

УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

В. Ф. Травень

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

в трех томах

II

4-е издание (электронное)

Допущено
Учебно-методическим объединением
по классическому образованию в качестве учебного
пособия для студентов высших учебных заведений,
обучающихся по специальности 020201 –
фундаментальная и прикладная химия



Москва
БИНОМ. Лаборатория знаний
2015

УДК 547(075.8)
ББК 24.2я73
Т65

Серия основана в 2009 г.

Травень В. Ф.

Т65 Органическая химия [Электронный ресурс] : учебное пособие для вузов : в 3 т. Т. II / В. Ф. Травень. — 4-е изд. (эл.). — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 550 с.). — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — (Учебник для высшей школы). — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10".

ISBN 978-5-9963-2940-3 (Т. II)

ISBN 978-5-9963-2938-0

Первое издание учебника «Органическая химия», изданного в 2004 году, получило заслуженное признание среди студентов и преподавателей. Вместе с тем, переход на двухуровневую систему высшего образования предъявляет новые требования к содержанию учебников, что явилось причиной существенной переработки книги. В данном издании учебный материал систематизирован с учетом степени глубины изучения предмета: для начального освоения дисциплины в основных разделах излагаются фундаментальные сведения, а специализирующимся в области органической химии и продолжающим обучение после получения степени бакалавра адресованы разделы «Для углубленного изучения». Настоящее издание учебника подготовлено в комплекте с задачником (В. Ф. Травень, А. Ю. Сухоруков, Н. А. Кондратова «Задачи по органической химии») и практикумом (В. Ф. Травень, А. Е. Щекотихин «Практикум по органической химии»). Данный набор учебных изданий обеспечивает двухуровневое изложение учебного материала и не имеет аналогов.

Для студентов, аспирантов и преподавателей химических факультетов университетов и химико-технологических вузов.

УДК 547(075.8)

ББК 24.2я73

Деривативное электронное издание на основе печатного аналога: Органическая химия : учебное пособие для вузов : в 3 т. Т. II / В. Ф. Травень. — 2-е изд., перераб. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. — 517 с. : ил. — (Учебник для высшей школы). — ISBN 978-5-9963-0407-3 (Т. II); ISBN 978-5-9963-0357-1.

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 978-5-9963-2940-3 (Т. II)

ISBN 978-5-9963-2938-0

© БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

ТОМ I

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. ПРИРОДА КОВАЛЕНТНОЙ СВЯЗИ.
ЭЛЕКТРОННЫЕ ЭФФЕКТЫ. КИСЛОТЫ И ОСНОВАНИЯ

Глава 2. АЛКАНЫ

Глава 3. СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ

Глава 4. ЦИКЛОАЛКАНЫ

Глава 5. АЛКЕНЫ

Глава 6. АЛКИНЫ

Глава 7. ДИЕНЫ

ТОМ II

Сокращения и обозначения 11

Глава 8. АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ.
КРИТЕРИИ АРОМАТИЧНОСТИ 13

8.1. Бензол 13
 8.1.1. Структурная формула 13
 8.1.2. Энергия сопряжения 16
 8.1.3. Электронное строение 18
8.2. Ароматичность аннуленов и их ионов 20
 8.2.1. Аннулены 20
 8.2.2. ЯМР-критерии ароматичности 23
 8.2.3. Ароматические ионы 23
 8.2.4. Квантово-химическое определение ароматичности 27
 8.2.5. Графический метод определения ароматичности 30

| | |
|---|----|
| 8.3. Конденсированные бензоидные углеводороды | 31 |
| 8.4. Небензоидные ароматические соединения | 33 |
| 8.5. Гетероциклические ароматические соединения | 35 |
| <i>Для углубленного изучения</i> | 37 |
| Структурные изомеры бензола | 37 |
| Металла- и элементарбензолы | 40 |
| <i>Дополнения</i> | 42 |
| Фуллерены и нанотрубки | 42 |

Глава 9. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В АРОМАТИЧЕСКОМ РЯДУ

| | |
|--|----|
| 9.1. Механизм реакций | 48 |
| 9.2. Наиболее важные реакции | 51 |
| 9.2.1. Галогенирование бензола | 51 |
| 9.2.2. Сульфирование бензола | 54 |
| 9.2.3. Нитрование бензола | 56 |
| 9.2.4. Алкилирование по Фриделю—Крафтсу | 59 |
| 9.2.5. Ацилирование по Фриделю—Крафтсу | 64 |
| 9.3. Правила ориентации | 68 |
| 9.3.1. <i>орто</i> -, <i>пара</i> -Ориентанты (заместители первого рода) | 71 |
| 9.3.2. <i>мета</i> -Ориентанты (заместители второго рода) | 74 |
| 9.4. Правила ориентации и реакционная способность замещенных бензолов с позиции теории молекулярных орбиталей | 77 |
| 9.5. Факторы парциальных скоростей | 80 |
| 9.6. Электрофильное замещение в полизамещенных бензолах. Согласованная и несогласованная ориентация | 81 |
| <i>Для углубленного изучения</i> | 86 |
| Реакции аренов с другими электрофилами | 86 |
| Реакции <i>ипсо</i> -замещения | 91 |
| <i>Дополнения</i> | 94 |
| Метаболизм. Фармакологические свойства и токсичность органических соединений | 94 |

Глава 10. АЛКИЛ- И АЛКЕНИЛБЕНЗОЛЫ

| | |
|---|-----|
| 10.1. Номенклатура производных бензола | 97 |
| 10.2. Алкилбензолы | 99 |
| 10.2.1. Способы получения | 99 |
| 10.2.2. Физические свойства | 102 |
| 10.2.3. Реакции | 102 |
| 10.3. Алкенилбензолы | 110 |
| 10.3.1. Способы получения стирола и его производных | 110 |
| 10.3.2. Реакции | 111 |

| | |
|---|------------|
| Для углубленного изучения | 113 |
| Восстановление бензола и его производных по Берчу | 113 |
| Гидрогенолиз бензильных производных. | |
| Бензильная защита функциональных групп | 115 |
| Дополнения | 117 |
| Лекарства – производные бензола. Антагонисты и агонисты | 117 |
| Глава 11. ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ | |
| УГЛЕВОДОРОДЫ | 121 |
| 11.1. Полициклические арены с изолированными кольцами | 121 |
| 11.1.1. Способы получения производных бифенила | 122 |
| 11.1.2. Строение производных бифенила | 123 |
| 11.1.3. Реакции производных бифенила | 123 |
| 11.1.4. Флуорен | 124 |
| 11.2. Конденсированные бензоидные углеводороды | 125 |
| 11.2.1. Способы получения | 126 |
| 11.2.2. Реакции | 129 |
| Для углубленного изучения | 137 |
| Правило Хюккеля и ароматичность | |
| конденсированных бензоидных углеводородов | 137 |
| Ориентация реакций электрофильного замещения | |
| в полициклических ароматических углеводородах | 139 |
| Дополнения | 140 |
| Мутагенные вещества. Почему опасно курить | 140 |
| Глава 12. ВВЕДЕНИЕ В ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ. | |
| СПЕКТРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ | |
| ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ | 144 |
| 12.1. Ретросинтетический анализ | 144 |
| 12.2. Спектральные методы идентификации органических соединений | 148 |
| 12.3. Электронная спектроскопия поглощения | 149 |
| 12.3.1. Типы электронных переходов и области поглощения | |
| органических соединений в спектрах ЭСП | 150 |
| 12.3.2. Применение метода ЭСП для целей идентификации | 156 |
| 12.4. Инфракрасная спектроскопия | 159 |
| 12.4.1. Характеристические частоты поглощения | |
| органических соединений в ИК-области | 166 |
| 12.4.2. Применение метода ИК-спектроскопии | |
| для целей идентификации | 166 |
| 12.5. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса | 173 |
| 12.5.1. Спектроскопия протонного магнитного резонанса | 175 |

| | |
|---|------------|
| 12.5.2. Применение метода ПМР-спектроскопии для целей идентификации | 187 |
| 12.5.3. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{13}C | 191 |
| 12.6. Масс-спектрометрия | 195 |
| 12.6.1. Определение молекулярной массы и молекулярной формулы | 197 |
| 12.6.2. Основные типы фрагментации органических соединений | 201 |
| 12.6.3. Применение метода масс-спектрометрии для целей идентификации | 203 |
| Дополнения | 208 |
| Молекулярная электроника | 208 |
| Глава 13. ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАНОВ | 211 |
| 13.1. Классификация и номенклатура | 211 |
| 13.2. Способы получения | 211 |
| 13.3. Физические свойства и строение | 213 |
| 13.3.1. Физические свойства | 213 |
| 13.3.2. Электронное строение | 214 |
| 13.4. Реакции | 215 |
| 13.4.1. Бимолекулярное нуклеофильное замещение | 217 |
| 13.4.2. Мономолекулярное нуклеофильное замещение | 229 |
| 13.4.3. Элиминирование | 235 |
| 13.5. Спектральный анализ галогенпроизводных | 248 |
| Для углубленного изучения | 250 |
| Амбидентные нуклеофилы | 250 |
| Участие соседних групп. Сохранение конфигурации в реакциях S_N | 252 |
| Дополнения | 256 |
| Иммунная система живого организма. | |
| Антигены и антитела | 256 |
| Глава 14. ГАЛОГЕНАЛКЕНЫ И ГАЛОГЕНАРЕНЫ | 259 |
| 14.1. Классификация и номенклатура | 259 |
| 14.2. Способы получения | 260 |
| 14.3. Физические свойства и строение | 262 |
| 14.3.1. Физические свойства | 262 |
| 14.3.2. Электронное строение | 263 |
| 14.4. Реакции | 265 |
| 14.4.1. Реакции винилгалогенидов | 265 |
| 14.4.2. Нуклеофильное замещение галогена в галогенаренах | 265 |

| | |
|---|------------|
| Для углубленного изучения | 275 |
| Реакции замещения галогена, катализируемые соединениями меди | 275 |
| Дополнения | 278 |
| Галогенуглеводороды в окружающей среде | 278 |
| Глава 15. ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ | 282 |
| 15.1. Металлоорганические соединения | 283 |
| 15.1.1. Номенклатура | 283 |
| 15.1.2. Способы получения | 284 |
| 15.1.3. Физические свойства и строение | 289 |
| 15.1.4. Реакции | 292 |
| 15.2. Комплексы переходных металлов | 303 |
| 15.2.1. Строение | 303 |
| 15.2.2. Реакции | 307 |
| 15.3. Борорганические соединения. Бораны | 310 |
| 15.3.1. Номенклатура | 310 |
| 15.3.2. Способы получения | 311 |
| 15.3.3. Физические свойства и строение | 312 |
| 15.3.4. Реакции | 314 |
| 15.4. Кремнийорганические соединения | 315 |
| 15.4.1. Силаны | 316 |
| 15.4.2. Силоксаны | 317 |
| 15.5. Фосфорорганические соединения | 317 |
| 15.5.1. Фосфины | 318 |
| 15.5.2. Фосфораны | 319 |
| Для углубленного изучения | 320 |
| Реакции кросс-сочетания, катализируемые соединениями переходных металлов | 320 |
| Дополнения | 324 |
| Фемтосекундная спектроскопия. Механизмы реакций в реальном времени | 324 |
| Глава 16. СПИРТЫ | 327 |
| 16.1. Классификация и номенклатура | 327 |
| 16.2. Способы получения | 329 |
| 16.3. Физические свойства и строение | 331 |
| 16.3.1. Физические свойства | 331 |
| 16.3.2. Пространственное и электронное строение | 333 |

| | |
|---|-----|
| 16.4. Реакции | 334 |
| 16.4.1. Кислотность и основность | 334 |
| 16.4.2. Спирты и алкоксид-ионы как нуклеофильные реагенты | 336 |
| 16.4.3. Нуклеофильное замещение гидроксигруппы | 340 |
| 16.4.4. Окисление | 356 |
| 16.4.5. Замещение гидроксигруппы на водород | 362 |
| 16.5. Многоатомные спирты | 363 |
| 16.6. Спектральный анализ спиртов | 363 |
| <i>Для углубленного изучения</i> | 368 |
| Кислотность алифатических спиртов в различных фазах | 368 |
| Превращения спиртов в «суперкислотах» | 369 |
| Механизм окисления спиртов осединениями хрома | 369 |
| Защита гидроксильной группы в спиртах | 371 |
| <i>Дополнения</i> | 373 |
| Роль этанола в организме человека | 373 |
| Глава 17. ФЕНОЛЫ | 375 |
| 17.1. Классификация и номенклатура | 375 |
| 17.2. Способы получения | 376 |
| 17.3. Физические свойства и строение | 379 |
| 17.3.1. Физические свойства | 379 |
| 17.3.2. Пространственное и электронное строение | 380 |
| 17.4. Реакции | 381 |
| 17.4.1. Кислотность | 381 |
| 17.4.2. Нуклеофильные свойства фенолов и феноксид-ионов | 383 |
| 17.4.3. Замещение гидроксигруппы в нитрофенолах | 390 |
| 17.4.4. Электрофильное ароматическое замещение в фенолах | 391 |
| 17.4.5. Окисление | 399 |
| 17.4.6. Восстановление | 400 |
| <i>Для углубленного изучения</i> | 402 |
| Методы прямого введения гидроксигруппы в ароматическое кольцо | 402 |
| <i>Дополнения</i> | 405 |
| Природные фенолы — эффективные антиоксиданты | 405 |
| Глава 18. ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЭФИРЫ | 409 |
| 18.1. Простые эфиры | 409 |
| 18.1.1. Классификация и номенклатура | 409 |
| 18.1.2. Способы получения | 410 |

| | |
|---|------------|
| 18.1.3. Физические свойства и строение | 411 |
| 18.1.4. Реакции | 413 |
| 18.2. Циклические эфиры | 417 |
| 18.2.1. Классификация и номенклатура | 417 |
| 18.2.2. Оксираны | 418 |
| 18.2.3. Краун-эфиры | 425 |
| 18.3. Спектральный анализ эфиров | 426 |
| Для углубленного изучения | 428 |
| Новые методы расщепления простых эфиров | 428 |
| Дополнения | 429 |
| Макролиды. Транспорт ионов через клеточные мембраны | 429 |
| Глава 19. АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ | 431 |
| 19.1. Насыщенные и ароматические альдегиды и кетоны | 431 |
| 19.1.1. Номенклатура | 431 |
| 19.1.2. Способы получения | 433 |
| 19.1.3. Физические свойства и строение | 437 |
| 19.1.4. Реакции по карбонильной группе | 440 |
| 19.1.5. Реакции енольных форм альдегидов и кетонов | 470 |
| 19.2. Ненасыщенные альдегиды и кетоны | 481 |
| 19.2.1. Классификация | 481 |
| 19.2.2. Способы получения | 483 |
| 19.2.3. Электронное строение | 484 |
| 19.2.4. Реакции | 485 |
| 19.3. Кетены | 492 |
| 19.3.1. Способы получения | 493 |
| 19.3.2. Физические свойства и строение | 493 |
| 19.3.3. Реакции | 494 |
| 19.4. Хиноны | 495 |
| 19.4.1. Способы получения | 495 |
| 19.4.2. Физические свойства и строение 1,4-бензохинона | 496 |
| 19.4.3. Реакции | 497 |
| 19.5. Спектральный анализ альдегидов и кетонов | 500 |
| Для углубленного изучения | 503 |
| Термодинамический и кинетический контроль. | |
| Регио- и стереоселективность енолизации | 503 |
| Направленные перекрестные альдольные конденсации | 505 |
| Стереоселективные альдольные конденсации | 507 |
| Внутримолекулярные альдольные конденсации | 510 |
| Дополнения | 512 |
| Природные хиноны и процессы переноса электронов в живых системах | 512 |
| ЛИТЕРАТУРА | 514 |
| ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ | 518 |

ТОМ III
КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Глава 20. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

Глава 21. СУЛЬФОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Глава 22. НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

Глава 23. АМИНЫ

Глава 24. ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯ

Глава 25. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Глава 26. УГЛЕВОДЫ

Глава 27. АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ

Глава 28. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

Группы:

| | |
|-----|--------------------|
| Alk | — алкил |
| Ar | — арил |
| Ac | — ацил |
| Bn | — бензил |
| Bs | — брозильная |
| Me | — метил |
| Tf | — трифтолатная |
| Ts | — тозилная |
| Ph | — фенильная |
| Cr | — циклопентадиенил |
| Py | — пиридил |

Соединения и реагенты:

| | |
|-------|-------------------------------------|
| АУЭ | — ацетоуксусный эфир |
| ГМФТА | — гексаметилфосфор- триамид |
| ДМСО | — диметилсульфоксид |
| ДМФА | — диметилформаид |
| ДЦГКД | — дициклогексилкарбо- диимид |
| ДАК | — донорно-акцепторный комплекс |
| ПАВ | — поверхностно-активное вещество |
| ПФК | — полифосфорная кислота |
| ТГФ | — тетрагидрофуран |
| ТМС | — тетраметилсилан |

Переменные, константы и единицы измерения:

| | |
|------------|--|
| D | — дебай |
| η | — «жесткость» электронной оболочки молекулы |
| k | — константа скорости |
| K | — константа равновесия |
| k_B | — константа Больцмана |
| α | — кулоновский интеграл |
| β | — резонансный интеграл |
| t | — температура по шкале Цельсия |
| T | — температура по шкале Кельвина |
| μ | — дипольный момент, D |
| I | — потенциал ионизации, эВ |
| A | — электронное сродство, эВ |
| d_4^{20} | — плотность, г/см ³ |
| n_D^{20} | — показатель преломления |
| α | — оптическое вращение, град (°) |
| MR_D | — рефракция, см ³ |
| δ | — химический сдвиг, м. д. |
| ν | — частота, см ⁻¹ |
| λ | — длина волны, нм |
| R | — универсальная газовая пос- тоянная, Дж/(К · моль) |
| N | — число Авогадро, моль ⁻¹ |

Сокращения:

АО — атомная орбиталь
 ВЗМО — высшая занятая молекулярная орбиталь
 ДМЭ — диметоксиэтан
 ИК-спектроскопия — инфракрасная спектроскопия
 КПЗ — комплекс с переносом заряда
 ЛДА — литийдиизопропиламид
 МО — молекулярная орбиталь
 НСМО — низшая свободная молекулярная орбиталь
 НЭП — неподеленная электронная пара
 ПМР-спектроскопия — спектроскопия протонного магнитного резонанса
 УФ-спектроскопия — ультрафиолетовая спектроскопия
 ФПС — фактор парциальной скорости

ФЭС-спектроскопия — фотоэлектронная спектроскопия
 ЭТС — электронная трансмиссионная спектроскопия
 ЯМР-спектроскопия — спектроскопия ядерного магнитного резонанса
¹³С ЯМР-спектроскопия — спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах углерода ¹³С
ee — энантиомерный избыток
de — диастереомерный избыток

Префиксы:

| | |
|-----------------|---------------|
| <i>виц</i> | — вицинальный |
| <i>гем</i> | — геминальный |
| <i>м</i> | — мета |
| <i>о</i> | — орто |
| <i>п</i> | — пара |
| <i>трет</i> (t) | — третичный |

Глава 8.

АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ. КРИТЕРИИ АРОМАТИЧНОСТИ

Соединения, которые содержат циклические сопряженные π -электронные системы, удовлетворяющие критериям ароматичности, в органической химии принято называть **ароматическими соединениями**. Эти соединения отличаются исключительным своеобразием как своих структурных характеристик, так и реакционной способности. Первым представителем ароматических соединений является бензол.

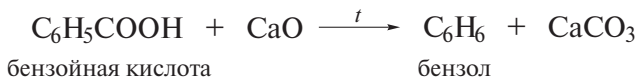
Именно на примере бензола были сформулированы основные критерии ароматичности:

- химический (учитывает склонность к реакциям замещения, а не присоединения);
- структурный (основан на тенденции к выравниванию длин связей и уплощению молекулы);
- резонансный (предполагает значительную величину энергии резонанса (энергии делокализации), определяемую как экспериментально, так и расчетными методами);
- магнитный (имеет дело с наличием кольцевого тока, регистрируемого методами спектроскопии ЯМР);
- квантовохимический (ставит на первое место наличие π -электронов только на связывающих молекулярных орбиталях в составе замкнутой электронной оболочки).

8.1. БЕНЗОЛ

8.1.1. Структурная формула

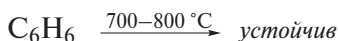
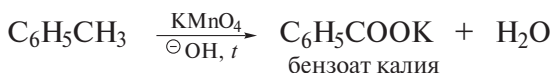
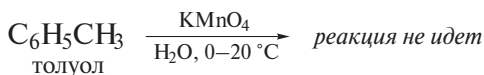
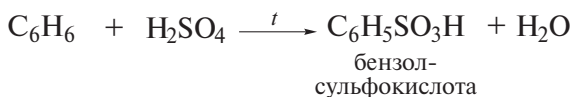
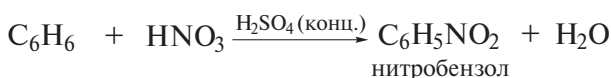
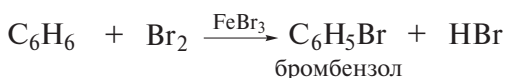
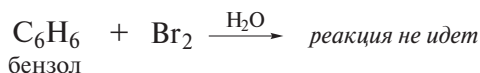
В 1825 г. английский ученый М. Фарадей впервые выделил бензол из конденсата светильного газа. Через 9 лет немецкий химик Э. Митчерлих синтезировал это соединение декарбоксилированием бензойной кислоты в присутствии оксида кальция и установил его эмпирическую формулу $(\text{CH})_x$:



В те же годы на основе измерения плотности паров была установлена молекулярная формула бензола — C_6H_6 . Как продукт коксохимического производства бензол был впервые выделен А. Гофманом в 1845 г. Сегодня бензол — один из основных сырьевых источников промышленного органического синтеза.

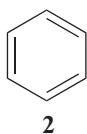
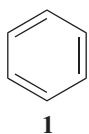
Соответственно формуле C_6H_6 бензол должен был бы проявлять свойства ненасыщенного соединения, прежде всего в реакциях присоединения. Однако свойства этого соединения существенно отличаются от свойств ненасыщенных углеводородов. В обычных условиях он неспособен к реакциям присоединения галогенов, гидратации и гидроксирования — типичным для алкенов. Например, бензол не реагирует с водным раствором $KMnO_4$, с бромом и даже с холодной концентрированной H_2SO_4 . Более характерными для бензола являются реакции замещения.

Ниже перечислены некоторые реакции, характеризующие **ароматические свойства** бензольного ядра.



Как следует из перечисленных примеров, ароматичность бензола заключается прежде всего в его специфической реакционной способности (**химический критерий**): инертность в реакциях присоединения, склонность к реакциям замещения, устойчивость к окислению и нагреванию. Термин же «ароматический» имеет историческое происхождение. Бензол и его гомологи обладают специфическим запахом, а кроме того, некоторые их производные были выделены из растительного сырья, также обладающего своеобразным запахом. Основным же источником ароматических углеводородов была и остается глубокая переработка нефти и каменного угля.

В течение почти 30 лет химики пытались разгадать строение соединения с формулой C_6H_6 и объяснить тем самым природу ароматичности. Лишь в 1865 г. немецкий химик-органик Ф. Кекуле предположил, что бензол имеет циклическую молекулу, содержащую три двойные связи, и представил его как 1,3,5-циклогексатриен с двумя альтернативными структурами **1** и **2**:



Однако двух изомеров, например *о*-дихлорбензола, как того требовали структуры Кекуле **1** и **2**, химики выделить не смогли. *орто*-Замещенные производные бензола существуют лишь в одной форме:

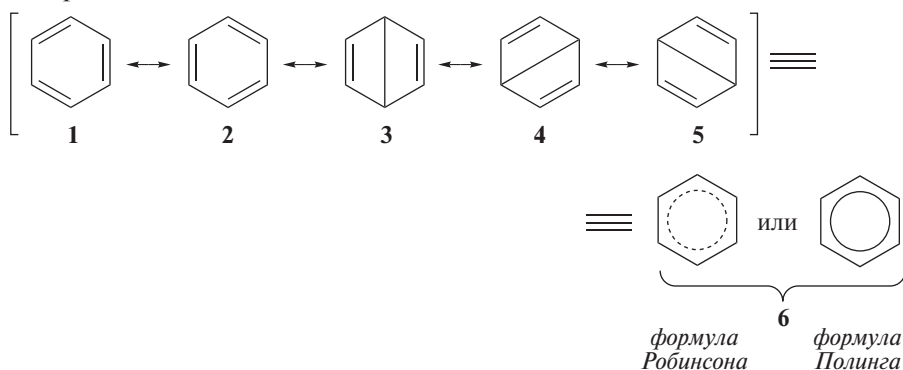


Кекуле, таким образом, решил лишь часть проблемы, связав молекулярную формулу бензола с его структурной формулой, но не объяснил, однако, отмеченные выше особенности химического поведения бензола.

О необычности бензола говорят и результаты определения параметров его геометрической структуры. Оказалось, что молекула бензола характеризуется плоскостностью и полной идентичностью всех С—С-связей (**структурный критерий**): длины всех С—С-связей в его молекуле равны 0,139 нм (промежуточное значение между значениями длин простой и одинарной связей). На этом основании английский химик Р. Робинсон предположил гипотезу полной делокализации шести π -электронов в молекуле бензола.

В 1930-х годах американский ученый М. Дьюар предложил рассматривать распределение электронов в молекуле бензола как суперпозицию (усредненное состояние) целого ряда структур. Было предположено, что реальная структура бензола лучше всего описывается набором из нескольких десятков *резонансных структур*.

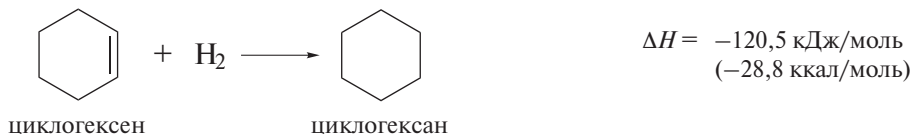
Чтобы не усложнять изложение, здесь приведены лишь пять резонансных структур **1–5**, которые вносят наибольший вклад в структуру *резонансного гибрида 6 бензола*.



8.1.2. Энергия сопряжения

Энергия сопряжения (резонансная энергия) бензола была оценена как экспериментально, так и на основе квантовохимических расчетов (**резонансный критерий**).

Экспериментальное значение резонансной энергии бензола подсчитывается, в частности, на основе сравнения теплот гидрирования циклогексена, гипотетического 1,3,5-циклогексатриена и бензола. Отправной точкой в таком подсчете является значение теплоты гидрирования циклогексена.



Если бы бензол содержал три изолированные двойные связи, т. е. представлял бы собой гипотетический 1,3,5-циклогексатриен, то по условиям аддитивности при его гидрировании выделилось бы $361,5 \text{ кДж/моль}$ ($86,4 \text{ ккал/моль}$):



❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

В гипотетическом 1,3,5-циклогексатриене связи между атомами углерода в кольце неодинаковы по длине.

полученным из условия локализации π -электронов в двойных связях, т. е. в структуре гипотетического 1,3,5-циклогексатриена $E_{\pi(\text{лок})}$:

$$E_{\pi(\text{делок})} = E_{\pi} - E_{\pi(\text{лок})},$$

$$E_{\pi} = \sum_{i=1}^{\text{зан}} g_i \varepsilon_i = 2(\alpha + 2\beta) + 4(\alpha + \beta) = 2\alpha + 4\beta + 4\alpha + 4\beta = 6\alpha + 8\beta,$$

$$E_{\pi(\text{лок})} = 3E_{\pi(\text{CH}_2=\text{CH}_2)} = 3 \cdot 2(\alpha + \beta) = 6\alpha + 6\beta,$$

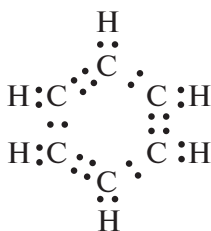
$$E_{\pi(\text{делок})} = E_{\pi} - E_{\pi(\text{лок})} = 6\alpha + 8\beta - 6\alpha - 6\beta = 2\beta.$$

Таким образом, энергия делокализации π -электронов в молекуле бензола равна 2β . Сравнивая это значение с экспериментальным $E_{\pi(\text{делок})} = 153,1$ кДж/моль (36,6 ккал/моль), получаем: $\beta = 76,5$ кДж/моль (18,3 ккал/моль).

8.1.3. Электронное строение

Как итог обсуждения ароматичности бензола, ниже показано его электронное строение в терминах различных подходов.

В терминах *правила октетов* электронное строение C_6H_6 выглядит следующим образом:



Представление бензола в терминах *концепции гибридизации атомных орбиталей* показано на рис. 8.2. Можно видеть, как образуются σ - и π -связи в молекуле бензола. Каждый атом углерода находится в состоянии sp^2 -гибридизации. Три sp^2 -орбитали С-атома лежат в плоскости молекулы и образуют σ -связи с двумя соседними С-атомами и атомом водорода. Каждый атом углерода имеет также одну негибридизованную $2p_z$ -орбиталь. Эти орбитали перпендикулярны плоскости молекулы, и при их перекрывании формируется π -электронное облако бензола.

Все расчеты в рамках *теории МО ЛКАО* дают одну и ту же симметрию и последовательность π -МО бензола. Молекула бензола имеет замкнутую π -электронную оболочку: три π -орбитали ($\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3$) являются дважды занятыми, а три другие π -орбитали ($\varphi_4, \varphi_5, \varphi_6$) — свободными. Относительные энергии и графические изображения π -МО бензола представлены на рис. 8.3.

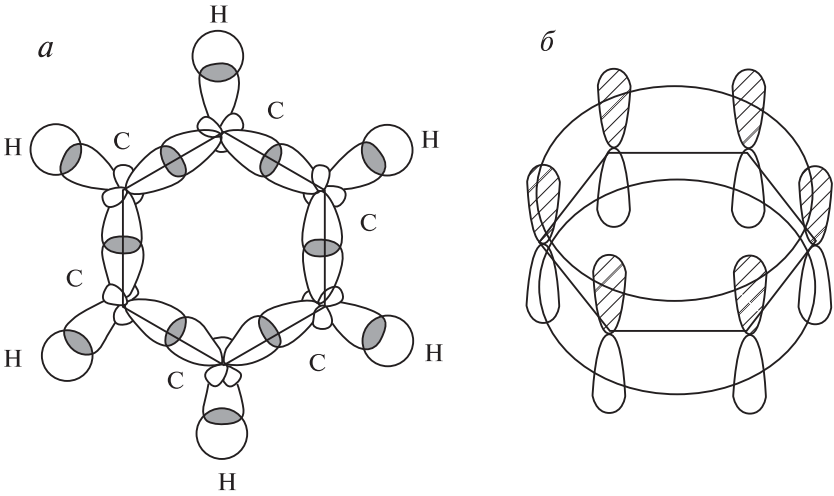


Рис. 8.2. σ - и π -Связи в молекуле бензола в терминах гибридизации АО:
a — σ -связи; *б* — π -связи

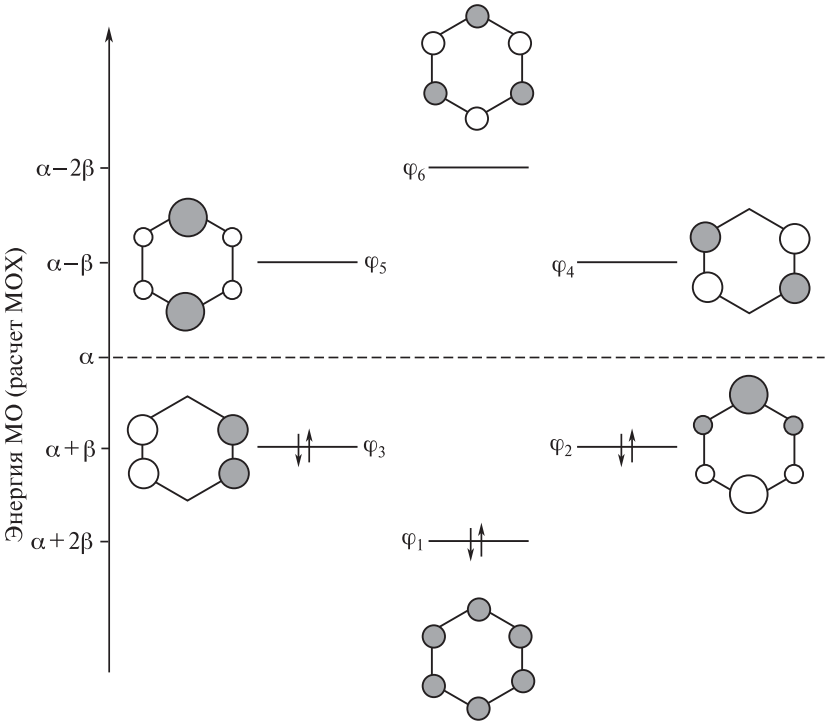
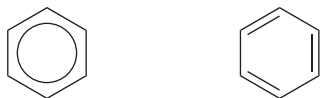


Рис. 8.3. Энергетическая диаграмма молекулярных π -орбиталей бензола

Перечисленные способы представления электронной структуры бензола недостаточно лаконичны для их активного применения. В повседневной химической практике, в том числе при написании схем превращений, наиболее употребимы формула Л. Полинга, выражающая полную делокализацию π -электронов в бензольном кольце, и формула Ф. Кекуле — правильный шестиугольник с чередующимися простыми и двойными связями одинаковой длины:



Последняя формула содержит указание на сопряжение двойных связей в молекуле бензола и, кроме того, позволяет легко подсчитывать все валентные электроны бензола, которые могут затрагиваться в ходе его химических реакций.

8.2. АРОМАТИЧНОСТЬ АННУЛЕНОВ И ИХ ИОНОВ

К настоящему времени установлено, что ароматичность как особое химическое качество характерна не только для бензола. Существуют соединения, не относящиеся к ряду бензола, но также обладающие ароматическими свойствами.

Выше были перечислены критерии ароматичности. Главное **правило ароматичности** сформулировал Э. Хюккель на основе простых квантовохимических расчетов в 1930 г.:

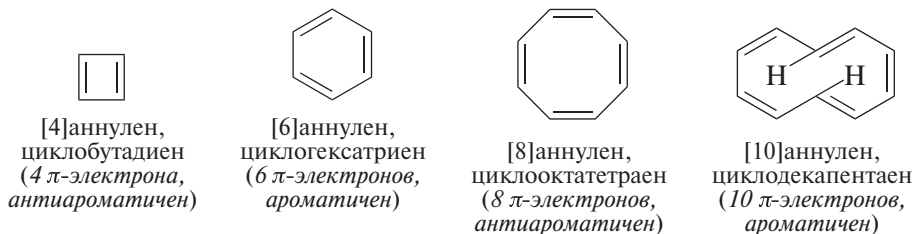
*Плоские моноциклические соединения, содержащие замкнутую сопряженную систему $(4n + 2)$ π -электронов, где $n = 0, 1, 2, 3, \dots$ (т. е. соединения, содержащие 2, 6, 10, 14, ... π -электронов в цикле), являются **ароматическими**. Соединения, содержащие $4n$ π -электронов в такой сопряженной системе, являются **антиароматическими**. Соединения, в которых отсутствует система сопряженных двойных связей, называют **неароматическими**.*

Это правило называют также **правилом Хюккеля**.

8.2.1. Аннулены

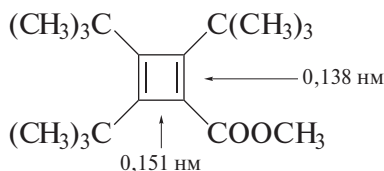
Термин «**аннулены**» (от лат. “annulus” — кольцо) был предложен для моноциклических соединений, содержащих чередующиеся двойные и простые связи. Размер кольца аннулена обозначают числом, указываемым в квад-

ратных скобках. Так, циклобутadiен является [4]аннуленом, бензол — [6]аннуленом, циклооктатетраен — [8]аннуленом, а гипотетический циклодекапентаен — [10]аннуленом.

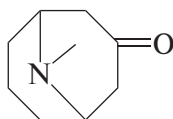


В полном соответствии с правилом Хюккеля [4]аннулен — циклобутadiен — оказался химически чрезвычайно неустойчивым соединением. В природе отсутствуют какие-либо его производные, а сам циклобутadiен удалось наблюдать лишь при очень низких температурах. Оказалось, что в изученных условиях молекула циклобутadiена не является плоской и имеет локализованные двойные связи.

Среди некоторых стабильных производных циклобутadiена можно отметить метиловый эфир 2,3,4-трис(*трет*-бутил)циклобутadiен-1-карбоновой кислоты. Четырехчленный цикл в этом соединении содержит чередующиеся двойные и простые связи:

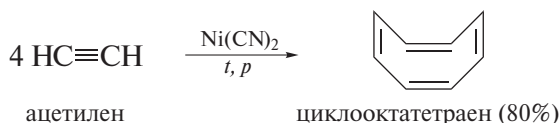


Производные циклооктатетраена — [8]аннулена — также отсутствуют среди природных соединений. Этот аннулен, однако, оказался синтетически более доступен. Первый его синтез был осуществлен Р. Вильштеттером путем длительного превращения алкалоида псевдопельтьерина — природного соединения, выделенного из коры гранатового дерева.



псевдопельтьерин

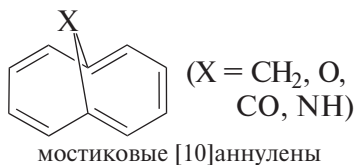
В настоящее время циклооктатетраен синтетически доступен реакцией олигомеризации ацетилена.



Согласно термохимическим данным, энергия сопряжения двойных связей в молекуле циклооктатетраена составляет лишь 5 ккал/моль (против 36,6 ккал/моль для бензола). Оказалось, что молекула циклооктатетраена — не плоская, имеет конформацию «ванна», содержит чередующиеся двойные и простые связи, легко присоединяет бром и, таким образом, не является ароматической.

