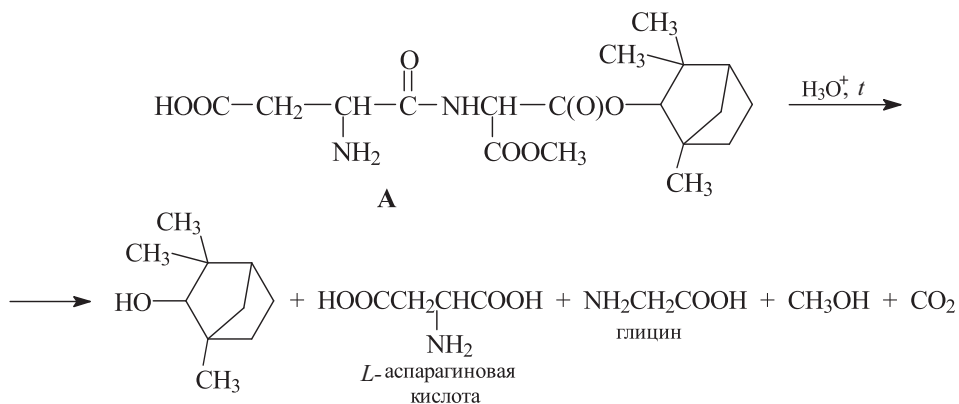
- 13.32.** Получение пантотеновой кислоты:



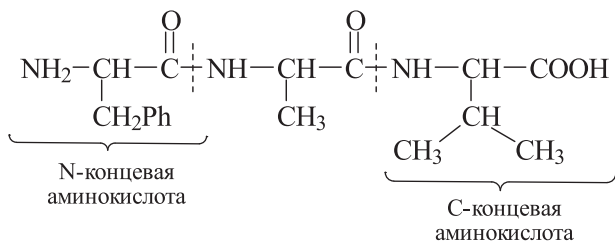
Для получения *D*-(+)-кальциевой соли пантотеновой кислоты необходим *D*-пантолактон, который получают либо разделением рацемата через диастереомерные соли пантоевой кислоты с (-)- α -фенилэтиламином, либо биосинтезом.

Гидролиз *D*-пантотеновой кислоты в щелочной среде приводит к образованию β -аланина $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ и пантоевой кислоты (*D*)- $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$ (в виде солей). Гидролиз в кислой среде дает *D*-пантолактон и β -аланин.

- 13.33. Дипептид А состоит из остатков *L*-аспарагиновой и аминомалоновой кислот. Свободная аминомалоновая кислота в кислой среде легко декарбоксилируется с образованием глицина.



- 13.34. Структурная формула трипептида фенилаланил-аланил-валина:



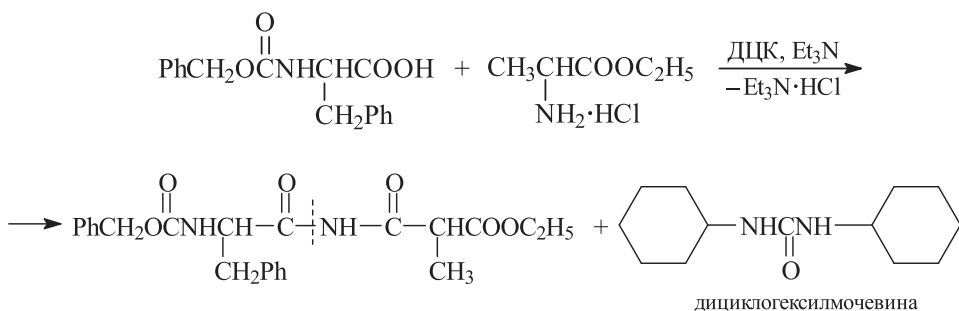
Сокращенное название данного трипептида Н-Фал-Ала-Вал-ОН или Н-Phe-Ala-Val-ОН.

- 13.35. См. также решение задачи 13.25.

а) В дипептиде Н-Phe-Ala-ОН карбоксикомпонентом является фенилаланин, а аминокомпонентом – аланин. Для создания нужной последовательности аминокислот оба компонента необходимо модифицировать определенным образом.

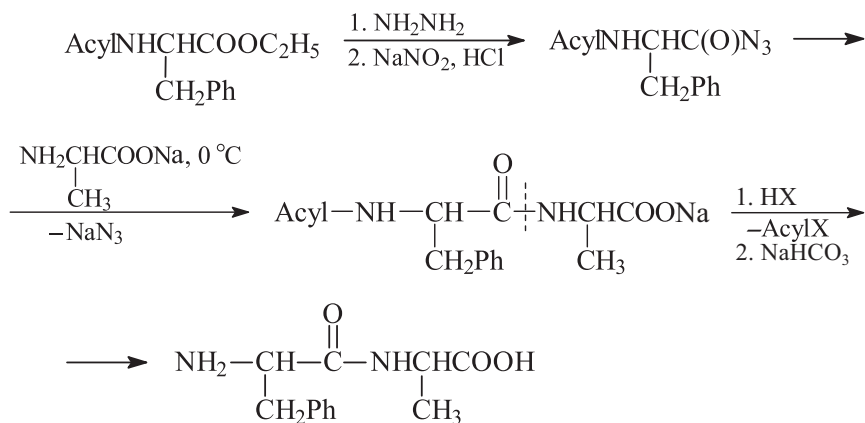
Модификация карбоксикомпонента: защита NH_2 -группы (1) и активация COOH -группы (2).

- б) Использование в качестве конденсирующего реагента дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) позволяет исключить из классического пептидного синтеза стадию активации (2) карбоксикомпонента (см. решение пункта а).



Далее защитные группы удаляют так же, как в классическом пептидном синтезе.

- в) В азидном методе синтеза пептидов N-ацилзамещенные эфиры аминокислот или пептидов сначала превращают в азиды действием гидразина и азотистой кислоты (реакция Курциуса), которые затем вводят в реакцию с аминокислотным компонентом. В азидном методе не нужно защищать карбоксильную группу аминокислотного компонента (см. решение пункта а).

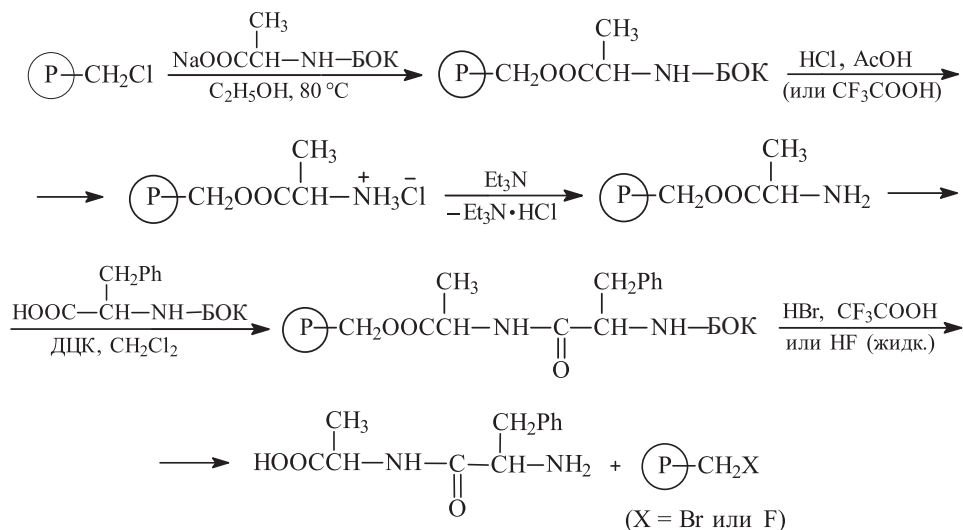


Тип ацильной защиты и условия ее удаления подбираются в зависимости от конкретных целей.

- г) Твердофазный пептидный синтез дипептида H-Phe-Ala-OH по Меррифилду.

В этом случае на первой стадии синтеза будущую C-концевую аминокислоту (в данном случае L-аланин) пептида «привязывают»

к полимеру через ее карбоксильную группу. В качестве полимерной подложки обычно используют хлорметилполистирол.

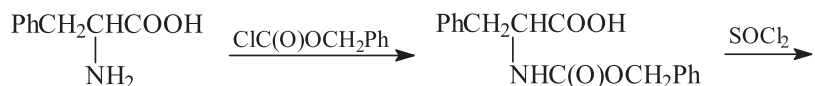


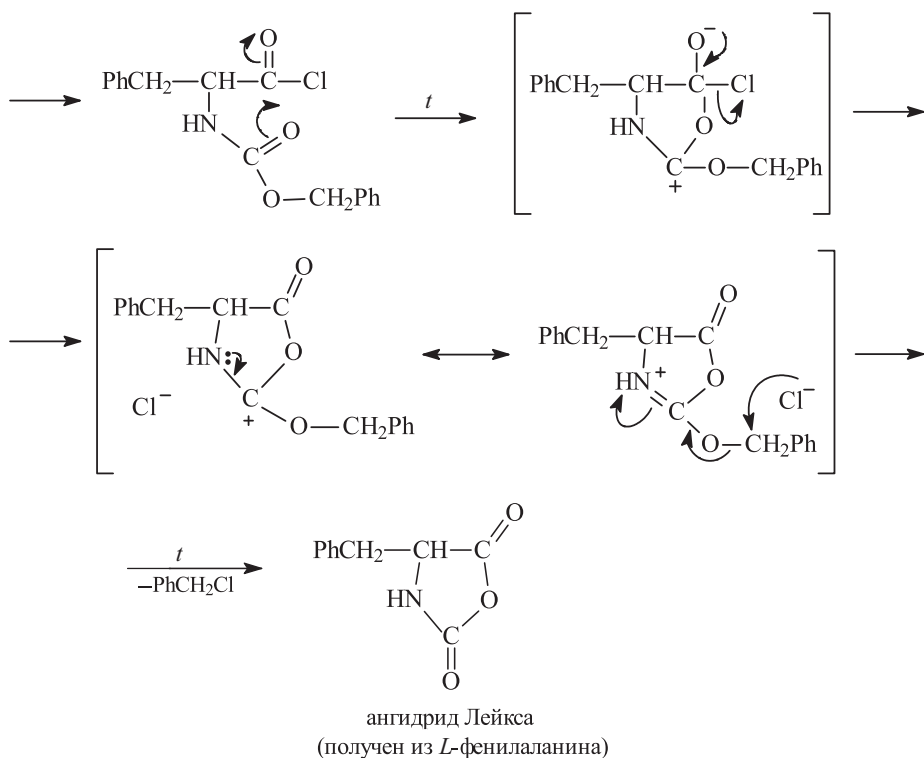
Как видно из представленной схемы, отщепление пептида от полимерной подложки осуществляется в сильноокислой среде (действием HBr / CH₃COOH или плавиковой кислотой). Главное преимущество этого метода состоит в том, что ни на одной из стадий не требуется выделения и специальной очистки фрагментов растущей полимерной цепи.

Аддукты пептидов и полимера обладают крайне низкой растворимостью и легко отмываются от побочных продуктов и избытка реагентов, после чего аддукт готов к следующей стадии увеличения пептидной цепи. В настоящее время метод Меррифилда автоматизирован; все операции выполняются запрограммированными аминокислотными синтезаторами. Этим методом были синтезированы гормон инсулин (содержит 51 аминокислотный остаток) и фермент рибонуклеаза (содержит 124 аминокислотных остатка).

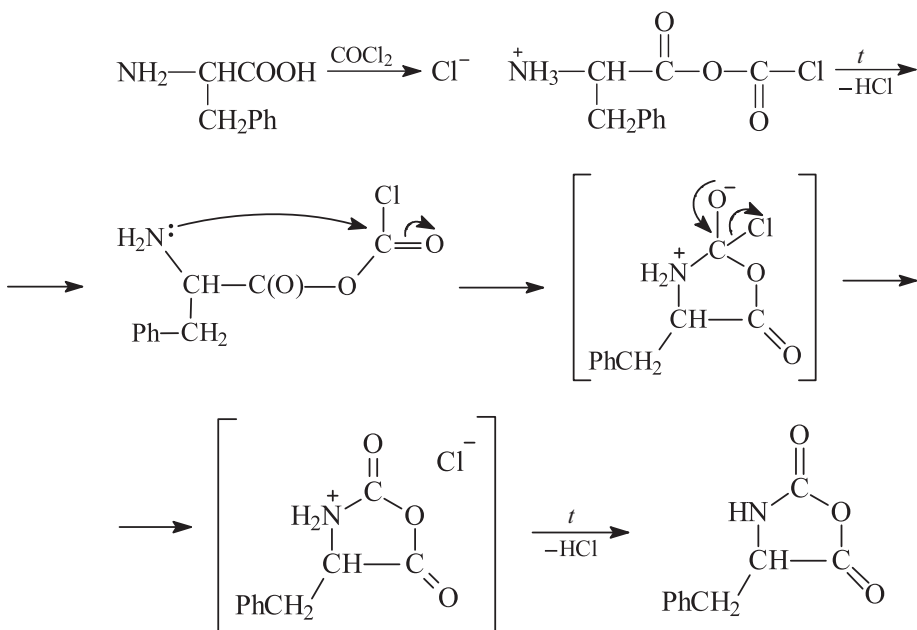
- д) Пептидный синтез с использованием N-карбоксиангидридов аминокислот (ангидридов Лейкса) включает на первой стадии получение N-карбоксиангидрида из будущей N-концевой аминокислоты, то есть в данном случае из *L*-фенилаланина.

Способ 1. Термическое разложение хлорангидридов N-карбоксибензилоксиаминокислот:

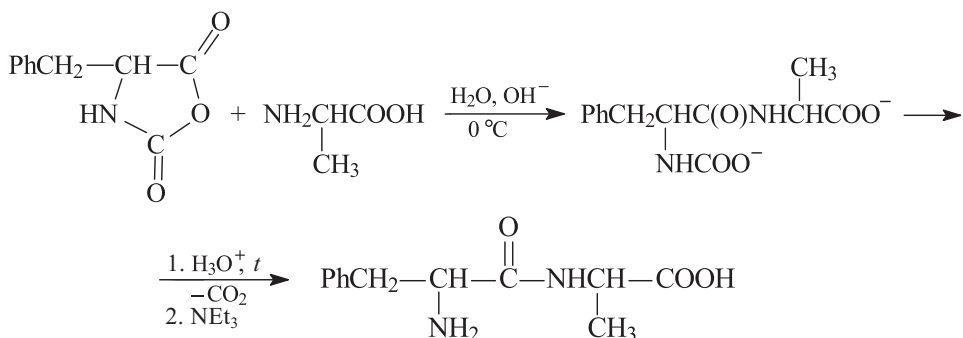




Способ 2. Реакция *L*-фенилаланина с фосгеном:



Далее избыток N-карбоксиянгидрида вводят в реакцию с аминоконпонентом в слабощелочной среде при низкой температуре.



При проведении первой стадии в жестких условиях промежуточные карбаминные кислоты (или их соли) декарбоксилируются с высвобождением второго аминоконпонента (H-Phe-Ala-O⁻), который также реагирует с ангидридом Лейкса, что приводит к синтезу полимеров (полиаминокислот).

13.36. a) Phe-Val

Val-Asp

Asp-Glu

Glu-His

б) H-Phe-Val-Asp-Glu-His-OH (I)

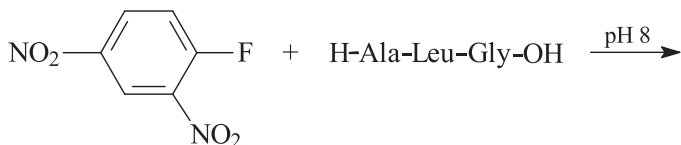
His-Leu-Cys

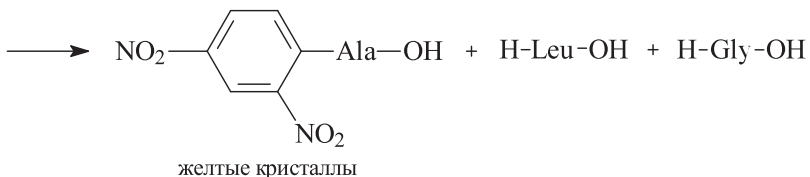
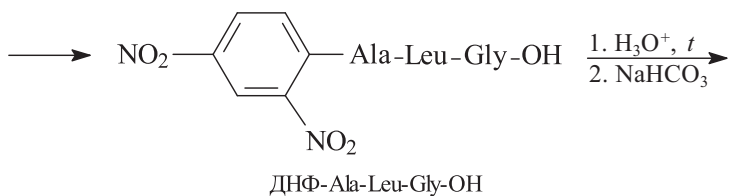
Cys-Gly-Ser

Ser-His-Leu

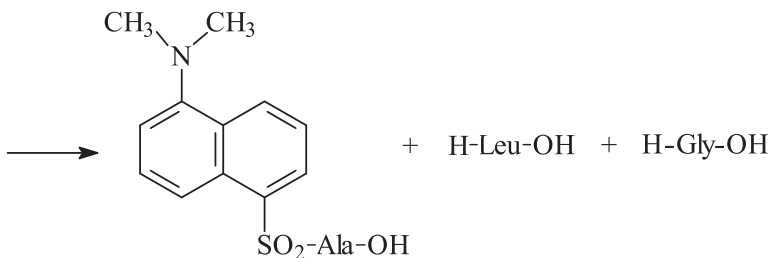
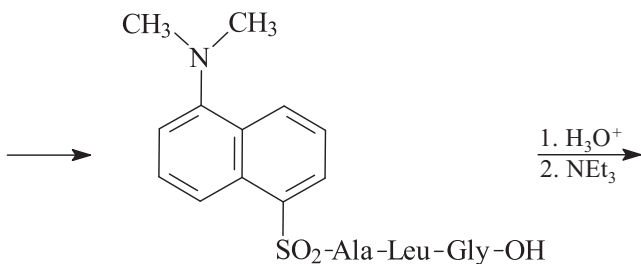
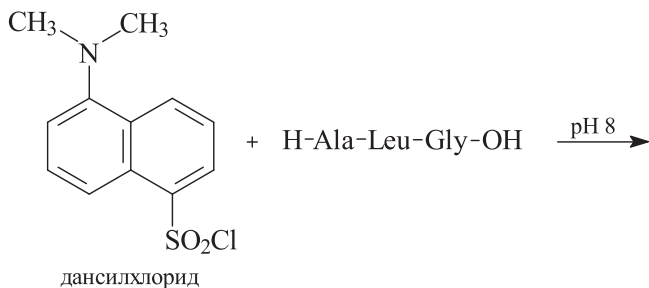
H-His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-OH (II)

13.37. 1. Установление N-концевых аминокислотных остатков методом Сэнгера.



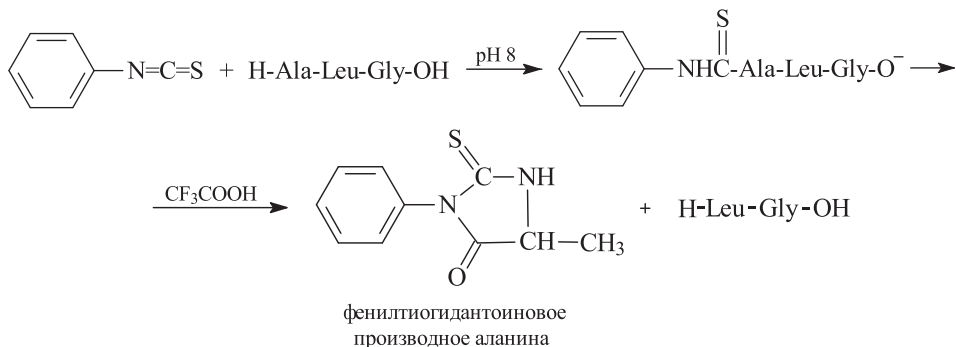


2. Установление N-концевых аминокислотных остатков с помощью дансилхлорида.



ДНФ- и дансильные производные можно надежно идентифицировать с помощью ТСХ.

3. Метод Эдмана определения последовательности аминокислот в пептидах с N-конца основан на реакции α -аминогруппы пептида с фенилтиоцианатом.



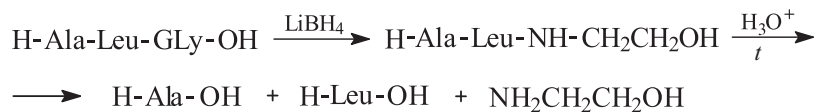
Далее аналогичные операции прделывают с дипептидом H-Leu-Gly-OH и определяют лейцин как N-концевую аминокислоту. Последним образуется фенилтиогидантоиновое производное глицина. Фенилтиогидантоиновые производные большинства α -аминокислот получены и охарактеризованы; их можно надежно идентифицировать методом ТСХ.

4. Установление C-концевых аминокислот с помощью реакции пептида с гидразином (метод Акабори).

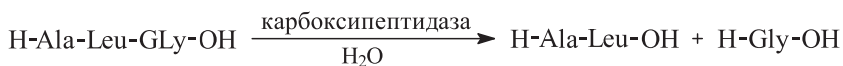
Пептид нагревают с избытком гидразина при 110 °С; при этом пептидные связи разрываются с образованием гидразидов аминокислот. C-концевая группа при этом остается в свободном виде и может быть выделена из реакционной смеси и идентифицирована.



5. Литийборгидрид селективно восстанавливает карбоксигруппу C-концевой аминокислоты и не восстанавливает амиды. После кислотного гидролиза образуется смесь аминокислот и единственный α -аминоспирт, соответствующий C-концевой α -аминокислоте.

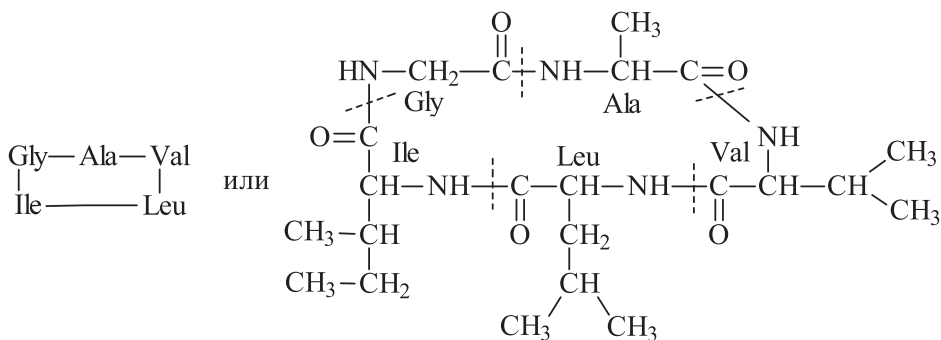


6. Фермент карбоксипептидаза селективно отщепляет C-концевую аминокислоту от пептидной цепи.



Карбоксипептидазу выделяют из дрожжей. Более подробно возможность использования различных типов ферментов карбоксипептидаз для определения С-концевых остатков в пептидах и белках обсуждается в монографии «Общая органическая химия», т. 10, с. 272, М.: Химия, 1986.

- 13.38. а) Реакция пентапептида с фенилизотиоцианатом не приводит после кислотного гидролиза к образованию соответствующего фенилгидантоина, то есть данным методом не определяется N-концевая аминокислота. Результат определения С-концевой аминокислоты с помощью карбоксипептидазы также отрицательный: это возможно в случае циклических пептидов или в случае, когда С-концевая аминогруппа находится в амидной форме. Амидная форма С-концевой аминокислоты исключается, так как среди продуктов кислотного гидролиза с последующей нейтрализацией реакционной смеси щелочью нет аммиака. Таким образом, все приведенные в условии задачи данные однозначно указывают на циклическую форму неизвестного пентапептида. Написать точную его структуру невозможно, так как нет данных, позволяющих установить последовательность аминокислотных остатков, то есть нет данных по составу продуктов неполного кислотного гидролиза. В качестве примера приведем одну из возможных структурных формул пентапептида, содержащего указанные в условии задачи аминокислотные остатки.



или цикло (Gly-Ala-Val-Leu-Ile) или $\boxed{\text{Gly-Ala-Val-Leu-Ile}}$

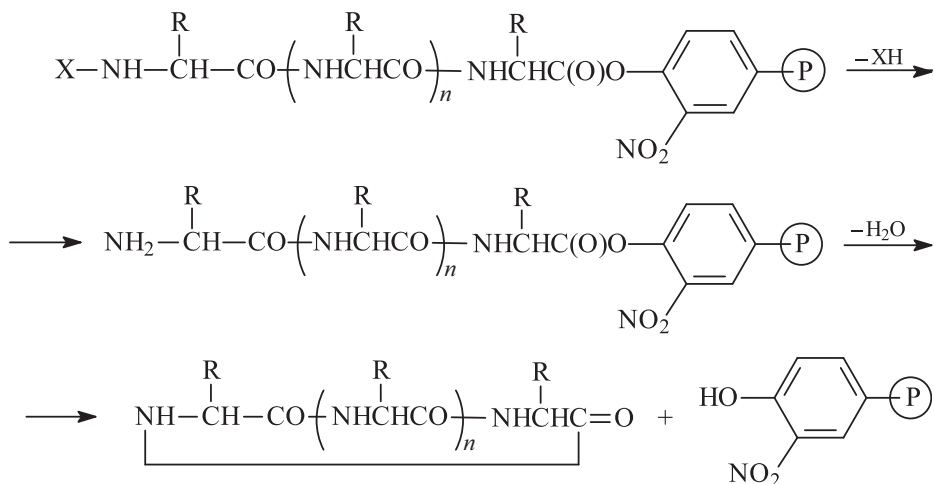
- б) Циклическую форму пептида можно получить нагреванием нециклической формы.





или цикло (Gly-Ala-Gly-Phe-Gly)

Кроме того, при нагревании в значительных количествах образуются полипептиды линейного строения; реакцию можно разделить хроматографически. Некоторые пептиды при нормальных условиях представляют собой равновесную смесь открытой и циклической форм. Циклические пептиды можно получить, используя обычные методы создания пептидной (амидной) связи. Карбоксильную группу С-концевой аминокислоты активируют, а аминогруппу N-концевой аминокислоты освобождают от защитной группы, а затем проводят циклизацию. Для сведения к минимуму процесса олигомеризации циклизация проводится в инертных растворителях при сильном разбавлении. Оптимальные выходы циклопептидов достигаются в синтезе на полимерных носителях. Побочная реакция олигомеризации при этом практически не происходит.



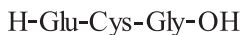
X = защитная группа (БОК); (P) – полимерная основа (смола)

Циклические пептиды не вступают во многие реакции, характерные для нециклических пептидов. Например, для циклических пептидов результат определения азота по Ван Слайку (реакция первичной аминогруппы с азотистой кислотой с выделением азота) будет отрицательным. См. также решение пункта а.

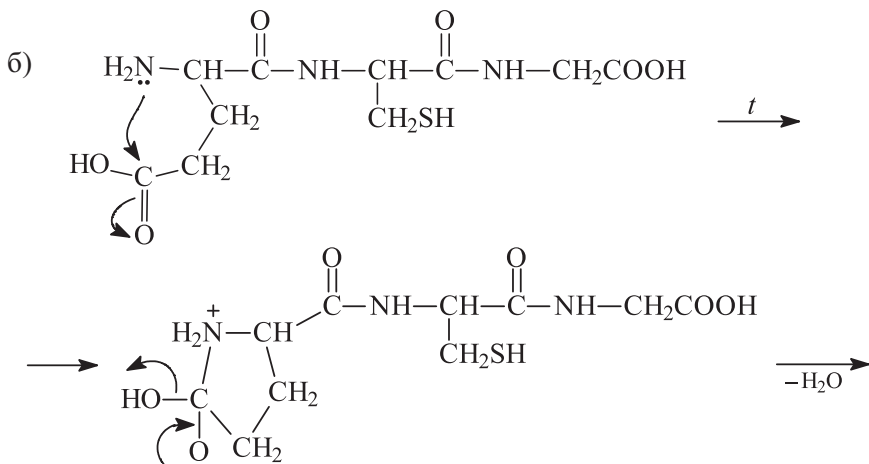
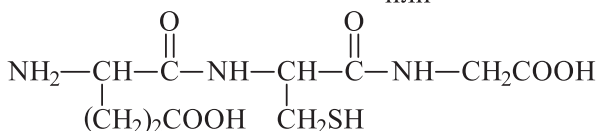
- 13.39. Трипсин – фермент класса гидролаз. Катализирует гидролиз пептидных связей в пептидах и белках, образованных остатками основных аминокислот аргинина и лизина. В данном случае при обработке гептапептида трипсином образуется аргинин и гексапептид H-Gly-Pro-Pro-Phe-Ile-Val-OH, что определяет аргинин как N-концевую аминокислоту.



- 13.40. а) Использование фенилизотиоцианата (реактива Эдмана) определяет глутаминовую кислоту как N-концевую аминокислоту. Образование 2-аминоэтанола после восстановления трипептида литийборгидридом и последующего кислотного гидролиза определяет глицин как C-концевую аминокислоту. 4-Амино-5-гидроксипентановая кислота образуется в результате восстановления литийборгидридом γ -карбоксигруппы глутаминовой кислоты с последующим кислотным гидролизом пептидных связей. На основании этих данных можно написать следующую формулу глутатиона:



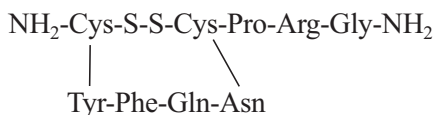
или





Методом исключения определяем пролин как седьмую аминокислоту в цепочке исходного нонапептида.

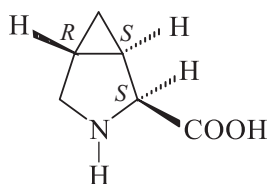
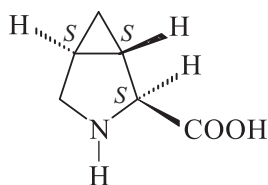
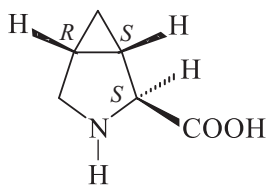
4. Полный кислотный гидролиз исходного нонапептида с последующей нейтрализацией продуктов гидролиза приводит к образованию трех эквивалентов аммиака. Из этих данных следует, что в молекуле вазопрессина кроме глицинамидной группировки имеется еще две амидные группы, то есть в состав его пептидной цепочки входят глутамин (Gln) и аспарагин (Asn). Анализ всех данных дает возможность приписать вазопрессину следующую формулу.



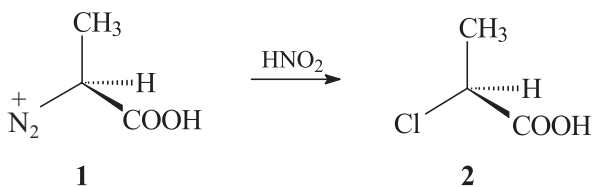
- 13.42.** Анализ всех приведенных в условии задачи данных позволяет приписать брадикинину следующую формулу:



13.43. (1*R*,2*S*,5*S*)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-карбоновая кислота



13.44. Оптически чистый *L*-аланин (**1**) при действии азотистой кислоты, генерированной из нитрита натрия и соляной кислоты, превращается в α -хлорпропионовую кислоту (**2**), которая почти полностью сохраняет конфигурацию исходной аминокислоты [Org. Synth. Coll. Vol. **8**, 119 (1993)]. Объясните полученный результат.



Глава 14

Липиды

14.1. Общепринятого определения термина «липид» не существует. Обычно под этим понятием объединяют большую и довольно разнородную группу веществ животного или растительного происхождения, нерастворимых в воде и растворимых в органических растворителях, молекулы которых содержат длинные углеводородные радикалы; многие липиды наряду с гидрофобными неполярными группировками содержат гидрофильные полярные фрагменты. Липидами в узком смысле слова иногда называют природные производные (сложные эфиры и амиды) жирных кислот.

Липиды делятся на омыляемые и неомыляемые по их способности к щелочному гидролизу с образованием мыл, то есть солей щелочных металлов высших карбоновых кислот.

Воски – сложные эфиры жирных кислот и высших, чаще первичных, одноатомных (реже двухатомных) спиртов.

Жиры и масла – глицериновые эфиры одноосновных жирных кислот (как правило, триацилглицерины). Твердые при обычной температуре триацилглицерины называют жирами, жидкие – маслами.

Липиды, содержащие остаток фосфорной кислоты, называются фосфолипидами. Общая формула фосфолипидов $RO(O)P(OH)OX$, где R – ацильные, алкильные, алкенильные производные многоатомных спиртов (глицерина, диолов) или длинноцепочечных двухатомных аминок спиртов сфингозинов, X – остаток аминокислоты (например, серина), аминок спирта (например, этаноламина или холина $(CH_3)_3N^+-CH_2CH_2OH \cdot Y^-$) или многоатомного спирта (например, глицерина или миоинозита).

Фосфолипиды, содержащие остаток холина, называются лецитинами.

Сфинголипиды являются структурными аналогами глицеридов, в которых вместо глицерина используется основание сфингозин.

Гликолипиды содержат углеводные остатки.

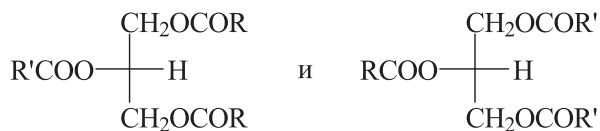
Природные соединения, представляющие собой производные 1-алкениловых эфиров глицерина, называются плазмалогенами.

Терпены природные углеводороды, скелет которых формально построен из двух или более звеньев изопрена $(C_5H_8)_n$ ($n \geq 2$) (хотя путь их биосинтеза иной); их кислородсодержащие производные – спирты, альдегиды и кетоны – называются терпеноидами.

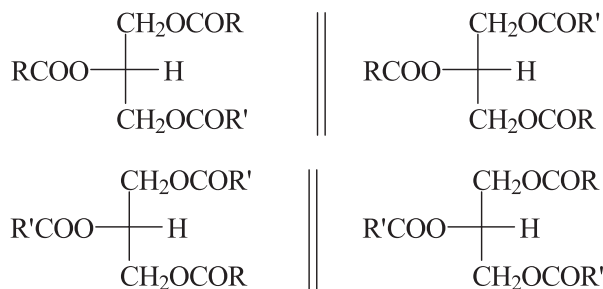
Простагландины можно рассматривать как производные не существующей в природе, но полученной синтетически простановой кислоты, различающиеся положением заместителей и двойных связей в пятичленном цикле и боковых цепях.

Стероиды называют группу природных соединений в основе скелета которых лежит структура стерана (пергидроциклопентанофанантрена).

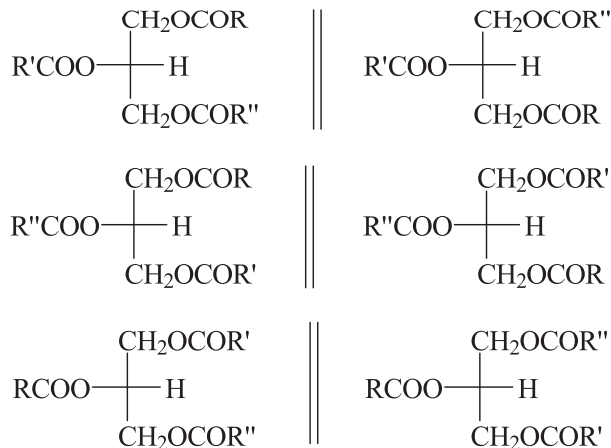
- 14.2. При наличии двух различных ацильных остатков могут образоваться два ахиральных триацилглицерина:



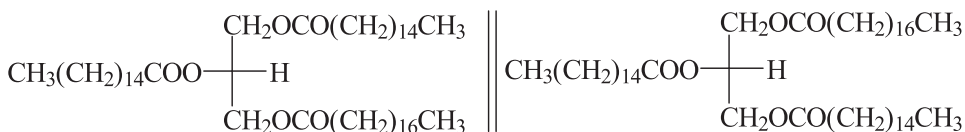
и две пары энантиомеров:



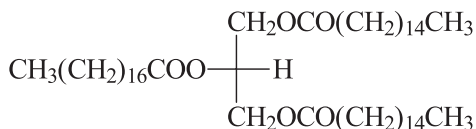
При наличии трех различных ацильных остатков – три пары энантиомеров:



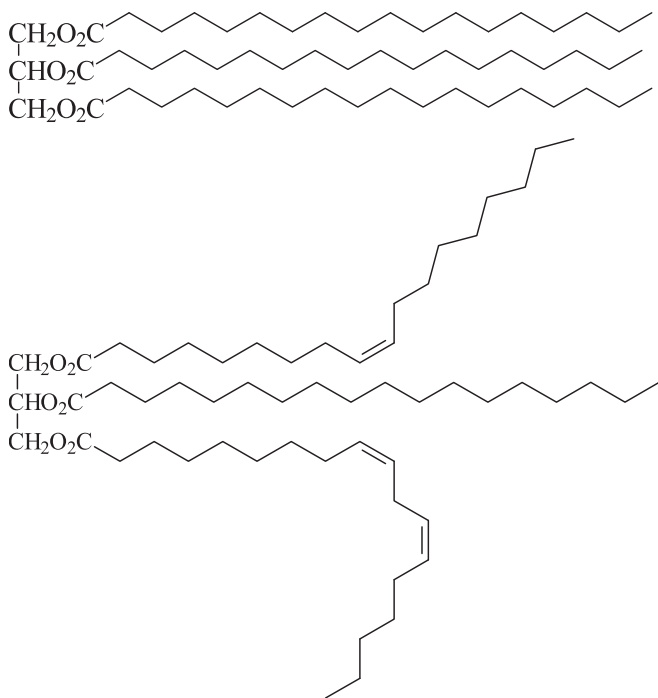
14.3. Энантиомеры:



Ахиральный изомер:

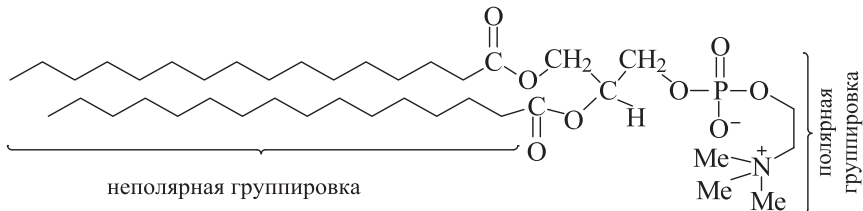


- 14.4. Твердые при обычной температуре триацилглицерины называются жирами, жидкие – маслами. В жирах преобладают остатки насыщенных жирных кислот. При кристаллизации жиров гидрофобные цепочки жирных кислот ориентируются практически параллельно друг другу. В состав масел входят в основном остатки непредельных кислот. Наличие ненасыщенных связей, имеющих, как правило, *цис*-конфигурацию, приводит к снижению компактности упаковки и, как следствие, понижению температуры плавления.

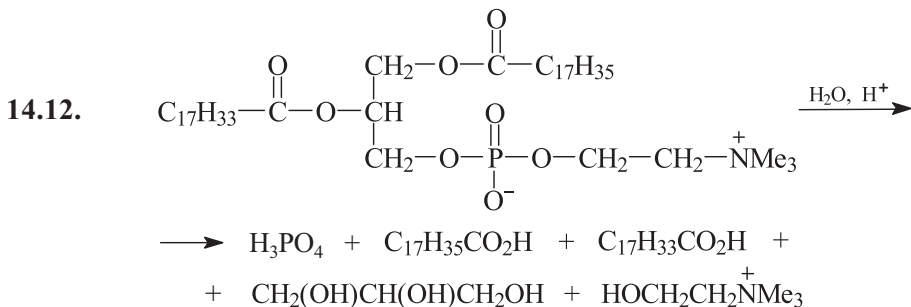


- 14.5. Выше, так как содержит остатки насыщенной стеариновой кислоты $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$.

- 14.6. Увеличение степени ненасыщенности липидов в более холодных частях тела способствует поддержанию пластичности (текучести) клеточных мембран.
- 14.7. Стеариновая (октадекановая) < олеиновая (*цис*-октадецен-9-овая) = элаидиновая (*транс*-октадецен-9-овая) < линолевая (*цис*-октадекадиен-9,12-овая) < линоленовая (*цис*-октадекатриен-9,12,15-овая) = элеостеариновая (*цис, транс, транс*-октадекатриен-9,11,13-овая).
- 14.8. Триацилглицерины нерастворимы в воде, так как содержат преимущественно гидрофобные неполярные углеводородные группы. Такие липиды как фосфолипиды, сфинголипиды, желчные кислоты, а также жирные кислоты содержат и гидрофильные полярные группы и, как следствие, растворимы в воде. По достижении некоторой критической концентрации молекулы дифильных липидов в водной среде ассоциируют, так что гидрофобные радикалы образуют ядро мицеллы, а гидрофильные – ее поверхностный слой.
- 14.9. Поверхностно-активные свойства дипальмитоиллецитина определяются наличием в его молекуле одновременно неполярной гидрофобной группировки, образуемой углеводородными радикалами жирных кислот, и полярной гидрофильной группировки, образованной фосфатной и холиновой группами.

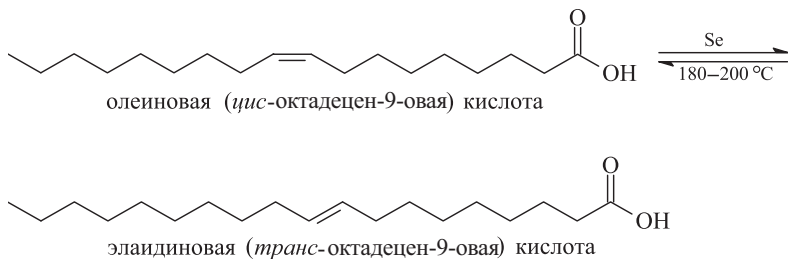


- 14.10. Конечными продуктами метаболизма триацилглицеринов под действием ферментов липаз являются жирные кислоты, глицерин и моноацилглицерины (в основном 2-О-ацилглицерины). Этот процесс аналогичен кислотно-катализируемому гидролизу.
- 14.11. Причина заключается в щелочном гидролизе липидов кожи с образованием поверхностно-активных веществ.

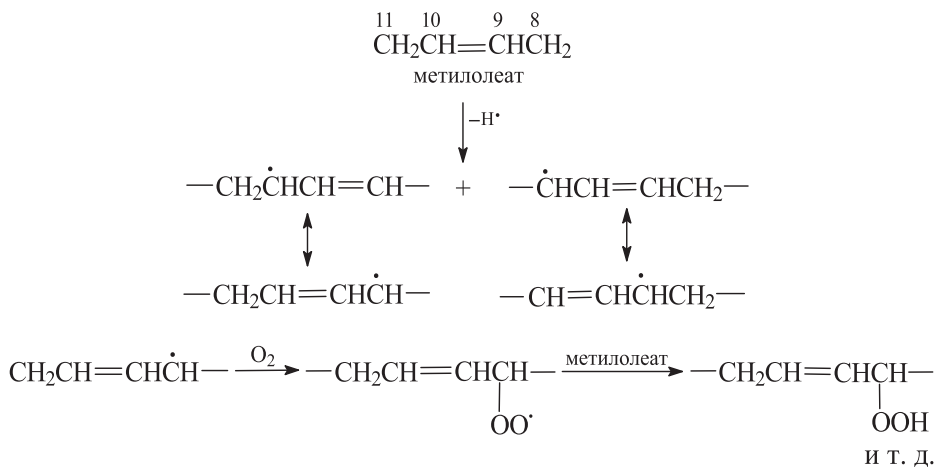


В щелочной среде быстро удаляются ацильные остатки, а образующийся глицерофосфорилхолин медленно превращается в холин и смесь изомеров 3- и 2-глицерофосфата.

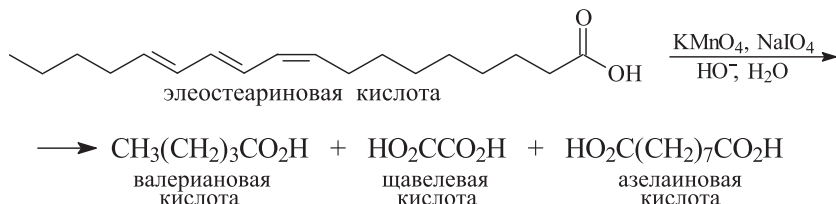
- 14.13.** Природные нормальные моноеновые кислоты, имеющие, как правило, *цис*-конфигурацию, термодинамически менее стабильны по сравнению с *транс*-изомерами. Их *цис-транс*-изомеризация легко протекает при нагревании с селеном, азотистой кислотой, 3-меркаптопропановой или другим серосодержащим соединением и приводит к образованию равновесной смеси *цис*- и *транс*-изомеров:



- 14.14.** Для исчерпывающего гидрирования 1 моль трилинолеилглицерина с образованием тристеароилглицерина необходимо 6 моль водорода. При частичном гидрировании трилинолеилглицерина следует ожидать образования глицериновых эфиров, по крайней мере, четырех жирных кислот: стеариновой (октадекановой), олеиновой (*цис*-октадецен-9-овой), *цис*-октадецен-12-овой и исходной линолевой (*цис,цис*-октадекадиен-9,12-овой). Число триацилглицеринов (с учетом всех изомеров, включая энантиомеры), в состав которых входят остатки n жирных кислот, учитывая все возможные сочетания, равно n^3 , то есть 64 в нашем случае. Однако реальное число продуктов будет гораздо выше, так как частичное гидрирование сопровождается миграцией и *цис/транс*-изомеризацией двойной связи.
- 14.15.** Основной компонент спермацета – цетилпальмитат (гексадецилгексадеканоат, **A**) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOCH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$.
- 14.16.** В результате окисления метилолеата кислородом образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров метиловых эфиров 8-гидропероксиоктадецен-9-овой, 11-гидропероксиоктадецен-9-овой, 9-гидропероксиоктадецен-10-овой и 10-гидропероксиоктадецен-8-овой кислот. Окисление протекает по радикально-цепному механизму, инициируется добавками радикала-донора, облучением или повышением температуры и начинается с атаки радикала по метиленовой группе, соседней с двойной связью, приводящей к образованию двух резонансно стабилизированных аллильных радикалов, что определяет строение продуктов реакции.

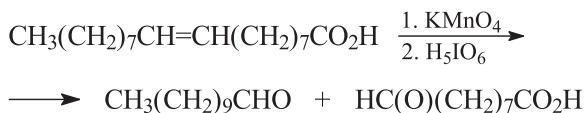


14.17. Для окислительного расщепления ненасыщенных жирных кислот применяют озонлиз или проводят окисление по Рудлофу, используя в качестве окислителя смесь перманганата калия и метаперiodата натрия (1:39) в водном растворе щелочи или водном *трет*-бутаноле:



14.18. Нервоновая кислота – *цис*-тетракозен-15-овая. Положение кратной связи определяется по результатам анализа продуктов окисления – моно- и дикарбоновой кислот, молекулярная масса которых устанавливается путем титрования щелочью. Эквивалент нейтрализации, рассчитываемый как отношение массы анализируемого образца кислоты к количеству (молей) щелочи, израсходованному на титрование, равен молекулярной массе одноосновной кислоты или молекулярной массе двухосновной кислоты, деленной на 2.

14.19. Гадолеиновой кислотой называется *цис*-эйкозен-9-овая кислота. О положении кратной связи в ненасыщенных жирных кислотах судят по продуктам деструктивного окисления.



Конфигурация кратной связи может быть установлена, например, на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H . Сигналы

винильных протонов лежат в области δ 5–6 м. д. и имеют характерные константы спин-спинового взаимодействия ${}^3J_{\text{HH}} \text{ цис} \sim 10$ Гц и ${}^3J_{\text{HH}} \text{ транс} \sim 15$ Гц.

14.20. А – октин-1; Б – $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_9\text{Cl}$; В – $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_9\text{CN}$; Г – $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_9\text{CO}_2\text{H}$; цис- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{CO}_2\text{H}$ (цис-вакценовая кислота).

14.21. (R)-10-Метилоктадекановая (туберкулостеариновая) кислота – (R)- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$;

А – $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHBrCH}_3$;

Б – $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

В – $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COCl}$;

Г – $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$;

Д – $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

Е – $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$;

Ж – $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{Et}$;

З – $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{Et}$.

14.22. 2,4,6-Триметилтетракозен-2-овая (фтиеновая) кислота –

n- $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$;

А – *n*- $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$;

Б – *n*- $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$;

В – *n*- $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$;

Г – *n*- $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{OH})(\text{Ph})\text{Ph}$;

Д – *n*- $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{Ph})\text{Ph}$;

Е – *n*- $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COCH}_3$;

Ж – *n*- $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$

З – *n*- $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{Br})\text{CO}_2\text{H}$;

И – *n*- $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCO}_2\text{H}$.

14.23. Кориномиколоновая кислота –

цис-*n*- $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_{13}\text{-H}$;

А – *n*- $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$;

Б – *n*- $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$;

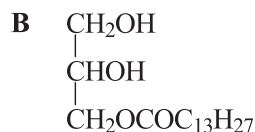
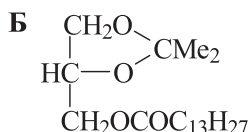
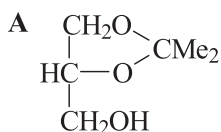
В – *n*- $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{CH}(\text{CO}_2\text{R})\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, где R = ТГП;

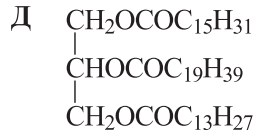
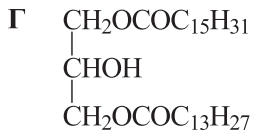
Г – цис-*n*- $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{COC}(\text{CO}_2\text{R})(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{-H}$;

Д – цис-*n*- $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{COCH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{-H}$;

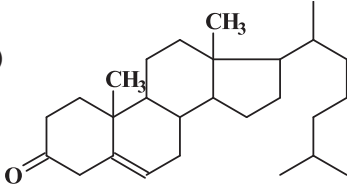
Е – цис-*n*- $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{-H}$.

14.24.

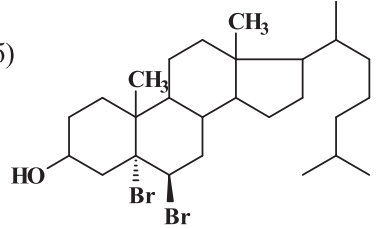




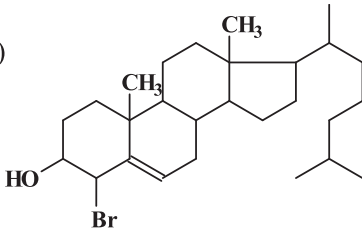
14.25. а)



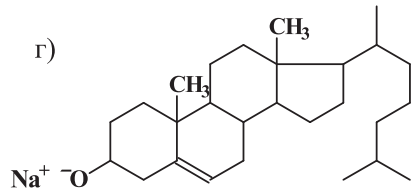
б)



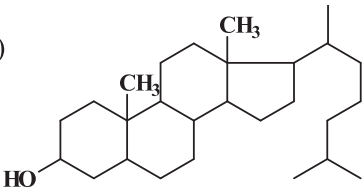
в)



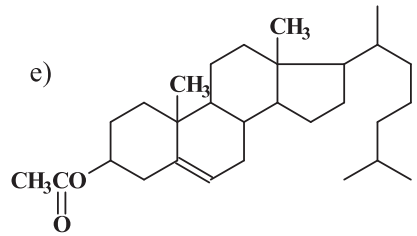
г)



д)



е)



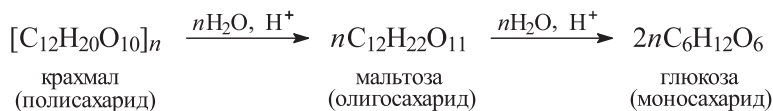
Глава 15

Углеводы

- 15.1.** Углеводы – это природные полигидроксиальдегиды, полигидроксикетоны с общей формулой $(\text{C}_n\text{H}_2\text{O})_n$ или вещества, которые дают эти соединения при гидролизе. В соответствии со структурой углеводы обычно подразделяют на моносахариды, олигосахариды и полисахариды. Термин сахараиды происходит от лат. *saccharum* – сахар и связан со сладким вкусом некоторых простых углеводов. Эти классы соединений связаны следующим образом:

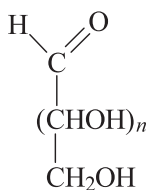
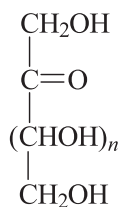


Например, гидролиз полисахарида крахмала дает сначала мальтозу, а затем глюкозу.

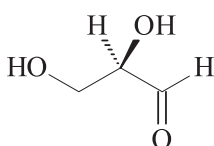
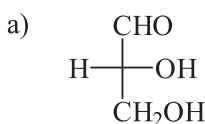


Моносахариды часто называют просто сахарами, они не гидролизуются далее до более простых соединений. Полисахариды содержат много единиц моносахаридов, сотни и даже тысячи. Обычно, но не всегда, эти единицы идентичны. Два из наиболее важных полисахаридов крахмал и целлюлоза содержат один моносахарид – глюкозу. Олигосахариды (греч. *oligos* – несколько) содержат от двух до семи–восьми углеводных остатков. Они называются ди-, три-, тетрасахаридами и т. д. в зависимости от числа членов, причем углеводные единицы могут быть как одинаковыми, так и различными. Например, мальтоза содержит две единицы глюкозы, а в состав сахарозы входят единица глюкозы и единица фруктозы.

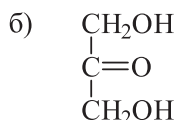
- 15.2.** Это альдозы и кетозы. В общем виде их строение можно представить следующим образом:

альдозы ($n = 1-8$)кетозы ($n = 1-7$)

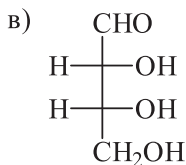
В зависимости от длины углеродной цепи различают: триозы – три атома углерода (альдо- и кетотриозы); тетразы – четыре атома углерода (альдо- и кетотетразы); пентозы – пять атомов углерода (альдо- и кетопентозы) и т. д.



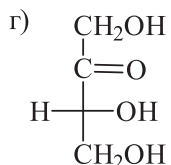
D-(+)-глицериновый альдегид
или
R-(+)-глицериновый альдегид
(альдотриоза)



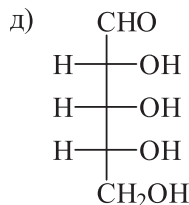
дигидроксиацетон
(кетотриоза)



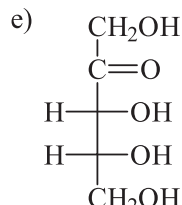
D-эритроза
(альдотетроза)



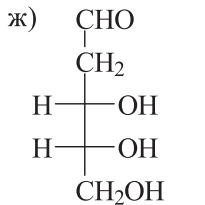
D-эритрулоза
(кетотетроза)



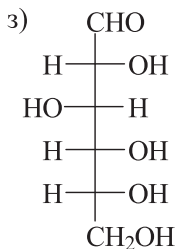
D-рибоза
(альдопентоза)



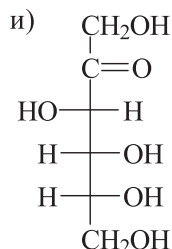
D-рибулоза
(кетопентоза)



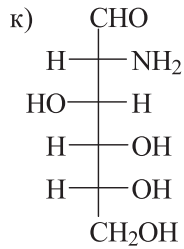
2-дезоксид-*D*-рибоза
(дезоксисахар)



D-глюкоза
(альдогексоза)



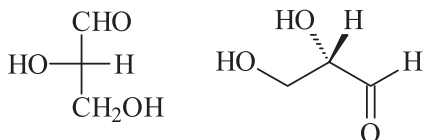
D-фруктоза
(кетогексоза)



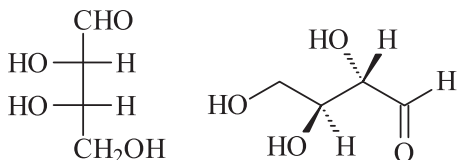
D-глюкозамин
(2-амино-2-дезоксид-*D*-глюкоза)
(аминосахар)

В простейшей кетозе – дигидроксиацетоне – нет асимметрического атома углерода (хирального центра).

15.3.

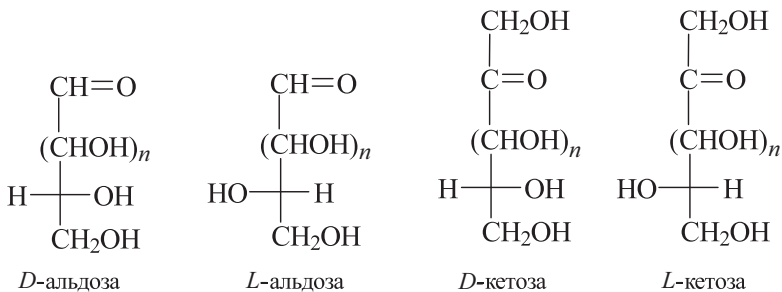


(*S*)-*L*-глицериновый альдегид
(альдотриоза)



(*2S,3S*)-*L*-эритроза
(альдотетроза)

15.4. Фишер ввел номенклатуру, которая предшествовала (*R,S*)-системе и в общем применяется для сахаров и аминокислот. Он применил символ «*D*» для изображения конфигурации (+)-глицеринового альдегида с гидроксильной группой с правой стороны формулы; энантиомер, в котором гидроксильная группа стоит слева, был назван *L*-(-)-глицериновым альдегидом. Наиболее окисленный атом углерода (CHO) был помещен в самом верху. Свою систему Фишер распространил на другие моносахариды следующим образом. Если хиральный углерод, наиболее удаленный от альдегидной или кетонной группы, имеет ту же самую конфигурацию, что и *D*-(+)-глицериновый альдегид (гидроксил справа), то соединение будет называться *D*-сахаром. Если же удаленный атом углерода имеет конфигурацию как в *L*-(-)-глицериновом альдегиде (гидроксил слева), соединение будет *L*-сахаром.

*D*-альдоза*L*-альдоза*D*-кетоза*L*-кетоза

15.5. В альдопентозе имеется три асимметрических атома углерода, следовательно, должно быть восемь стереоизомеров ($n = 2^3 = 8$). Существует четыре *D*-альдопентозы и четыре *L*-альдопентозы (рибоза, арабиноза, ксилоза, ликсоза). В кетотетрозе имеется

один асимметрический атом углерода, следовательно, для нее возможно существование двух стереоизомеров (*D*- и *L*-эритрулозы). См. также решение задачи 15.1. *Мезо*-формы ни в одном случае невозможны.

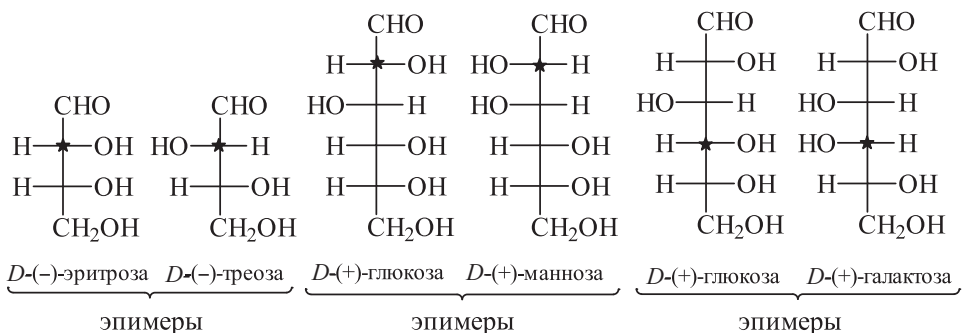
15.6. I – *D*-треоза; II – *L*-эритроза; III – *L*-треоза; IV – *D*-эритроза.

I и III – энантиомеры; II и IV – энантиомеры;

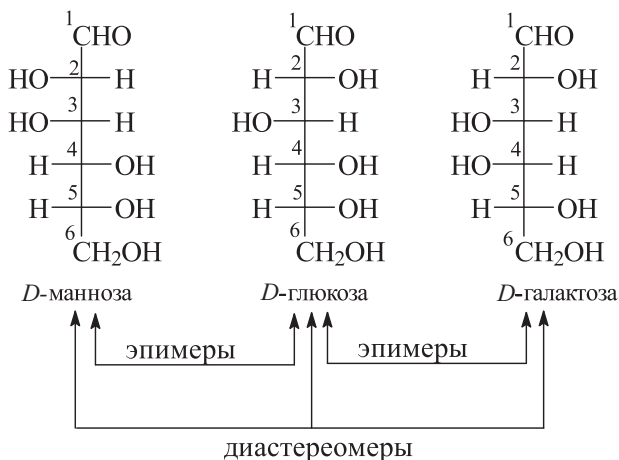
I и II – диастереомеры; I и IV – диастереомеры;

II и III – диастереомеры; III и IV – диастереомеры.

15.7. Диастереомеры моносахаридов, которые отличаются конфигурацией только одного хирального центра, называются эпимерами.



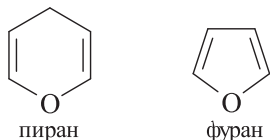
D(-)-эритроза и *D*(-)-треоза, *D*-глюкоза и *D*-манноза являются эпимерами по положению C-2; *D*-глюкоза и *D*-галактоза – эпимеры по положению C-4. Диастереомеры *D*-манноза и *D*-галактоза не эпимеры, так как различаются конфигурацией положений C-2 и C-4.



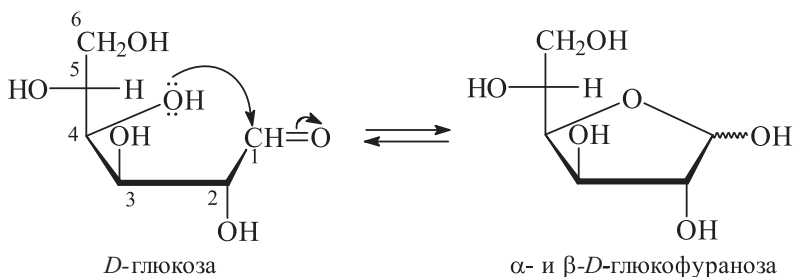
15.8. Шестичленные структуры называются пиранозными формами и происходят от шестичленного кислородсодержащего гетероцикла

пирана. Пиранозы образуются, как показано ниже, реакцией гидроксильной группы при атоме С-5 с карбонильной группой.

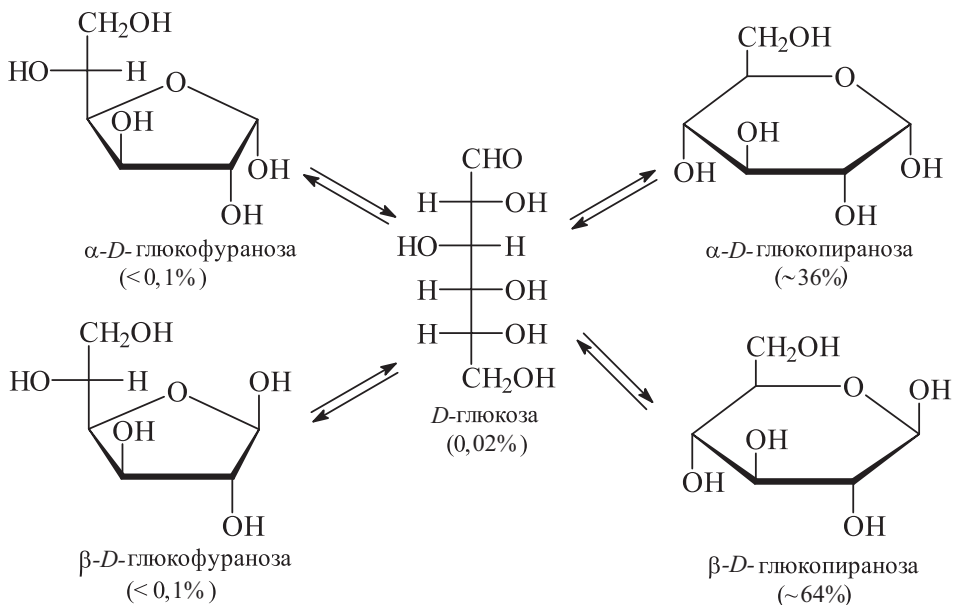
В некоторых сахарах с карбонилем реагирует гидроксильная группа при атоме С-4, давая пятичленный циклический полуацеталь. Этот тип циклических моносахаридов называется фуранозами, что связано с названием пятичленного кислородсодержащего гетероцикла фурана.



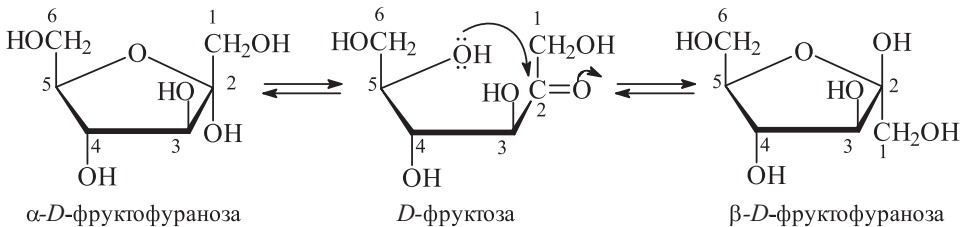
Например, *D*-глюкоза может существовать, в принципе, в двух фуранозных формах (α - и β - при С-1) за счет атаки гидроксила при атоме С-4 по карбонилу альдегидной группы.



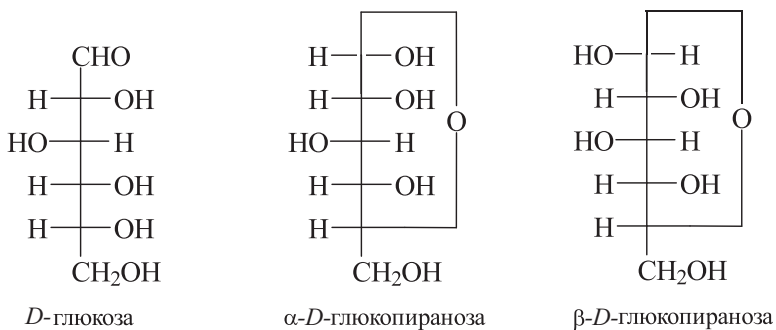
На практике эти формы существуют в растворе в незначительном количестве.



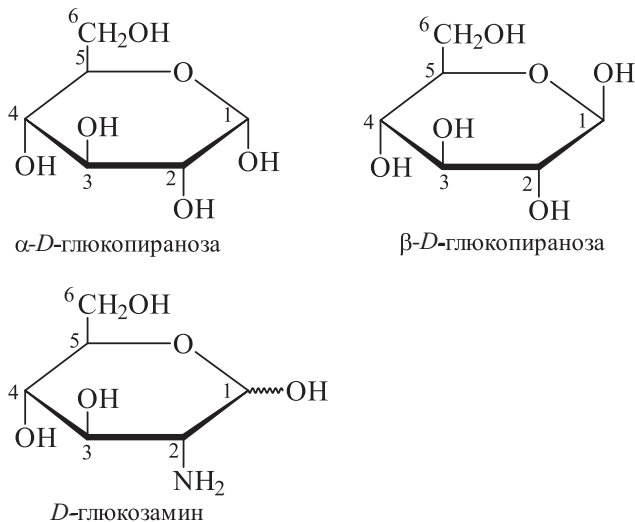
Однако для других моносахаридов это важные формы. Например, *D*-фруктоза существует в растворе в основном в двух фуранозных формах.