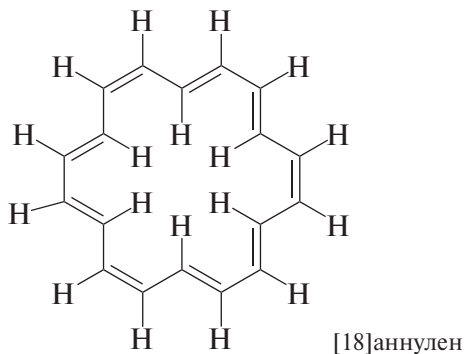
[10]Аннулен — циклодекапентаен — в соответствии с правилом Хюккеля должен обладать ароматическими свойствами. Однако в изображенной выше *цис,транс,цис,цис,транс*-конфигурации его молекула малоустойчива вследствие значительного отталкивания *эндо*-циклических атомов водорода, нарушения планарности и как следствие малой эффективности перекрывания π -орбиталей.

Тем не менее, выраженными ароматическими свойствами обладают мостиковые [10]аннулены и производные нафталина, в которых плоская сопряженная система также включает 10 π -электронов:



По тем же причинам, что и [10]аннулен, [14]аннулен также является неплоским и как следствие нестабильным.

Напротив, [18]аннулен имеет достаточные размеры, чтобы атомы водорода, находящиеся внутри цикла, не нарушали плоскую структуру молекулы. [18]Аннулен является стабильным соединением. Все С—С-связи в его молекуле выровнены (в интервале значений 0,134–0,143 нм), хотя химические реакции говорят о лишь частичной ароматичности этого углеводорода.



❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Аннуленами называют моноциклические соединения, содержащие чередующиеся двойные и простые связи; например, бензол является [6]аннуленом.

8.2.2. ЯМР-критерии аromaticности

С развитием метода спектроскопии ЯМР (подробнее об этом методе см. в разд. 12.5) был сформулирован *магнитный критерий аromaticности*. Было найдено, что сигналы протонов аromaticческих соединений в спектрах ^1H ЯМР находятся в слабом поле. Например, сигнал протонов бензола лежит при 7,37 м. д. по сравнению с сигналами протонов при 5,3 м. д. в спектрах этилена. Установлено, что причиной столь сильного дезэкранирования протонов в молекуле бензола, как и в молекулах других аренов, является наличие кольцевых токов в аromaticческих структурах.

Кольцевой ток возникает в том случае, когда соединение, имеющее замкнутую сопряженную π -электронную систему, попадает во внешнее магнитное поле напряженностью H_0 . Кольцевой ток возбуждает магнитное поле, линии которого направлены перпендикулярно плоскости кольца. Это индуцированное магнитное поле усиливает поле H_0 снаружи кольца и направлено против внешнего магнитного поля внутри кольца. Как следствие «внешние» и «внутренние» протоны в аренах имеют различающиеся химические сдвиги. Один из наиболее характерных примеров влияния «аromaticческих» кольцевых токов на значения химических сдвигов дает спектр ^1H ЯМР [18]аннулена: в области слабого поля при 9 м. д. расположен сигнал 12 «внешних» протонов этого соединения, а в области сильного поля при –3 м. д. — сигнал шести «внутренних» протонов.

Таким образом, спектроскопия ПМР предоставляет еще один, *магнитный критерий аromaticности* аннуленов и их гетероаналогов:

- сигналы от протонов, связанных с кольцом и ориентированных вне его, должны быть сдвинуты в слабое поле по сравнению с сигналами от обычных олефиновых протонов;
- сигналы от протонов, ориентированных внутрь кольца, должны быть сдвинуты в сильное поле.

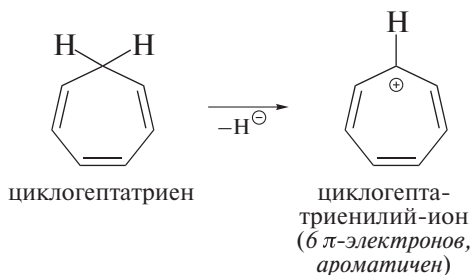
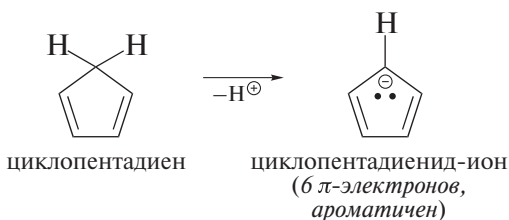
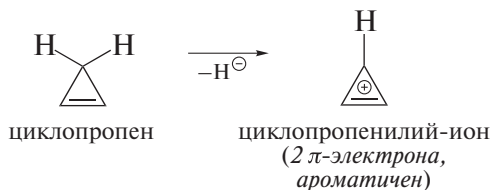
8.2.3. Аromaticческие ионы

Правилу аromaticности Хюккеля подчиняются не только нейтральные аннулены, но и π -сопряженные ионы.

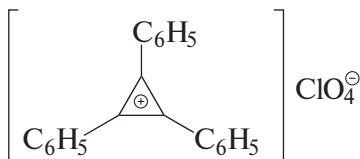
В частности, аromaticческие свойства были обнаружены у циклопропенилий-иона, цикlopentadiенид-иона и циклогептатриенилий-иона.

И циклопропен, и цикlopentadiен, и циклогептатриен являются неарomaticческими соединениями, поскольку в их молекулах отсутствует замкнутая система сопряженных π -связей. В составе каждого цикла имеется sp^3 -гибридизованный атом углерода, прерывающий замкнутое в цикл сопряжение двойных связей.

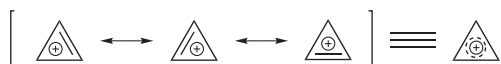
В ходе ионизации в каждой из трех молекул sp^3 -гибридизованный атом углерода переходит в состояние sp^2 -гибридизации, приобретая при этом $2p_z$ -орбиталь. Независимо от заполнения электронами сформировавшейся $2p_z$ -орбитали в каждом из этих трех ионов появляется замкнутая система сопряженных π -связей. Определив число π -электронов в каждом ионе, легко убедиться, что все три иона отвечают правилу ароматичности $(4n + 2)$.



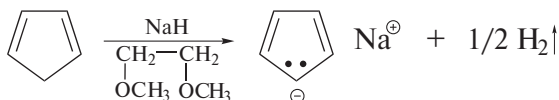
Синтезированы производные указанных выше ионов. Изученные свойства подтверждают их ароматическое состояние. Так, в 1957 г. получен трифенилциклопропенилийперхлорат:



Длины C—C-связей в трехчленном цикле оказались одинаковыми и равными 0,140 нм. Таким образом, циклопропенилий-ион является ароматическим, поскольку два π -электрона в нем делокализованы в циклической сопряженной системе трех атомов углерода (что соответствует правилу ароматичности при $n = 0$). Как показано ниже, этот ион — резонансно-стабилизирован.



Циклопентадиенид-ион известен с 1901 г. Долгое время оставалась непонятной высокая кислотность циклопентадиена, необычная для углеводорода:

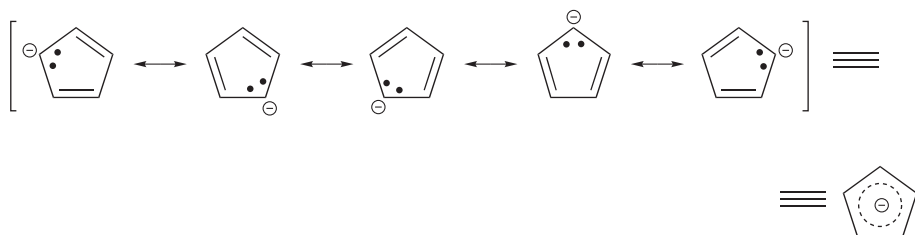


циклопентадиен
(pK_a 16)



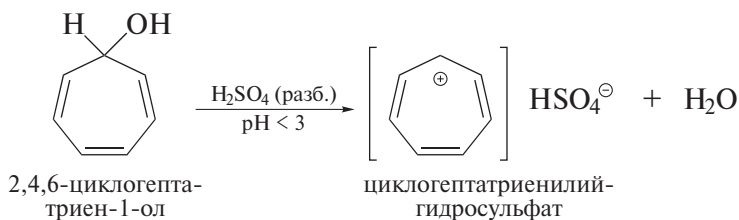
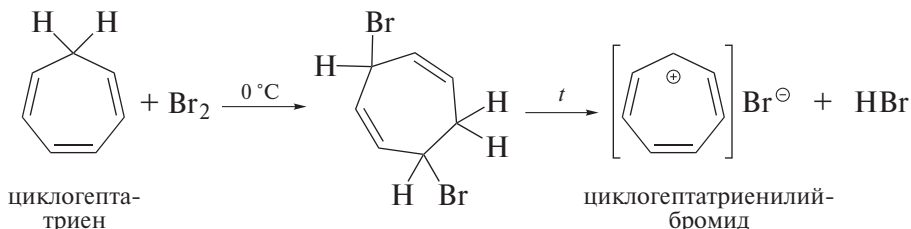
(Сравните: $pK_a(\text{CH}_2=\text{CH}_2)$ 44, $pK_a(\text{CH}=\text{CH})$ 25.)

Понятие «ароматичность» дало объяснение этому факту. Причиной сильно выраженных кислотных свойств циклопентадиена является образование в ходе ионизации CH_2 -группы устойчивого резонансно-стабилизированного циклопентадиенид-иона:



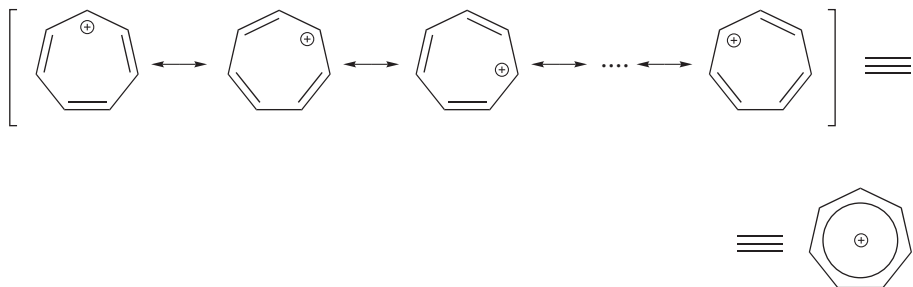
Как видим, циклопентадиенид-ион ароматичен, поскольку шесть π -электронов делокализованы в плоской сопряженной системе пяти атомов углерода (что соответствует правилу ароматичности при $n = 1$).

Циклогептатриенилий-ион (тропилий-ион) образуется в результате следующих реакций:



Тропилийбромид впервые был получен в 1891 г., хотя его структура и не была сразу установлена. Повторно, с полной характеристикой, тропилийбромид был получен в 1954 г. Ионные свойства этого соединения подтверждаются его необычно высокой температурой плавления (203 °С), растворимостью в воде и полным отсутствием растворимости в диэтиловом эфире.

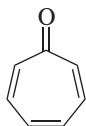
Для иона тропилия также возможно написание резонансных структур, отражающих полную делокализацию положительного заряда в этой частице. Общее число таких структур равно числу атомов углерода, то есть семи (четыре из них для примера показаны ниже).



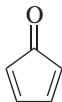
Таким образом, и циклогептатриенилий-ион (тропилий-ион) является ароматическим, поскольку шесть π -электронов ($n = 1$) делокализованы в плоской циклической сопряженной системе семи атомов углерода.

Стабильность тропилий-иона (как и других ароматических ионов), конечно, относительна и имеет смысл лишь в сравнении этого катиона с другими катионами. В частности, он значительно стабильнее, нежели, например, *трет*-бутил-катион. В общем, стабильность ароматических ионов следует понимать как большую легкость их образования по сравнению с теми структурами, которые изображаются формулами Льюиса.

Задача 8.1. Циклогептатриенон (I) очень стабилен. Циклопентадиенон (II), напротив, весьма нестабилен и быстро претерпевает реакцию Дильса—Альдера.



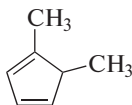
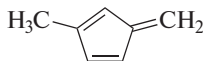
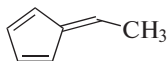
(I)



(II)

- а) Объясните различную стабильность соединений (I) и (II).
б) Напишите структурную формулу продукта реакции Дильса—Альдера с участием двух молекул кетона (II).

Задача 8.2. Предположите, какой из следующих углеводородов является более сильной C—H-кислотой. Почему?



8.2.4. Квантово-химическое определение ароматичности

Простые квантово-химические расчеты по методу МОХ позволили получить квантово-химические оценки энергий молекулярных π -орбиталей ряда аннуленов и циклических ненасыщенных ионов.

В терминах теории молекулярных орбиталей предложено еще одно определение **ароматичности**.

Ароматическими являются плоские моноциклические сопряженные полиены, которые имеют полностью замкнутую электронную оболочку и содержат электроны только на связывающих молекулярных орбиталях.

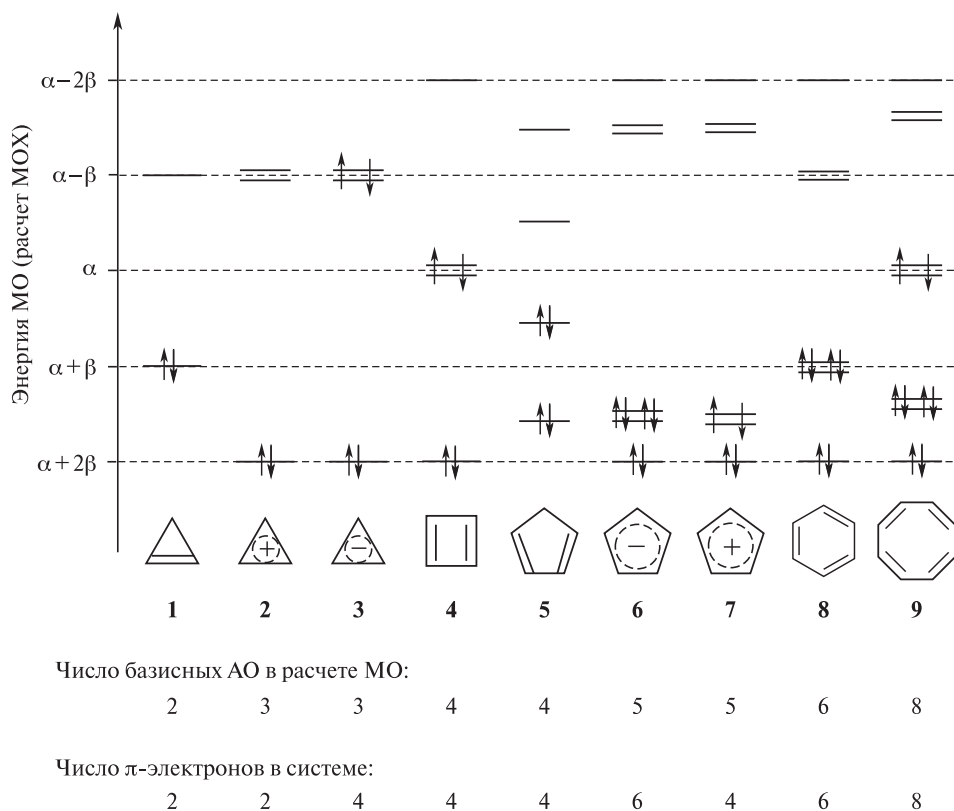


Рис. 8.4. Энергетическая диаграмма молекулярных π -орбиталей ряда аннуленов и их ионов

Следует дать два пояснения этому правилу.

1. *Замкнутой электронной оболочкой* называют ту, в которой отсутствуют орбитали, занятые одним электроном.

2. *Связывающими молекулярными орбиталями* называют те занятые МО, которые имеют энергию, более низкую, чем значение кулоновского интеграла α , оценивающего энергию исходных АО.

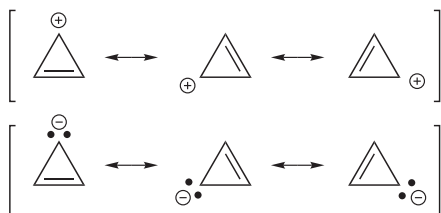
В соответствии с этим определением наличие ароматичности в рамках теории МО следует ожидать у структур **2**, **6** и **8** (рис. 8.4). Антиароматические свойства циклобутадиена (**4**) и циклооктатетраена (**9**) следует объяснять наличием π -электронов в их молекулах на несвязывающих МО, имеющих энергию, равную значению кулоновского интеграла α^* .

* Расчет предсказывает крайнюю нестабильность циклопропенид-аниона, у которого два электрона находятся на антисвязывающей π -МО.

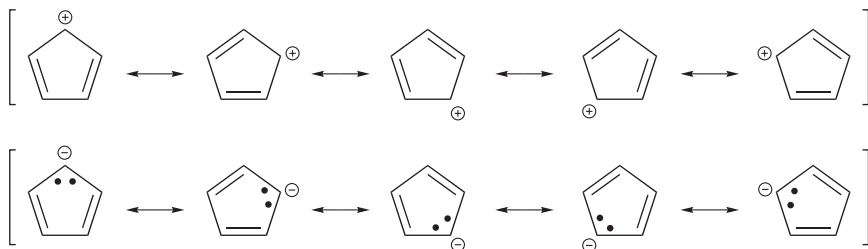
❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Теория ароматичности дает еще одно доказательство плодотворности молекулярно-орбитального подхода к оценкам строения органических соединений. В отличие от четких критериев ароматичности в терминах теории молекулярных орбиталей, теория резонанса не обнаруживает никаких различий в стабильности катиона и аниона в приведенных ниже парах ионов:

- производные циклопропена



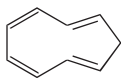
- производные цикlopentадиена



То же самое относится к катиону и аниону — производным циклогептатриена.

Как видно, в каждой паре и катион, и анион описываются одинаковым набором эквивалентных резонансных структур и в соответствии с теорией резонанса должны обладать одинаковой устойчивостью. Этот вывод находится в явном противоречии с теорией ароматичности, которая некоторые из упомянутых ионов относит к ароматическим (т. е. относительно стабильным), а другие — к антиароматическим (т. е. крайне нестабильным) структурам.

Задача 8.3. Оцените, являются ли ароматическими следующие ионы, полученные из циклонатетраена:



- присоединением одного π -электрона — $\text{C}_9\text{H}_{10}^\ominus$;
- присоединением двух π -электронов — $\text{C}_9\text{H}_{10}^{2\ominus}$;
- потерей H^\oplus от sp^3 -гибридизованного атома углерода;
- потерей H^\ominus от sp^3 -гибридизованного атома углерода.

8.2.5. Графический метод определения ароматичности

Поскольку квантово-химические оценки ароматичности требуют проведения соответствующих расчетов, был предложен сравнительно простой графический метод оценки энергий молекулярных π -орбиталей и ароматичности аннуленов и их ионов. Суть этого метода, основанного на применении круга Фроста, состоит в следующем.

1. Соединение представляют как правильный многоугольник, число вершин которого соответствует числу атомов в цикле.