15.9. а) Формулы Фишера для *D*-глюкозы и ее пиранозных форм:

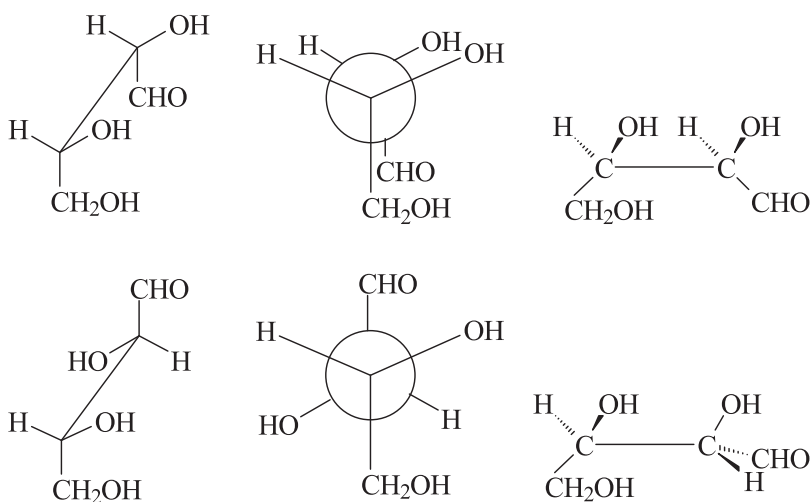
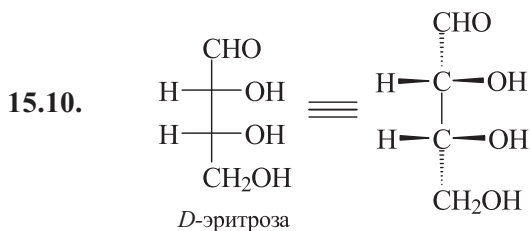


б) Формулы Хеурса для α -*D*-глюкопиранозы и β -*D*-глюкопиранозы:

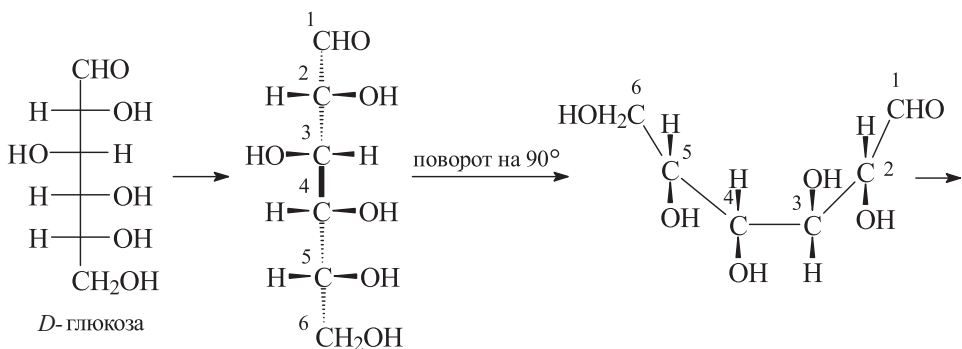


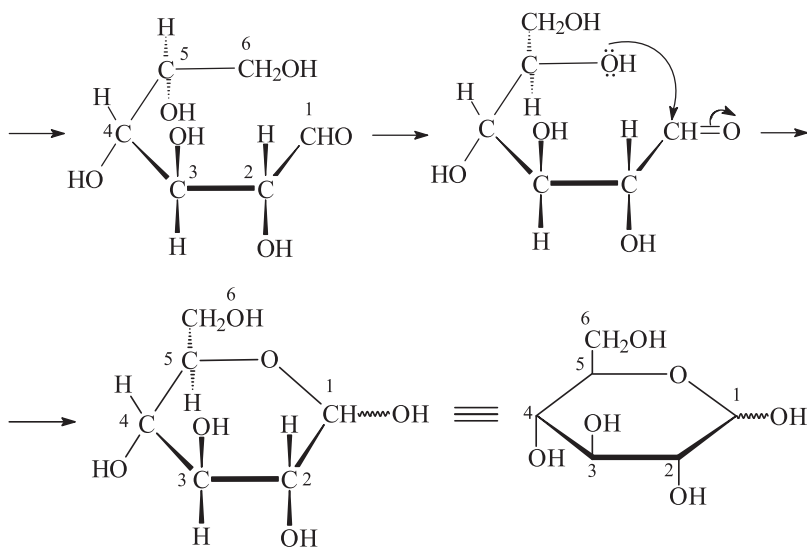
D-Глюкозамин – один из наиболее распространенных аминокислот. В *N*-ацетильной форме он является моносахаридной единицей хитина, который широко распространен в природе,

являясь опорным компонентом клеточной стенки большинства грибов и некоторых водорослей, наружной оболочки членистоногих и червей, некоторых органов моллюсков.



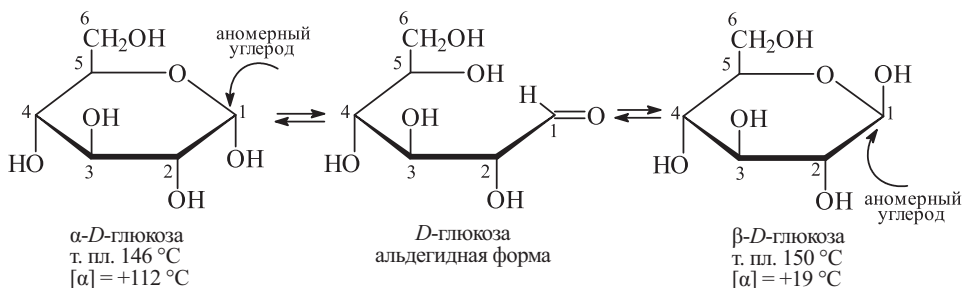
15.11. В ходе преобразования одного типа проекционной формулы в другой обратите внимание на то, что гидроксильные группы с правой стороны проекции Фишера оказываются в проекции Хеурса внизу (и, напротив, гидроксильные группы слева в формуле Фишера будут стоять сверху в формуле Хеурса). Для *D*-сахаров конечная группа CH_2OH в проекции Хеурса – сверху; для *L*-сахаров – снизу.





Нужно отметить три важные особенности полуацетальной структуры *D*-глюкозы. 1) Кольцо является гетероциклическим, состоящим из пяти атомов углерода и одного атома кислорода. Атомы углерода от C-1 до C-5 – часть кольца, атом C-6 (группа CH_2OH) является заместителем в цикле. 2) Атом углерода C-1 – особый атом, полуацетальный, одновременно спиртовой и эфирный. Напротив, все другие атомы углерода монофункциональны: C-2, C-3 и C-4 – атомы углерода вторичных спиртов, а C-6 – первичного; C-5 – углерод простого эфира. 3) Атом C-1 в циклической полуацетальной структуре хирален и может существовать в двух конфигурациях (*R* или *S*).

- 15.12.** В ациклической альдегидной форме *D*-глюкозы атом C-1 ахирален, в циклической он становится хиральным. Следовательно, возможны две полуацетальные структуры, отличающиеся конфигурацией при новом хиральном центре. Этот новый хиральный центр и называется аномерным атомом углерода. Два моносахарида, отличающиеся только конфигурацией аномерного центра, называются аномерами (особый случай эпимеров). Аномеры относят к α - или β - в зависимости от положения гидроксильной группы. Для моносахаридов *D*-серии в проекциях Хеурса в α -аномерах гидроксильная группа при C-1 стоит внизу, а в β -аномерах – вверху. α - и β -Формы *D*-глюкозы имеют идентичные конфигурации при каждом хиральном центре за исключением конфигурации при атоме C-1, то есть при аномерном атоме углерода. α - и β -Формы *D*-глюкозы являются диастереомерами, поэтому они имеют различные физические свойства, например температура плавления, оптическое удельное вращение и спектральные характеристики.



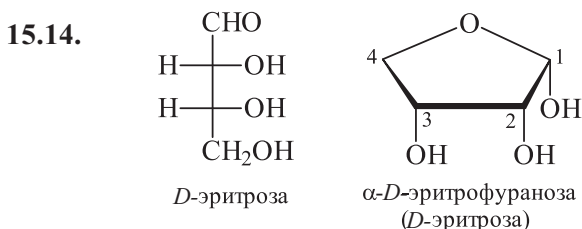
В водном растворе происходит взаимопревращение α - и β -форм. Если кристаллическую α -D-глюкозу растворить в воде, то ее удельное вращение постепенно уменьшается от $+112^\circ$ до равновесного значения $+52^\circ$. Для чистой кристаллической β -формы удельное вращение в воде постепенно увеличивается от $+19^\circ$ до $+52^\circ$. Эти изменения оптического вращения называются мутаротацией. Они могут быть объяснены приведенным выше равновесием. Каждая из чистых полуацетальных форм может раскрываться (как известно, образование полуацеталей является обратимым равновесным процессом) с образованием нециклического альдегида, который далее может циклизоваться, давая α - или β -форму. Преимущественное образование β -D-глюкопиранозы объясняется тем, что гидроксил при С-1 занимает экваториальное положение. В конце концов образуется равновесная смесь.

- 15.13.** Предполагая, что в равновесии не присутствуют другие формы, процентное содержание β -формы можно рассчитать следующим образом:

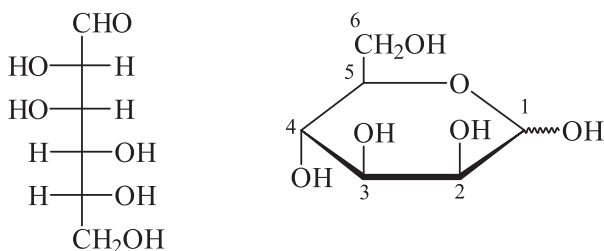
$$\begin{array}{ccc}
 +112^\circ & & +52^\circ & & +19^\circ \\
 | & & | & & | \\
 \hline
 100\% \alpha & & \text{равновесие} & & 100\% \beta
 \end{array}$$

$$\frac{112 - 52}{112 - 19} \times 100 = \frac{60}{93} \times 100 = 64,5\%$$

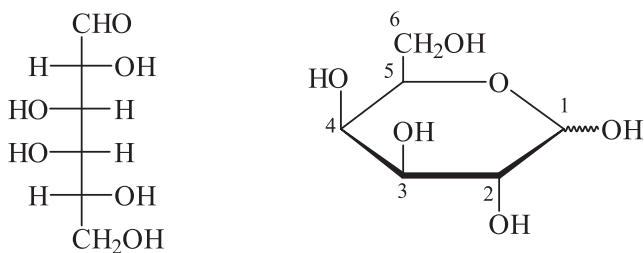
Тогда процентное содержание α -формы равно 35,5%.



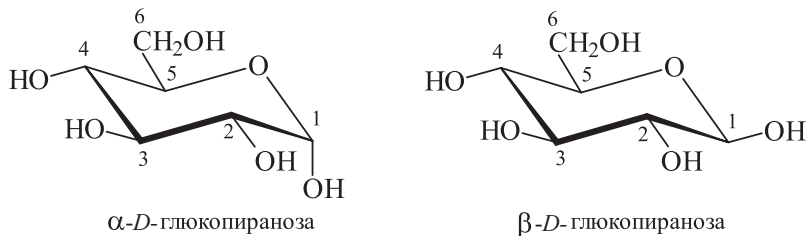
- 15.15.** D-Манноза отличается от D-глюкозы только конфигурацией в положении С-2. В формуле Фишера гидроксильная группа при С-2 стоит слева, поэтому она должна быть сверху в проекции Хеурса.

*D*-манноза

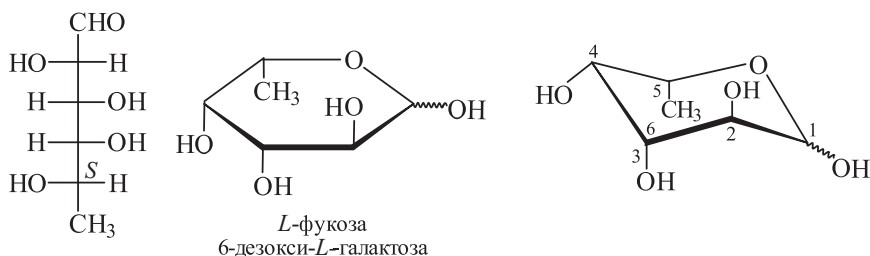
В проекции Хеурса *D*-галактозы внизу должна стоять гидроксильная группа при С-2, которая в формуле Фишера изображена справа, а сверху – гидроксильные группы при С-3 и С-4.

*D*-галактоза

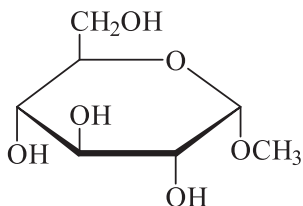
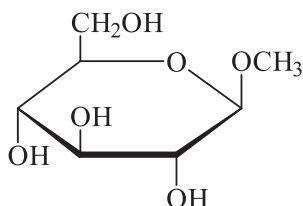
15.16. Как видно из приведенных ниже формул, в β -аномере все заместители находятся в экваториальном, термодинамически выгодном положении. В связи с таким конформационным строением β -*D*-глюкопираноза, являясь термодинамически более устойчивым диастереомером, преобладает в смеси таутомеров *D*-глюкозы и, кроме того, широко распространена в природе.



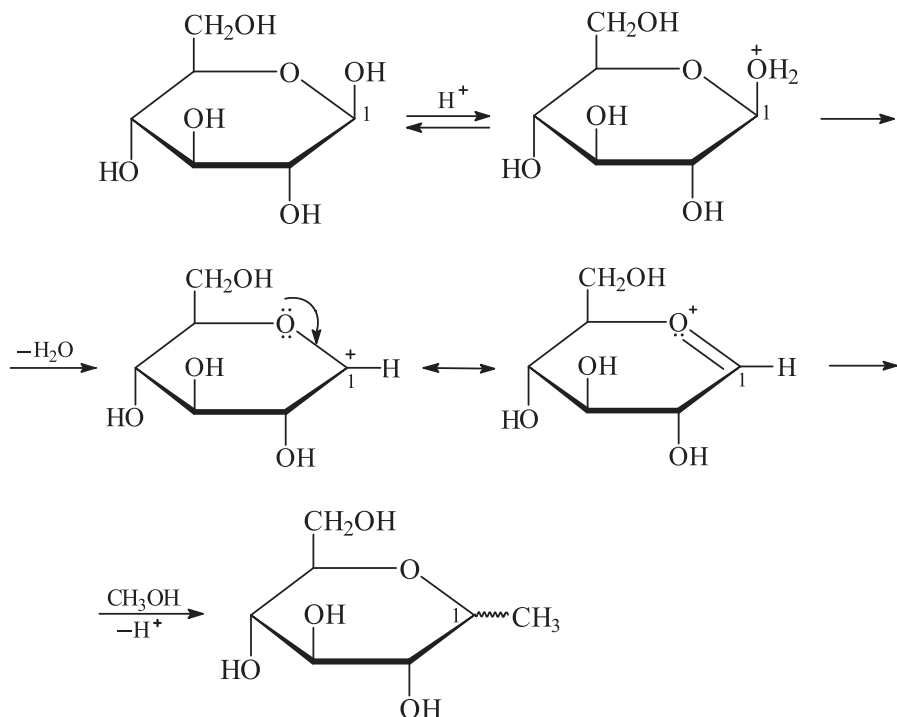
15.17.

*L*-фукоза
6-дезоксид-*L*-галактоза

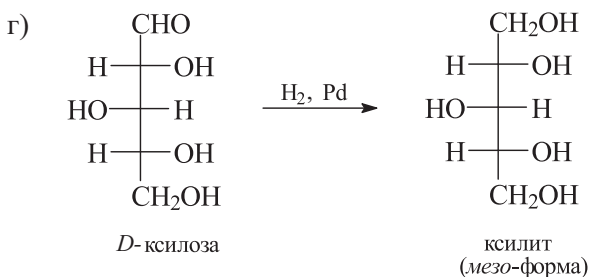
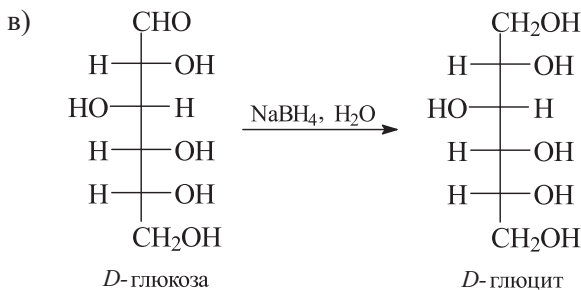
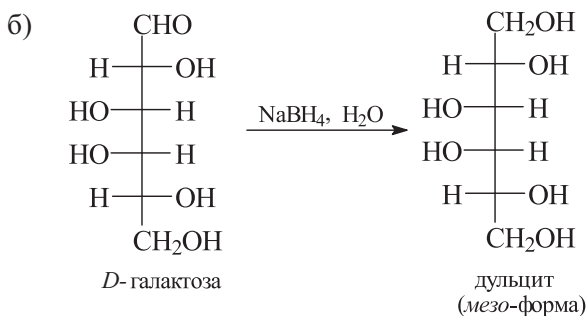
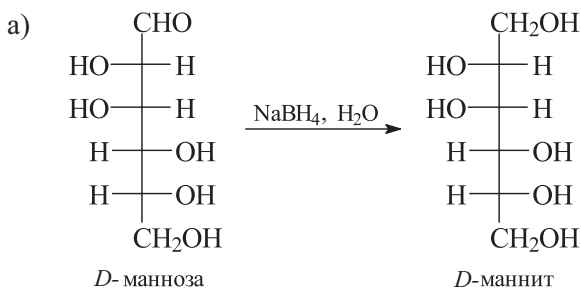
15.18.

метил- α -*D*-глюкопиранозидметил- β -*D*-глюкопиранозид

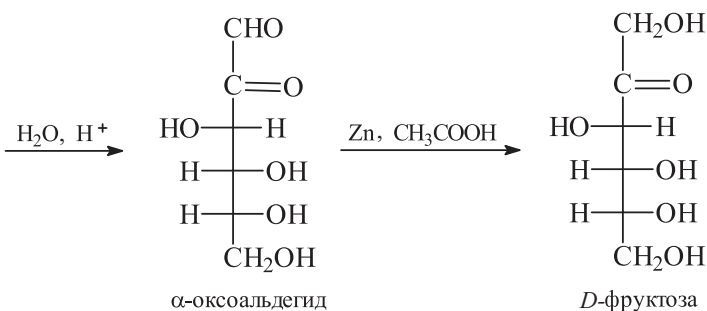
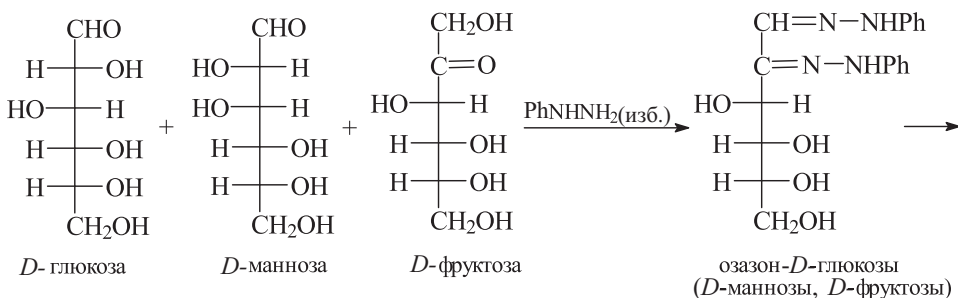
Кроме аномерных глюкопиранозидов в небольших количествах образуются α - и β -аномеры метил-*D*-глюкофуранозидов. См. также решение задачи 15.8. При необходимости смесь α - и β -метилглюкопиранозидов можно разделить хроматографически. Можно также прибегнуть к специфическому ферментативному гидролизу с использованием ферментов α - и β -глюкозидаз. Ацетали такого типа называются гликозидами (О-гликозидами); в данном случае – это глюкозиды (производные глюкозы). Метильная группа является агликоном. Кислотный катализатор может, конечно, протонировать несколько из шести атомов кислорода, так как каждый из них основен, имея свободные пары электронов. Однако протонирование только гидроксильного кислорода при атоме С-1 ведет после потери воды к резонансно стабилизированному карбокатиону.



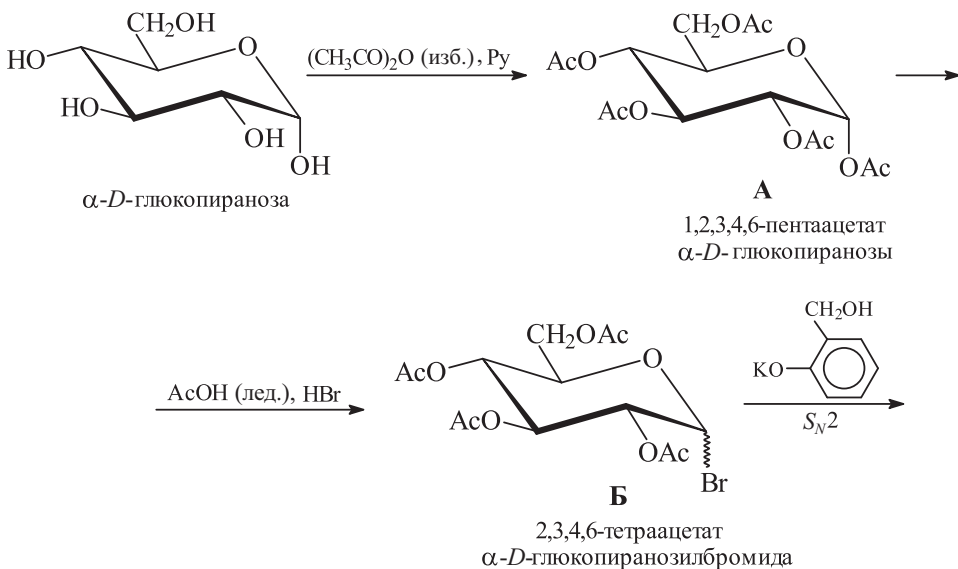
15.19. Оптически активные гекситы образуются при восстановлении *D*-маннозы (*D*-маннит) и *D*-глюкозы (*D*-глюцит). При восстановлении *D*-галактозы образуется оптически неактивный гексит (дульцит); восстановление *D*-ксилозы дает также оптически неактивный пентит (ксилит).

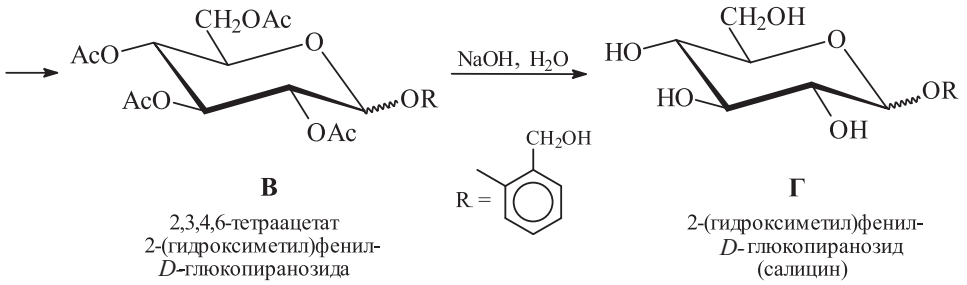


15.20. *D*-Глюкоза, *D*-фруктоза и *D*-манноза образуют озазон одинакового строения.

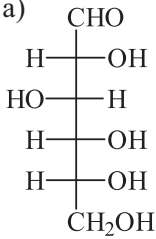
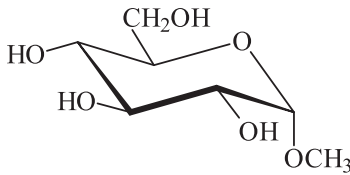
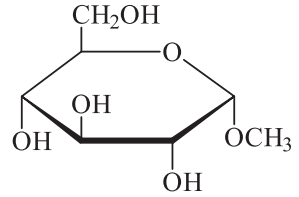


15.21. Приведенная в задаче цепочка – это метод синтеза природного гликозида салицина (содержится в листьях и коре ивы, издавна известно как жаропонижающее средство). Гликозидная связь – ключ для понимания структуры олигосахаридов и полисахаридов.

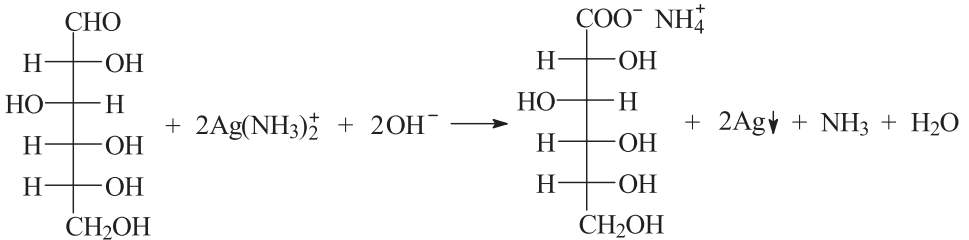




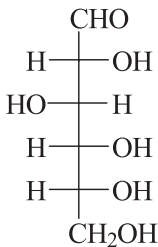
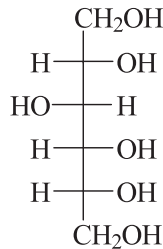
15.22. а)

*D*-глюкозаметил- α -*D*-глюкопиранозид

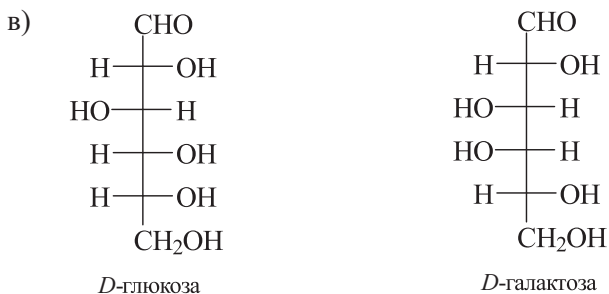
Реакцию «серебряного зеркала» (проба Толленса) дает только *D*-глюкоза.

*D*-глюкоза

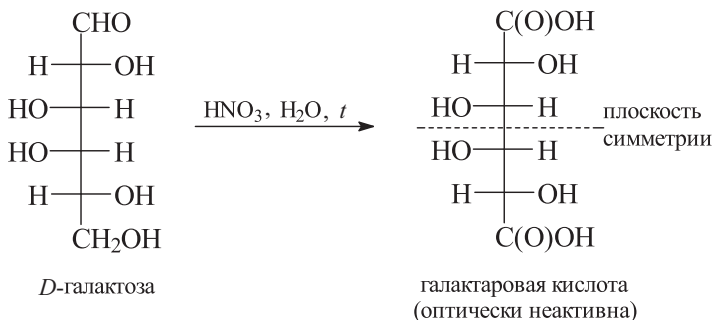
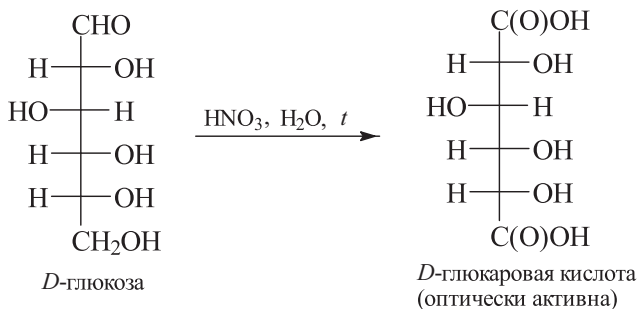
б)

*D*-глюкоза*D*-глицит

Как и в случае а), для определения *D*-глюкозы нужно использовать реактив Толленса.

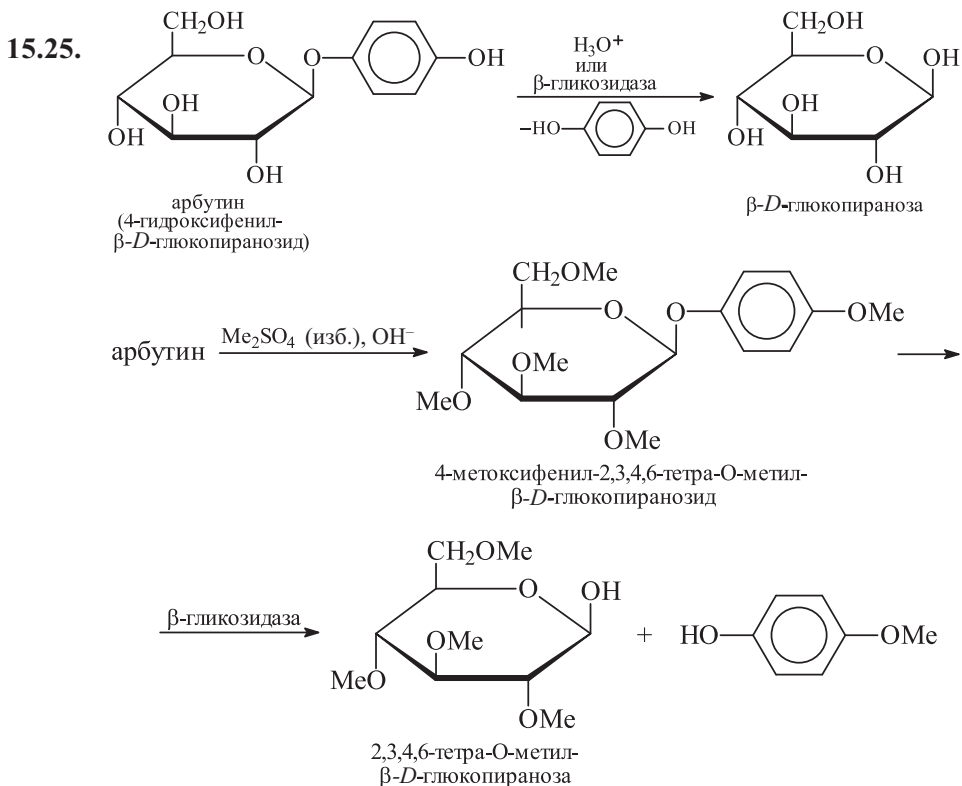


В этом случае необходимо окислить оба образца до альдаровых кислот: глюкоаровой и галактаровой.

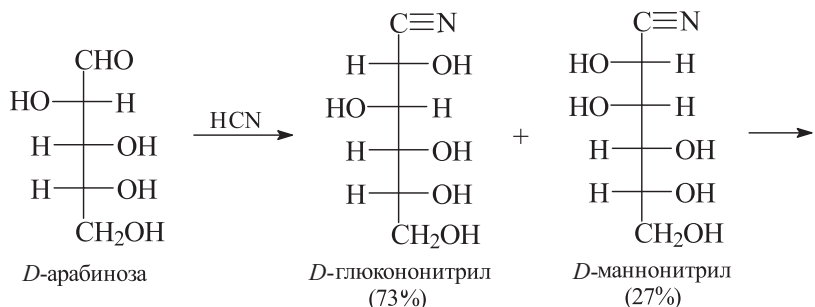


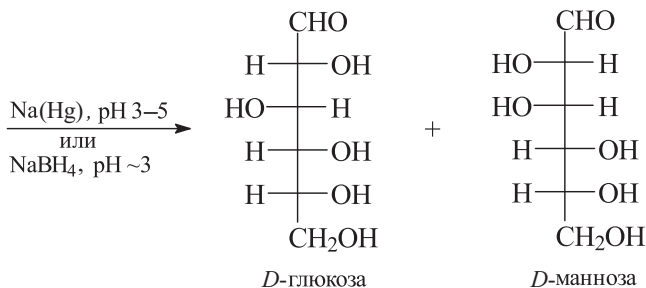
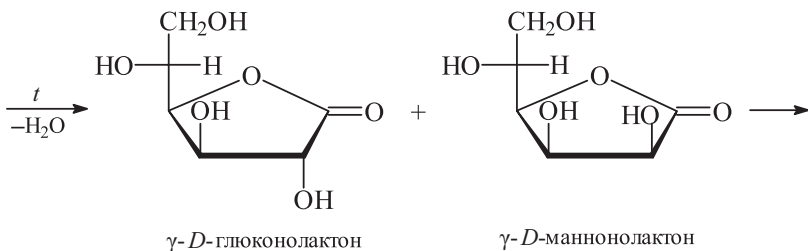
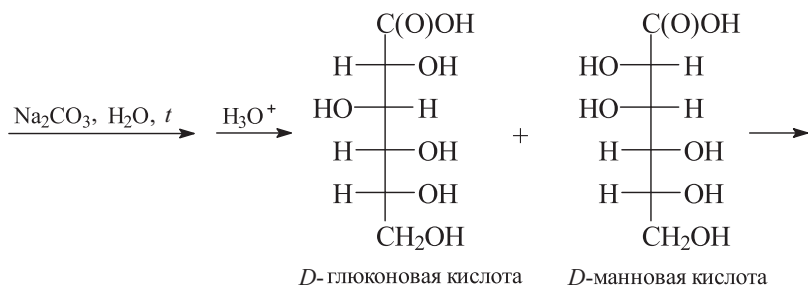
15.23. При деградации сахаров по Руффу углеродная цепь уменьшается на один атом углерода. При этом альдегидный углерод С-1 исходного сахара удаляется в виде CO_2 , а его хиральный углерод С-2 превращается в ахиральный альдегидный центр (углерод С-1 продукта деградации). Основная стадия деградации альдоз по Руффу – это декарбоксилирование промежуточных α -кетокислот. Поэтому две эимерные по положению С-2 *D*-альдопентозы при деградации по Руффу дают одну и ту же *D*-альдотетрозу – *D*-эритрозу. Этому условию отвечают *D*-рибоза и *D*-арабиноза.

Аналогичный результат получится при деградации по Волю *D*-маннозы – эписимера *D*-глюкозы по положению С-2.

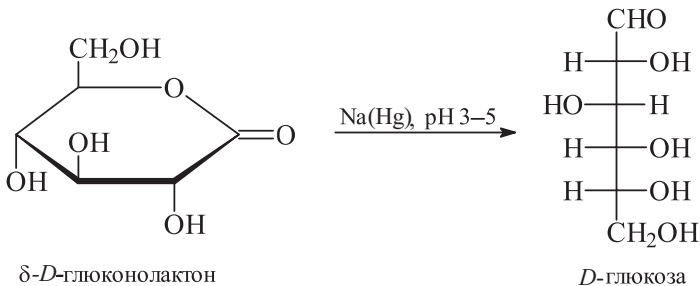


15.26. В основе метода Фишера–Килиани лежит циангидринный синтез. Уже на первой стадии углеродная цепь исходной альдозы удлиняется на один атом углерода; при этом возникает новый хиральный атом углерода и образуются диастереомерные циангидрины, дающие после гидролиза и дегидратации лактоны соответствующих альдоновых кислот. Далее эти лактоны восстанавливают до эпимерных по положению С-2 альдоз, содержащих на один атом углерода больше, чем исходный моносахарид.



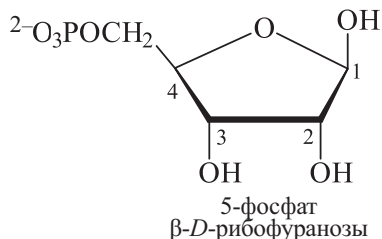
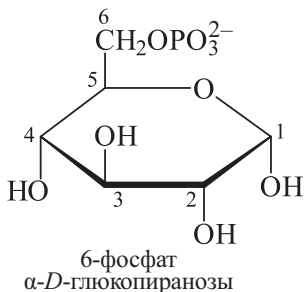
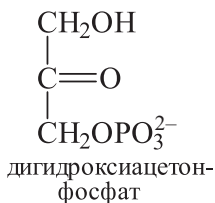
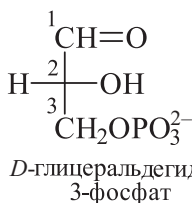


δ-*D*-Глюконолактон также восстанавливается в данных условиях до *D*-глюкозы.

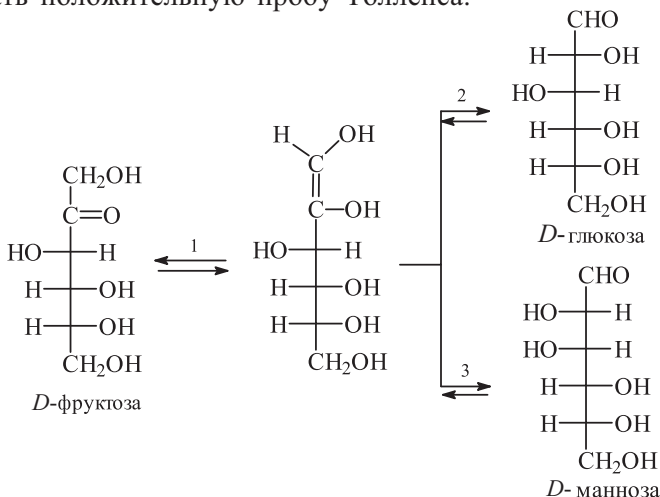


Для получения чистых образцов *D*-глюкозы и *D*-маннозы промежуточные диастереомерные альдоновые кислоты разделяют, используя различную растворимость их солей в воде (дробная кристаллизация из воды).