2. Этот многоугольник вписывают одной из вершин вниз в окружность (в случае бензола радиусом $\cdot 2\beta$), диаметр которой соответствует уровню энергии несвязывающих орбиталей, равному значению кулоновского интеграла α .

3. Каждое пересечение вершин этого многоугольника с кругом Фроста дает относительный уровень энергии одной (или двух) из молекулярных орбиталей.

4. Полученные МО заполняют π -электронами, имеющимися в молекуле искомого соединения.

5. К ароматическим относят те соединения, в которых имеющиеся в молекуле π -электроны полностью заселяют связывающие орбитали; разрыхляющие орбитали в ароматических соединениях остаются свободными.

Метод применим только к плоским циклическим полностью сопряженным системам. На рис. 8.5 показано применение графического метода для определения ароматичности ряда соединений.

Наиболее интересным (и, на первый взгляд, неожиданным) результатом следует признать предсказание ароматичности дикатиона **A** — производного циклобутена, в котором в циклической замкнутой системе находятся два катионных центра и два π -электрона. Благодаря наличию вакантных

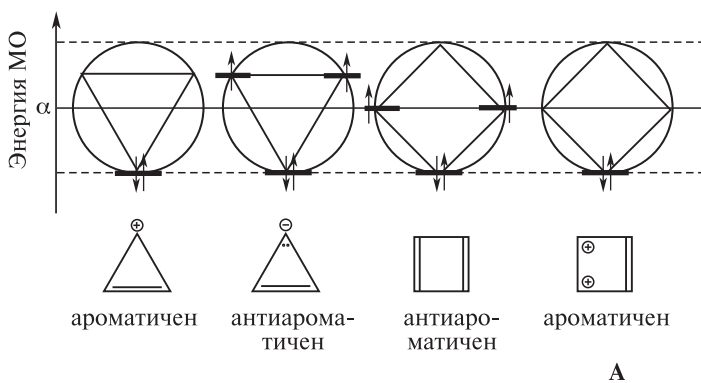
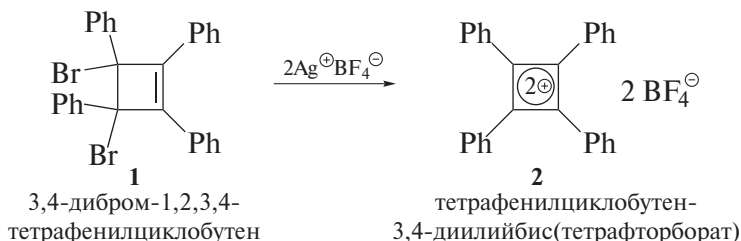


Рис. 8.5. Применение графического метода для определения ароматичности аннуленов и их ионов

* β — резонансный интеграл в методе МОХ (см. в т. I, разд. 1.8.2).

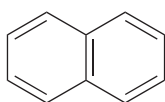
$2p_{\pi}$ -орбиталей на двух катионных центрах эта система является сопряженной и отвечает, таким образом, правилу ароматичности Хюккеля.

Оказалось, что при обработке дибромидом **1** тетрафторборатом серебра образуется соль **2** с устойчивым «ароматическим» дикатионом. Длины С—С-связей в четырехчленном цикле этого дикатиона одинаковы и равны «ароматическим» (0,140 нм), что указывает на полную делокализацию положительного заряда в нем.

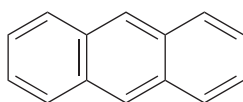


8.3. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ БЕНЗОИДНЫЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

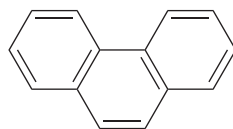
Нафталин, антрацен и фенантрен являются простейшими представителями *конденсированных бензоидных углеводородов*. Эти соединения, как и другие ароматические углеводороды, характеризуются значительной энергией сопряжения. Их также называют *аренами*.



нафталин



антрацен



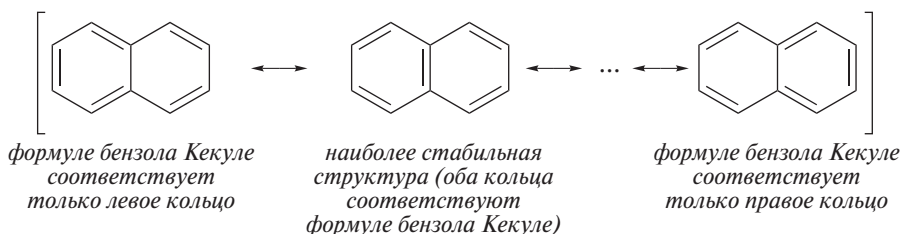
фенантрен

Энергия
сопряжения: 255 кДж/моль
(61 ккал/моль)

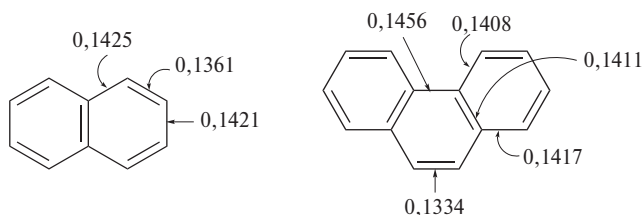
347 кДж/моль
(83 ккал/моль)

380 кДж/моль
(91 ккал/моль)

Для каждого конденсированного бензоидного углеводорода можно записать значительное число резонансных структур. Для примера показаны некоторые резонансные структуры нафталина.



Как видно, резонансные структуры нафталина неравноценны. Наиболее стабильной является та резонансная структура, в которой формуле бензола Кекуле соответствует наибольшее число колец. Нафталин обладает меньшей ароматичностью по сравнению с бензолом. В частности, в молекуле нафталина наблюдаются значительные отклонения длин С—С-связей от ароматических значений (значения длин связей в показанных ниже формулах даны в нанометрах). Еще больше отклонений имеется в молекулах антрацена и фенантрена.



Хотя показанные выше углеводороды и не являются моноциклическими, как того требует правило Хюккеля, в каждом из них имеется плоская система сопряженных двойных связей, а общее число π -электронов удовлетворяет правилу ароматичности ($4n + 2$). Электроны в молекулах этих углеводородов находятся только на связывающих дважды занятых МО. В качестве примера результаты расчетов по методу МОХ приведены для нафталина и антрацена (рис. 8.6).

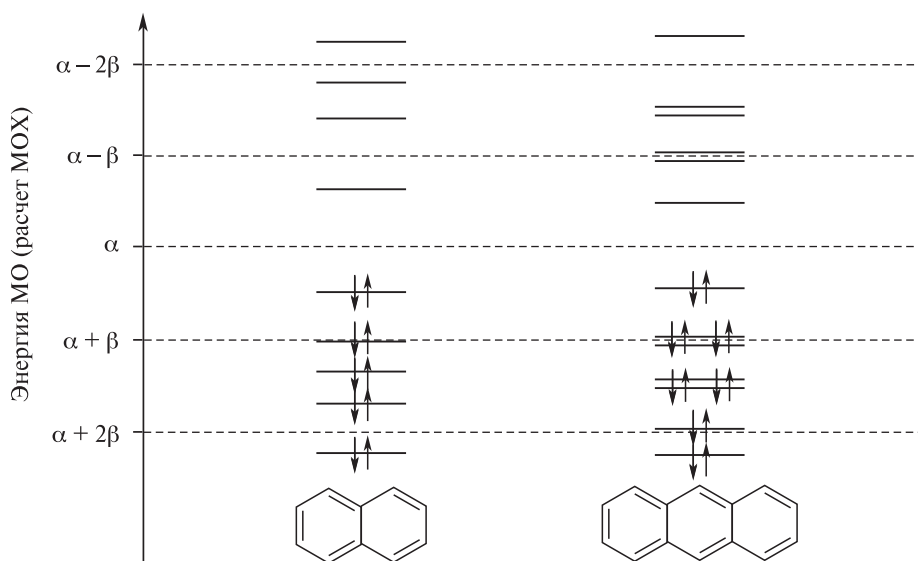
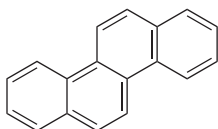


Рис. 8.6. Энергетическая диаграмма молекулярных π -орбиталей нафталина и антрацена

Конденсированные бензоидные углеводороды также легко вступают в реакции электрофильного замещения (нитрование, сульфирование, галогенирование, ацилирование и алкилирование) и проявляют тем самым свойства ароматических соединений (подробнее об их свойствах см. в разд. 11.2).

Задача 8.4. Хризен является конденсированным бензоидным углеводородом, выделенным из каменноугольной смолы. Одна из его резонансных структур, показанная ниже, не является наиболее стабильной.



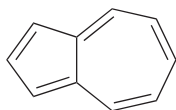
Напишите другие резонансные структуры хризена, выделив из них наиболее стабильную.

8.4. НЕБЕНЗОИДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Бензол и его производные, нафталин, антрацен, фенантрен относятся к бензоидным ароматическим соединениям (см. также разд. 11.2).

Циклопропенилий-ион, цикlopentadiенид-ион, циклогептатриенилий-ион, ароматические аннулены (кроме [6]аннулена) называют небензоидными ароматическими соединениями. Приведем еще один пример ароматического соединения, относящегося к этой группе, — *азулен*.

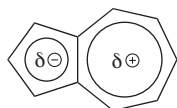
Энергия сопряжения азулена составляет 205 кДж/моль (49 ккал/моль).



азулен

Как видно из его структурной формулы, азулен содержит в плоской бициклической молекуле пять сопряженных двойных связей (в соответствии с этим — ароматический децет π -электронов) и частично отвечает, таким образом, правилу ароматичности. Условно азулен можно представить как соединение, в котором по С—С-связи сконденсированы цикlopentadiенид-ион и циклогептатриенилий-ион. По результатам экспери-

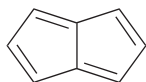
ментальных измерений молекула азулена обладает заметным дипольным моментом.



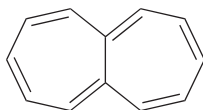
$$\mu = 1,0 \text{ D}$$

В полном соответствии с этим находятся данные квантово-химических расчетов, согласно которым в пятичленном цикле локализована избыточная электронная плотность, а в семичленном — дефицит электронной плотности. Одновременное присутствие в молекуле азулена и эффективно-го донора, и сильного акцептора объясняет необычно длинноволновое поглощение этого соединения в электронном спектре. Азулен имеет синий цвет. Сравните этот факт с тем, что нафталин бесцветен, несмотря на то, что также имеет в своей молекуле систему из пяти сопряженных $\text{C}=\text{C}$ -связей (подробнее о природе цвета см. в т. I, гл. 7, разд. «Дополнения»).

В противоположность азулену, **пентален** и **гептален** отличаются отсутствием энергии делокализации и проявляет свойства циклического полиена

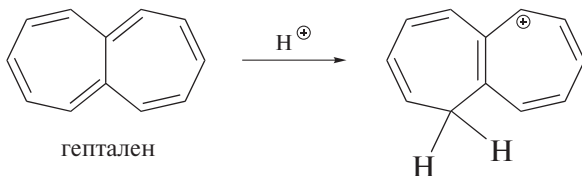


пентален



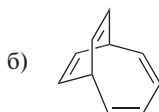
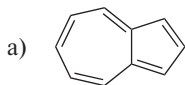
гептален

Попытки получения пенталена ведут к получению димерных и олигомерных продуктов даже при -100°C [8]. Гептален чувствителен к кислороду, при нагревании до 50°C быстро полимеризуется. Методом ^1H ЯМР установлено отсутствие в его молекуле кольцевого тока. Напротив, сопряженная кислота гепталена стабильна даже при $\text{pH } 7$ в водном растворе.



гептален

Задача 8.5. Предложите структуру, которая будет образовываться при протонировании каждого из следующих соединений. Дайте объяснения.



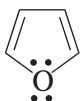
8.5. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Правило Хюккеля и его толкование в рамках теории МО успешно объясняют ароматичность и гетероциклических соединений, имеющих плоские молекулы, содержащие сопряженные двойные связи, и π -электронов, число которых равно $(4n + 2)$. Такие соединения называют *гетероароматическими* и они подразделяются на 2 группы по способу участия гетероатомов в образовании своих ароматических π -электронных систем.

1. Соединения, в которых каждый гетероатом вносит в π -электронную систему два электрона, например, пиррол, фуран и тиофен:



пиррол



фуран

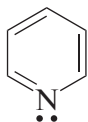


тиофен

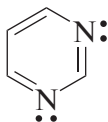
В частности, в молекуле пиррола четыре атома углерода находятся в состоянии sp^2 -гибридизации и имеют по одному электрону на $2p_\pi$ -орбитали. Атом азота также находится в состоянии sp^2 -гибридизации и имеет два электрона на $2p_\pi$ -орбитали. В том же состоянии гибридизации находятся атомы кислорода и серы, соответственно, в молекулах фурана и тиофена.

По своей π -электронной структуре пиррол, фуран и тиофен подобны и аналогичны цикlopentadiенид-иону, поскольку имеют по шесть π -электронов в пятичленных циклах. Эти гетероароматические соединения относятся к *π -электроноизбыточным системам*.

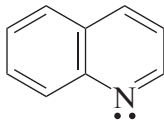
2. Соединения, в которых каждый гетероатом вносит в π -электронную систему только один электрон, например, пиридин, пиримидин, хинолин:



пиридин



пиримидин



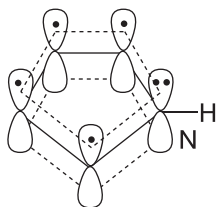
хинолин

И в этих гетероаренах гетероатомы находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, однако имеют, как и атомы углерода, лишь по одному π -электрону на своих $2p_\pi$ -орбиталях. Каждый атом азота имеет, кроме того, по паре электронов, локализованных на sp^2 -орбиталях. Эта орбиталь ориентирована в плоскости молекулы и имеет σ -симметрию.

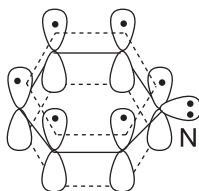
По своей π -электронной структуре пиридин и пиримидин аналогичны бензолу, поскольку каждый из них имеет в шестичленном цикле шесть π -электронов. Эти гетероарены относят к *π -электронодефицитным системам*, поскольку π -электроны в них оттянуты в сторону более электроотрицательных атомов азота.

❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Пары электронов гетероатомов, участвующие в образовании ароматической системы (пиррол, фуран, тиофен), указаны внутри цикла, а непринимавшие участия (пиридин, пиримидин) — вне цикла. Два способа формирования π -электронных систем в гетероароматических соединениях показаны ниже на примере пиррола и пиридина.



π -сопряженная
система пиррола



π -сопряженная
система пиридина

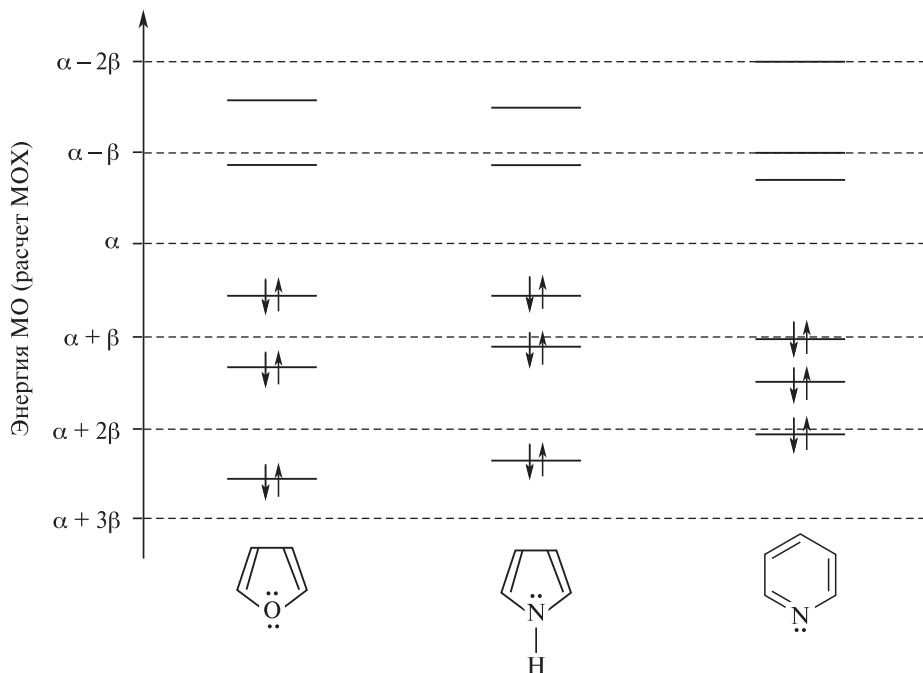
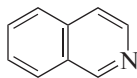
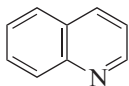


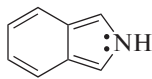
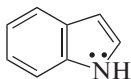
Рис. 8.7. Энергетическая диаграмма молекулярных π -орбиталей фурана, пиррола и пиридина

Расчеты по методу МОХ подтверждают ароматичность гетероароматических соединений. В частности, для фурана, пиррола и пиридина было показано, что π -электроны в их молекулах попарно располагаются только на связывающих МО (рис. 8.7). Это согласуется с определением ароматичности в рамках теории МО.

Задача 8.6. В отличие от хинолина и изохинолина



которые обладают примерно одинаковой стабильностью, индол и изоиндол



значительно отличаются друг от друга по стабильности. Почему? Объясните с позиции теории резонанса.

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

Бензол C_6H_6 получают как побочный продукт коксохимического производства, каталитическим риформингом нефтяных фракций C_6-C_8 . В США в 2004 г. было произведено около 8 млн тонн бензола. Летучая жидкость, т. кип. $80,1^\circ C$, нерастворим в воде, смешивается с неполярными органическими растворителями. Применяют в производстве стирола, фенола, капролактама, циклогексана, анилина, хлорбензола, нитробензола, дифенила, красителей, пестицидов, фармацевтических препаратов, как добавку к моторному топливу. Т. самовоспл. $534^\circ C$. ПДК 5 мг/м^3 .

Азулен (бицикло[5.3.0]декапентаен) $C_{10}H_8$ получают действием диазоуксусного эфира на индан и взаимодействием пиридина с циклопентадиеном. Содержится в эфирных маслах (ромашка, полынь). Имеет кристаллы синеватого цвета, т. пл. $99^\circ C$. Растворим в минеральных кислотах, медленно окисляется на воздухе, при температуре $\sim 300^\circ C$ изомеризуется в нафталин, легко образует π -комплексы с 1,3,5-тринитробензолом и пикриновой кислотой.

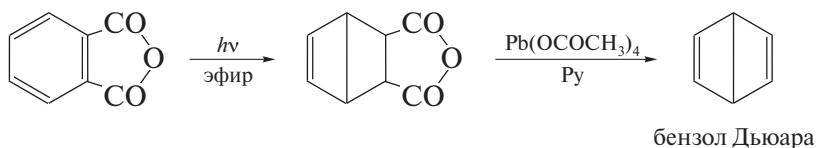
Для углубленного изучения

СТРУКТУРНЫЕ ИЗОМЕРЫ БЕНЗОЛА

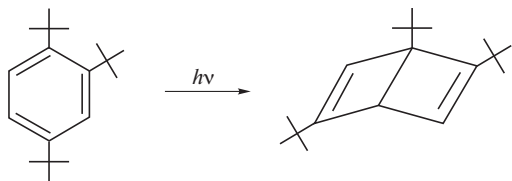
В разд. 8.1.3 отмечалось, что структура, предложенная Кекуле в 1865 г., является лучшей среди других предложенных структур бензола, хотя и не в полной мере объясняющей специфические свойства этого простейшего ароматического углеводорода. К этому можно добавить, что *структура Кекуле*

получила определенное экспериментальное подтверждение методом сканирующей туннельной микроскопии [1].