15.27.

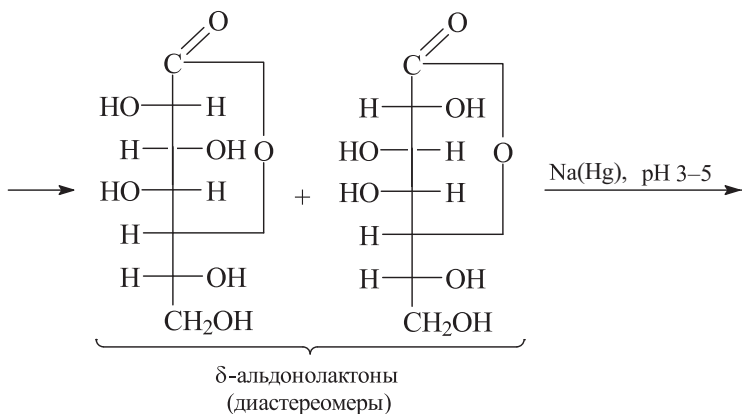
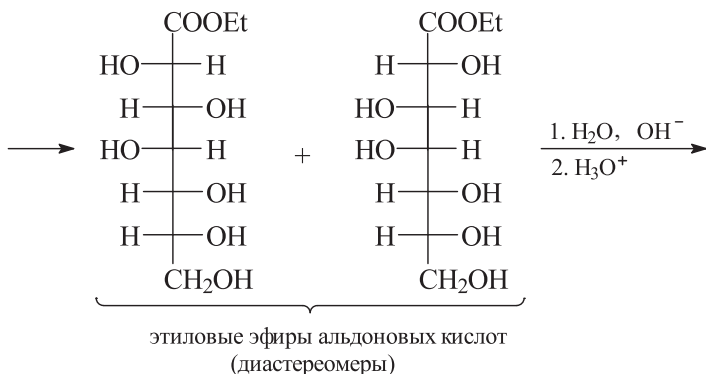
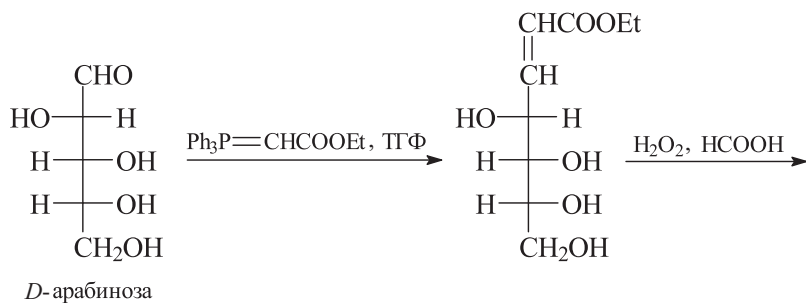


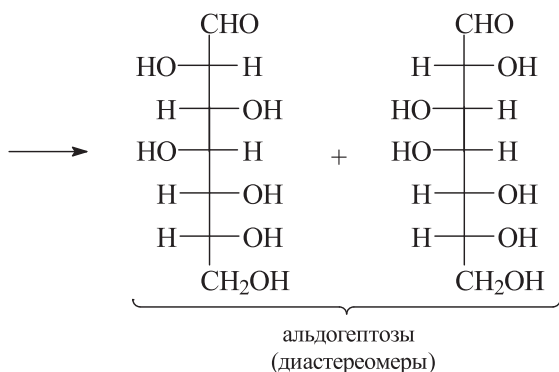
15.28. В слабощелочной среде при комнатной температуре может происходить изомеризация моносахаридов. Так, в этих условиях *D*-фруктоза находится в равновесии с *D*-глюкозой и *D*-маннозой. Это объясняется катализом в слабощелочной среде keto-енольного превращения *D*-фруктозы; образующийся ендиол далее путем миграции протона гидроксильной группы при атоме углерода C-2 (направление 1) может давать исходную кетозу (*D*-фруктозу), а путем миграции протона гидроксильной группы при атоме углерода C-1 (направления 2 и 3) – смесь двух эпимерных по C-2 альдоз (*D*-глюкозы и *D*-маннозы). Эта способность *D*-фруктозы к переходу в альдозу и определяет ее необычное свойство вступать в реакции, характерные для альдегидной группы, например давать положительную пробу Толленса.



Описанная реакция – это известная в химии сахаров реакция Лобри де Брюйна – ван Экенштейна. В условиях этой реакции происходит эпимеризация альдоз и кетоз, а также наблюдаются их взаимные превращения. Отличить *D*-(-)-фруктозу от *D*-(+)-глюкозы или *D*-(+)-маннозы можно поляриметрически по знаку вращения.

15.29.



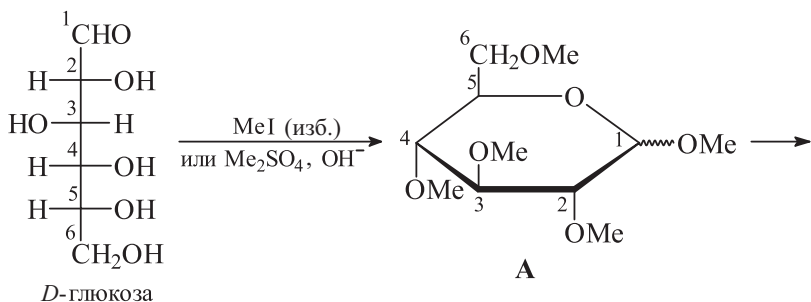


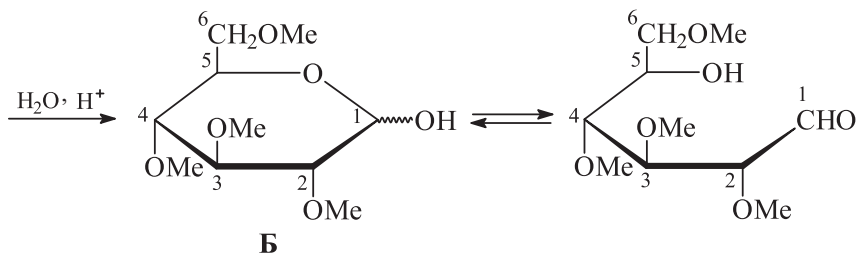
Полученные таким образом *D*-гептозы не эпимеры, так как отличаются стереохимией не одного, а двух атомов углерода (С-2 и С-3). На первой стадии обычно используют тетраацетат *D*-арабинозы, который легко получается ее нагреванием с уксусным ангидридом.

- 15.30.** А – метил-2,3,4,6-тетра-*O*-метил-*D*-глюкопиранозид; пентаметильный эфир *D*-глюкозы; не дает реакцию «серебряного зеркала».
- Б – 2,3,4,6-тетра-*O*-метил-*D*-глюкопираноза; тетраметильный эфир *D*-глюкозы; дает реакцию «серебряного зеркала».
- В – продукт восстановления *D*-глюкозы – *D*-глюцит (сорбит).
- Г – продукт окисления *D*-глюкозы по атому углерода С-1 – *D*-глюконовая кислота (относится к семейству альдоновых кислот).
- Д – продукт окисления *D*-глюкозы по атомам углерода С-1 и С-6 – *D*-глюкоаровая кислота (относится к семейству альдаровых кислот).
- Е – продукт окисления *D*-глюкозы по атому углерода С-6 – *D*-глюкуроновая кислота (относится к семейству уроновых кислот).

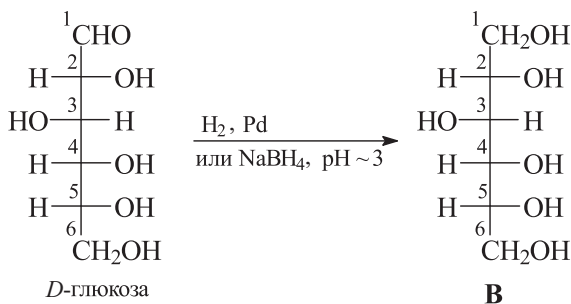
Все приведенные соединения оптически активны.

Получение соединений А и Б:

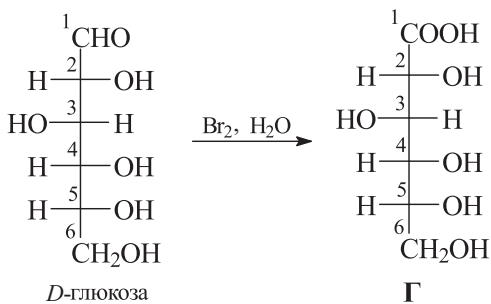




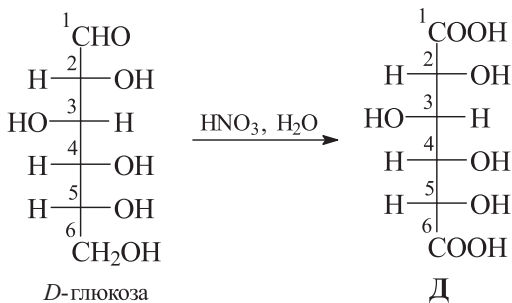
Получение соединения **В**:



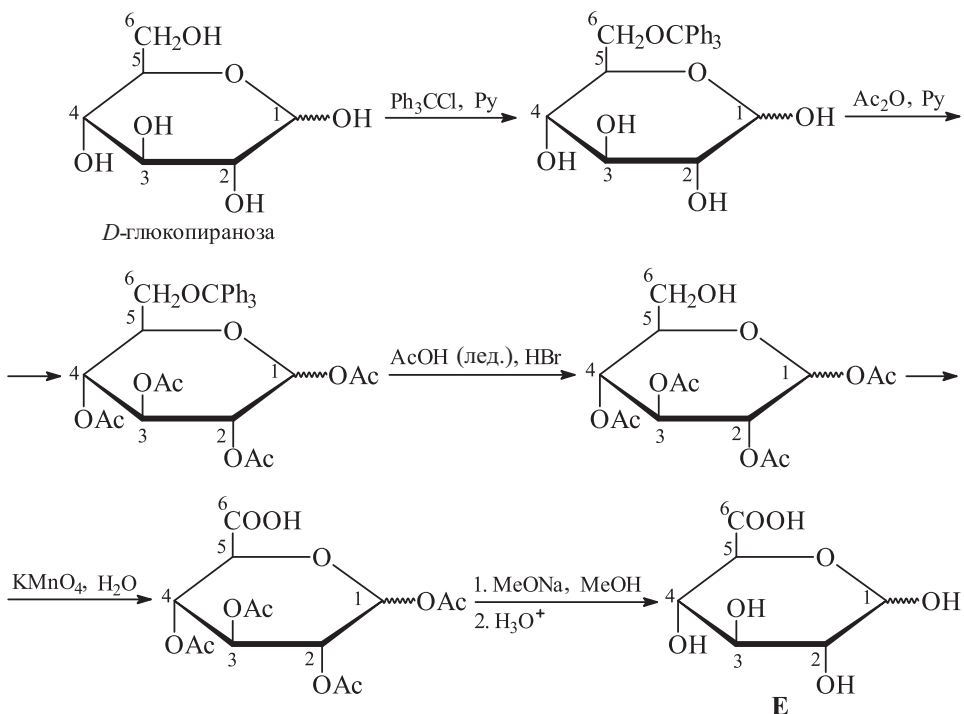
Получение соединения **Г**:



Получение соединения **Д**:

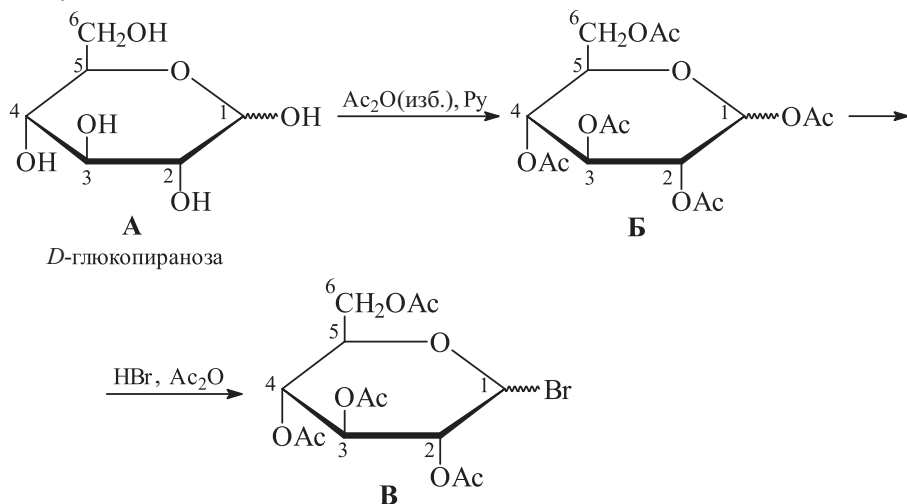


Получение соединения **Е**:

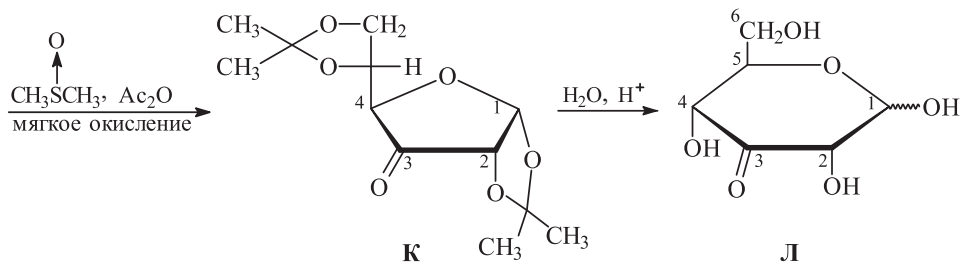
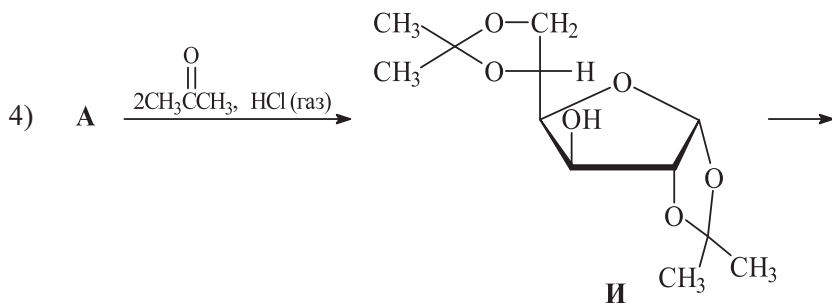
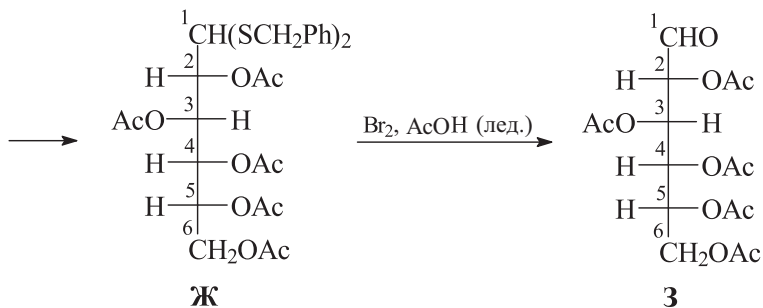
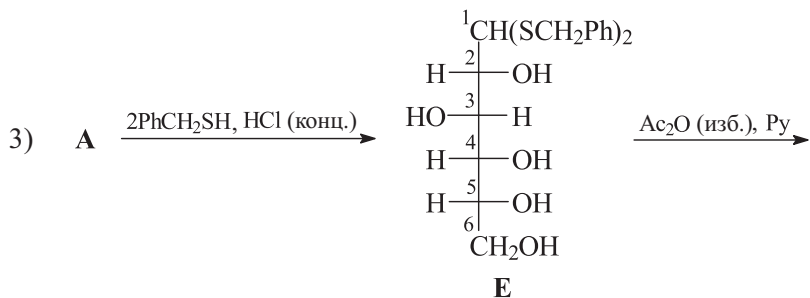
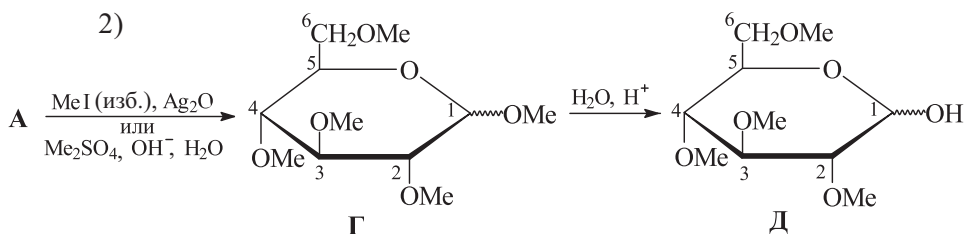


Для *D*-галактозы выполните это задание самостоятельно.

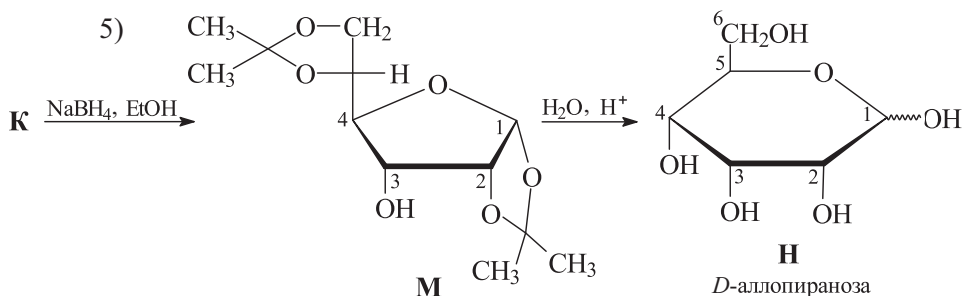
15.31. 1)



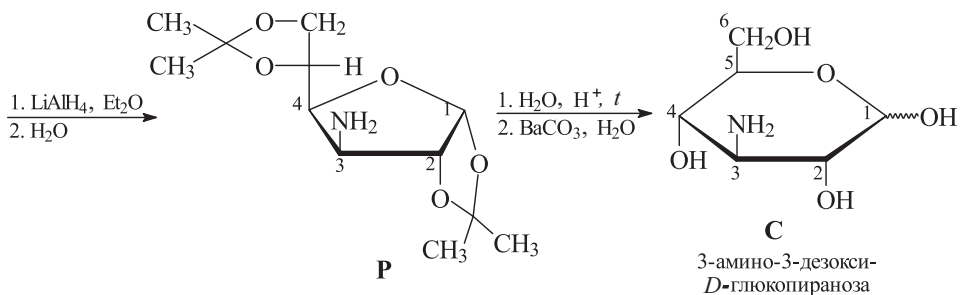
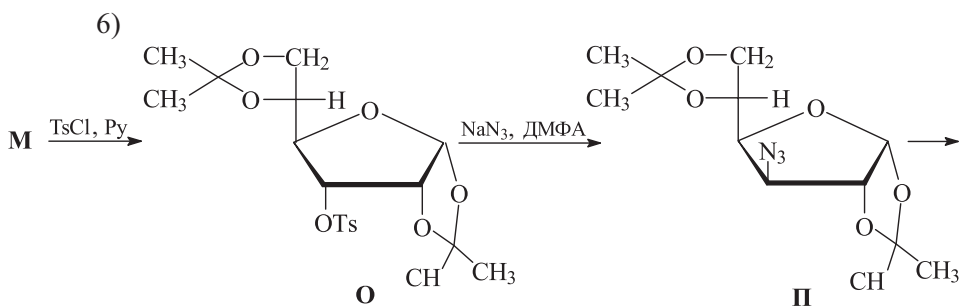
В соединении **В** атом брома легко вступает в реакции нуклеофильного замещения (аналогия с α -галогензамещенными простыми эфирами).



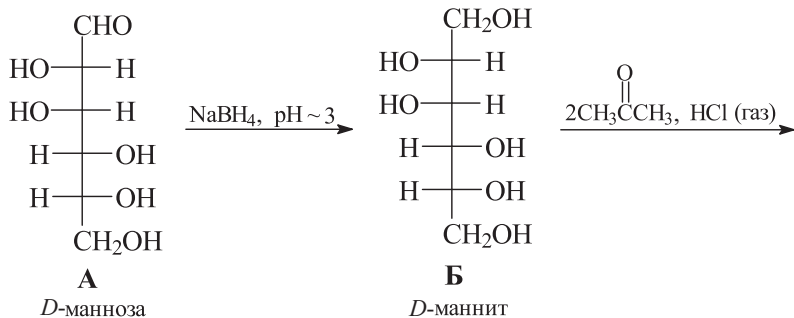
В соединениях **К** и **Л** в положении С-3 находится кетонная группа, представляющая несомненный химический интерес.

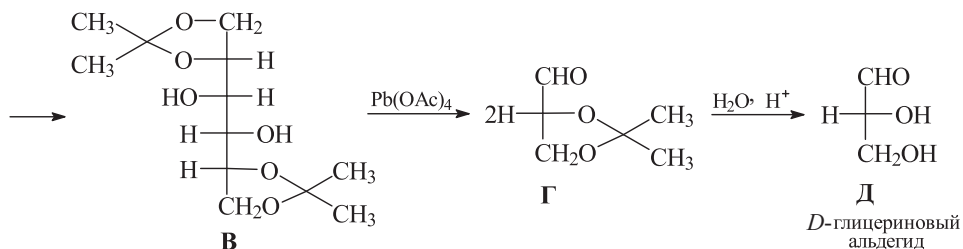


D-Аллопираноза **Н** является эписмером *D*-глюкопиранозы по положению С-3.

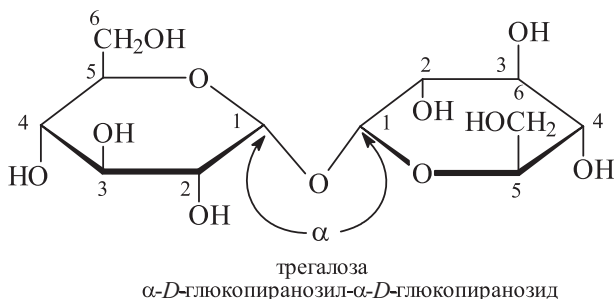


15.32.

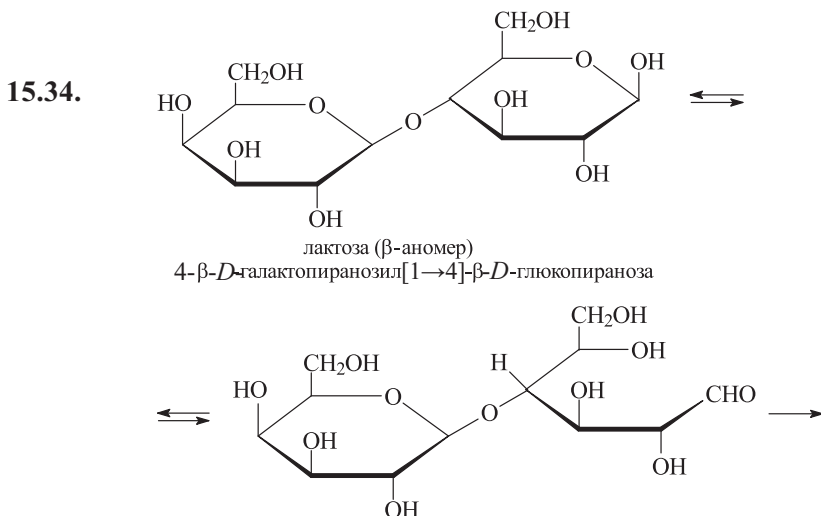


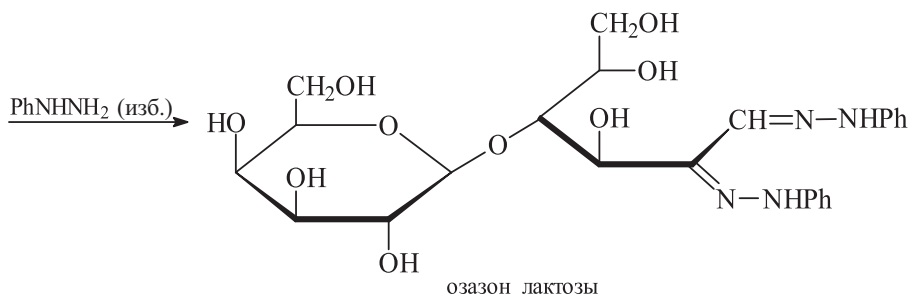


- 15.33. 1) Трегалоза – невосстанавливающий сахар, следовательно, в ее структуре нет свободных полуацетальных гидроксильных групп; 2) гидролиз в присутствии только α -глюкозидазы (β -глюкозидаза неактивна) говорит о том, что оба цикла связаны α -гликозидной связью с участием обоих аномерных атомов углерода; 3) образование двух эквивалентов 2,3,4,6-тетра-О-метил-D-глюкозы в результате кислотного гидролиза полностью метилированной трегалозы свидетельствует в пользу того, что в трегалозе оба кольца шестичленные.

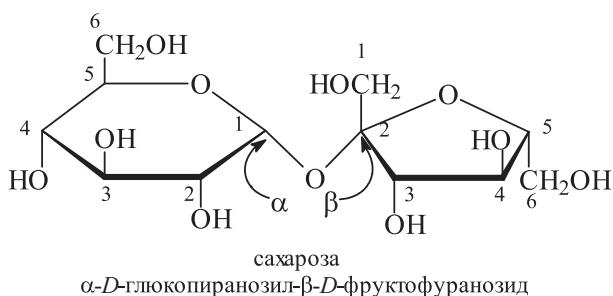


Трегалоза является дисахаридом, который содержится в значительном количестве в сухих дрожжах и в крови насекомых.

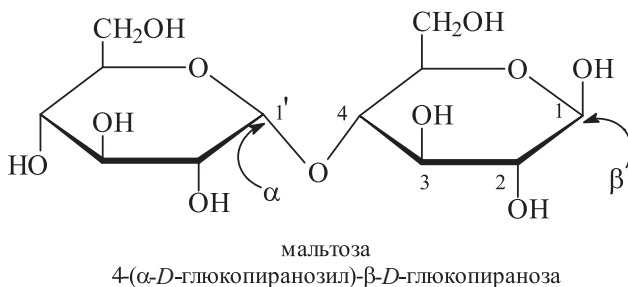




Получить озазон сахарозы нельзя, так как это невосстанавливающий дисахарид, не имеющий полуацетального атома углерода.

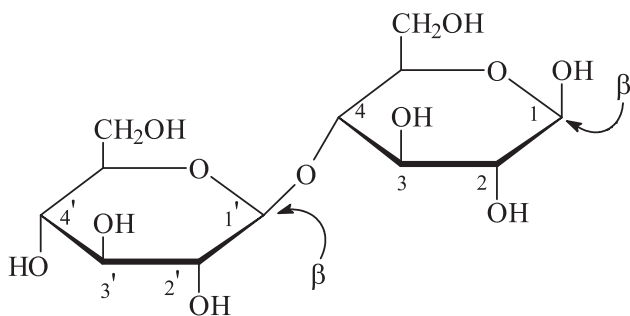


15.35. Этот дисахарид является мальтозой.



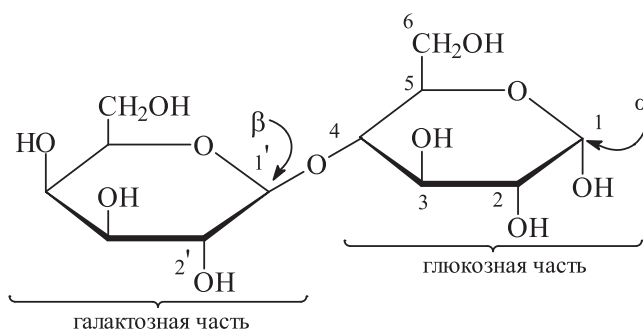
Аномерный углерод в правой глюкозной части является полуацетальным. Естественно, что в растворе мальтозы существует равновесная смесь полуацетальной и открытой альдегидной форм. Поэтому мальтоза дает положительную пробу Толленса, а также другие реакции, характерные для полуацетального атома углерода в глюкозе.

15.36. Целлобиоза отличается от мальтозы только β -конфигурацией при атоме C-1 в левой глюкозной части. Все другие структурные особенности идентичны, включая связывание атома C-1 левой части с гидроксильной группой при атоме C-4 правой части молекулы.



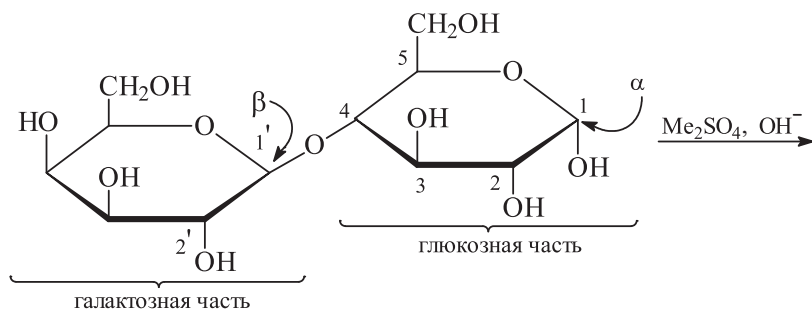
целлобиоза
4-(β -D-глюкопиранозил)- β -D-глюкопираноза

15.37. Аномерный атом углерода в галактозе имеет β -конфигурацию при атоме С-1 и связан с гидроксильной группой при атоме С-4 глюкозной части. Кристаллический аномер, который имеет α -конфигурацию в глюкозной части, делают в промышленном масштабе из сырной сыворотки.

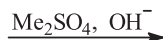


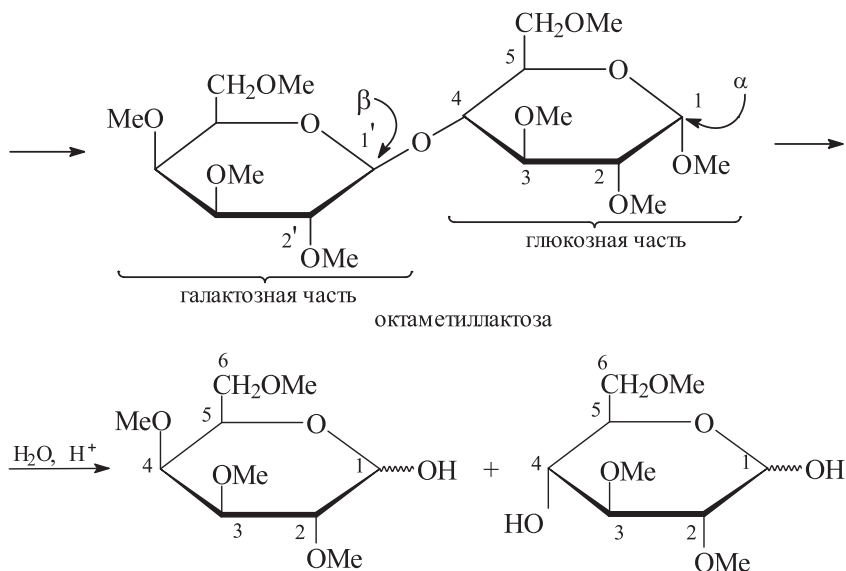
лактоза
4-(β -D-галактопиранозил)- α -D-глюкопираноза

На его примере покажем, как устанавливается структура лактозы.



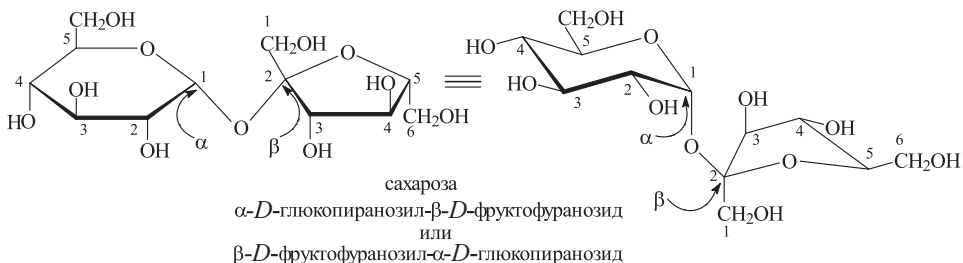
лактоза
4-(β -D-галактопиранозил)- α -D-глюкопираноза





Некоторые младенцы рождаются с болезнью, которая называется галактоземия. Они испытывают недостаток фермента, который изомеризует галактозу до глюкозы, и не могут переваривать (усваивать) молоко. Если молоко исключить из диеты таких детей, болезненных симптомов, вызванных аккумуляцией галактозы, можно избежать. Аномерный С-1 в глюкозной части является полуацетальным. Поэтому лактоза дает положительную пробу с реактивом Фелинга и может мутаротировать.

15.38. Так как оба аномерных углерода связаны гликозидной связью, ни одна из моносахаридных частей не имеет полуацетальной группы, поэтому ни одна из них не находится в равновесии с нециклической альдегидной формой. Отсюда следует, что сахароза не может мутаротировать и давать положительные пробы с реактивами Толленса и Фелинга и относится к невосстанавливающим сахарам.

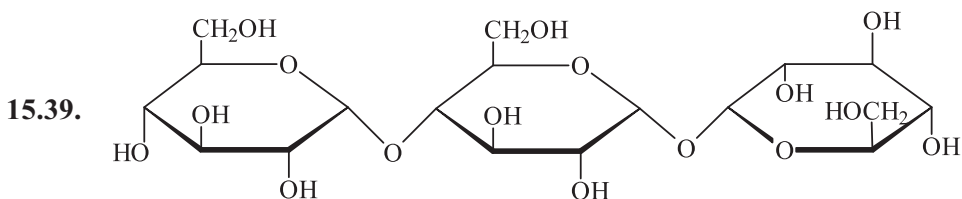


Изменение оптического вращения от $[\alpha] = +66^\circ$ до $[\alpha] = -20^\circ$ при гидролизе сахарозы с образованием эквимольной смеси

D-глюкозы и *D*-фруктозы происходит потому, что равновесная смесь α - и β -аномеров глюкозы имеет удельное вращение $[\alpha] = +52^\circ$, а смесь аномеров *D*-фруктозы – $[\alpha] = -92^\circ$ (большое отрицательное число).

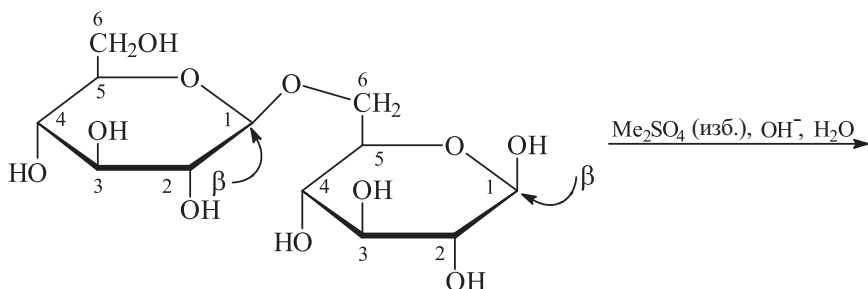
$$\frac{+52^\circ + (-92^\circ)}{2} = -20^\circ$$

Ранее декстрозой называли глюкозу (правовращающая), а левулозой фруктозу (левовращающая). Поскольку гидролиз сахарозы инвертирует (меняет) знак оптического вращения с «+» на «-», ферменты, которые вызывают гидролиз сахарозы, называют инвертазами, а полученную эквимольную смесь глюкозы и фруктозы (фруктовый сахар) называют инвертированным сахаром. Некоторые насекомые, включая медоносную пчелу, обладают инвертазой. Мед состоит в значительной степени из *D*-глюкозы, *D*-фруктозы и некоторого количества негидролизованной сахарозы (мед имеет аромат тех цветов, откуда пчелы собирали нектар).



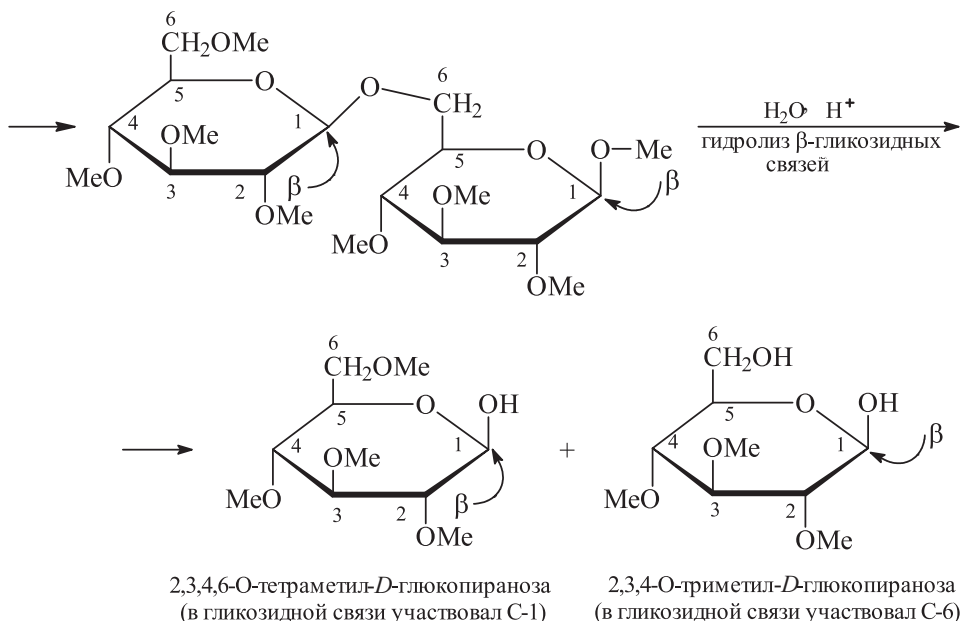
Кислотный гидролиз данного олигосахарида дает три эквивалента *D*-глюкозы (в виде смеси таутомеров, см. решение задачи 15.8).

15.40. Поскольку дисахарид является восстанавливающим сахаром, следовательно, он содержит свободный ацетальный гидроксил. Образование 2,3,4,6-*O*-тетраметил-*D*-глюкопиранозы и 2,3,4-*O*-триметил-*D*-глюкопиранозы говорит об участии в гликозидной связи гидроксила при С-1 одной молекулы *D*-глюкозы и гидроксила при С-6 второй молекулы *D*-глюкозы.

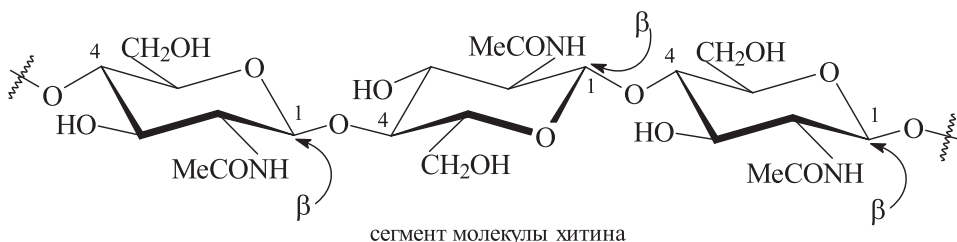


генциобиоза

6-(β -*D*-глюкопиранозил)- β -*D*-глюкопираноза



15.41. Хитин в природных источниках редко находится в индивидуальном состоянии; обычно в панцирях крабов и омаров он связан с белком (в виде комплекса или ковалентными связями). Этот полисахарид можно рассматривать как аналог целлюлозы, у которого гидроксильные группы при С-2 заменены на ацетидамидогруппы.



В щелочной среде происходит деацетилирование хитина с образованием полимера хитозана. В кислой среде происходит медленный гидролиз хитина (и хитозана) с образованием 2-амино-2-дезоксид-*D*-глюкозы (это промышленный метод ее получения). Гидролиз хитиновых покровов панцирей крабов дает *D*-глюкозамин с выходом около 70%.

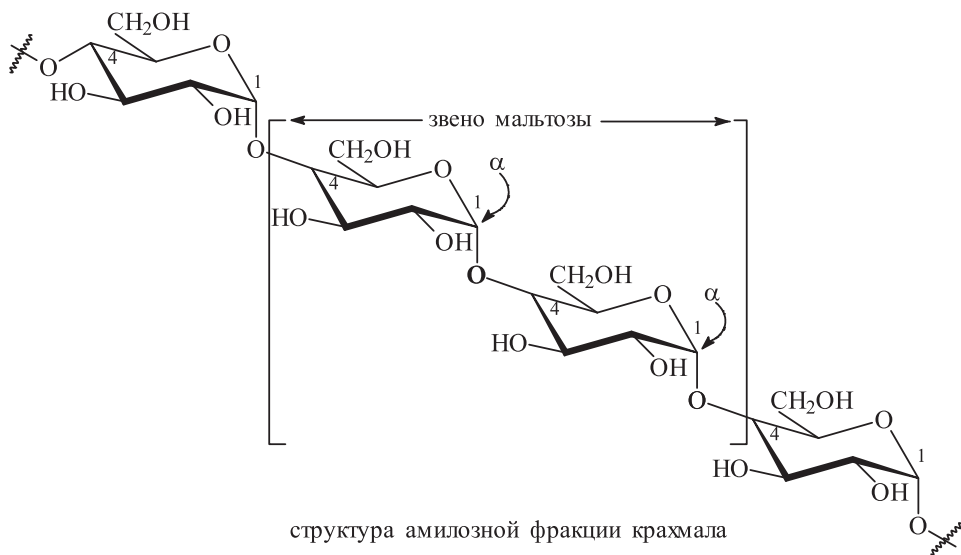
15.42. Глюкоза дает реакцию «серебряного зеркала»; крахмал дает окрашивание с иодом (иодкрахмальная бумага), а сахароза не дает таких реакций.

15.43. Полисахариды состоят из моносахаридных звеньев и различаются длиной цепи и по молекулярной массе. При полном гидролизе полисахариды дают моносахариды. Моносахариды в полисахаридах могут быть связаны линейно или давать разветвленные структуры.

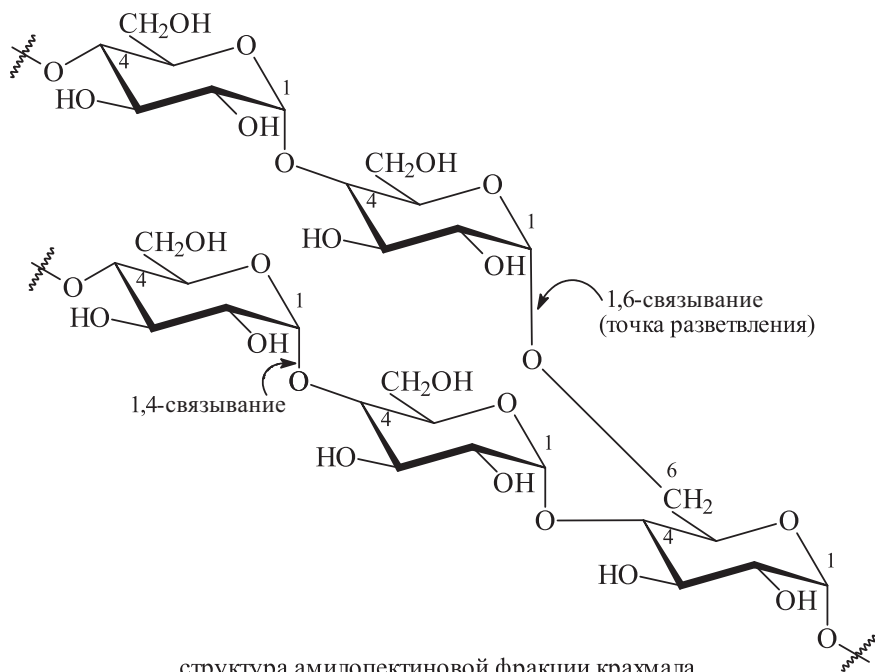
Наиболее важные полисахариды – *крахмал*, *гликоген*, *целлюлоза* и *хитин* (см. задачу 15.41).

Крахмал является энергосберегающим углеводом растений. Это основной компонент зерновых культур, картофеля и риса. Крахмал – это форма, в которой глюкоза сохраняется для дальнейшего использования. Звенья глюкозы связаны в крахмале в основном 1,4- α -гликозидными связями, хотя цепи могут иметь и разветвления, соединенные 1,6- α -гликозидными связями. Частичный гидролиз крахмала дает мальтозу, а полный гидролиз – только *D*-глюкозу. Технически крахмал можно разделить на две фракции: амилозу и амилопектин.

В *амилозе*, которая составляет около 20% крахмала, звенья глюкозы (от 50 до 300) соединены в цепи с 1,4-связыванием.

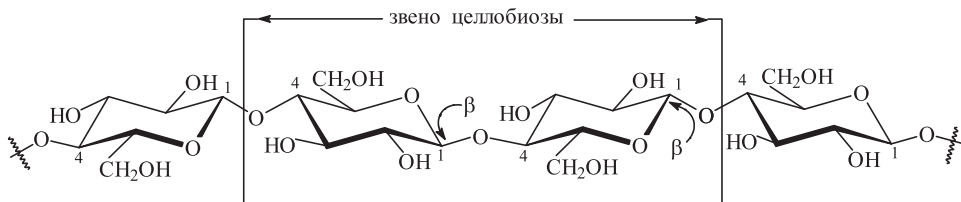


Амилопектин сильно разветвлен. Хотя каждая молекула может содержать 300–5 000 звеньев глюкозы, цепей с 1,4-последовательностью в среднем только 25–30 звеньев по цепи. Эти цепи соединяются в точках разветвления за счет 1,6-связывания. Вследствие этой высокой разветвленности в воде гранулы крахмала разбухают и в конце концов образуют коллоидные растворы.



Гликоген – энергосберегающий углевод животных. Подобно крахмалу он состоит из 1,4- и 1,6-связанных звеньев глюкозы. Он имеет более высокую молекулярную массу, чем крахмал (возможно, 100 000 звеньев глюкозы) и имеет более разветвленную структуру, чем амилопектин. Гликоген образуется из глюкозы, абсорбируясь из кишечника в кровь; далее транспортируется в печень, мышцы и другие места, а затем под действием ферментов полимеризуется. Гликоген помогает поддерживать баланс глюкозы в организме.

Целлюлоза – неразветвленный полимер глюкозы с 1,4- β -гликозидной связью. Рентгеноструктурный анализ целлюлозы указывает на то, что она состоит из линейных цепей целлобиозы.



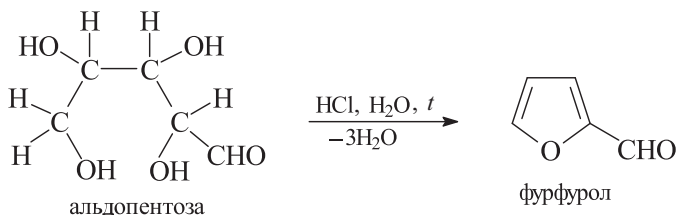
Эти линейные молекулы, содержащие до 5 000 звеньев глюкозы, соединяются, давая нитевидные образования, которые связаны вместе водородными связями между гидроксилами соседних цепей.

Древесина, хлопок, конопля, лен, солома и початки кукурузы состоят в основном из целлюлозы.

Хотя человек и другие животные могут усваивать крахмал и гликоген, они не могут переваривать целлюлозу. Это, несомненно, замечательный пример специфичности биохимических реакций. Единственное химическое различие между крахмалом и целлюлозой – стереохимия глюкозидного связывания, то есть стереохимия при атоме С-1 каждого глюкозидного звена. В нашей пищеварительной системе имеются ферменты, которые могут катализировать гидролиз α -глюкозидных связей, но там недостает ферментов для гидролиза β -глюкозидных связей. Однако многие бактерии содержат β -глюкозидазы и могут гидролизовать целлюлозу.

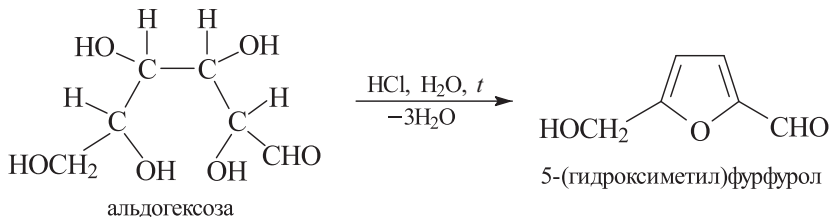
Три гидроксильные группы в звене глюкозы в целлюлозе могут быть ацилированы, например уксусным ангидридом. Полученный ацетат целлюлозы используют в производстве волокна вискозы.

- 15.44. При нагревании указанного растительного сырья с разбавленными минеральными кислотами и непрерывной отгонке продукта с паром получают фурфурол.



Это гетероциклическое соединение является ценным сырьем для синтеза фурана, сивлана, фурановых смол, лекарственных средств (например, фурацилина) и пестицидов.

Кислотная дегидратация гексоз приводит к 5-(гидроксиметил)-фурфуролу.

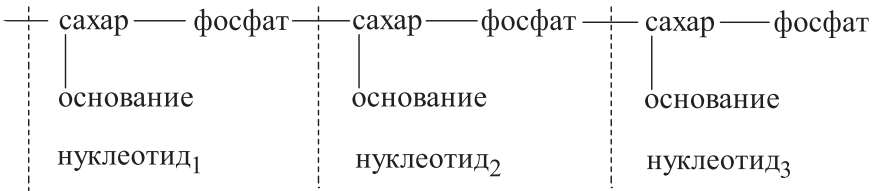


Фурфурол и 5-(гидроксиметил)фурфурол взаимодействуют с ароматическими аминами и фенолами с образованием окрашенных соединений. На этом их свойстве основаны разнообразные методики спектрофотометрического определения моносахаридов.

Глава 16

Нуклеиновые кислоты, нуклеотиды и нуклеозиды

- 16.1.** Нуклеиновые кислоты (полинуклеотиды) являются биополимерами, которые построены из звеньев нуклеозидов, связанных между собой фосфодиэфирными связями. В свою очередь нуклеозиды – это N-гликозиды рибозы или дезоксирибозы с пуриновыми или пиримидиновыми основаниями. Нуклеиновые кислоты осуществляют хранение и передачу генетической информации в живых организмах; кроме того, они участвуют в синтезе белков.

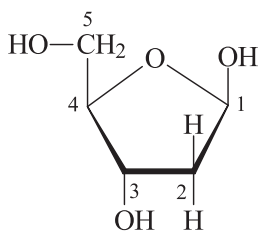


схематическая структура нуклеиновой кислоты

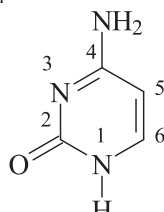
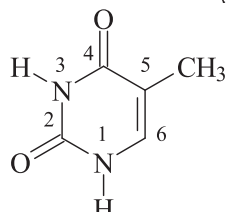
- 16.2.**
- $$\begin{array}{ccc} \text{нуклеиновая} & \xrightarrow{\text{H}_2\text{O, фермент}} & \text{нуклеотид} & \xrightarrow[\text{-H}_3\text{PO}_4]{\text{H}_2\text{O, OH}^-} \\ \text{кислота} & & \left(\begin{array}{c} \text{фосфат—сахар—гетеро-} \\ \text{циклическое} \\ \text{основание} \end{array} \right) & \\ & & \longrightarrow & \\ & & \left(\begin{array}{c} \text{сахар—гетеро-} \\ \text{циклическое} \\ \text{основание} \end{array} \right) & \xrightarrow{\text{H}_2\text{O, H}^+} \text{сахар} + \text{гетероциклическое} \\ & & & \text{основание} \end{array}$$

- 16.3.** Нуклеиновые кислоты делятся на два класса: дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) и рибонуклеиновые кислоты (РНК).

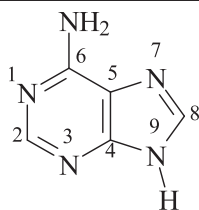
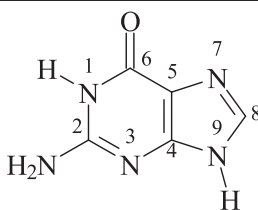
16.4.

2-дезоксид-*D*-рибофураноза

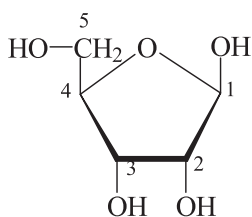
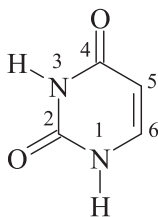
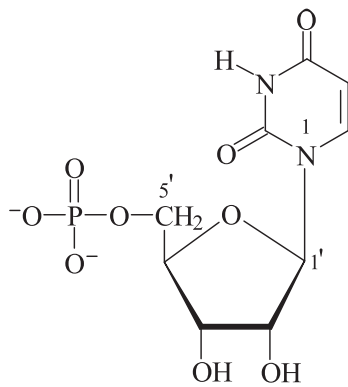
пиримидины

цитозин
(C)тимин
(T)

пурины

аденин
(A)гуанин
(G)

16.5. ДНК при полном гидролизе дает дезоксирибозу, фосфорную кислоту, а также цитозин, тимин, аденин и гуанин; в результате полного гидролиза РНК получаются рибоза, фосфорная кислота, цитозин, урацил, аденин и гуанин.

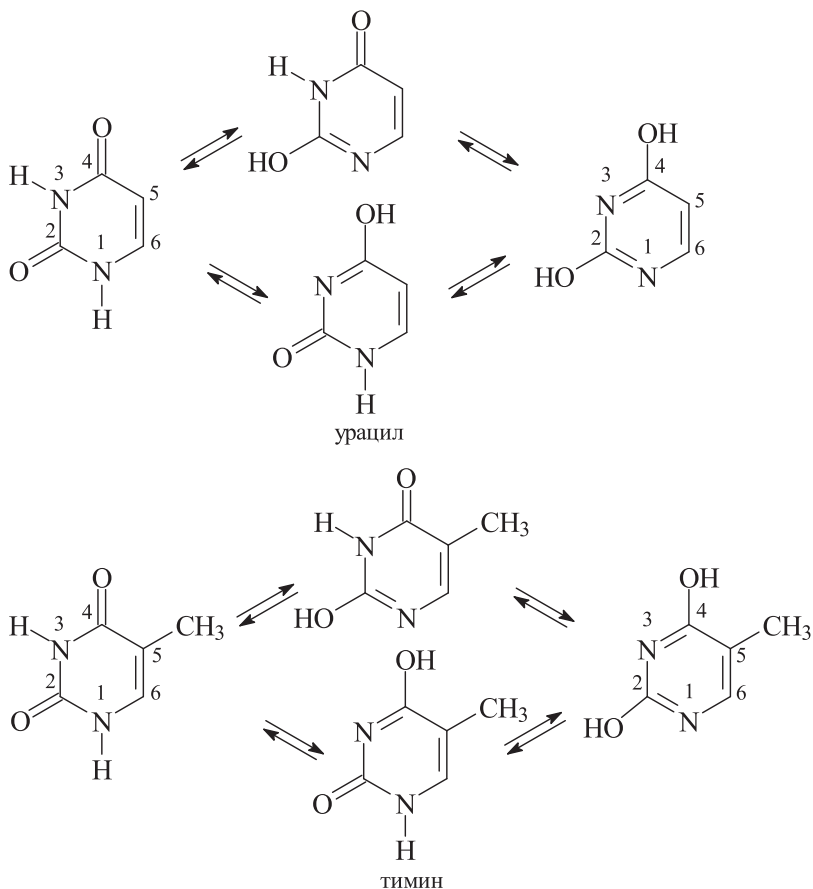
*D*-рибозаурацил
(U)

уридин-5'-монофосфат (UMP)

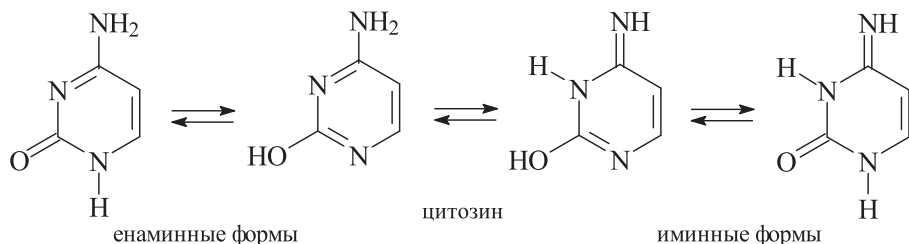
Таким образом, следует указать на два важных отличия РНК от ДНК: 1) в состав РНК входит другой углевод – *D*-рибоза вместо дезоксирибозы, 2) урацил заменяет тимин в ряду четырех гетероциклических оснований; урацил отличается от тимина только отсутствием метильной группы в положении С-5, как и тимин он образует нуклеотиды по атому азота N-1. В остальном нуклеозиды и нуклеотиды РНК имеют структуры, подобные структурам ДНК.

ДНК и РНК различаются по свойствам. Из-за наличия гидроксильной группы в положении С-2' РНК легко расщепляется щелочами до мононуклеотидов; полинуклеотидные цепи ДНК в этих условиях стабильны. По этой же причине при действии кислот разрыв N-гликозидных связей в ДНК происходит легче, чем в РНК.

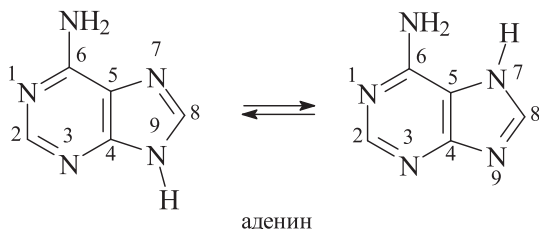
16.6. Для урацила и тимина характерна лактим-лактаминная таутомерия.



В случае цитозина имеет место как лактим-лактаминная таутомерия, так и енамино-иминная таутомерия. Однако преобладающими являются енаминные формы.

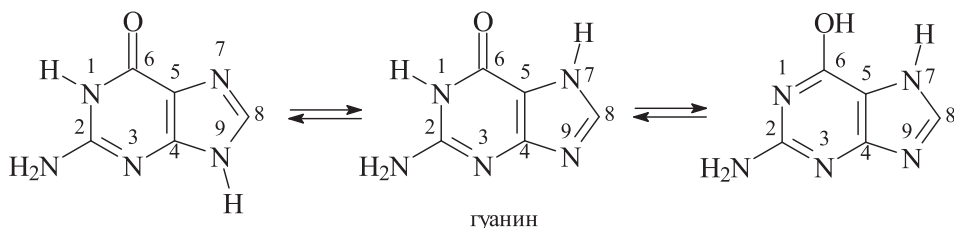


Аденин может существовать в виде двух таутомеров за счет миграции водорода между атомами азота N-7 и N-9 – так называемая азольная прототропная таутомерия.



В водных растворах преобладает изображенный справа таутомер; полагают, что это может быть следствием образования внутримолекулярной водородной связи между атомом азота NH₂-группы и атомом водорода NH-группы.

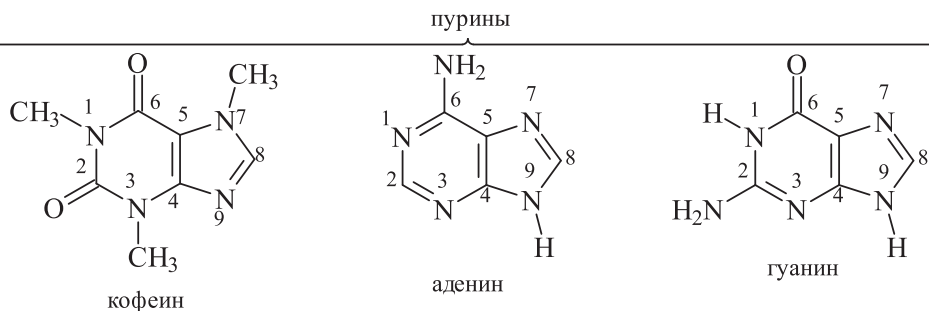
Для гуанина наряду с азольной таутомерией возможна также лактим-лактаминная таутомерия.



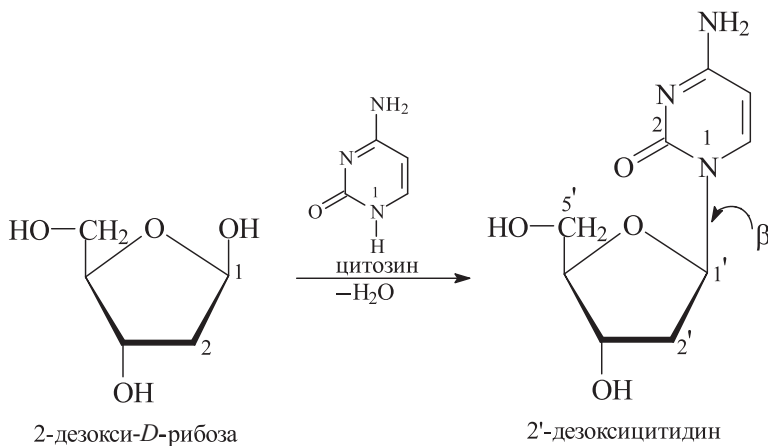
Содержание редких таутомерных форм (иминотаутомеры аденина и гуанина по С-3 и С-2 соответственно и енольный таутомер гуанина по С-6) не превышает в нормальных условиях 10⁻³%.

16.7. Все структуры планарны.

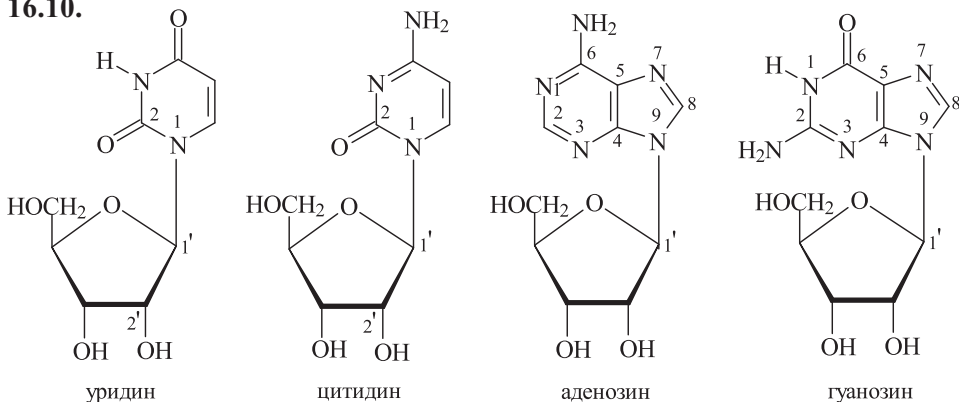
16.8. Кофеин не может давать реакции конденсации с сахарами с образованием N-гликозидов, так как он не содержит необходимые для этой цели NH-связи.



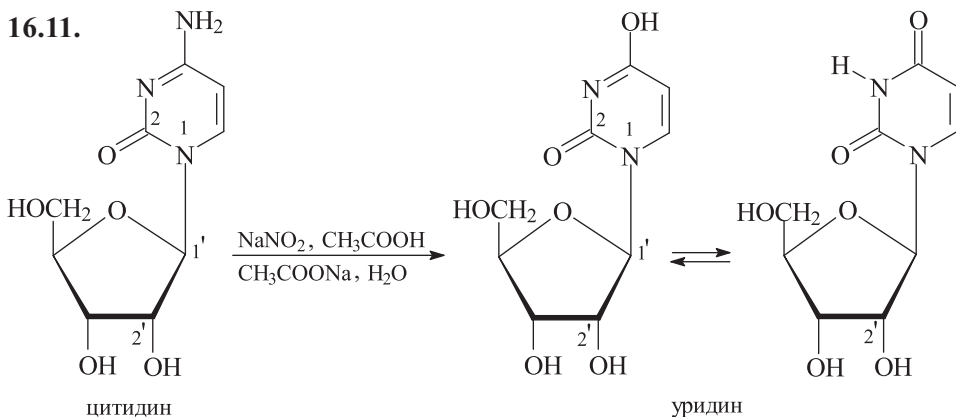
16.9. Нуклеозиды являются N-гликозидами. Пиримидиновое или пуриновое основание связано с аномерным атомом углерода C-1 сахара. При этом в случае пиримидинов связь осуществляется с атомом азота N-1, а для пуринов – с атомом азота N-9. Поскольку приведенные нуклеозиды содержат много полярных групп, они растворимы в воде и легко гидролизуются водной кислотой или расщепляются ферментами, давая сахар и гетероциклическое основание. Нужно отметить, что все природные нуклеозиды являются β -аномерами. В кристаллическом состоянии нуклеозиды имеют, как правило, *анти*-конформацию. Для пиримидиновых нуклеозидов в растворе характерна *анти*-конформация (атом кислорода пиримидинового основания расположен наружу от пентозного цикла), а для пуриновых – *анти*- и *син*-конформации (атом N-3 пуринового основания повернут наружу или внутрь пентозного цикла соответственно). В макромолекулах ДНК нуклеозиды находятся в *анти*-конформации. На схеме приведены *син*-конформации.



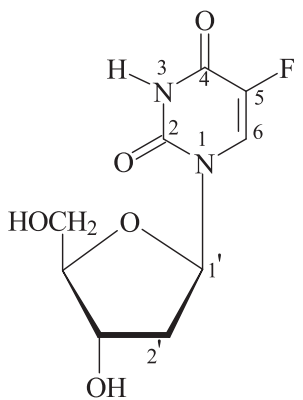
16.10.



16.11.

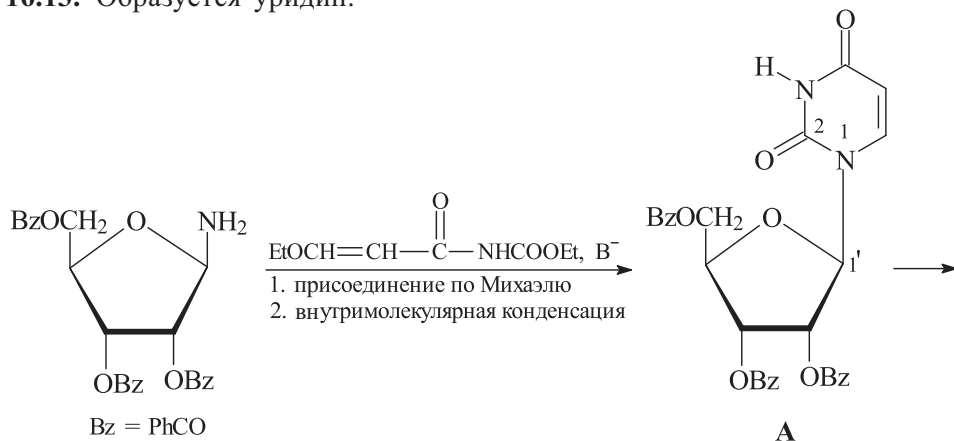


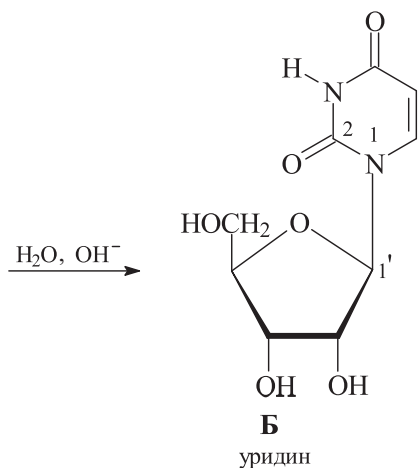
16.12.



5-фторурацил-2'-деоксирибоза

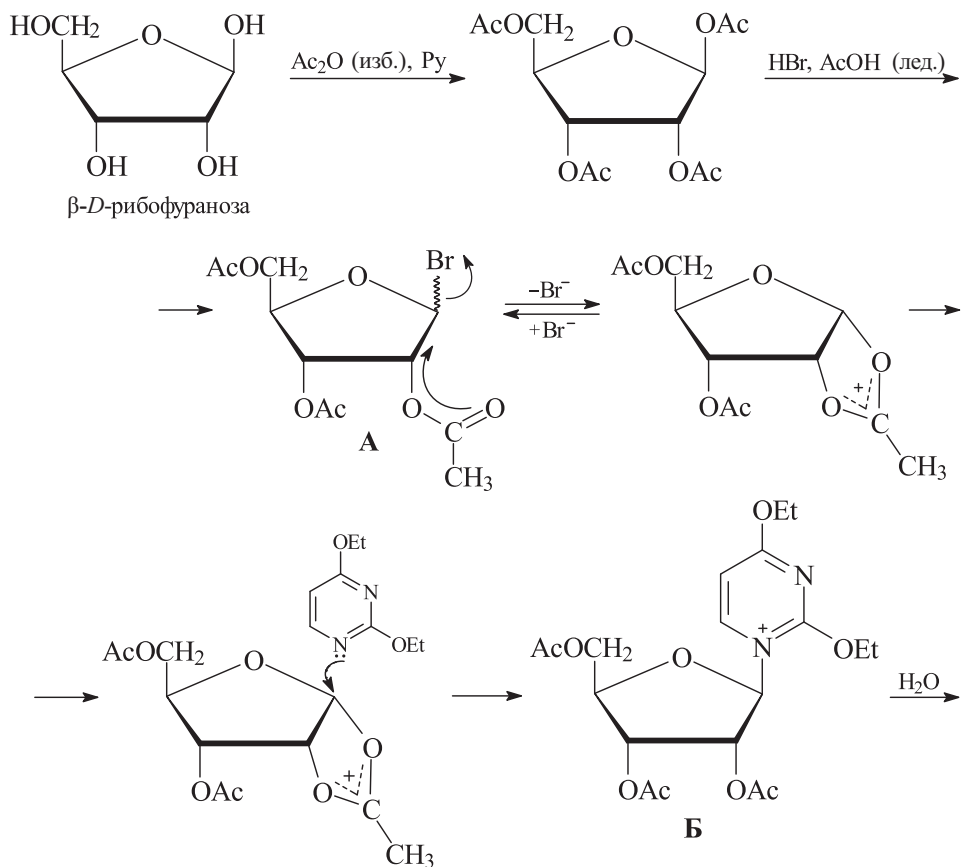
16.13. Образуется уридин.