Интересно отметить, что другие структурные формулы, обсуждавшиеся для молекулярной формулы C_6H_6 , также получили определенное экспериментальное подтверждение. Структура, известная под названием **бензол Дьюара** (Джеймс Дьюар, 1867 г.), была получена в 1963 г. в следующей цепочке превращений [2]:

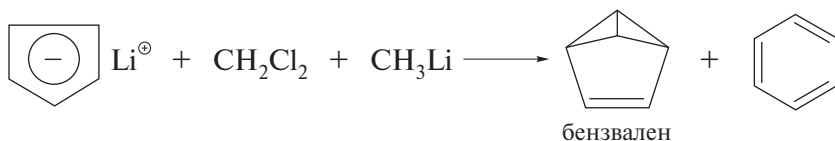


Заключительная стадия — окислительное декарбоксилирование ангидрида бицикло[2.2.0]гекс-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты действием тетраацетата свинца в пиридине — дает бензол Дьюара с выходом 20%. Это соединение сравнительно устойчиво в пиридине при комнатной температуре, но количественно изомеризуется до структуры Кекуле при стоянии ($\tau_{1/2}$ около 50 ч). Еще ранее, в 1962 г., фотолизом 1,2,4-трис(*трет*-бутил)бензола был получен бензол Дьюара, содержащий три *трет*-бутильные группы:



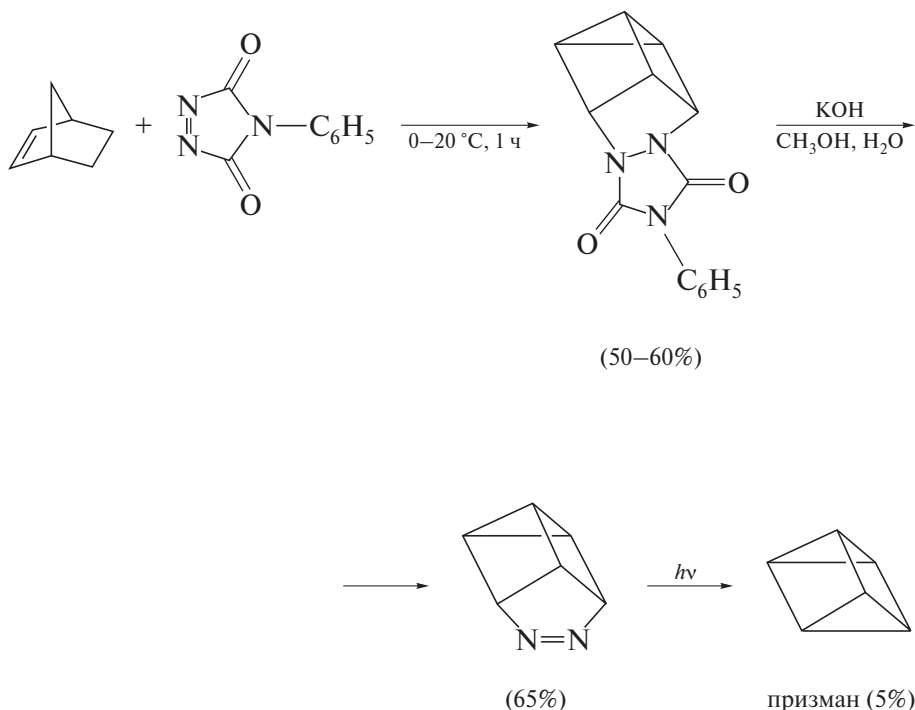
В этом случае электроциклическую реакцию при облучении претерпевает структура Кекуле [3].

Бензвален впервые с низким выходом был изолирован из продуктов фотолиза бензола в 1967 г. Предложена улучшенная схема синтеза этого соединения: реакция циклопентадиенида лития с CH_2Cl_2 и CH_3Li в диметилловом эфире дает бензвален с выходом 29% [4]:



Аналогично получен и бензобензвален.

Призман, предложенный Ладенбургом в 1869 г. в качестве формулы бензола и названный **бензолом Ладенбурга**, был синтезирован в 1973 г. из норборнена и 4-фенилтриазолиндиона по следующей схеме [5]:

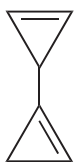


Призман оказался взрывчатой жидкостью, не имеющей запаха и устойчивой при комнатной температуре. Он изомеризуется в бензол Кекуле при нагревании до 90 °C в толуоле ($\tau_{1/2}$ около 11 ч).

Получены и **бициклопропенилы**, также имеющие молекулярную формулу C_6H_6 [6]:



2,2-бицикло-
пропенил



1,2-бицикло-
пропенил

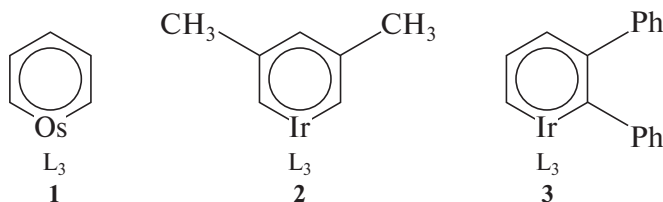


1,1-бицикло-
пропенил

МЕТАЛЛА- И ЭЛЕМЕНТАБЕНЗОЛЫ

Выше было показано, как включение гетероатомов (O, N, S) в циклические — сопряженные системы ведет к созданию новых ароматических (а точнее — гетероароматических) структур при условии выполнения правил ароматичности, касающихся числа π -электронов в циклической системе и условия перекрывания π -орбиталей.

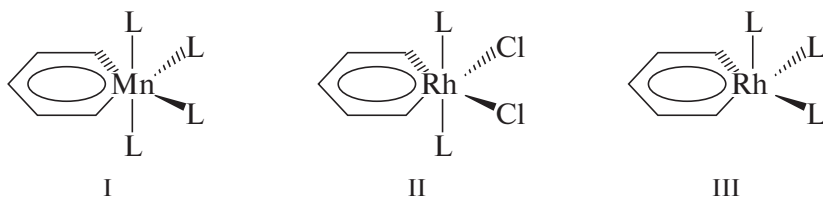
Интенсивно изучаются циклические соединения, содержащие атомы других элементов в составе цикла и отвечающие правилу Хюккеля. Уже первые металлбензолы — осмабензол и иридабензол — обнаружили ароматические свойства [10–13].



В качестве лигандов L в структурах 1–3 выступают $P(C_6H_5)_3$, CO , атомы галогенов

В частности, осмабензол **1** имеет плоскую молекулу, одинаковые связи $Os-C$, длина которых промежуточна по величине длинам одинарной и двойной $Os-C$ -связей, а также химические сдвиги протонов в спектрах 1H ЯМР, характерные для ароматических структур. К настоящему времени получены производные более 20 металлбензолов, в которых атом металла представлен атомами Os, Ru, Ir, Rh, Pt и Pd [14].

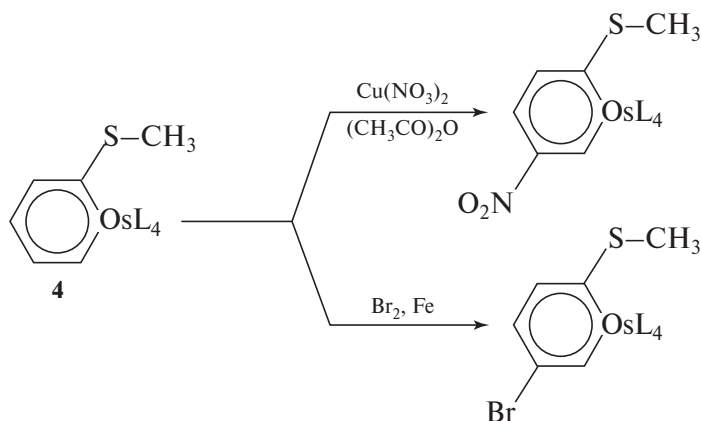
Теоретический анализ электронной структуры металлбензолов позволил обосновать существование трех типов соединений, в которых реализуются условия делокализации электронной плотности, характерные для ароматических частиц:



Хоффманн и Торн на основе расчетов расширенным методом Хюккеля пришли к выводу о том, что структура занятых π -орбиталей металлбензола определяется смешиванием двух занятых π -орбиталей иона C_5H_5 и d_{xz} -орбитали металла, которая также имеет π -симметрию. По их мнению, металлбензолы имеют, таким образом, 6 π -электронов и полностью

соответствуют правилу Хюккеля ($4n + 2$) [15]. Альтернативная интерпретация π -электронной структуры металлабензолов дана Шлейером [11, 12]. По его мнению, занятая d_{yz} -орбиталь металла также активно участвует в формировании π -уровней металлабензола, следствием чего оказываются 4 занятые π -орбитали. Проведены и еще более совершенные DFT-расчеты (BP86/TZ2P-level) электронной структуры металлабензолов [16]. Общим выводом из результатов теоретического рассмотрения электронной структуры металлабензолов является следующий: металлабензолы относятся к группе ароматических соединений, однако их ароматичность, безусловно, ниже, чем ароматичность бензола. Рассчитанные значения энергий ароматической стабилизации для различных металлабензолов распределились в интервале значений 36,5–157,5 кДж/моль (8,7–37,6 ккал/моль) против значения 178 кДж/моль (42,5 ккал/моль), рассчитанного для бензола.

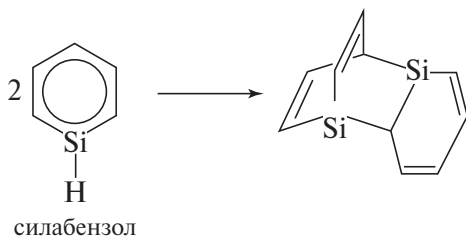
Об ароматичности металлабензолов говорят не только структурные критерии, но и их химические свойства. Сообщено о примерах электрофильного ароматического замещения в осабензоле: нитрование и моногалогенирование идут с соединением **4** в соответствии с правилами ориентации в реакциях S_EAr :



Строение полученных продуктов замещения доказано методом рентгеноструктурного анализа [17].

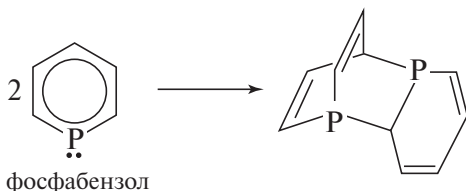
Синтезированы гетероатомные аналоги бензола, содержащие в качестве гетероатомов атомы неметаллов — фосфабензол, арсабензол, стибабензол, бисмабензол, силабензол [18,19]. Полученные элементарбензолы очень различаются по устойчивости и реакционной способности. Например, силабензол легко димеризуется при очень низких температурах даже при наличии в его молекуле громоздких заместителей, препятствующих бимолекулярной реакции Дильса–Альдера. Напротив, фосфабензол крайне инертен в реакции циклоприсоединения, не способен к димеризации и реагирует с гексафтор-2-бутином в реакции Дильса–Альдера лишь при

100 °С в течение двух дней. Обсуждаются причины столь разительных свойств элементарных бензолов [20].



$$\Delta H = -90 \text{ кДж/моль}$$

$$(-21,5 \text{ ккал/моль})$$



$$\Delta H = 136,5 \text{ кДж/моль}$$

$$(32,6 \text{ ккал/моль})$$

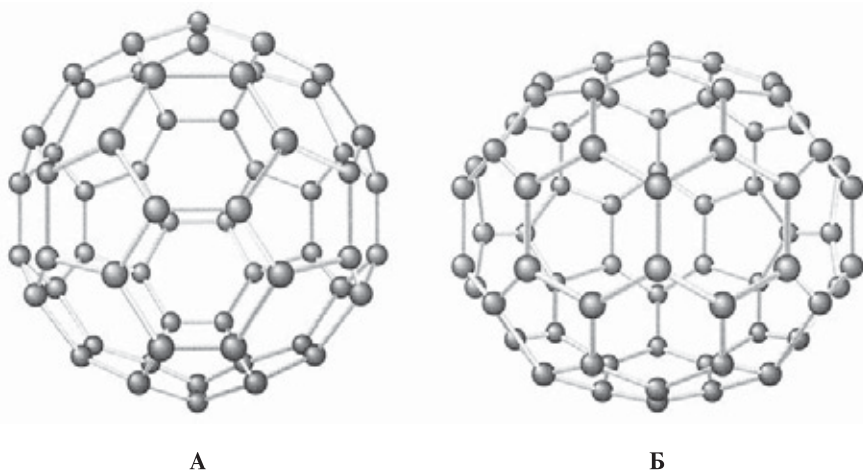
Были предприняты и многочисленные попытки синтеза устойчивых ароматических элементоорганических ионов [21, 22].

Дополнения

ФУЛЛЕРЕНЫ И НАНОТРУБКИ

Впервые углеродные кластеры новой структуры были обнаружены среди продуктов возгонки графита. Оказалось, что его сублимат не является однородным по составу. В сублимате были найдены частицы различной массы. Сначала предположили, что эти частицы по структуре не отличаются от частиц графита. Однако английские химики Г. Крото и Р. Смайли установили неожиданно большое содержание в сублимате частиц C_{60} . Этот факт не имел объяснения при предположении, что все частицы сублимата должны иметь структуру графита. Первые результаты были подтверждены в повторных экспериментах: частицы C_{60} преобладали среди других.

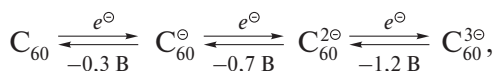
Устойчивость кластера C_{60} оказалось возможным объяснить, предположив его сферическую структуру. После того как в 1990 г. был разработан препаративный синтез соединения C_{60} , началось систематическое изучение новой модификации углерода. Оказалось, что кластер C_{60} — лишь один из представителей группы соединений, получивших название **фуллерены** (соединение C_{60} было названо **букминстерфуллереном** в честь известного архитектора Букминстера Фуллера). Общим для фуллеренов является то, что все они являются сферическими кластерами углерода. В частности, структура



И полуэмпирические, и неэмпирические квантово-химические расчеты указывают на стабильность структуры C_{60} . Экспериментальные данные подтверждают этот вывод. В спектре ^{13}C ЯМР фуллерена присутствует единственный сигнал — при 143,2 м. д., а в электронном абсорбционном спектре имеются полосы длинноволнового поглощения: 211, 256, 328 и 540 нм. Фуллерен C_{60} легко восстанавливается по Берчу литием в смеси NH_3 (жидк.) с *трет*-бутиловым спиртом до нескольких производных, которые, однако, легко регенерируют исходную структуру при их обработке 2,3-дихлор-5,6-дицианбензохиноном.

Полагают, что наиболее перспективными областями практического использования фуллерена являются области, связанные с его электрическими свойствами. Фуллерен C_{60} — диэлектрик. Однако он обладает высоким электронным сродством и легко акцептирует («вытягивает») электроны из щелочных металлов, образуя соответствующие соли. Одна из таких солей — $C_{60}K_3$ — получена в виде стабильных кристаллов, которые обнаруживают сверхпроводящие свойства, будучи охлажденными ниже 18 К.

Фуллерен обратимо восстанавливается и электрохимически с образованием моно-, ди- и трианионов



однако не окисляется при потенциалах ниже 1,50 В. Первый потенциал ионизации фуллерена равен 7,5–7,7 эВ.

Строение и химия фуллеренов продолжают интенсивно изучаться. Об актуальности работ в этом направлении говорит то, что первооткрыватели фуллеренов *Г. Крото*, *Р. Смайли* и *Р. Керль* в 1996 г. были удостоены Нобелевской премии.

Фуллеренам родственны **нанотрубки** — еще одна новая модификация углерода. Нанотрубка представляет собой структуру, образованную свернутым углеродным «листом» (рис. 8.9). Вследствие высокой упорядоченности атомов углерода в структуре нанотрубки этот материал оказывается, по крайней мере, в 100 раз прочнее стали.

Кроме возможности применения в новых конструкционных материалах нанотрубки могут выступать в качестве электрических проводников и полупроводников. К стенкам нанотрубки могут быть иммобилизованы («пришиты») разные молекулы, так или иначе модифицирующие ее свойства: проводимость, растворимость, способность выступать в роли хемосенсоров. Эта «пришивка» не затрагивает π -структуру нанотрубки, а следовательно, и ее электронные характеристики, и осуществляется за счет нековалентного связывания. В частности, установлено, что пиренильные фрагменты, содержащие самые различные функциональные группы в качестве заместителей, способны необратимо адсорбироваться на поверхности нанотрубки и модифицировать таким образом ее свойства.

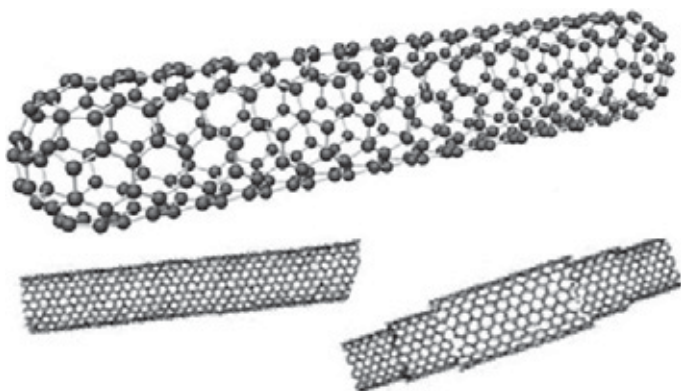


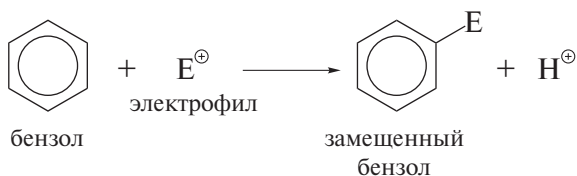
Рис. 8.9. Углеродные нанотрубки

Существенным недостатком нанотрубок является их полная нерастворимость как в органических растворителях, так и в воде. Этот недостаток крайне затрудняет очистку нанотрубок, их химическую модификацию и, в конечном итоге, поиск новых областей их применения.

Химики изучили несколько путей для преодоления указанного недостатка. Одним из перспективных направлений оказалось нековалентное связывание поверхности нанотрубок с макромолекулами. Оказалось, что обработка синтетическими полимерами сообщает нанотрубкам растворимость в органических растворителях и заметно меняет их химические свойства. А обработка нанотрубок одним из природных полимеров — крахмалом (а точнее, его комплексом с иодом) — позволяет получать нанотрубки (как и фуллерены), растворимые в воде. Такие растворы стабильны в течение нескольких недель. Добавление в раствор амилаглюкозидазы — фермента, гидролизующего крахмал, — ведет к осаждению нанотрубок уже через 10 мин.

ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В АРОМАТИЧЕСКОМ РЯДУ

Одним из наиболее характерных свойств ароматических соединений является их склонность к реакциям электрофильного ароматического замещения (S_EAr). Это объясняется тем, что ароматические соединения обладают высокой энергией сопряжения и крайне неохотно вступают в реакции, в которых эта энергия теряется. Именно поэтому для них не характерны реакции присоединения. Напротив, ароматические соединения склонны реагировать по схеме реакций замещения, в ходе которых их энергия сопряжения в значительной мере сохраняется. Реакции электрофильного ароматического замещения протекают по следующей общей схеме:



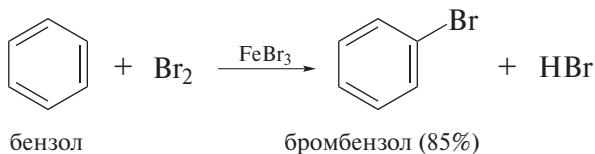
Электрофильные агенты чрезвычайно разнообразны, имеют как неорганическую, так и органическую природу, различаются степенью локализации положительного заряда на электрофильном центре. Можно выделить несколько **групп электрофилов**:

- *сильные* — ион нитрония NO_2^+ , комплексы Cl_2 и Br_2 с различными кислотами Льюиса (FeCl_3 , AlCl_3 , AlBr_3 , SbCl_5), H_2OCl^+ , H_2OBr^+ , HSO_2^+ , HSO_3^+ ;
- *средней силы* — комплексы алкилгалогенидов или ацилгалогенидов с кислотами Льюиса ($\text{RCl} \cdot \text{AlCl}_3$, $\text{RBr} \cdot \text{GaBr}_3$, $\text{RCOCl} \cdot \text{AlCl}_3$), комплексы спиртов с сильными кислотами Льюиса и Брёнстеда ($\text{ROH} \cdot \text{BF}_3$, $\text{ROH} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$, $\text{ROH} \cdot \text{HF}$);
- *слабые* — катионы нитрозония NO^+ , иминия $\text{CH}_2=\text{NH}_2^+$, диазония ArN_2^+ , диоксид углерода CO_2 .

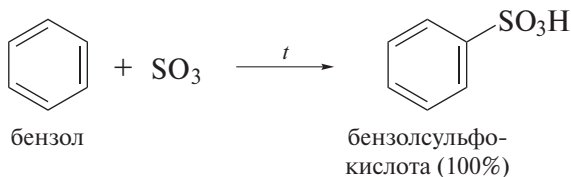
Особую группу электрофилов образуют производные карбоновых и сульфоновых кислот CH_3COOE , CF_3COOE , $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OE}$ (где $\text{E} = \text{NO}_2$, Br , COR , HgOCOR и др.).

Примеры реакций электрофильного замещения в бензоле даны ниже.

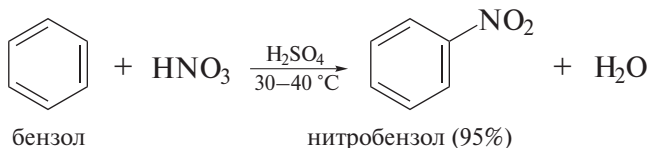
Галогенирование:



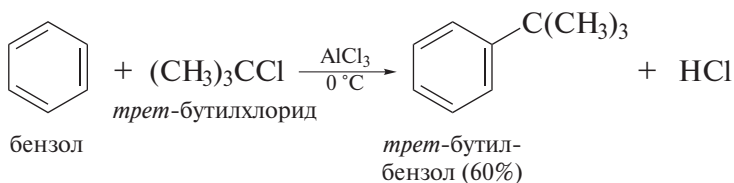
Сульфирование:



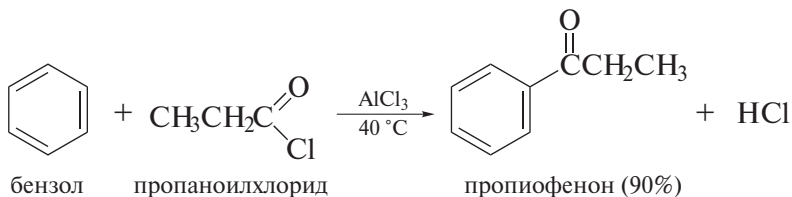
Нитрование:



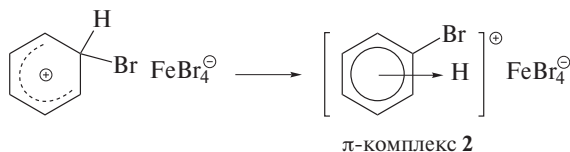
Алкилирование по Фриделю–Крафтсу:



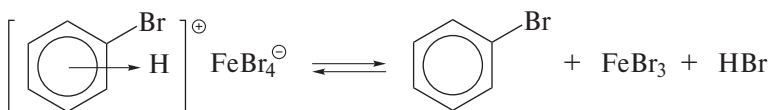
Ацилирование по Фриделю–Крафтсу:



Стадия 4 — перегруппировка σ -комплекса в π -комплекс **2** продукта замещения; при этом протон отщепляется от атома углерода, у которого проходит замещение; в цикле вновь формируется ароматический секстет электронов — наблюдается *реароматизация*.



Стадия 5 — диссоциация π -комплекса **2** с образованием продукта замещения:



Механизм электрофильного бромирования бензола иллюстрируется энергетической диаграммой реакции, показанной на рис. 9.1.

Стадии 2 и 5, включающие π -комплексы исходного арена и продукта замещения, в схемах механизма электрофильного ароматического замещения часто опускают, несмотря на то, что некоторые из таких комплексов

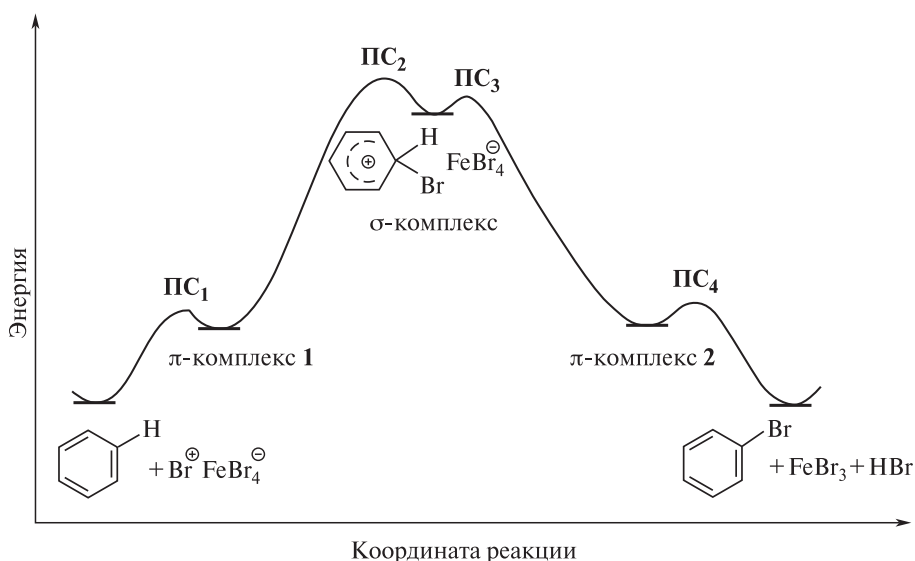


Рис. 9.1. Энергетическая диаграмма реакции электрофильного бромирования бензола. ПС — переходное состояние

($\text{C}_6\text{H}_6\text{—Br}_2$, $\text{C}_6\text{H}_6\text{—Ag}^+$) изучены методом рентгеноструктурного анализа. При таком подходе собственно электрофильное ароматическое замещение включает лишь три стадии.

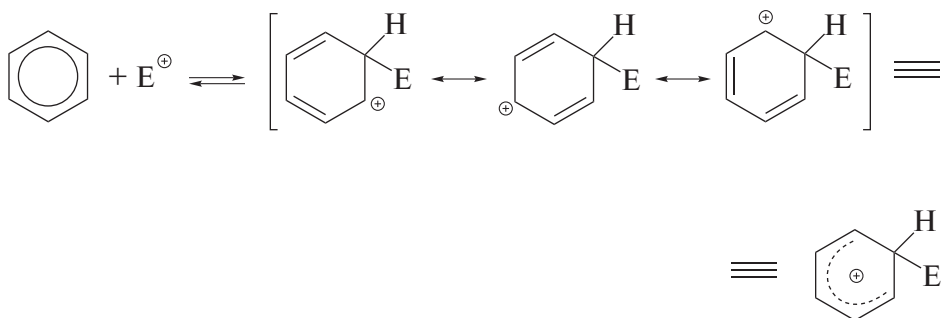
Стадия 1' — образование электрофильного агента.

Стадия 2' — образование σ -комплекса.

Стадия 3' — распад σ -комплекса с образованием продукта замещения.

В реакциях электрофильного замещения бензола σ -комплекс представляет собой **бензениевый ион**. В общем случае σ -комплексы в реакциях ароматических соединений с электрофилами, как уже было сказано, называют **арениевыми ионами**. Учитывая важность этих промежуточных соединений в реакциях электрофильного ароматического замещения, остановимся подробнее на их строении.

σ -Комплекс — это карбокатион, в котором между электрофилом и атомом углерода бензольного кольца имеется σ -связь. σ -Комплекс не обладает ароматичностью, однако его четыре π -электрона делокализованы в поле пяти sp^2 -гибридизованных атомов углерода. Шестой атом углерода, у которого замещается атом водорода, переходит в состояние sp^3 -гибридизации. Поэтому можно считать, что σ -комплекс резонансно-стабилизирован:



При отрыве протона от σ -комплекса восстанавливается ароматическая структура с образованием продукта реакции электрофильного ароматического замещения. Во многих реакциях отрыву протона на заключительной стадии способствует соответствующее основание. Например, в схеме механизма бромирования бензола, показанной выше, роль такого основания выполняет анион FeBr_4^- .

Как следует из представленной схемы, электрофильное ароматическое замещение $S_E\text{Ag}$ протекает по механизму *присоединения—отщепления*. За *присоединением* электрофильного агента к ароматическому субстрату с образованием σ -комплекса следует *отщепление* протона с образованием продукта реакции.

Реакции электрофильного ароматического замещения, как правило, описываются кинетическим уравнением второго порядка:

$$w = d[\text{ArE}]/d\tau = k_2[\text{E}^\oplus][\text{ArH}].$$

В соответствии с этим уравнением можно было бы ожидать, что скоростьюлимитирующей стадией большинства реакций электрофильного замещения является стадия образования σ -комплекса. Однако, поскольку стадия 4 — реароматизация — описывается тем же кинетическим уравнением, решение вопроса о скоростьюлимитирующей стадии требует дополнительных данных. Такие данные получают, в частности, при изучении кинетического изотопного эффекта реакции.

Кинетический изотопный эффект (КИЭ) измеряют как отношение константы скорости реакции обычного соединения к константе скорости реакции аналогичного соединения, но содержащего иной изотоп замещаемого атома, например: $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$; $k_{\text{H}}/k_{\text{T}}$; $k_{^{12}\text{C}}/k_{^{14}\text{C}}$.

Для веществ, меченных дейтерием или тритием, различие в скоростях реакций по сравнению с соединениями, содержащими протий, особенно велико вследствие большого различия в массах этих изотопов (1 : 2 или 1 : 3). В тех случаях, когда $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ или $k_{\text{H}}/k_{\text{T}}$ равно 10–20, говорят, что *кинетический изотопный эффект наблюдается*. Наличие КИЭ указывает на то, что стадия разрыва связи С–Н (стадия 4), по крайней мере частично, влияет на скорость всей реакции.

В тех случаях, когда $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ или $k_{\text{H}}/k_{\text{T}}$ равно 1, говорят, что *кинетический изотопный эффект отсутствует*. В этих реакциях стадия образования σ -комплекса является скоростьюлимитирующей. Многие реакции электрофильного замещения в ароматическом ряду не обнаруживают КИЭ.

9.2. НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ

Реакции электрофильного замещения в ароматических соединениях имеют огромное значение и в промышленности, и в лабораторной практике. Их изучение мы начинаем с рассмотрения наиболее важных реакций электрофильного ароматического замещения в бензоле.

9.2.1. Галогенирование бензола

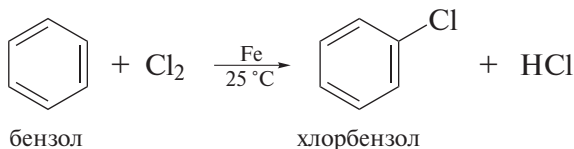
Замещение атома водорода в молекуле арена на галоген является одним из методов получения хлор- и бромзамещенных ароматических соединений.

Выше в качестве общей схемы механизма реакций электрофильного ароматического замещения мы уже рассмотрели механизм бромирования бензола в присутствии бромного железа в качестве катализатора. На практике

в качестве катализатора при галогенировании применяют, как правило, железные стружки. Катализатор в таком случае образуется непосредственно в реакционной массе при взаимодействии железных стружек с галогеном.

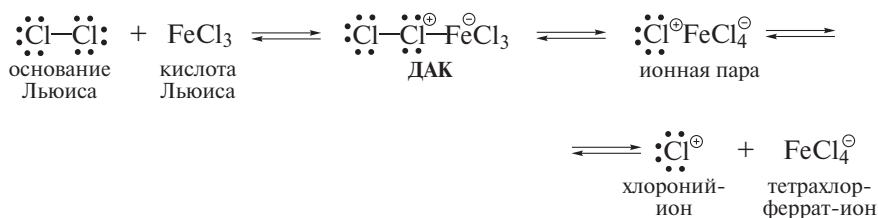
Бромбензол. Бром (60 г; 0,38 моль) медленно прибавляют к смеси бензола (33 г; 0,42 моль) и железных стружек (2 г; 0,036 моль). Смесь слегка нагревают до исчезновения окраски брома (~1 ч). Добавляют воду, органический слой отделяют, промывают и сушат. Продукт выделяют перегонкой, т. кип. 156 °С. Выход 48 г (85%).

Так же проводят и хлорирование бензола:

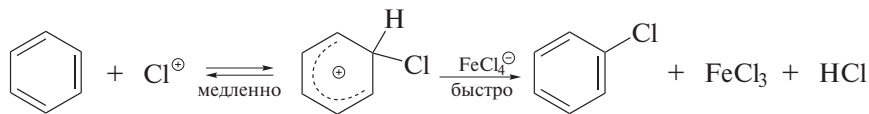


Механизм хлорирования бензола включает следующие стадии:

Стадия 1 — образование электрофильного агента. Комплексообразование с кислотой Льюиса ведет к появлению частичного или целого положительного заряда на одном из атомов в молекуле хлора.

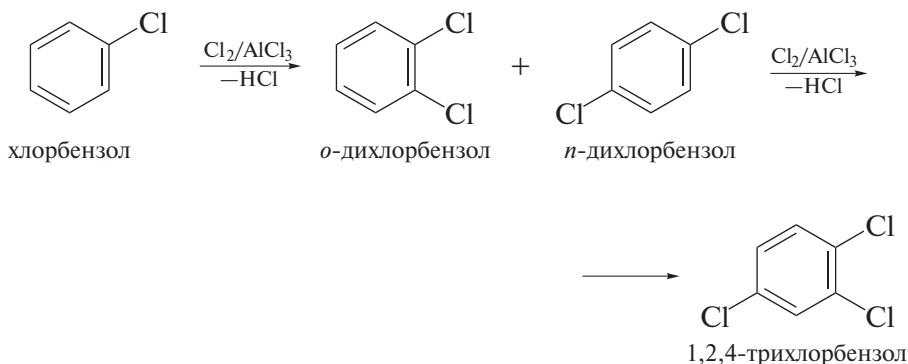


Стадия 2 — взаимодействие с молекулой бензола. И донорно-акцепторный комплекс, и ионная пара, и хлороний-ион могут выступать при этом в качестве электрофильного агента.

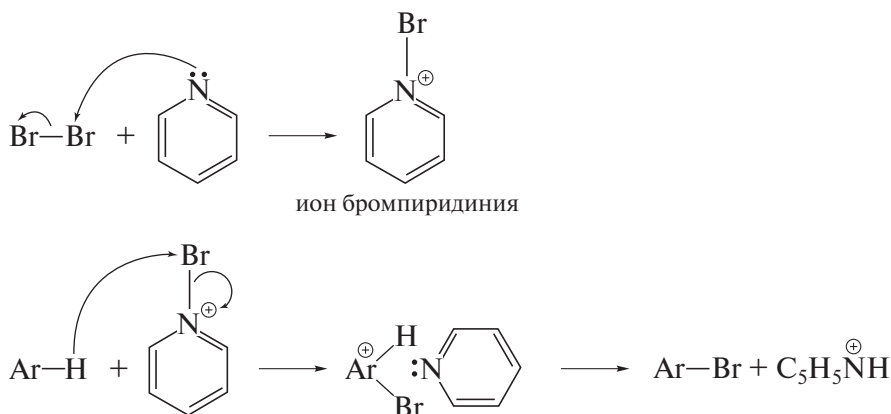


Галогенирование ароматических углеводородов в присутствии кислот Льюиса отличается тем, что вступающий атом галогена лишь незначительно дезактивирует ароматическое ядро для последующей электрофильной атаки. В частности, при хлорировании бензола в присутствии кислот Льюиса побочно получают *о*- и *п*-дихлорбензолы, а также 1,2,4-трихлорбензол.

Продукты полигалогенирования образуются в большей степени, если в качестве катализатора применяют галогениды алюминия.

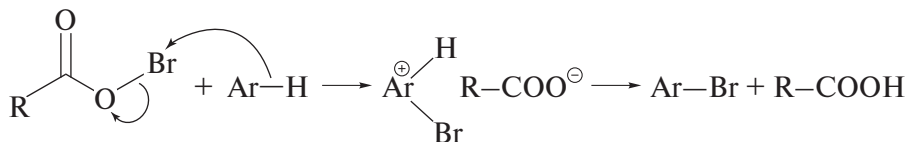


Интересно, что эффективный галогенирующий агент может образоваться при взаимодействии галогена не только с кислотой Льюиса, но и с основанием Льюиса. Таким агентом является, например, ион бромпиридиния.



Свойства пиридина как хорошей уходящей группы в значительной мере обеспечивают успех применения этого бромлирующего агента (подробнее о свойствах уходящих групп см. в разд. 13.4.1).

По-видимому, то же справедливо и для объяснения эффективности ацилгипогалогенидов в качестве агентов электрофильного галогенирования аренов.

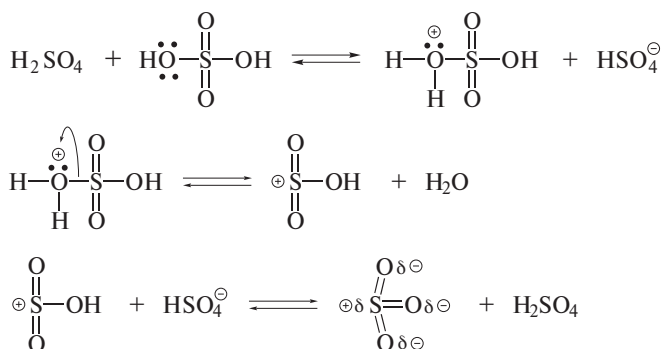


Ацилат-ионы также оказываются хорошими уходящими группами.