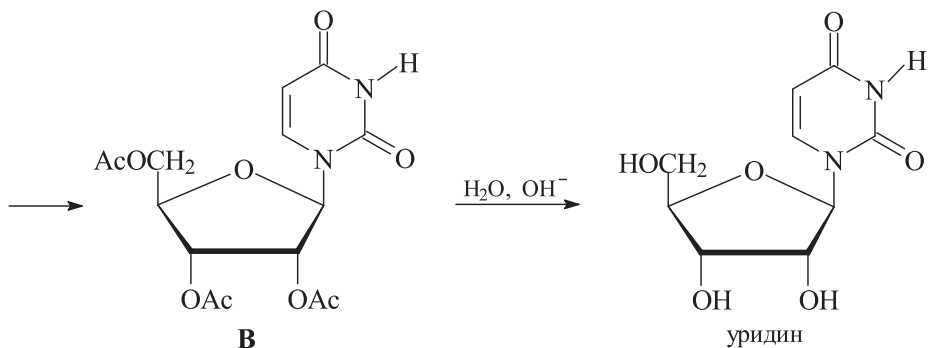




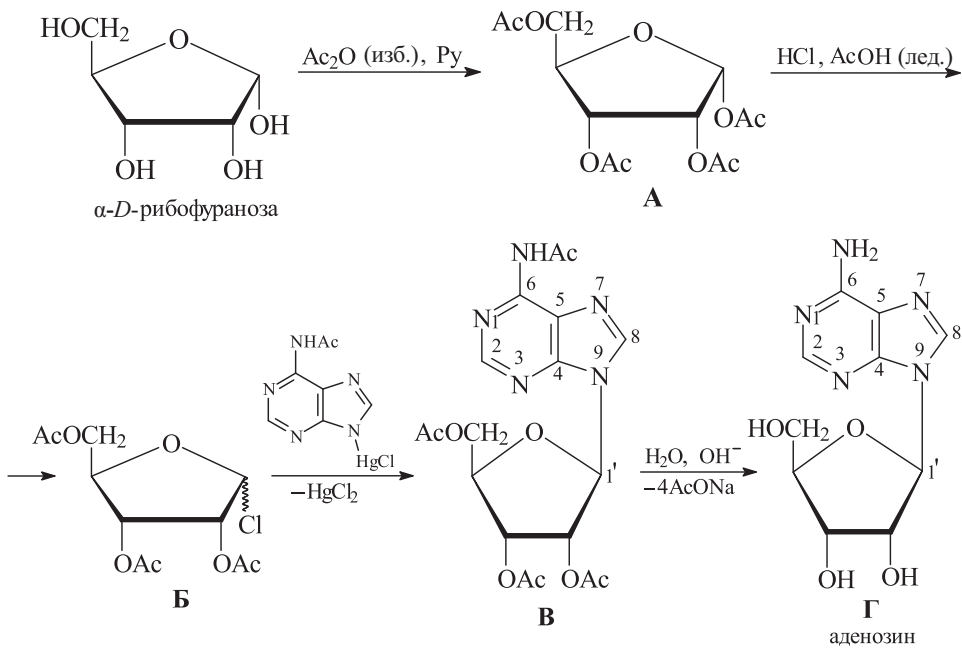
Приведенная цепочка превращений демонстрирует метод синтеза нуклеозидов из аминоксахаров.

16.14.

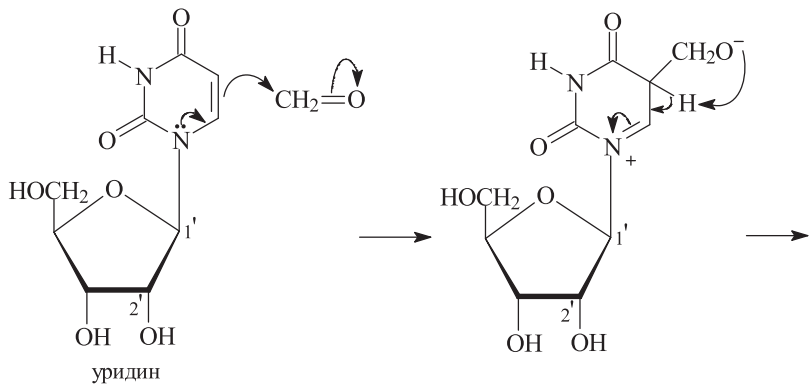


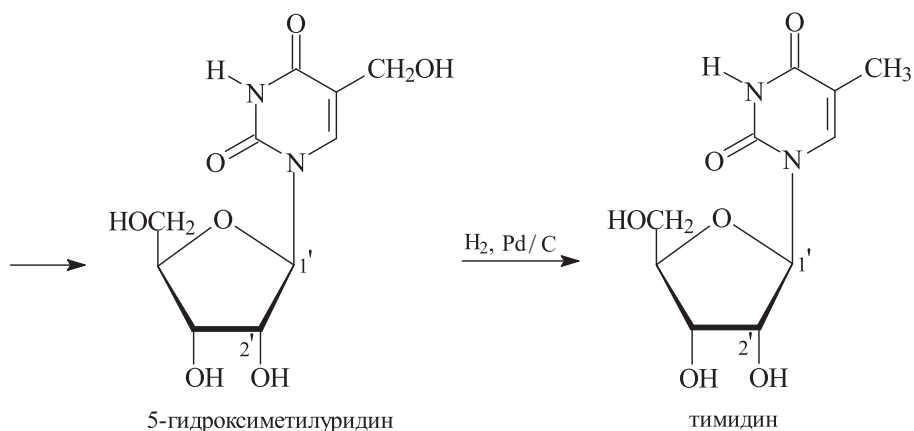


16.15.

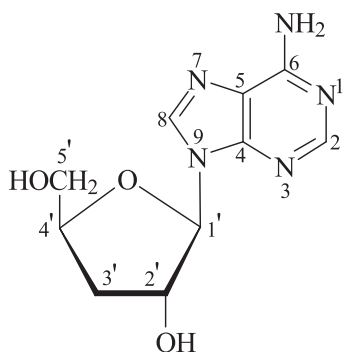


16.16. Это превращение можно осуществить в две стадии.



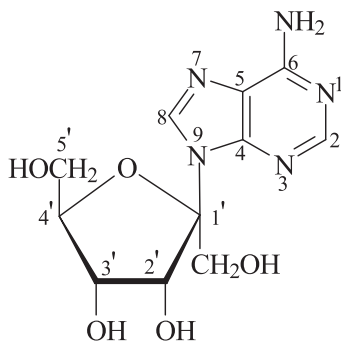


16.17.



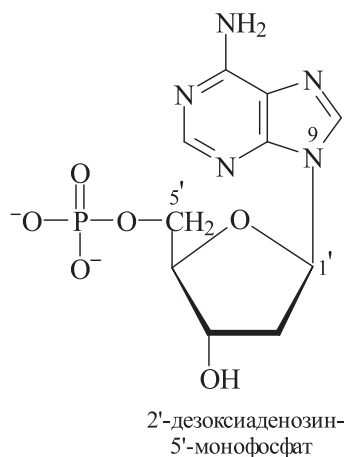
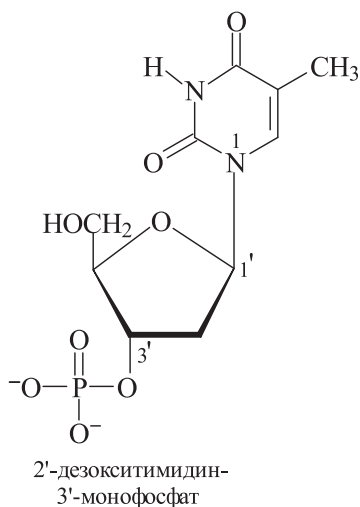
кордицепин (3'-дезоксаденозин)

16.18.



псикофуранин

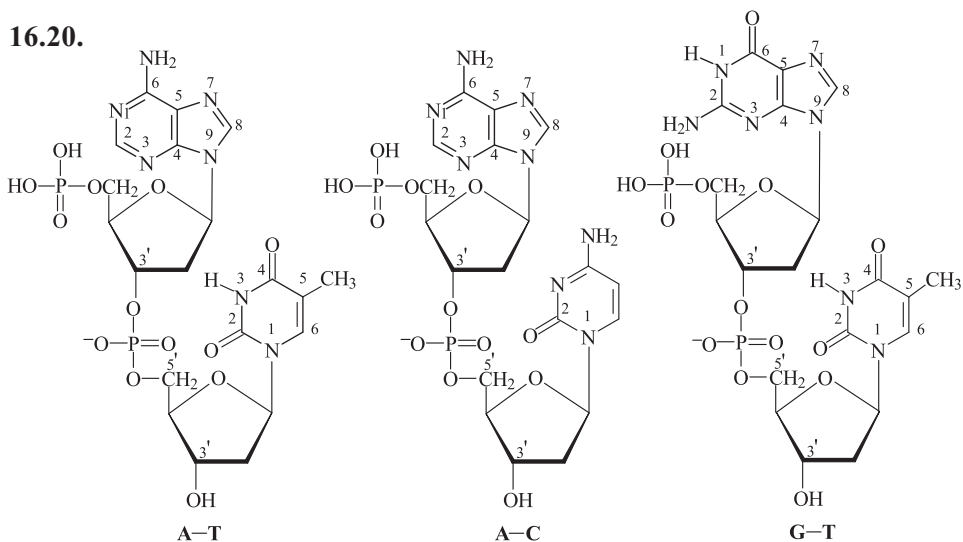
16.19. Нуклеотиды – это мономерные звенья нуклеиновых кислот (полинуклеотидов), в состав которых входит углевод (сахар), гетероциклическое основание и фосфатная группа.



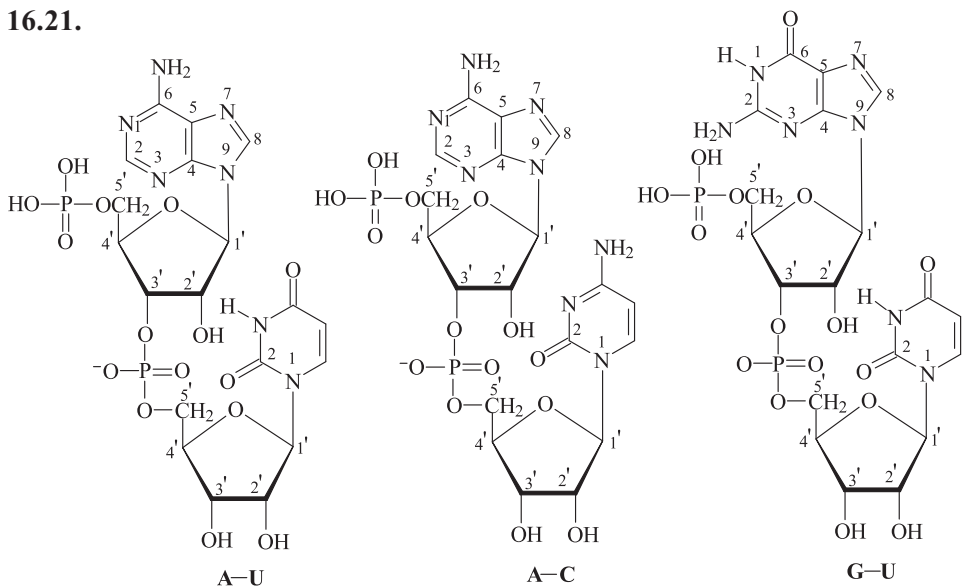
Аббревиатура для названий этих соединений строится так: d ставится для 2-деокси-*D*-рибозы, следующая буква относится к сокращению основания, а MP – пишут в случае монофосфата. Для дифосфатов используют аббревиатуру DP, а для трифосфатов – TP. Если нет специального указания, аббревиатура обычно относится к 5'-фосфатам. Поэтому 2'-дезокситимидинмонофосфат обозначают dCMP, 2'-дезокситимидинмонофосфат – dTMP, 2'-деоксиаденозинмонофосфат – dAMP и 2'-дезоксигуанозинмонофосфат – dGMP.

При гидролизе нуклеотидов водной щелочью образуется нуклеозид и соль фосфорной кислоты.

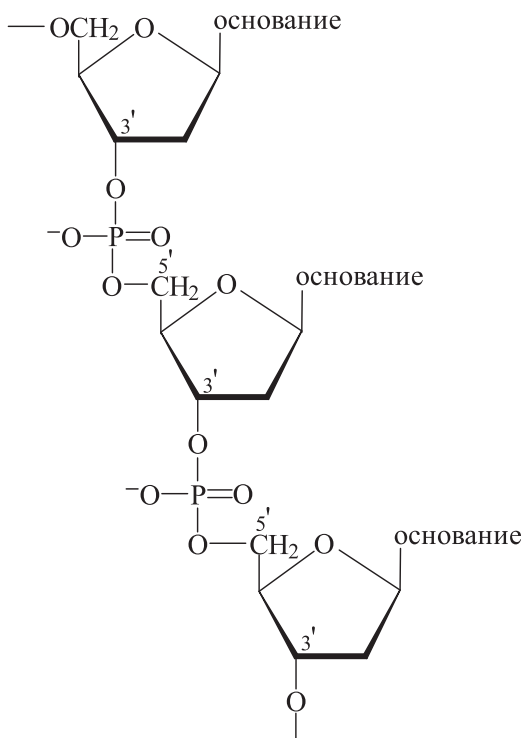
16.20.



16.21.



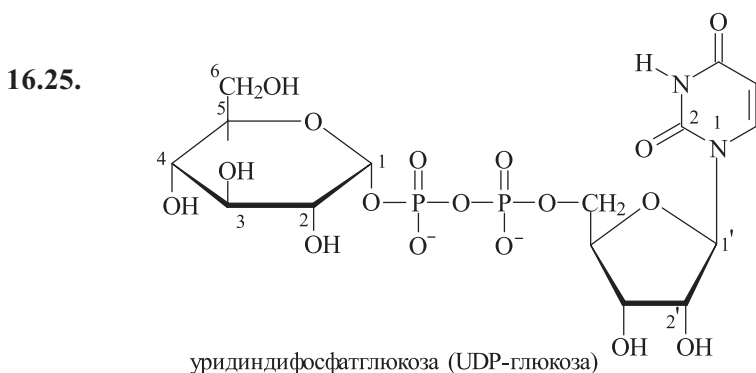
16.22. Гетероциклические основания связаны с атомом углерода дезоксирибозы C-1 β -N-гликозидной связью с атомом азота N-1 в случае цитозина или тимина и с атомом азота N-9 аденина или гуанидина.



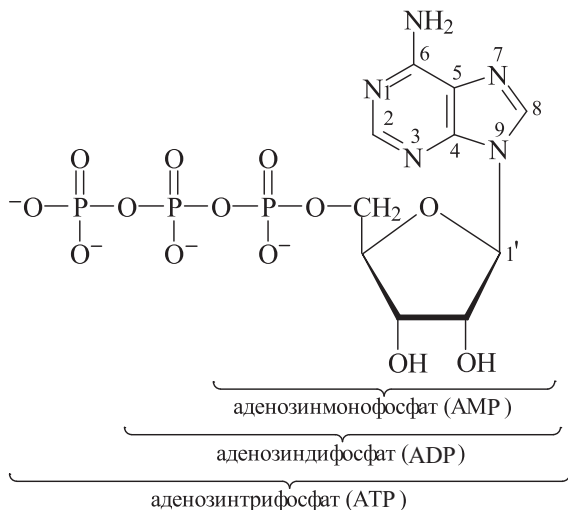
В ДНК не остается гидроксильных групп в звене дезоксирибозы. Однако фосфат имеет один кислый протон, который обычно ионизируется при pH 7. Даже самая малая молекула ДНК содержит по крайней мере 5 000 нуклеотидных единиц, а некоторые миллион и более. Определение последовательности оснований в такой молекуле – важная задача.

16.23. По аналогии с построением ди- и тринуклеотидов (см. задачу 16.20). При гидролизе водной щелочью А–Т–С дает соль фосфорной кислоты и нуклеозиды – аденозин, тимидин и цитидин; последующая обработка кислотой приводит к гидролизу нуклеозидов до дезоксирибозы и гетероциклических оснований – аденина, тимина и цитозина.

16.24. По аналогии с построением динуклеотидов (см. задачу 16.21).

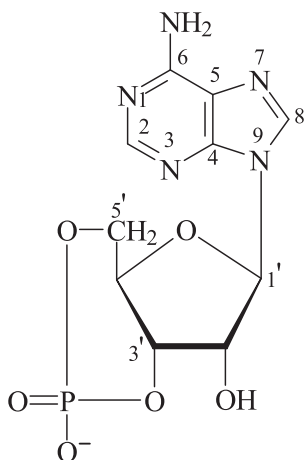


16.26. АТФ содержит две фосфоангидридные связи и при гидролизе до АДФ и далее до АМФ выделяется существенное количество



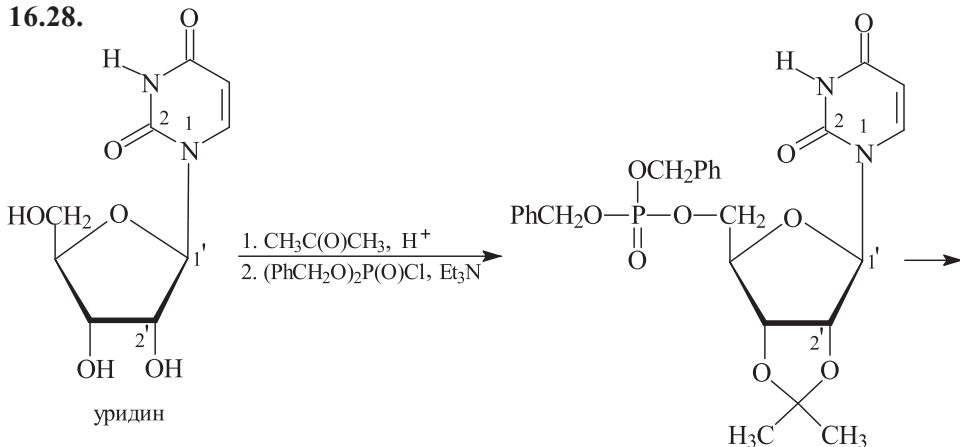
энергии, которая часто используется при осуществлении других биологических процессов. Другими словами, АТФ является наиболее важной формой накопления химической энергии в клетках живого организма.

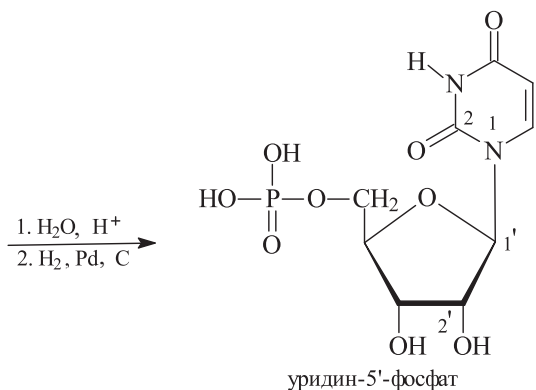
- 16.27.** Циклический аденозинмонофосфат (сАМФ) осуществляет функции внутриклеточного посредника при действии ряда гормонов и медиаторов (переносчиков) нервного возбуждения. Он является медиатором особой гормональной активности. Когда гормон вне клетки взаимодействует с местом специфической адсорбции на клеточной мембране, это может стимулировать синтез сАМФ внутри клетки. Далее внутри клетки сАМФ регулирует некоторые биохимические процессы. Таким образом, у гормона нет необходимости проникать в клетку, чтобы приводить ее в действие.



циклический
аденозин-3',5'-монофосфат (сАМФ)

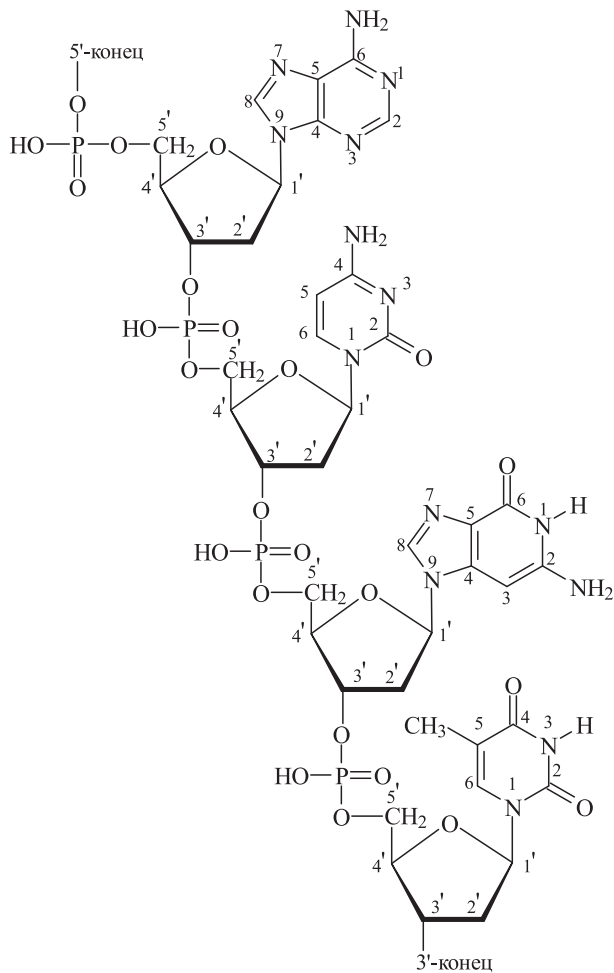
16.28.





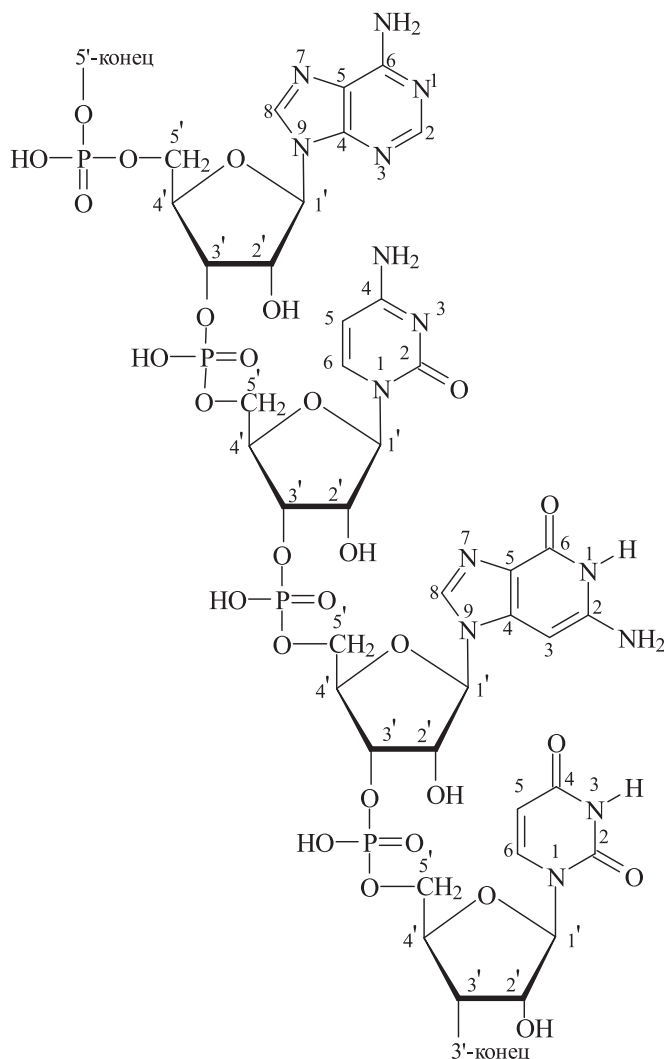
16.29. Первичная структура нуклеиновых кислот определяется последовательностью расположения нуклеозидов, которые связаны

первичная структура ДНК (pApCpGpT)



фосфодиэфирной связью, то есть последовательностью нуклеотидов, которые образуют неразветвленные цепи. Нуклеозидные остатки связаны между собой 3',5'-фосфодиэфирными связями. Схематично ее записывают совокупностью букв, например рАрСрГр (или АСГТ) для ДНК и рАрСрГрU (или АСГУ) для РНК, то есть в направлении от 5'-конца к 3'-концу, как в приведенных ниже участках нуклеиновых кислот. Буква «р» обозначает остаток фосфорной кислоты. В молекуле ДНК гетероциклы представлены двумя пуриновыми основаниями аденином (А) и гуанином (G) и двумя пиримидиновыми основаниями тимином (Т) и цитозином (С). РНК содержит урацил (U) вместо тимина (Т).

первичная структура РНК (рАрСрГрU)

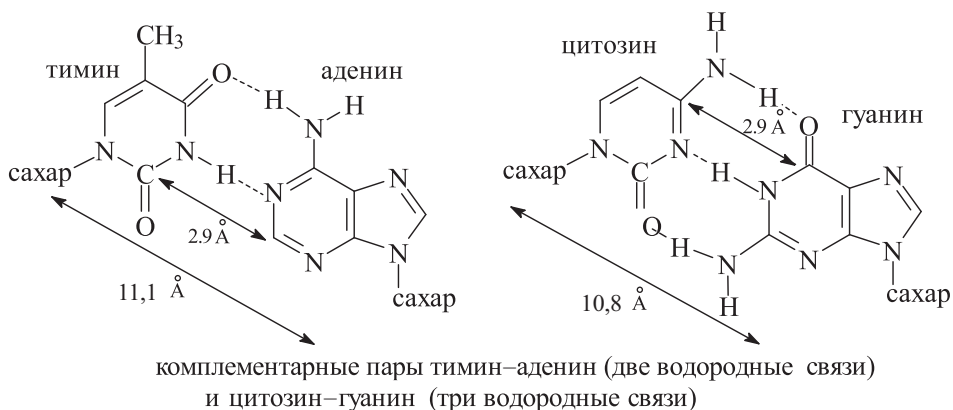


Вторичная структура нуклеиновых кислот определяет пространственное расположение макромолекул, обусловленное внутри- и межмолекулярными взаимодействиями, главным образом путем образования водородных связей. Для ДНК вторичная структура описывается чаще всего в виде двойной спирали (см. подробно в учебниках – «двойная спираль» Уотсона–Крика), хотя существуют и другие пространственные формы ДНК, например кольцевые структуры. В макромолекулах двойной спирали ДНК пуриновые и пиримидиновые основания обращены внутрь спирали. Между определенными пуриновыми основаниями одной цепи и пиримидиновыми основаниями другой цепи (комплементарные пары) образуются водородные связи, стабилизирующие двойную спираль. Для ДНК таковыми парными основаниями являются цитозин–гуанин (три водородные связи), тимин–аденин (две водородные связи); это означает, что аденину в одной цепи соответствует тимин в другой цепи, а молекуле цитозина соответствует гуанин. Таким образом, две цепи ДНК, которые образуют двойную спираль, не идентичны, а комплементарны между собой.

Молекулы РНК, как правило, построены из одной полинуклеотидной цепи. Характерной особенностью вторичной структуры РНК является наличие шпилек, которые перемежаются однотяжевыми (односпиральными) участками. «Шпилька» – это двухтяжевая спиральная структура; она образуется в результате комплементарного спаривания оснований (A–U, G–C). Для некоторых РНК вторичная структура имеет форму клеверного листа, есть также примеры целиком двухспиральных молекул РНК.

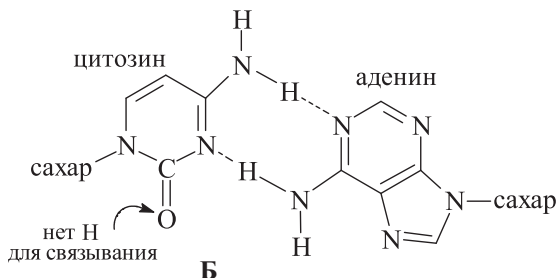
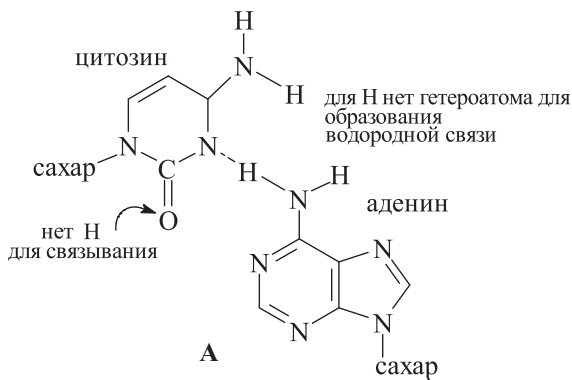
- 16.30.** В основе закономерностей, в соответствии с которыми строятся молекулы ДНК, лежит комплементарность гетероциклических оснований, входящих в их состав. По данным Е. Чаргаффа: а) ДНК содержат эквивалентное соотношение пуриновых и пиримидиновых оснований, что можно объяснить построением двух цепей ДНК таким образом, что при их сплетении образуются водородные связи между аденином в одной цепи и тимином в другой (аналогично – между цитозином и гуанином); б) количество аденина равно количеству тимина, также между собой равны количество гуанина и цитозина; строение таких цепей называют «взаимно дополняющим» или комплементарным; в) количество оснований, содержащих аминогруппу в положениях С-6 кольца пуринов и С-4 кольца пиримидинов, такое же, как количество оснований, которые содержат в этих положениях оксогруппы. Таким образом, суммарное содержание аденина и цитозина равно сумме гуанина и тимина.
- 16.31.** Межмолекулярные водородные связи образуются только между определенными парами производных пиримидина и пурина; они

называются комплементарными парами. Такими комплементарными парами являются тимин–аденин, цитозин–гуанин и урацил–аденин. Комплементарность спаривания оснований А–Т и G–С является ключевой характерной чертой структуры двойной спирали. Только пара пуриновое основание – пиримидиновое основание подходит для структуры спирали. Для двух пуринов недостаточно пространства, а для двух пиримидинов слишком много пространства для образования водородных связей.



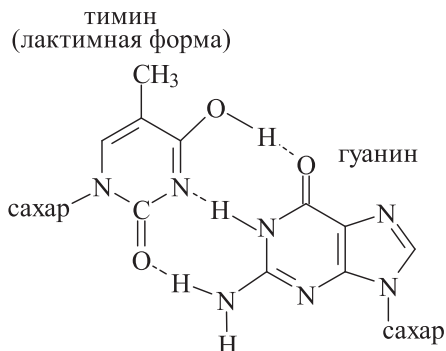
Пара урацил–аденин аналогична паре тимин–аденин.

16.32. Имеется две возможности для пары аденин–цитозин.

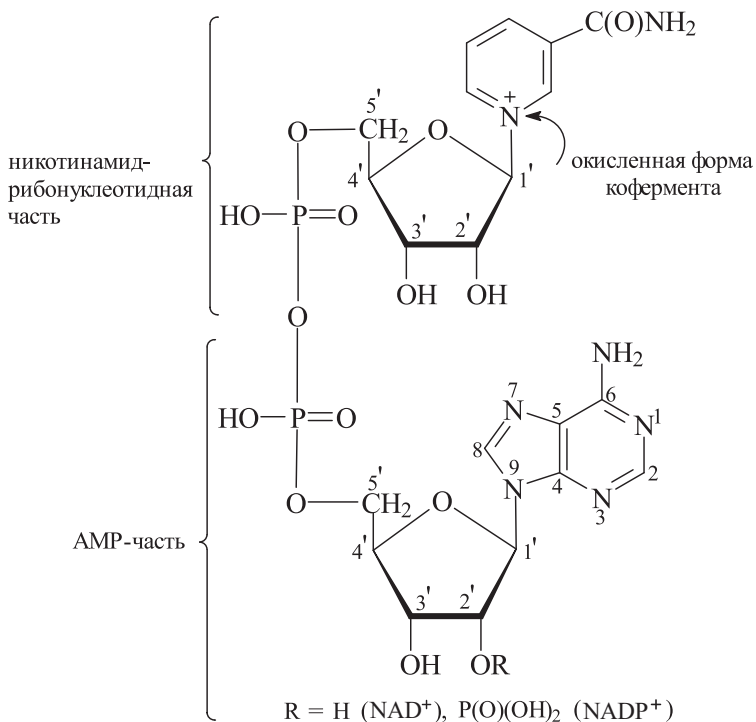


Структура **A** содержит только одну водородную связь. Структура **B** содержит две водородные связи, но расстояния между остатками сахаров существенно увеличены, поэтому спираль деформируется.

- 16.33.** В лактамной форме тимин не образует водородных связей с гуанином, поэтому комплементарная пара не образуется. Если же удастся осуществить сдвиг лактам-лактимного таутомерного равновесия, то возможно образование комплементарной пары T-G с тремя водородными связями.

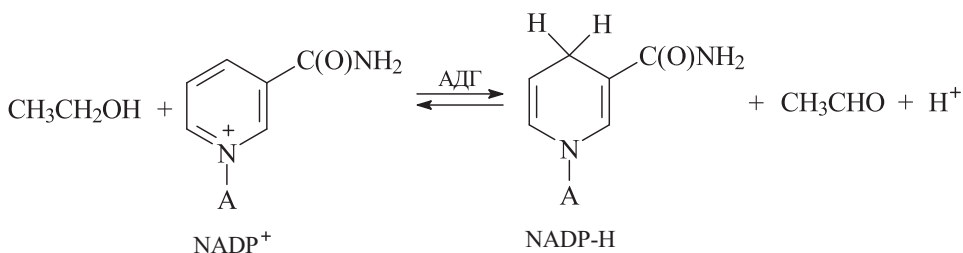


- 16.34.** Ниже представлены формулы NAD и NADP. В катализируемых ферментами окислительно-восстановительных реакциях NAD



и NADP играют роль промежуточных акцепторов и переносчиков электронов и атомов водорода. Механизм переноса сводится к обратимому восстановлению пиридинового кольца. В результате таких реакций NAD и NADP переходят в восстановленное состояние – NAD-H и NADP-H. Если NAD-H и NADP-H выступают в качестве доноров электронов и протона, эти превращения протекают в обратном направлении.

Когда NADP в сочетании с ферментом алкогольдегидрогеназой (АДГ) окисляет этанол в ацетальдегид, пиридиновое кольцо никотинамидной части кофермента восстанавливается с образованием дигидропиридина, давая восстановленный кофермент NADP-H.



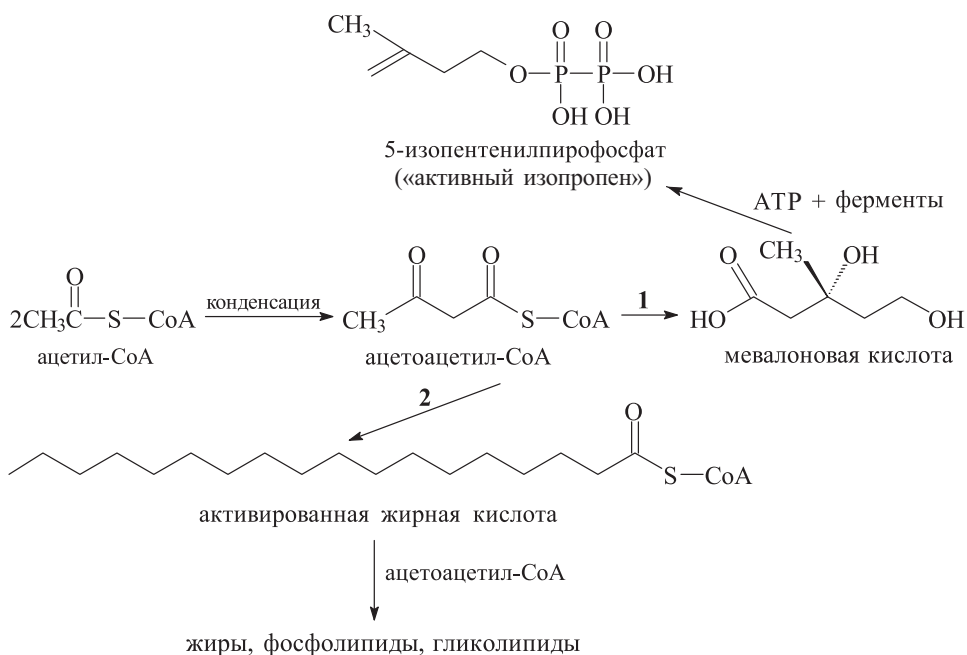
А – остаток кофермента

Глава 17

Терпены

17.1. Биосинтез терпенов, стероидов и жиров в живых организмах осуществляется из единого предшественника – ацетилкофермента (кофермента А, сокращенно CoA), представляющего собой активированную форму уксусной кислоты. Биосинтез с участием кофермента А идет по двум направлениям.

Схема 1. Биосинтез жиров и предшественников терпенов.



5-Изопентенилпирофосфат (активный изопрен) является главным структурным элементом терпенов (изопреноидов). Свободный изопрен не может участвовать в биосинтезе как исходное соединение.

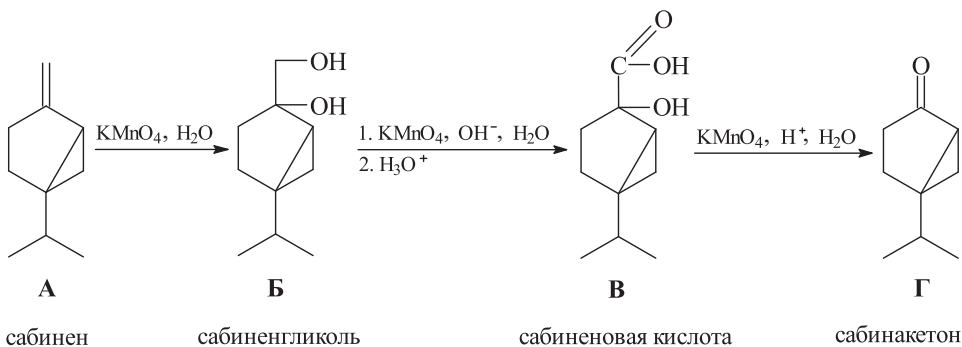
Под действием фермента цитохрома 450 от молекулы ланостерина отщепляются три метильные группы (в виде CO_2).

17.2. «Изопреновое» правило Ружички гласит, что обширная группа природных соединений, называемых изопреноидами, имеет регулярное строение углеродного скелета (открытой или изоциклической структуры), содержащего изопентановые звенья (насыщенные и ненасыщенные), связанные в строго определенном порядке («голова к хвосту»). Изопреноиды подразделяют на терпены и их производные, смоляные кислоты, стероиды и полиизопреноиды (например, каучук натуральный). Изопреноиды образуются в живых организмах из уксусной кислоты через промежуточную мевалоновую кислоту ($\text{HOOCCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). К изопреноидам относят каротиноиды (например, витамин A_1), некоторые аттрактанты, ювенильные гормоны, каучук, гуттаперча.

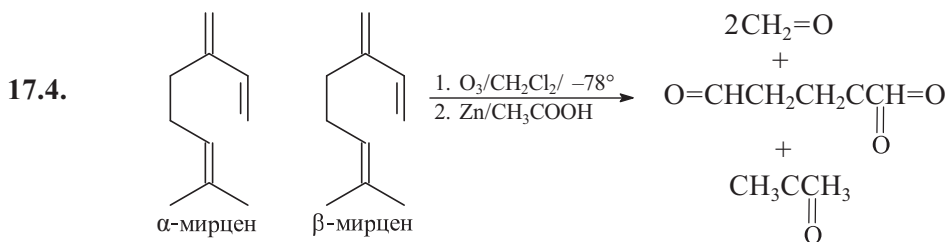
По числу изопреновых звеньев терпены подразделяют на монотерпены ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}$), сесквитерпены или полуторатерпены ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}$), дитерпены ($\text{C}_{20}\text{H}_{32}$), тритерпены ($\text{C}_{30}\text{H}_{48}$) и политерпены (каучук). Каждый ряд разделяется на группы: 1) алифатические или ациклические соединения с открытой цепью, 2) карбоциклические, которые в зависимости от числа колец являются моноциклическими, бициклическими и трициклическими.

Монотерпены: **I–VI, VIII, IX, XIII, XVII**; сесквитерпены: **VII, XI, XII, XIV**; дитерпены: **X, XVI**; тритерпены: **XV**.

17.3. Сабинен – 1-изопропил-4-метиленбицикло[3.1.0]гексан.

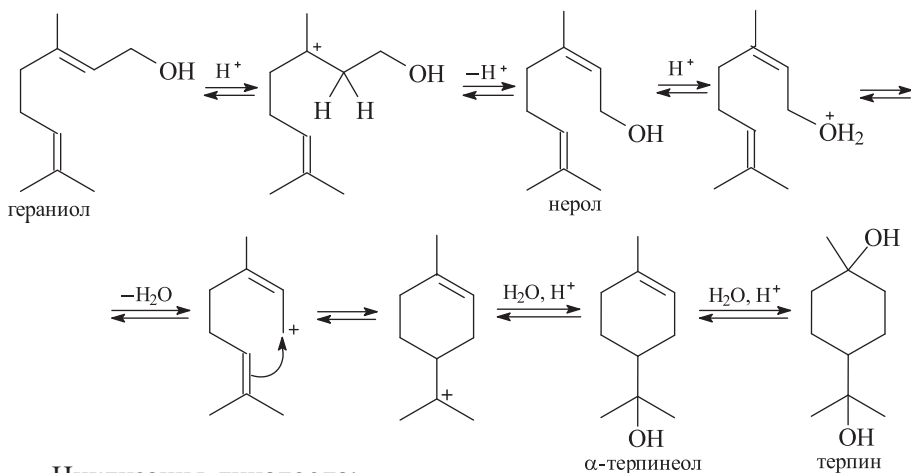


В кислой среде сабиновая кислота (**B**) декарбоксилируется с образованием вторичного спирта, который окисляется KMnO_4 до сабинакетона (**G**). Натриевая соль сабиновой кислоты плохо растворима в воде, что позволяет определить сабинен в смеси других бициклических монотерпенов, содержащихся в масле можжевельника. **G** – 5-изопропилбицикло[3.1.0]гексанон-2.

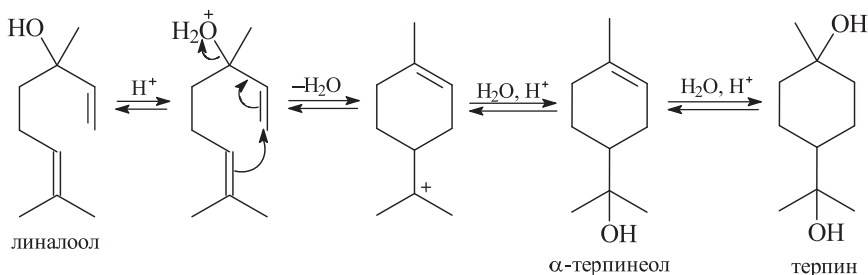


17.5. Известно, что под действием кислот многие алифатические моно-терпены легко циклизируются.

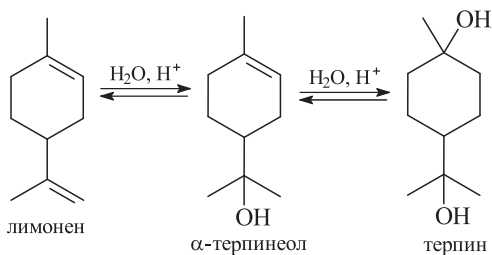
Циклизация гераниола:

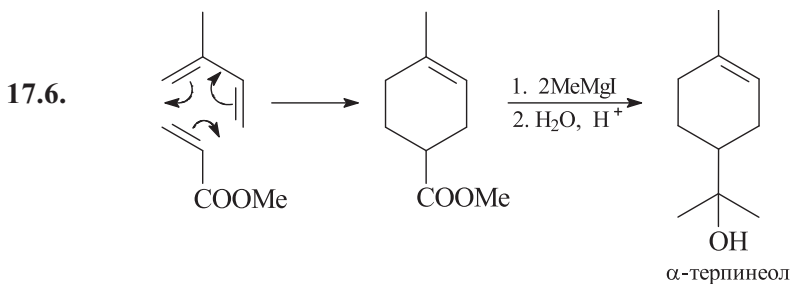


Циклизация линалоола:

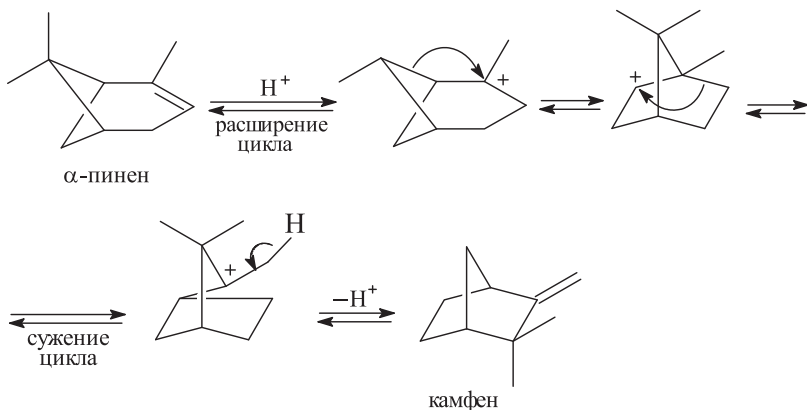


В случае лимонена происходит присоединение воды в кислой среде по обоим двойным связям.

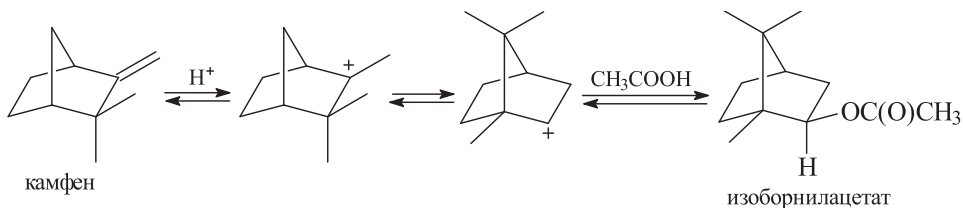




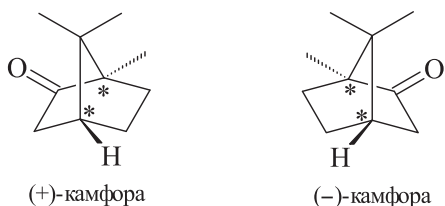
17.7. Стадия 1.



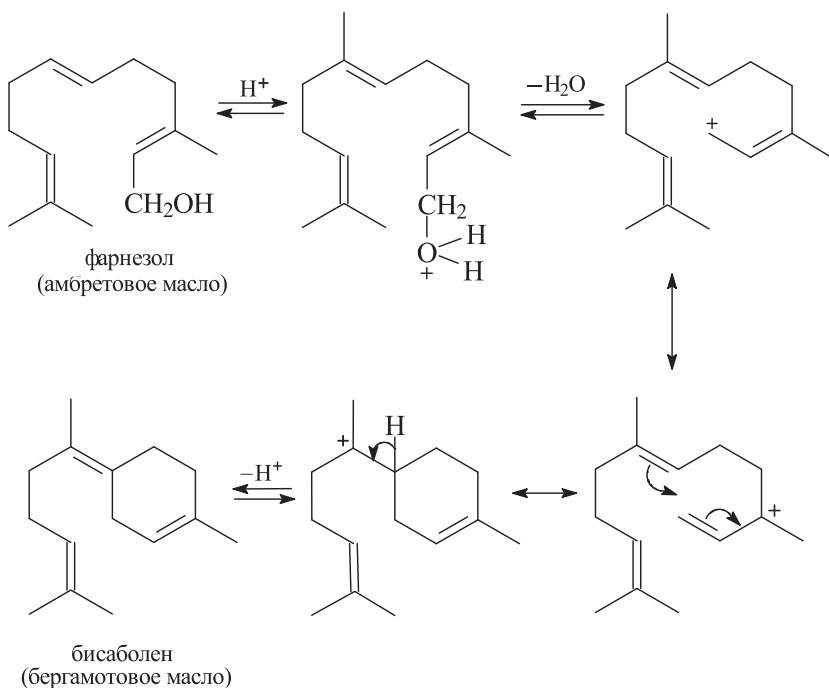
Стадия 2.



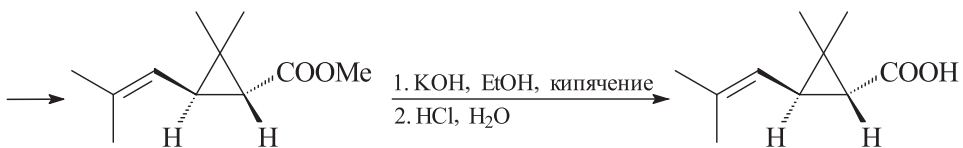
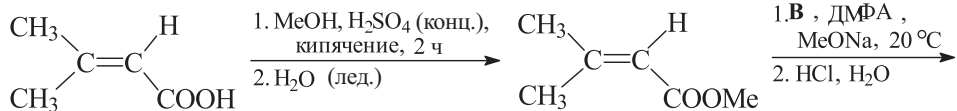
Циклогексановое кольцо в молекуле камфоры имеет конформацию ванны. Для камфоры, содержащей два асимметрических атома углерода, следовало ожидать существования четырех стереоизомеров, однако вследствие жесткости системы конфигурация обоих хиральных центров может измениться только одновременно. Поэтому камфора имеет два стереоизомера.



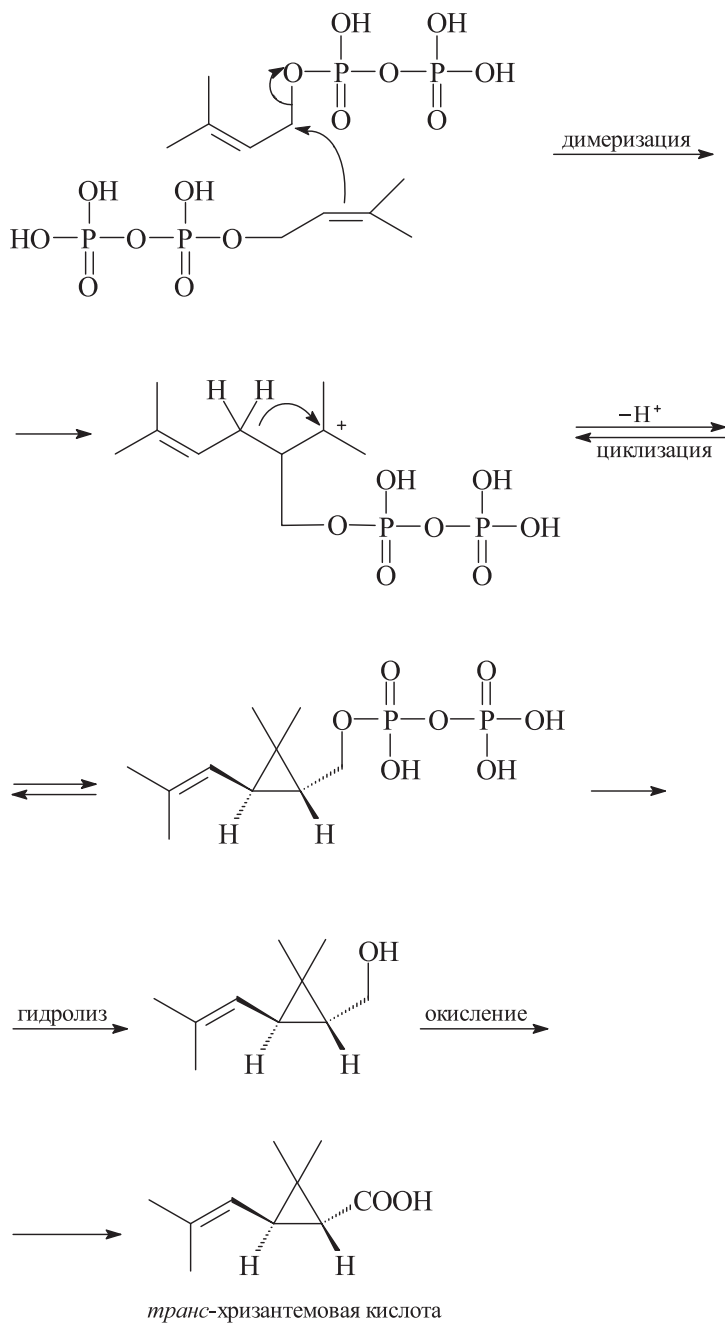
17.8.



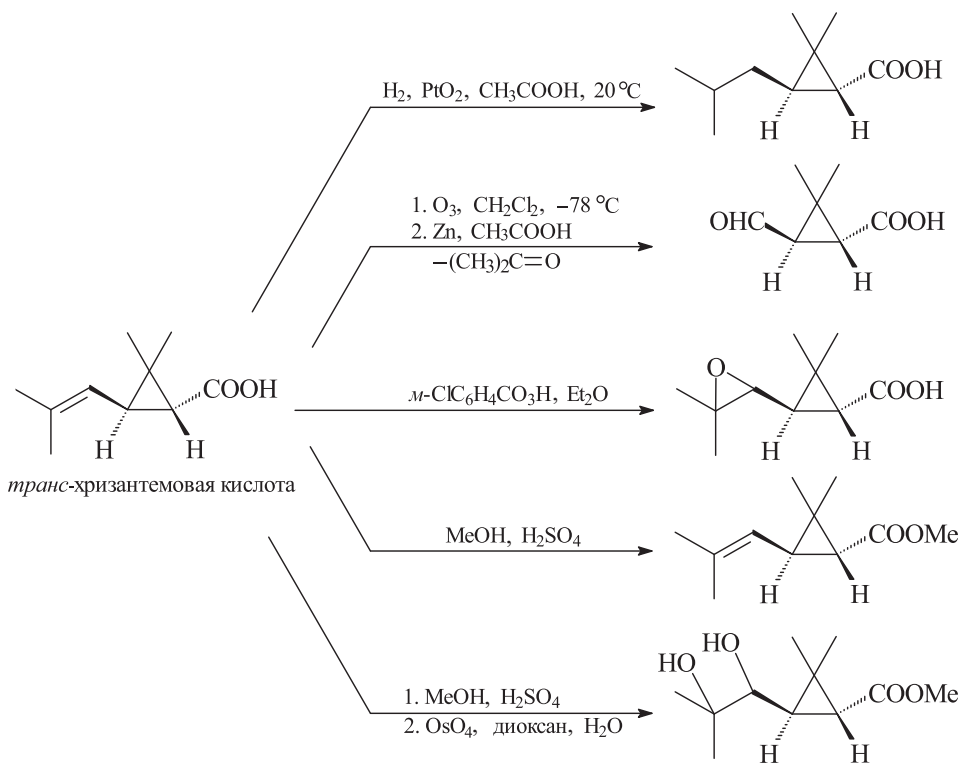
17.9.



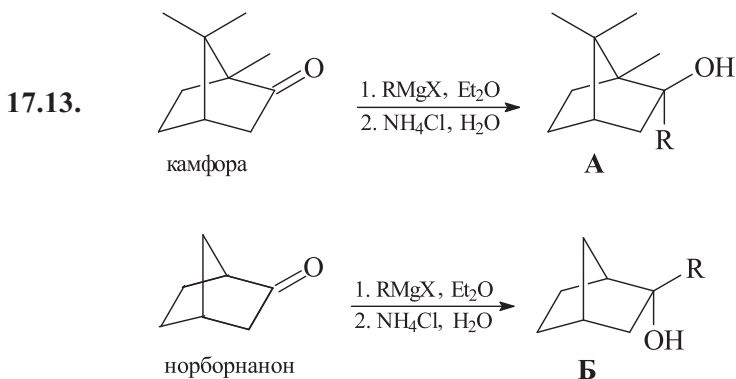
17.10.

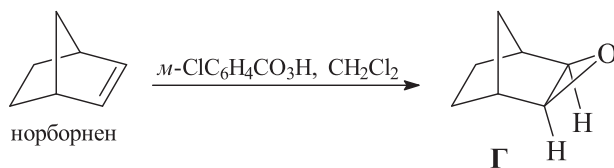
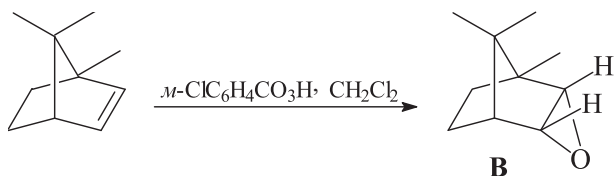


17.11. Циклопропановое кольцо хризантемовой кислоты, связанное с электроноакцепторной карбоксильной группой, достаточно устойчиво ко многим окислителям и восстановителям.

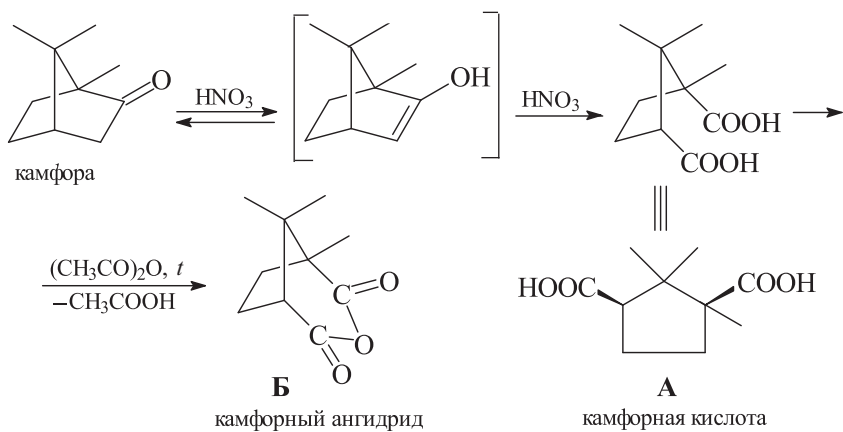


- 17.12. а) В данном случае пространственно более предпочтительна *экзо*-атака алюмогидридом лития с образованием *эндо*-продукта восстановления.
- б) В случае камфоры ситуация противоположна, так как метиленовый мостик содержит две метильные группы, что делает более предпочтительной *эндо*-атаку восстанавливающего реагента с образованием *экзо*-продукта.

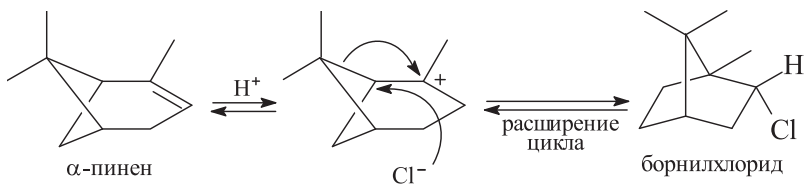




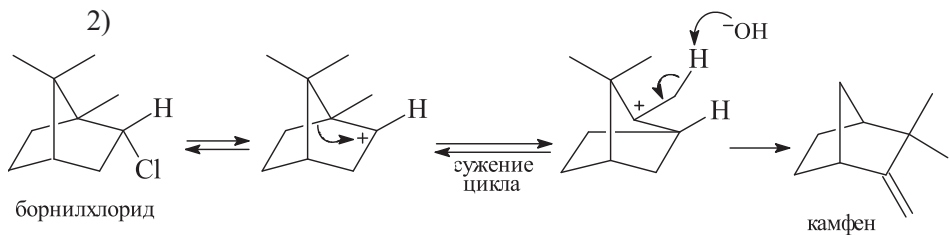
17.14.



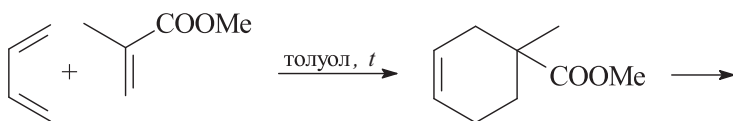
17.15. 1)

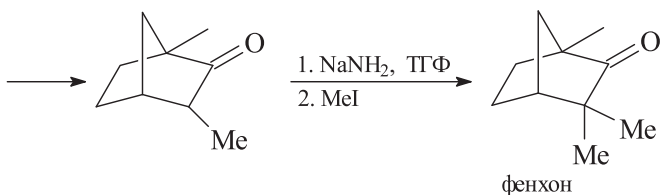
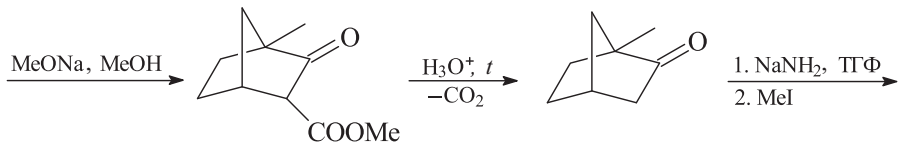
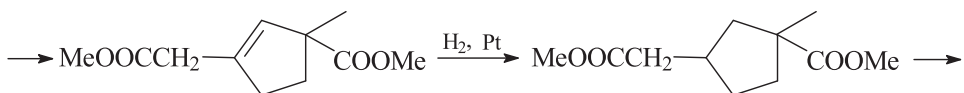
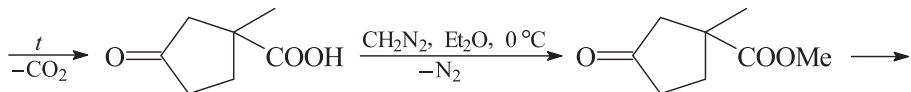
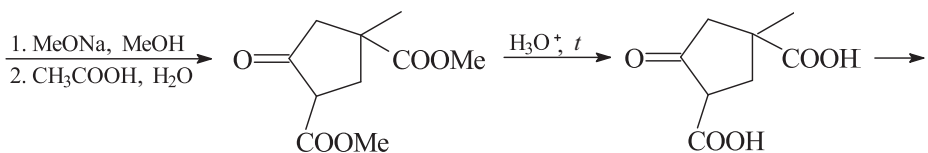
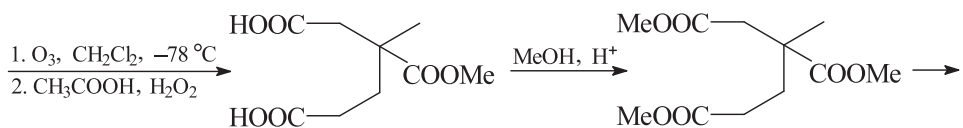


2)

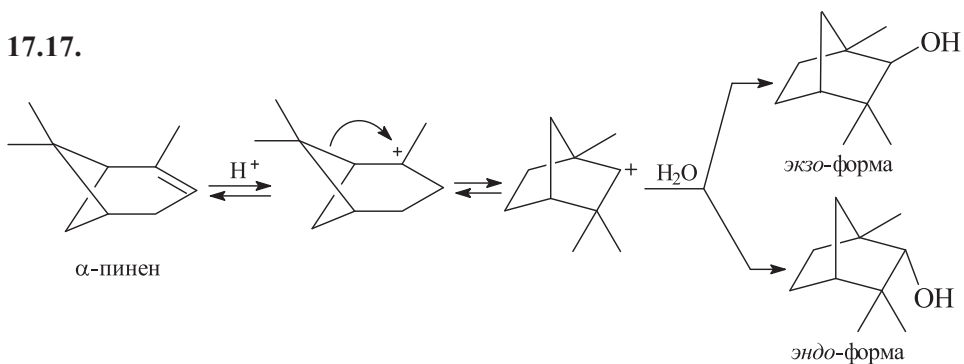


17.16.

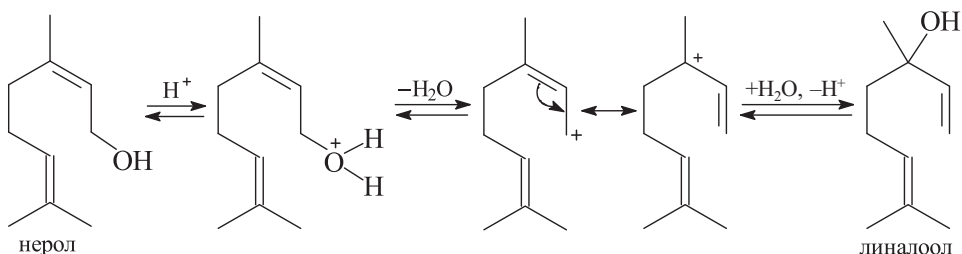
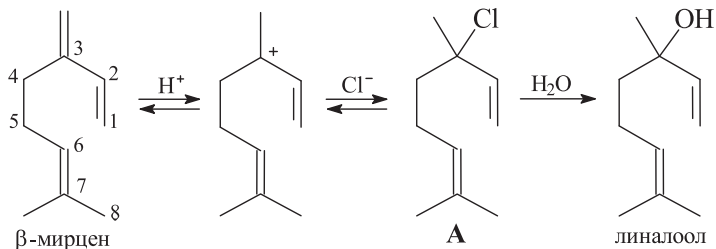




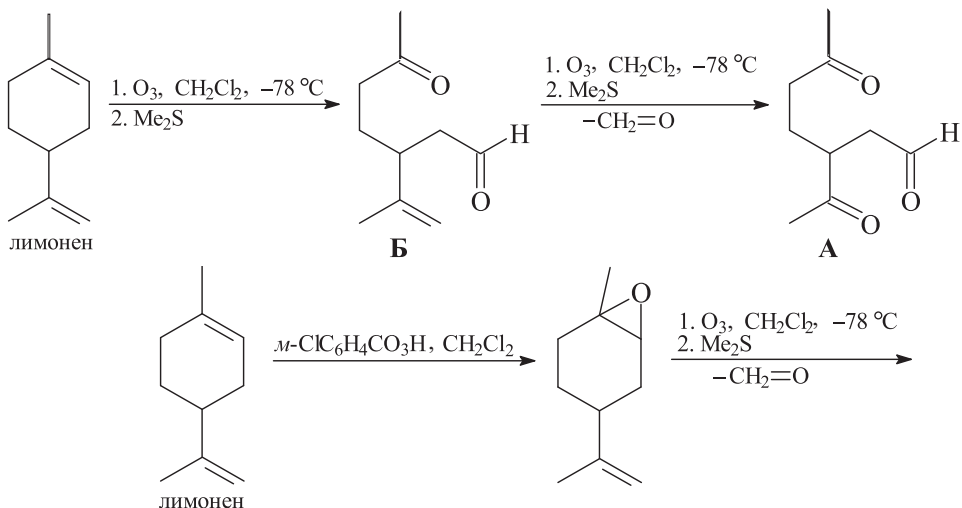
17.17.

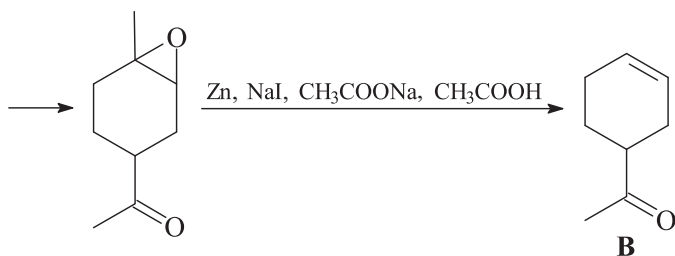


17.18. Наиболее реакционноспособной по отношению к HCl является двойная связь при С-3 атоме углерода β-мирцена, так как при присоединении к ней протона образуется третичный аллильный катион.

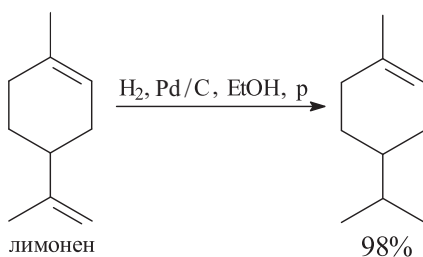


17.19. Соединение **A** является продуктом исчерпывающего озонлиза лимонена наряду с формальдегидом. Преимущественной атаке в лимонене при действии озона подвергается более замещенная двойная связь в цикле (с более высокой электронной плотностью). При строгом контроле за поглощением озона выход соединения **B** может составить более 90%. При получении соединения **B** (выход 36%) необходимо предварительно защитить более реакционноспособную двойную связь, например, эпоксицированием.





17.20. В лимонене быстрее гидрируется термодинамически менее устойчивая экзоциклическая двойная связь.