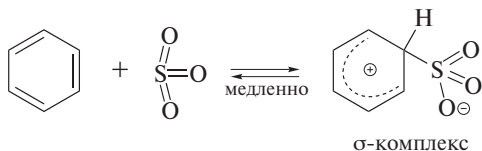
Существенным отличием реакции сульфирования от других реакций электрофильного замещения является ее обратимость; при этом скорость обратной реакции — десульфирования — возрастает по мере снижения концентрации сульфлирующего агента. В промышленности обратимость сульфирования устраняют непрерывной отгонкой образующейся воды из реакционной массы, добиваясь практически полного использования серной кислоты.

Электрофильным агентом в сульфировании концентрированной серной кислотой и моногидратом выступает нейтральная молекула серного ангидрида SO_3 . Полагают, что сульфирование идет по следующей схеме.

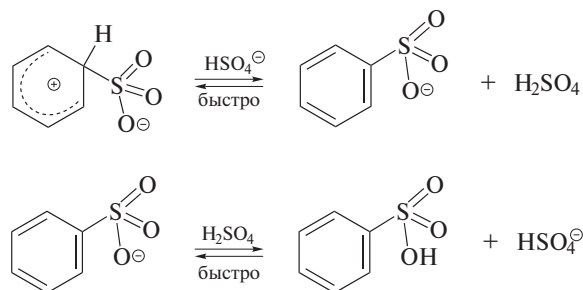
Стадия 1 — образование электрофильного реагента:



Стадия 2 — образование σ -комплекса:

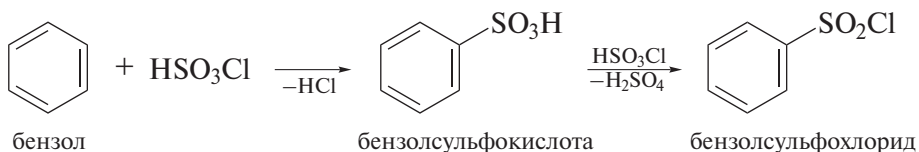
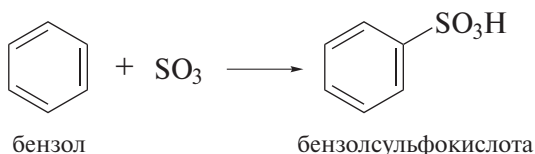


Стадия 3 — выброс протона с образованием продукта замещения идет с участием основания — гидросульфат-иона HSO_4^- :



Реакция сульфирования отличается небольшим кинетическим изотопным эффектом, $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} \approx 2$. Этот факт, по-видимому, объясняется большей стабильностью соответствующего промежуточного σ -комплекса. σ -Комплекс в этой реакции представляет собой биполярный ион, в котором скомпенсированы положительный и отрицательный заряды. Тем самым стадия отщепления протона от такого σ -комплекса (стадия 3) несколько замедляется.

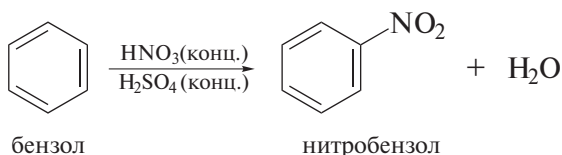
Кроме купоросного масла (94%-я серная кислота) и моногидрата (100%-я серная кислота) для сульфирования аренов применяют и другие сульфлирующие агенты: олеум — раствор SO_3 в H_2SO_4 , комплексы SO_3 —диоксан, SO_3 —пиридин, пары SO_3 с нейтральным газом (например, азотом), хлорсульфоновая кислота HSO_3Cl .



Преимуществом этих сульфлирующих агентов является исключение обратной реакции десульфирования.

9.2.3. Нитрование бензола

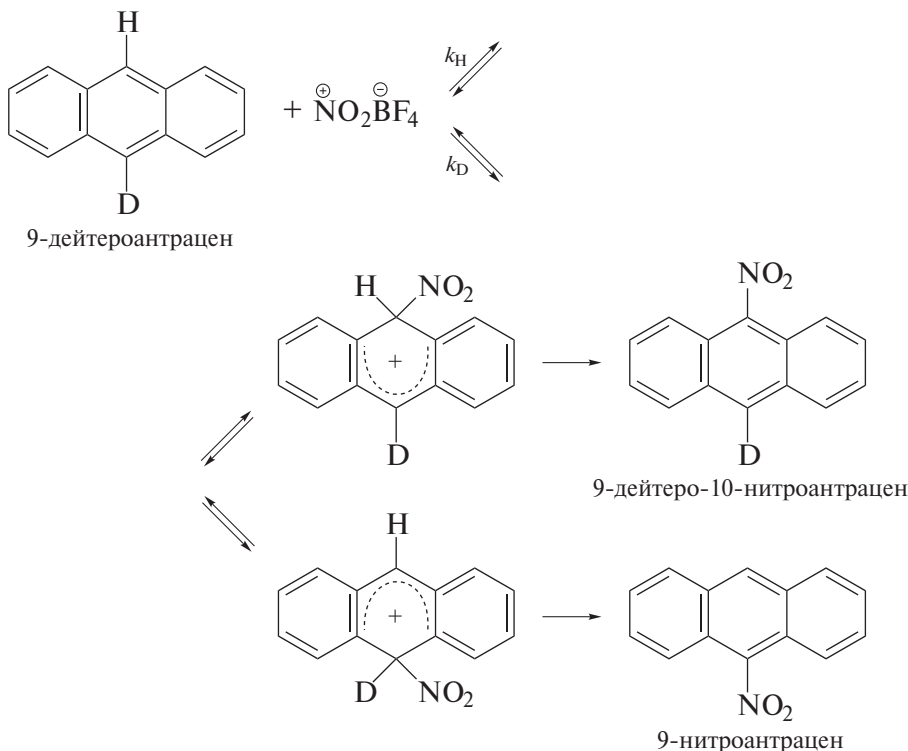
Нитрование заключается в замещении атома водорода бензольного кольца на нитрогруппу NO_2 . Бензол реагирует с концентрированной азотной кислотой медленно даже при нагревании. Поэтому нитрование чаще всего проводят действием более активного нитрующего агента — **нитрующей смеси** — смеси концентрированных азотной и серной кислот. Нитрование аренов нитрующей смесью является основным способом получения нитросоединений ароматического ряда.



! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Схемы механизмов органических реакций, которые приводятся в учебниках, не следует рассматривать как абсолютно доказанные и универсальные. Дело в том, что при обсуждении каждой конкретной схемы автор, ограниченный объемом учебника, вынужден ее формулировать таким образом, чтобы она объясняла возможно большее число известных к настоящему времени экспериментальных фактов. При этом за рамками учебника остается большое число фактов, которые во многих случаях способны углубить обсуждаемые схемы, а в ряде случаев и показать, что некоторые вопросы механизма остаются все еще неясными.

Вывод о том, что кинетический изотопный эффект в реакциях нитрования аренов обычно отсутствует, следует обсудить подробнее. Существуют примеры нитрования ароматических соединений, которые имеют значения КИЭ, заметно отличные от единицы. Например, нитрование антрацена комплексом $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$, которое также протекает по схеме электрофильного ароматического замещения, имеет заметный КИЭ, причем его величина зависит от растворителя. В диметилсульфоксиде отношение $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ найдено равным 2,6, а в ацетонитриле это отношение достигает величины 6,1.

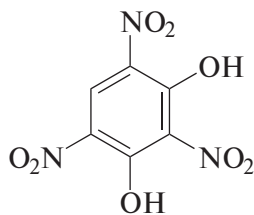


Диметилсульфоксид — более сильное основание, чем ацетонитрил. Он ускоряет стадию отрыва протона, снижает тем самым вклад этой стадии в определение скорости всего процесса, что и отражается в сравнительно невысокой величине КИЭ (2,6). Ацетонитрил, будучи слабым основанием, не способен ускорять стадию отрыва протона от σ -комплекса. Именно эта стадия в значительной мере начинает определять скорость всей реакции, чему и соответствует повышенное значение КИЭ (6,1).

При применении двукратного количества нитрующего агента и более жестких условий (повышенная температура, более концентрированная нитрующая смесь) получают *м*-динитробензол:



В этих условиях становятся заметными окислительные процессы. В частности, отмечено образование в качестве примеси 1,3-дигидрокси-2,4,6-тринитробензола (стифниновая кислота).



стифниновая кислота

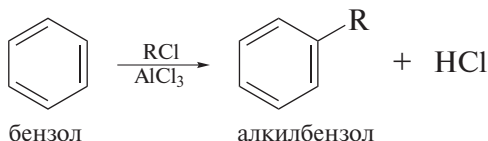
Применяют и другие нитрующие агенты: концентрированную азотную кислоту, соли нитрония ($\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$, $\text{NO}_2^+\text{SbF}_6^-$), ацетилнитрат $\text{CH}_3\text{COONO}_2$, представляющий собой смешанный ангидрид азотной и уксусной кислот.

Задача 9.1. Имея ввиду, что $\text{p}K_{\text{a}}$ серной кислоты равно $-5,0$, а $\text{p}K_{\text{a}}$ азотной кислоты равно $-1,4$, объясните, почему нитрование протекает более быстро в смеси концентрированных азотной и серной кислот, нежели, чем в концентрированной азотной кислоте.

9.2.4. Алкилирование по Фриделю–Крафтсу

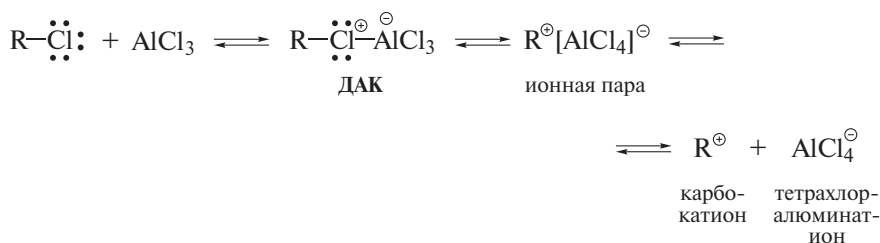
Замещение атома водорода на алкильную группу проводят, как правило, действием алкилирующего агента в присутствии кислот Льюиса. В качестве алкилирующего агента обычно применяют галогеналкан (хлор- или бромалкан), а в качестве катализатора — хлорид или бромид алюминия. Реакцию ведут, как правило, в избытке бензола.

Реакция алкилирования по Фриделю–Крафтсу является методом получения алкилбензолов — гомологов бензола.

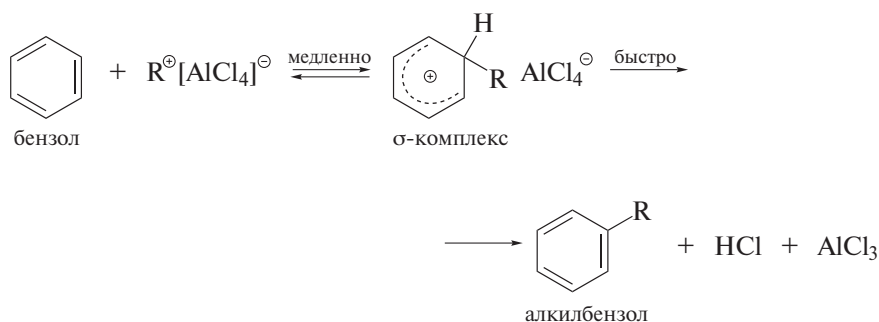


Алкилирование идет по следующей схеме:

Стадия 1 — образование электрофильного агента, например, при взаимодействии хлоралкана с AlCl_3 , протекает аналогично активированию молекулы хлора комплексобразованием с кислотой Льюиса:



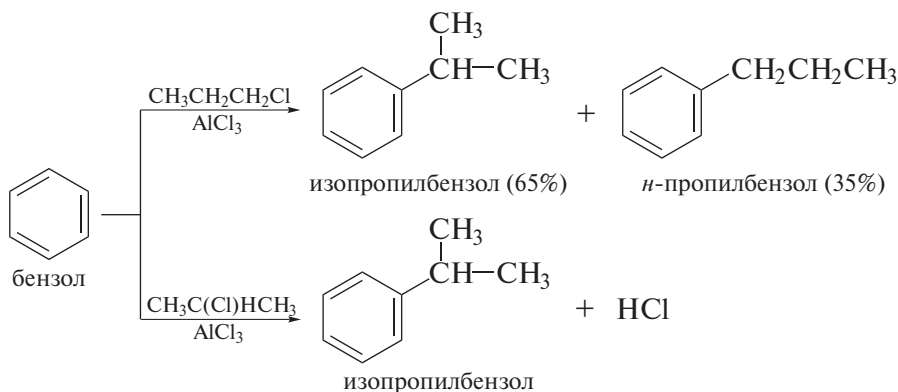
Стадия 2 — образовавшийся электрофил — ДАК, ионная пара или карбокатион — реагирует далее с ареном, давая промежуточный σ -комплекс:



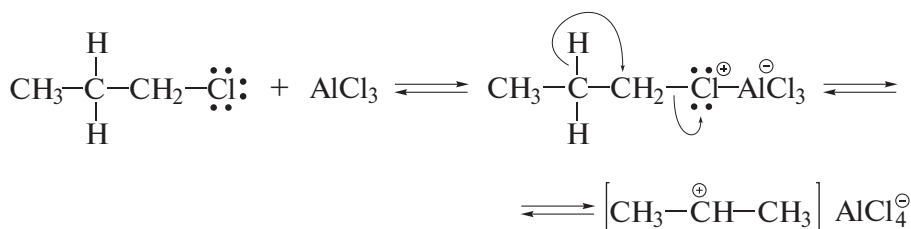
Отщепление протона из σ -комплекса ведет к образованию продукта замещения.

Факт образования карбокатионов в составе ионных пар или в свободном виде подтверждается тем, что реакции алкилирования сопровождаются перегруппировками электрофильного агента, в результате чего, например,

при алкилировании бензола *n*-пропилхлоридом преимущественно образуется кумол (изопропилбензол):

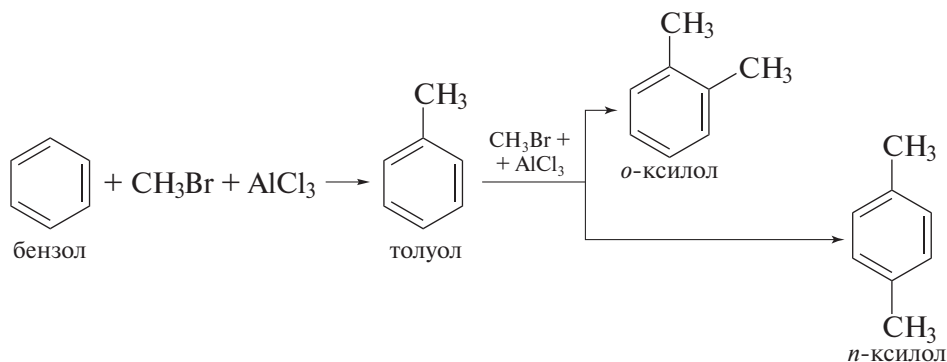


Образование изопропил-катиона из *n*-пропилхлорида происходит, по-видимому, на стадии ионизации ДАК:

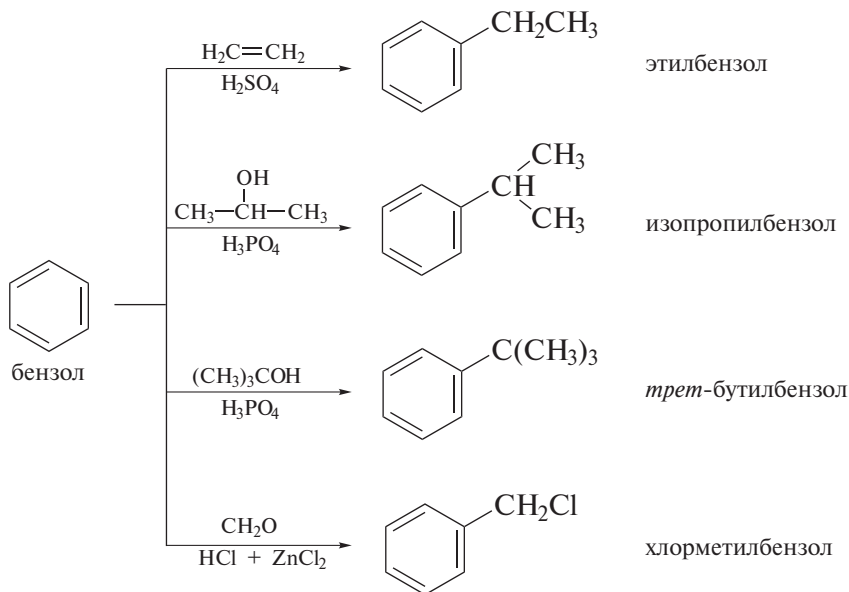


Галогениды, не способные ионизироваться до карбокатионов в указанных условиях, являются неактивными в реакциях Фриделя–Крафтса. Это относится, в частности, к винилхлориду, который не образует винил-катион $\text{CH}_2=\text{CH}^+$ при обработке хлоридом алюминия.

Кроме изомеризации алкилирующего агента, среди процессов, сопровождающих алкилирование бензола по Фриделю–Крафтсу, следует отметить полиалкилирование:

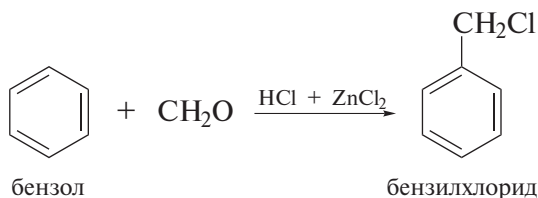


К числу реакций Фриделя–Крафтса относят и другие процессы алкилирования, в которых также могут образоваться карбокатионы, способные выступать электрофильными агентами.

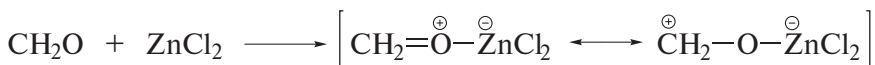


При применении алкенов как алкилирующих агентов в качестве катализатора применяют смеси $\text{HCl} + \text{AlCl}_3$ и $\text{HF} + \text{BF}_3$, а также фосфорную кислоту. Алкилирование спиртами проводят в присутствии BF_3 или сильных минеральных кислот (H_3PO_4 , H_2SO_4 , полифосфорная кислота).