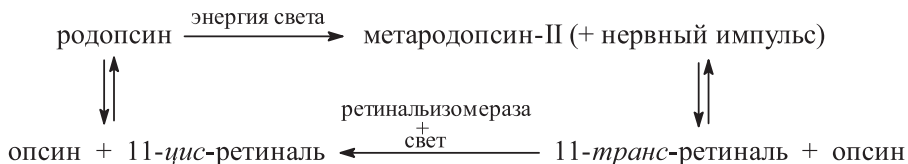


17.21. Растительный пигмент β -каротин $\text{C}_{40}\text{H}_{56}$ – кристаллическое вещество темно-рубинового цвета. Распространен в природе в виде наиболее стабильного *транс*-изомера по всем двойным связям. Содержится в моркови, томатах, других растениях и в сливочном масле. β -Каротин можно выделить экстракцией сухой моркови и других растений. β -Каротин имеет 11 сопряженных связей $\text{C}=\text{C}$. Он является биологическим предшественником (провитамином) ненасыщенного спирта витамина А (ретинола), который дает ключевое вещество для процесса зрительного восприятия – 11-*цис*-ретиноль.

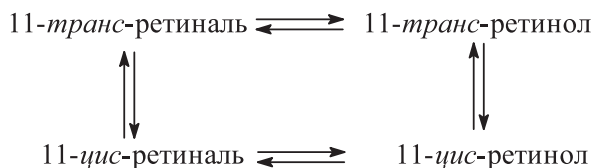


Нужно отметить, что в этом превращении происходит не только окисление спирта в альдегид, но и *транс* \rightarrow *цис*-изомеризация при связи $\text{C}_{11}\text{--C}_{12}$. Эта изомеризация играет важную роль в процессе зрительного восприятия. В сетчатке глаза содержится главный фоточувствительный красный пигмент родопсин. Этот пигмент состоит из белка опсина (молекулярная масса 38 000), соединенного по своей активной стороне с 11-*цис*-ретинолем. С химической точки зрения родопсин представляет собой основание Шиффа карбонильной группы ретиноля и ϵ -аминогруппы лизинового остатка опсина. Когда видимый свет с подходящей энергией поглощается родопсином, *цис*-ретиноль в составе основания Шиффа изомеризуется в *транс*-изомер. Этот процесс происходит очень быстро (10^{-12} с). Комплекс *транс*-ретиноля с опсином (метародопсин-II) менее

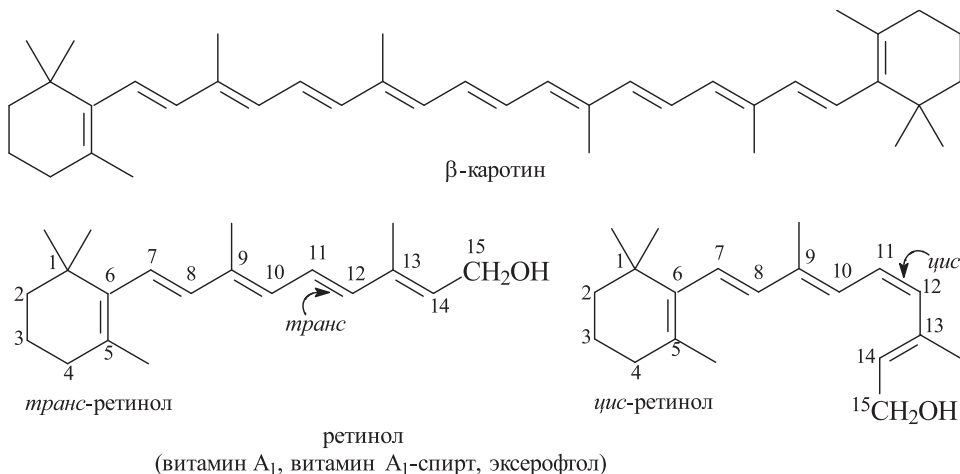
стабилен, чем комплекс *цис*-ретинала, и он диссоциирует на опсин и *транс*-ретиналь. Это изменение в геометрии инициирует ответ в нервных клетках сетчатки, который передается в мозг и воспринимается как зрительный образ. Если бы это был единственный процесс, мы были бы способны видеть только несколько моментов, так как весь 11-*цис*-ретиналь в сетчатке расходовался бы. К счастью, фермент ретинализомераза в присутствии света превращает *транс*-ретиналь обратно в 11-*цис*-ретиналь, так что циклы повторяются.

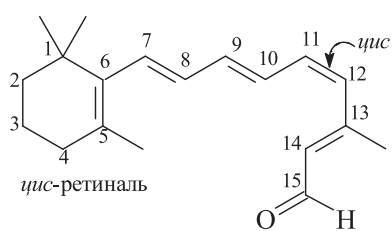
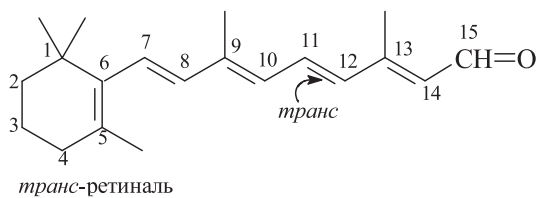


В сетчатке глаза, таким образом, постоянно происходят ферментативные взаимопревращения 11-*транс*-ретиналь \rightarrow 11-*транс*-ретинол \rightarrow (в темноте) 11-*цис*-ретинол \rightarrow 11-*цис*-ретиналь \rightarrow 11-*транс*-ретиналь.



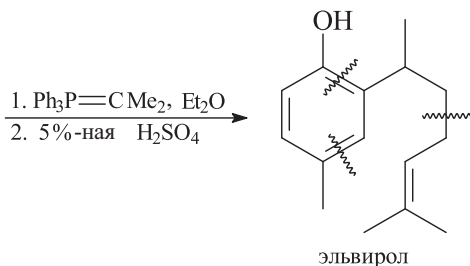
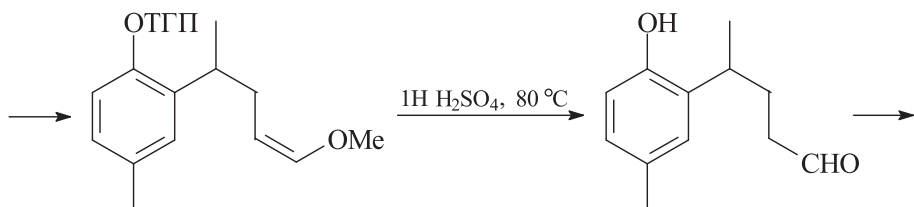
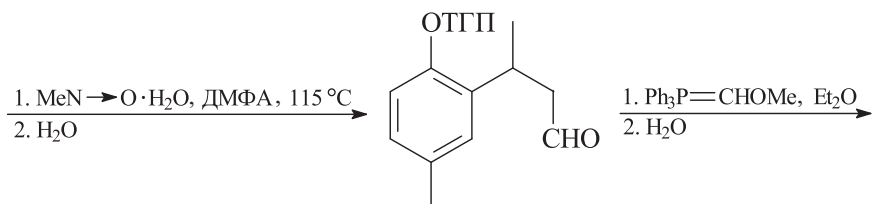
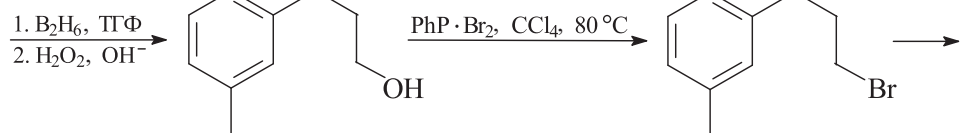
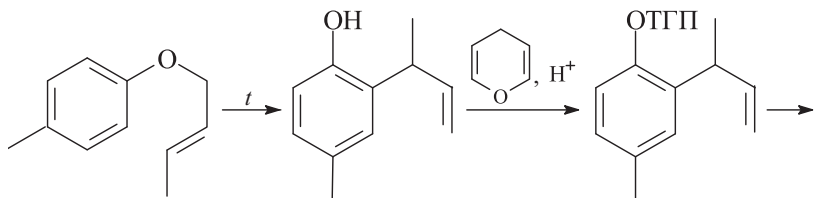
Окисление ретинола в ретиналь можно осуществить с помощью $\text{CrO}_3/\text{Py}/\text{HCl}$. В организме *транс*-ретинол окисляется в 11-*транс*-ретиналь; последний под действием ретинализомеразы превращается в 11-*цис*-ретиналь.

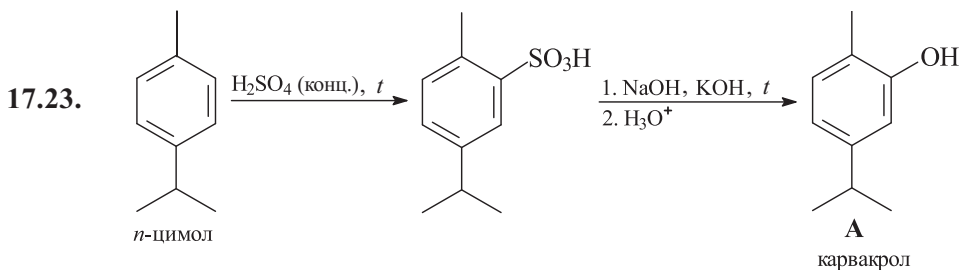




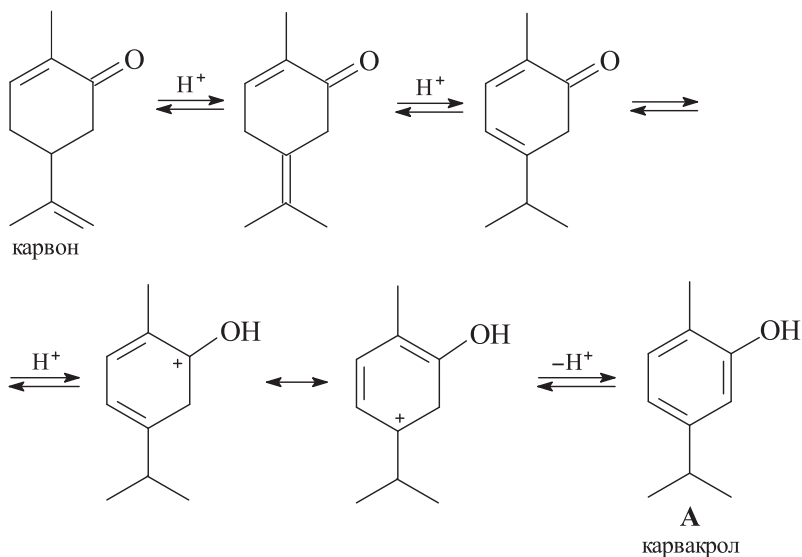
ретиаль
(ретилен, ретиальдегид, витамин А₁-альдегид, эскерофтол)

17.22.

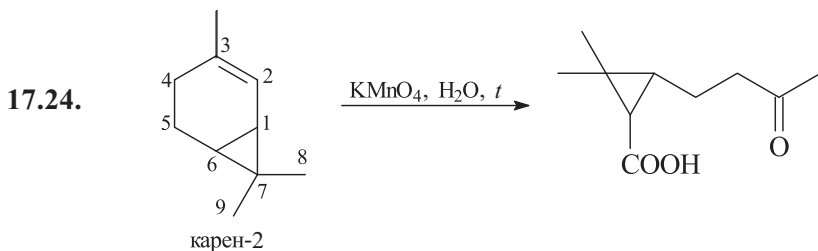


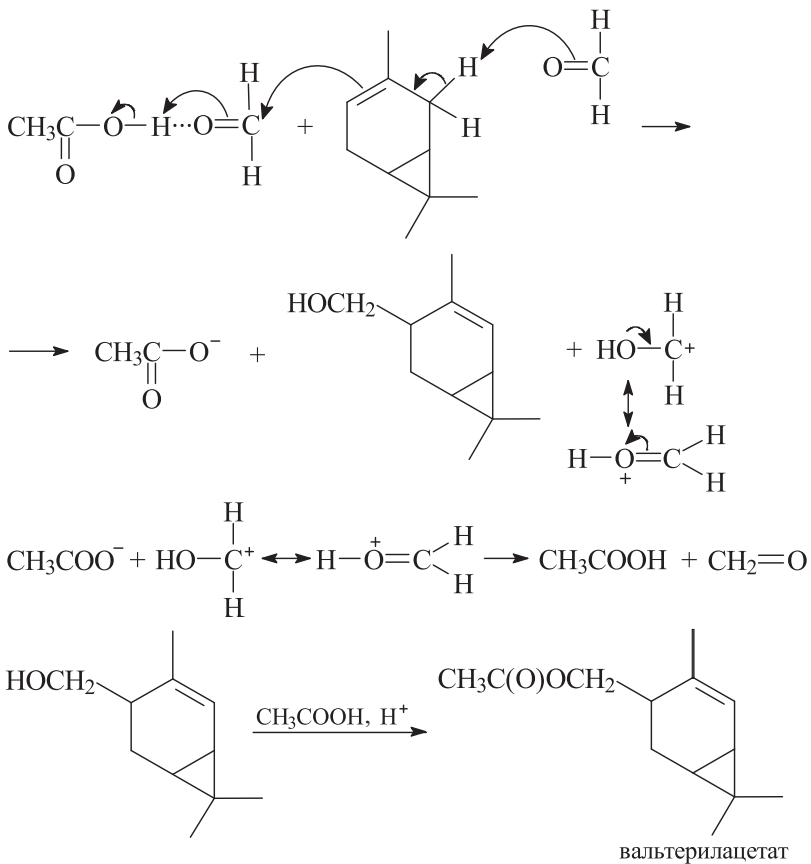
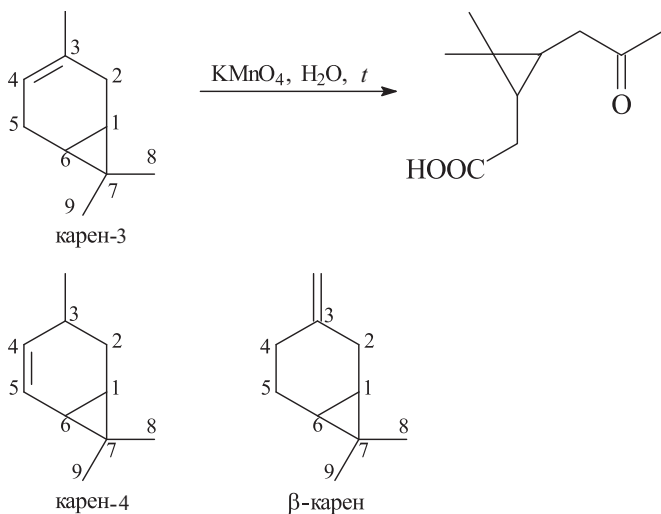


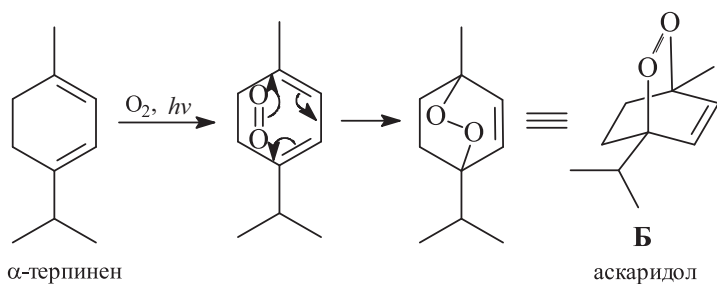
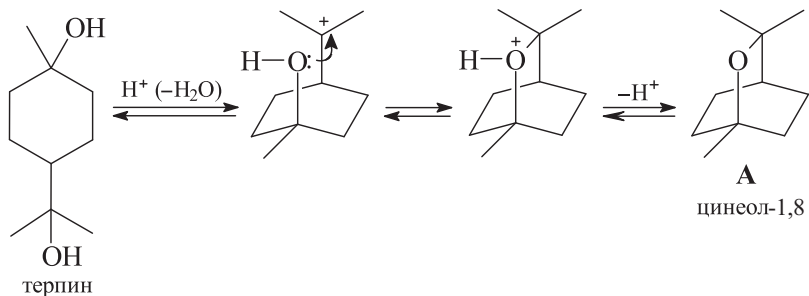
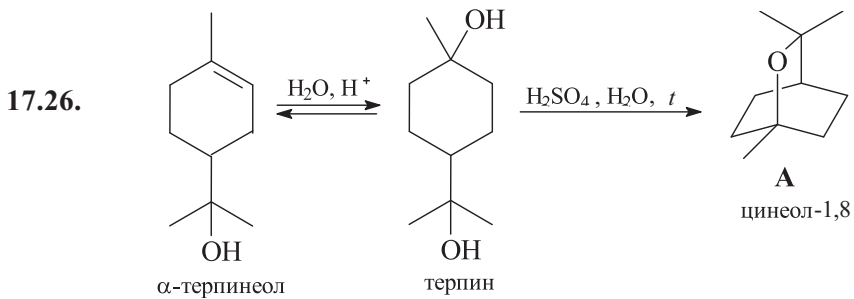
para-Цимол содержится в некоторых скипидарах и многих эфирных маслах (тминном, кориандровом, анисовом, эвкалиптовом и др.). Региоспецифичность сульфирования *para*-цимола определяется пространственным эффектом изопропильной группы.



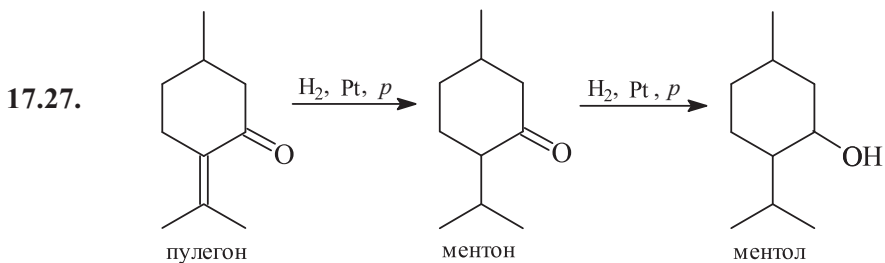
Карвон содержится в эфирных маслах (тминном, укропном, масле кудрявой мяты); используется для приготовления пищевых эссенций, ликеров, ароматизации зубных паст и жевательной резинки. Ароматизация карвона под действием минеральных кислот протекает экзотермично, иногда со взрывом.

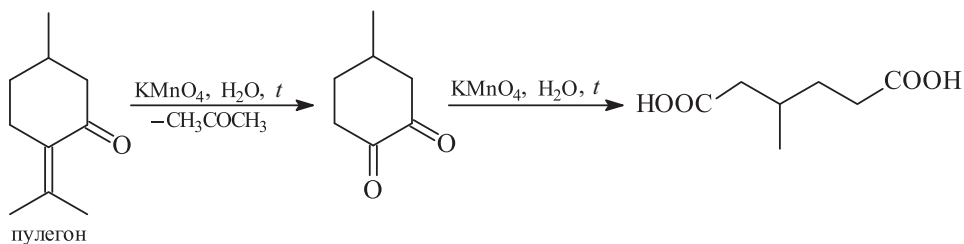




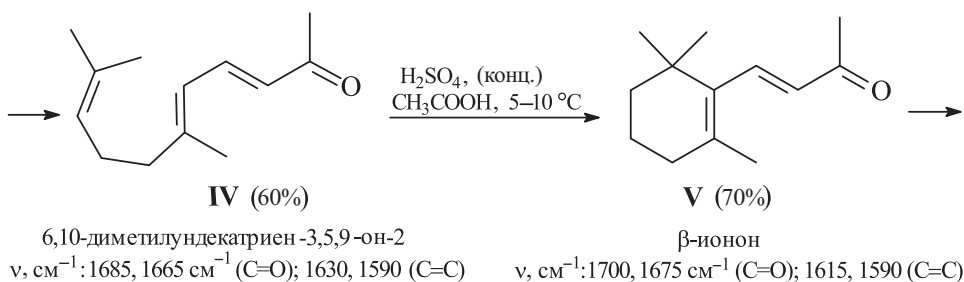
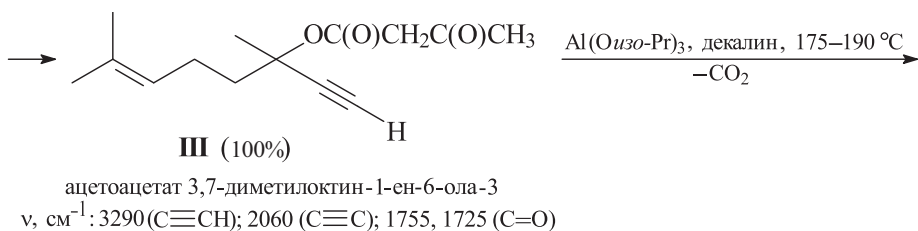
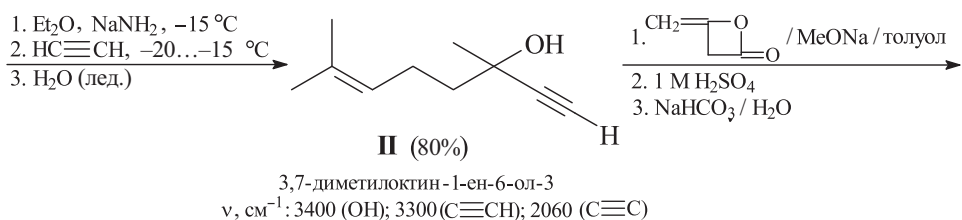
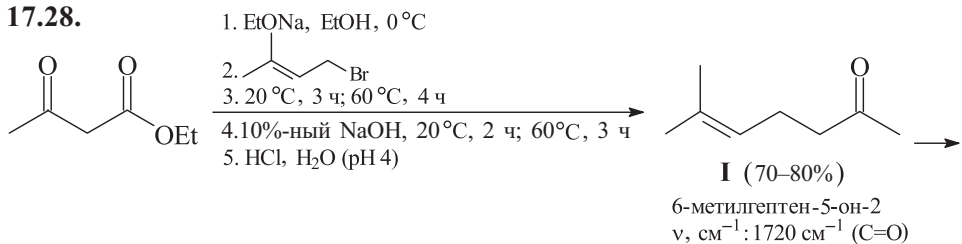


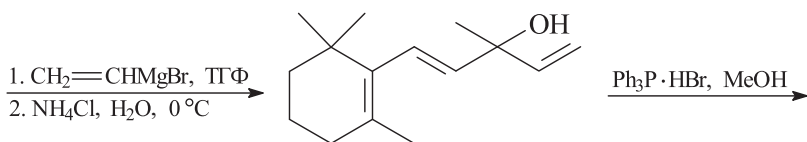
Процесс проводят в присутствии флуоресцирующих красителей, например хлорофилла, являющегося фотохимическим сенсбилизатором. В присутствии таких красителей кислород реагирует в синглетной форме по согласованному механизму.



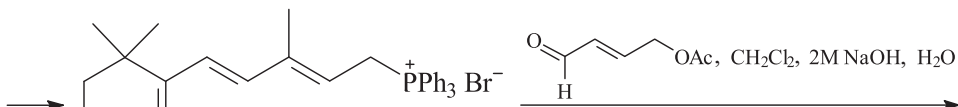


17.28.

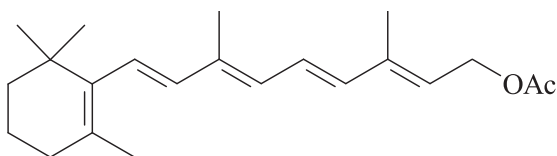




VI (80–90%)
β-винилионол
 ν, cm^{-1} : 3400 (OH); 1645 (C=C)

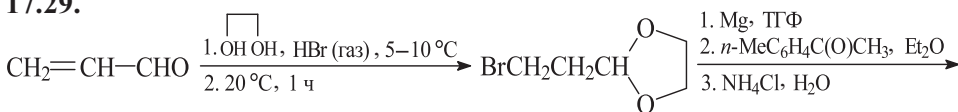


VII (60–70%)

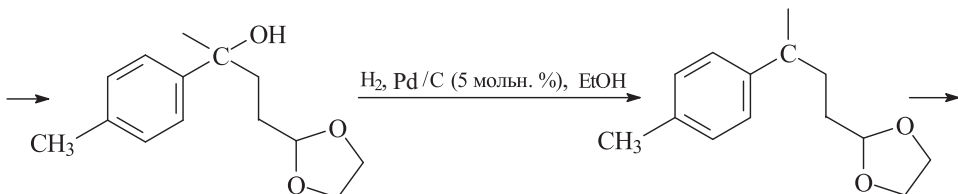


VIII (60–70%)
дитерпен (витамин А, ретинолацетат)
 ν, cm^{-1} : 1730 cm^{-1} (C=O)
 $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 327 \text{ нм} (4,69)$

17.29.

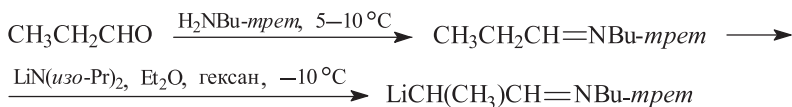
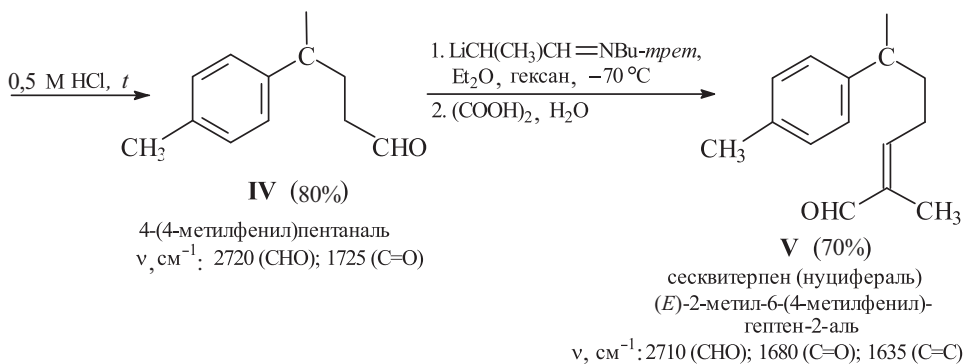


I (60%)
2-(2-бромэтил)диоксолан-1,3



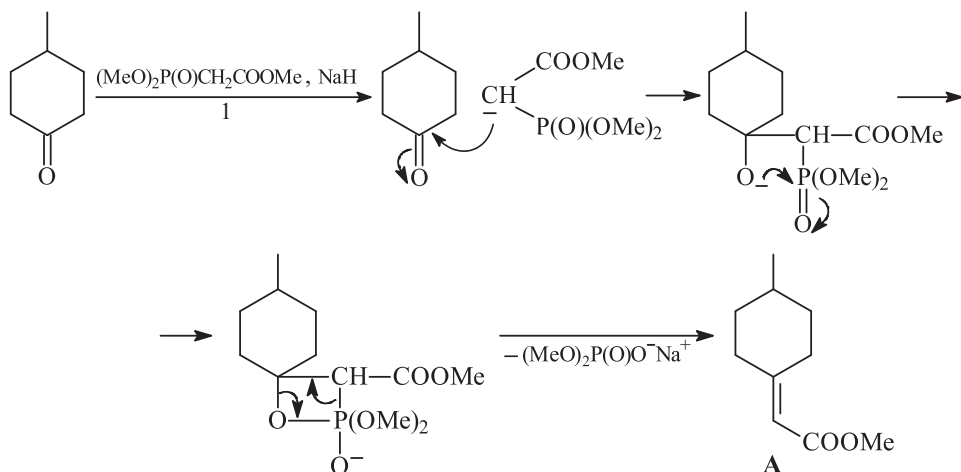
II (90%)
2-[3-(4-метилфенил)-3-гидоксибутил]-
диоксолан-1,3
 ν, cm^{-1} : 3660–3140 (OH)

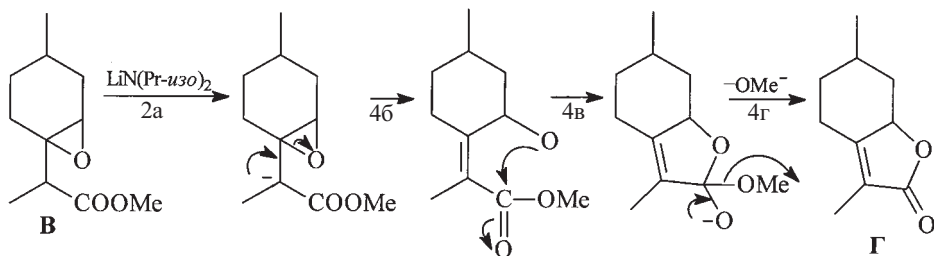
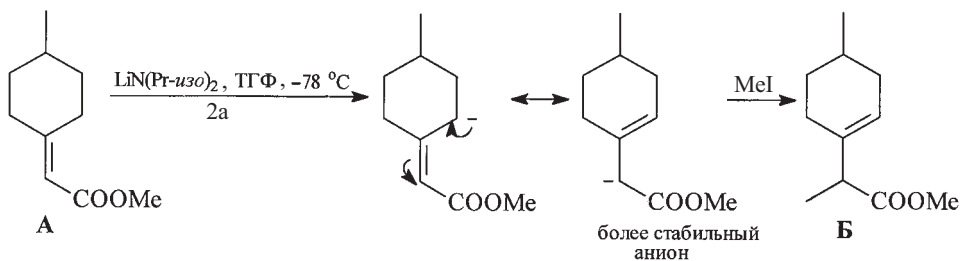
III (40%)
2-[3-(4-метилфенил)бутил]диоксолан-1,3



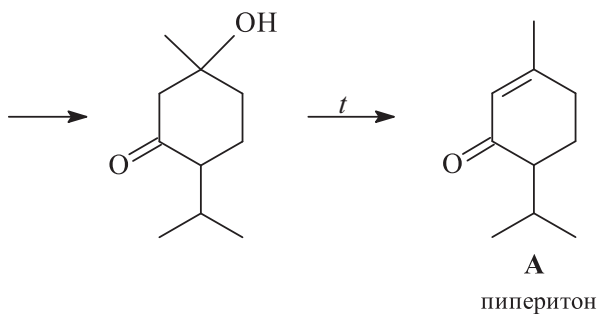
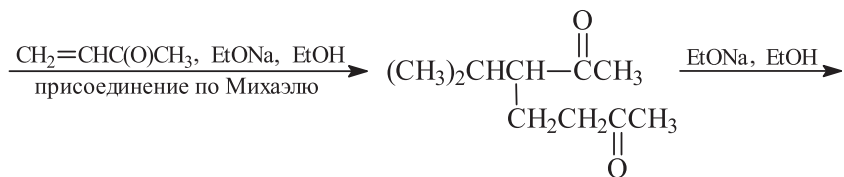
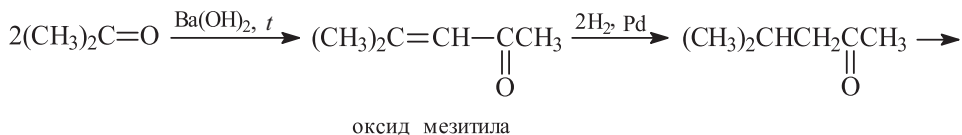
Первая стадия – антимарковниковское присоединение HBr по поляризованной C=C-связи α,β -непредельного альдегида. В присутствии этиленгликоля происходит катализируемое кислотой образование диоксолана-1,3 (I). Получающийся на второй стадии третичный спирт II нестабилен и в следующую реакцию – гидронолиз бензилированной гидроксильной группы – вводится без очистки фракционированием. Последняя стадия представляет собой целенаправленную альдольную конденсацию. В спектре ЯМР ^1H альдегидов IV и V помимо прочих сигналов обнаружены сигналы альдегидного протона с δ 9,58 м. д. (триплет, IV) и 9,29 м. д. (синглет, V). Конфигурацию двойной связи в соединении V определяют по различию в химических сдвигах альдегидных протонов (δ 9,29 м. д. для (E)-изомера и $\delta \sim 10$ м. д. для (Z)-изомера).

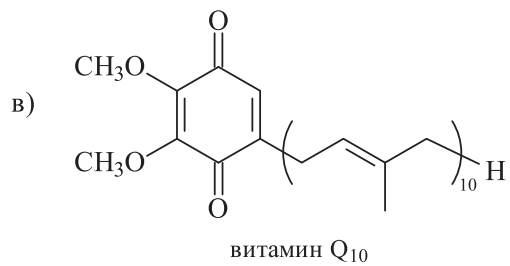
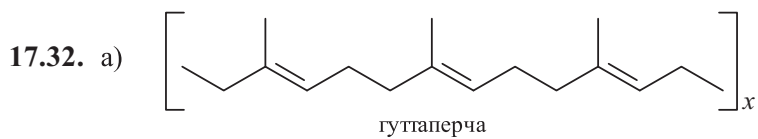
17.30.





17.31.





Оглавление

Глава 1. Типы структур. Номенклатура. Стереохимия. Хиральность	3
Глава 2. Алифатические углеводороды. Алканы	23
Глава 3. Алкены, алкины, диены	30
Глава 4. Нуклеофильное замещение и элиминирование в алифатическом ряду. Спирты, алкилгалогениды, простые эфиры, диолы и эпоксиды	84
Глава 5. Карбонильные соединения	148
Глава 6. Карбоновые кислоты	221
Глава 7. Ароматические соединения. Электрофильное и нуклеофильное ароматическое замещение	297
Глава 8. Алифатические амины	373
Глава 9. Ароматические амины. Ароматические нитросоединения и продукты их восстановления. Ароматические diaзосоединения	392
Глава 10. Фенолы и хиноны	417
Глава 11. Алициклические соединения	478
Глава 12. Ароматические гетероциклы	544
Глава 13. Аминокислоты	587
Глава 14. Липиды	631
Глава 15. Углеводы	639
Глава 16. Нуклеиновые кислоты, нуклеотиды и нуклеозиды	673
Глава 17. Терпены	692

Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программы Adobe Reader версии не ниже 11-й для платформ Windows, Mac OS, Android, iOS, Windows Phone и BlackBerry; экран 10"

Учебное электронное издание

Серия: «Учебник для высшей школы»

**ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ.
ЗАДАЧИ ПО ОБЩЕМУ КУРСУ С РЕШЕНИЯМИ
Учебное пособие**

В двух частях

Часть вторая

Ведущий редактор канд. хим. наук *Т. И. Почкаева*

Редактор *Е. И. Тулина*

Художник *Н. А. Новак*

Технический редактор *Е. В. Денюкова*

Компьютерная верстка: *К. А. Мордвинцев*

Подписано к использованию 19.03.15.

Формат 145×225 мм

Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272

e-mail: info@pilotLZ.ru, <http://www.pilotLZ.ru>