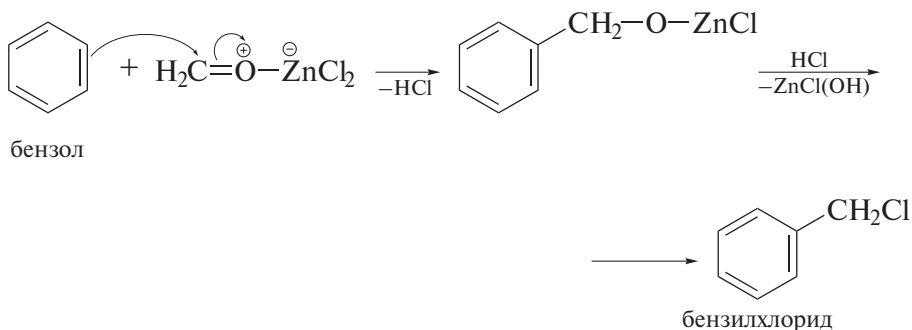
Частным случаем алкилирования считают реакцию хлорметилирования. В ходе этой реакции нагреванием бензола с формальдегидом и HCl в присутствии хлорида цинка с хорошим выходом получают бензилхлорид. Такая модификация реакции алкилирования аренов носит название «**хлорметилирование по Блану**» (1923 г.):



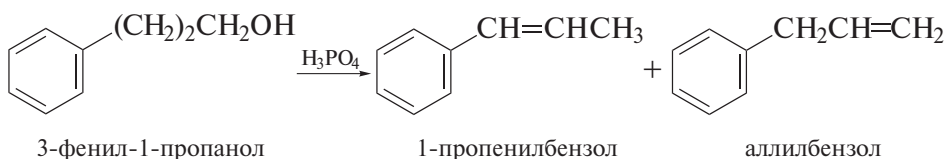
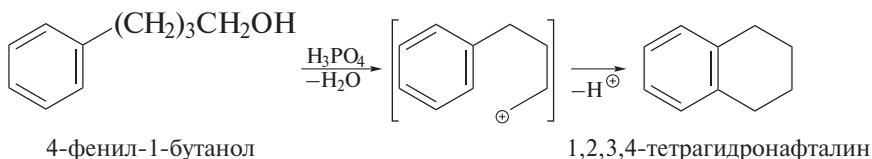
Электрофильный агент при этом образуется за счет комплексообразования формальдегида с ZnCl_2 :



Последующая атака арена дает сначала σ -комплекс, который затем превращается в Zn-соль бензильного спирта и далее — в хлорметильное производное:



Алкилирование по Фриделю—Крафтсу может проходить и внутримолекулярно. В таких реакциях шестичленное кольцо образуется легче, чем пятичленное. Так, 4-фенил-1-бутанол в фосфорной кислоте дает продукт циклизации с выходом 50 %, а 3-фенил-1-пропанол преимущественно дегидрируется в алкенилбензол:



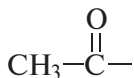
Получение 1,2,3,4-тетрагидронафталина (тетралин) с применением реакций Фриделя—Крафтса представляет собой один из способов **аннелирования*** в синтезе конденсированных бензоидных углеводородов (подробнее см. в разд. 11.2.1).

Задача 9.2. Когда бензол реагирует с неопентилхлоридом $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{Cl}$ в присутствии хлористого алюминия, преобладающим продуктом оказывается 2-метил-2-фенилбутан. Объясните этот факт написанием механизма реакции.

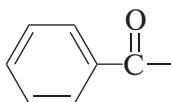
* Аннелированием называют образование в молекуле конденсированного цикла (обычно пяти- или шестичленного), например, по приведенной выше схеме.

9.2.5. Ацилирование по Фриделю–Крафтсу

Фрагмент карбоновой кислоты $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ называют **ацилом**, или **ацильной группой**. В качестве примера ацилов можно назвать ацетильную и бензоильную группы — фрагменты уксусной и бензойной кислот соответственно.

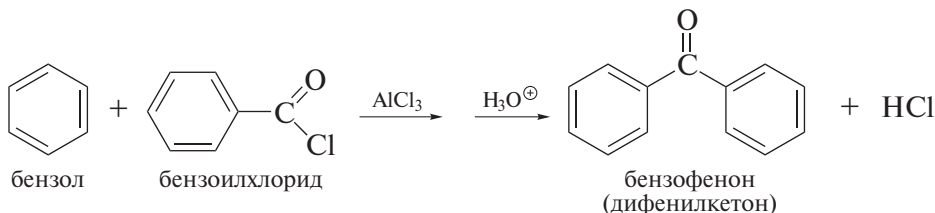
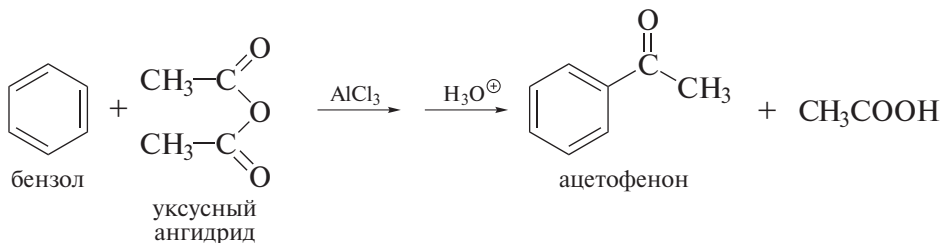
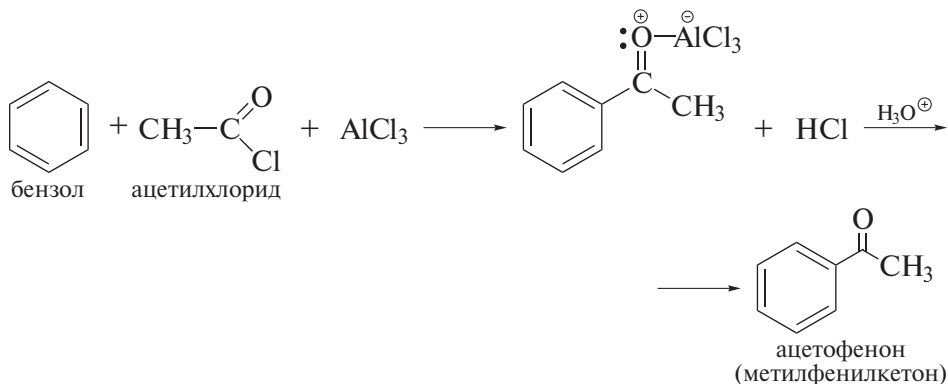


ацетильная группа



бензоильная группа

Замещение атома водорода в аренах на ацильную группу при взаимодействии арена с галогенангидридом или ангидридом в присутствии кислоты Льюиса называют ацилированием по Фриделю–Крафтсу. Продукт выделяют, разлагая реакционный комплекс разбавленной HCl при охлаждении.



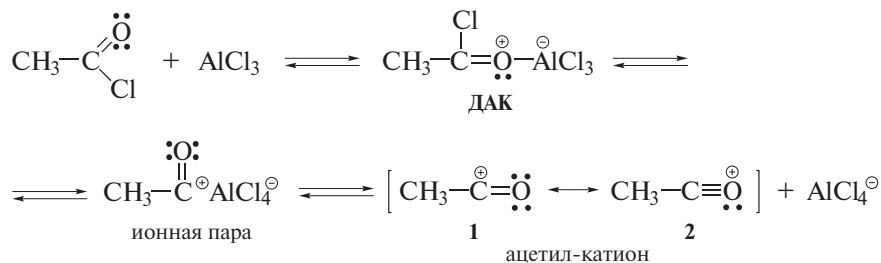
В качестве кислоты Льюиса применяют галогениды алюминия, трифторид бора, пентафторид сурьмы. Чаще всего, однако, ацилирование проводят в присутствии AlCl_3 , используя нитробензол, сероуглерод, тетрахлорэтан, 1,2-дихлорэтан или хлористый метилен как растворитель.

В реакциях с активными аренами в качестве растворителя также можно применять бензол.

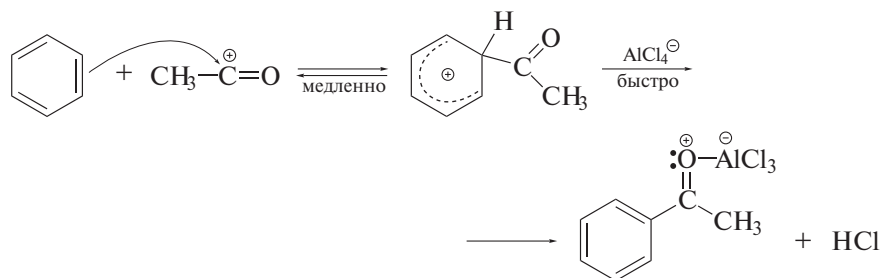
Ацетофенон. К охлаждаемой смеси безводного хлорида алюминия (53 г; 0,4 моль) в сухом бензоле (88 г; 1,13 моль) медленно при хорошем размешивании прибавляют ацетилхлорид (29 г; 0,37 моль). По окончании смешения реакционную массу нагревают 1 ч при 50 °С и охлаждают. Реакционный комплекс разрушают водой со льдом. Органический слой отделяют, промывают водой и сушат. Продукт выделяют перегонкой, т. кип. 201 °С. Выход 27 г (61%).

Поскольку продукт реакции — жирно-ароматический или ароматический кетон — находится в конечной реакционной смеси в виде комплекса с AlCl_3 , в ацилировании по Фриделю—Крафтсу применяют более, чем эквивалентное количество катализатора (обычно 1,1 моль катализатора на 1 моль галоген-ангидрида или 2,1 моль катализатора на 1 моль ангидрида).

Стадия 1 — образование электрофильного агента:



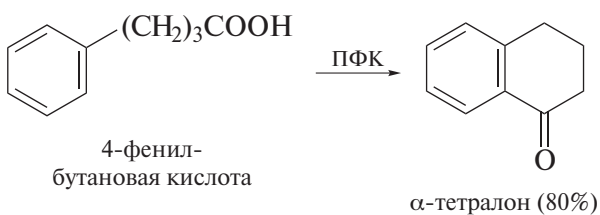
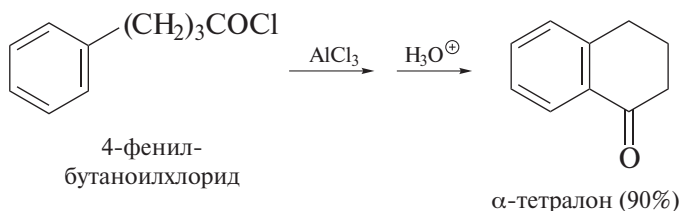
Стадия 2 — каждая из образующихся при этом электрофильных частиц (ДАК, ионная пара, ацетил-катион) может реализовать последующую атаку арена. Такая атака протекает по стандартной схеме реакций электрофильного ароматического замещения:



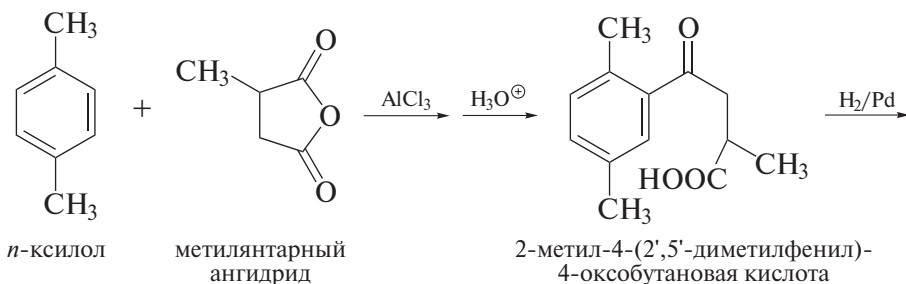
Вероятность образования свободного ацилий-катиона как электрофильного агента в реакциях ацилирования по Фриделю—Крафтсу достаточно высока, поскольку такой ион является сравнительно устойчивым резонансно-стабилизированным катионом.

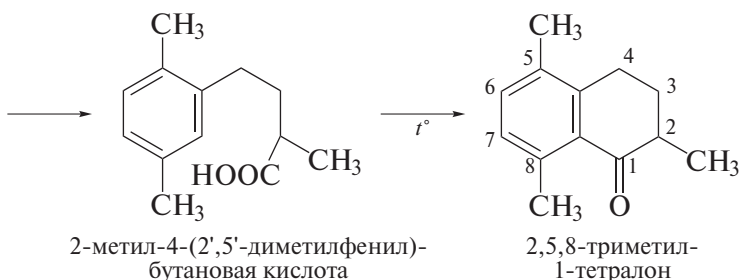
Резонансная структура **2** ацетил-катиона вносит, по-видимому, значительный вклад в его стабилизацию. Однако (и это уже отмечалось в т. I, разд. 1.12.3) представлять ацетилирующий агент такой структурой вряд ли обоснованно. В структуре **2** и атом углерода, и атом кислорода карбонильной группы имеют по октету электронов, но не имеют вакантных орбиталей. Вследствие этого структура **2**, в целом, не может выполнять функции электрофильного агента.

Внутримолекулярное ацилирование по Фриделю—Крафтсу также имеет препаративное значение. Для этой цели применяют или стандартную методику ацилирования с участием ацилгалогенида и кислоты Льюиса, или нагревание соответствующей карбоновой кислоты в полифосфорной кислоте (ПФК):



Для построения нового шестичленного цикла, сконденсированного с бензольным циклом (*аннелирование*), используют ангидрид янтарной кислоты и его производные.



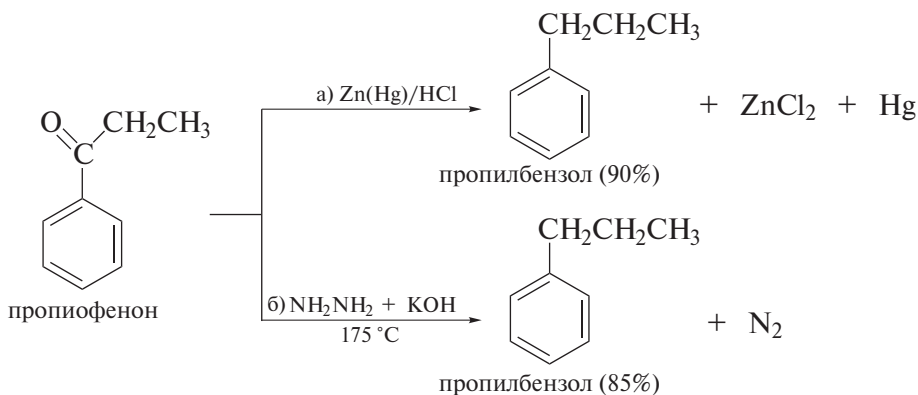


В отличие от алкилирования ацилирование по Фриделю—Крафтсу не сопровождается побочными процессами (изомеризация, полизамещение).

Причиной отсутствия изомеризации ацилирующего агента является высокая резонансная стабилизация ацилий-иона по сравнению с любым другим ионом, который мог бы образоваться за счет 1,2-сдвига гидрид-иона или алкильной группы. Благодаря отсутствию процессов изомеризации при ацилировании легко могут быть получены алкилбензолы, труднодоступные прямым алкилированием. С этой целью жирно-ароматические кетоны, полученные в реакции ацилирования, подвергают затем восстановлению по одной из следующих реакций:

а) действием амальгамированного цинка в концентрированной HCl (*реакция Клемменсена*, 1913 г.);

б) действием гидразина в присутствии гидроксида калия (*реакция Кижнера—Вольфа*, 1911 г.) при нагревании в высококипящем спирте (диэтиленгликоль или триэтиленгликоль):



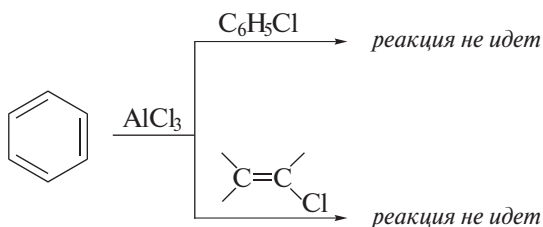
н-Пропилбензол. Пропиофенон (25 г; 0,19 моль) и амальгамированный цинк (100 г; 1,53 моль) нагревают в течение 4 ч в смеси равных частей технической соляной кислоты и воды. Через 5 мин после смешения реагентов начинается бурная реакция. В ходе нагревания время от времени к реакционной смеси добавляют конц. HCl. Продукт экстрагируют хлороформом и выделяют перегонкой, т. кип. 155–160 °С. Выход 20,5 г (90%).

Оценивая синтетические возможности реакций алкилирования и ацилирования, следует иметь в виду следующие **ограничения**:

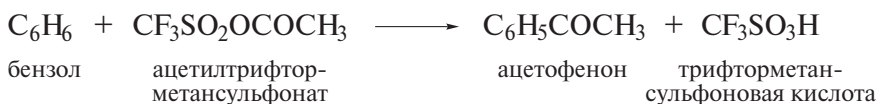
1. Алкилирование ароматических углеводородов по Фриделю—Крафтсу сопровождается процессами изомеризации электрофильного агента, а также побочными процессами полиалкилирования.

2. И в реакцию алкилирования, и в реакцию ацилирования по Фриделю—Крафтсу не вступают соединения, имеющие в кольце сильные электроноакцепторные заместители. Помимо дезактивирования бензольного кольца к электрофильной атаке эти заместители способны к комплексообразованию с AlCl_3 . По той же причине реакцию Фриделя—Крафтса не применяют также для анилина, фенола и подобных им соединений (основания Льюиса). Наличие НЭП на гетероатомах в этих соединениях ведет к связыванию катализатора — молекулы хлорида алюминия — и тем самым к его дезактивированию.

3. И арил-, и винилгалогениды не применяют в реакциях Фриделя—Крафтса, поскольку они в этих условиях не способны к образованию карбокатионов:



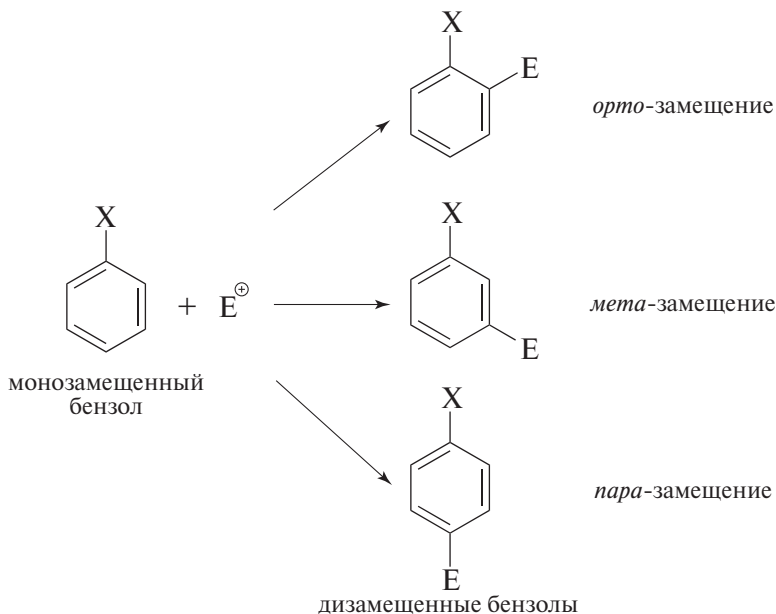
В связи с указанными ограничениями следует обратить внимание на новые ацилирующие агенты — ацилпроизводные трифторметансульфоновой кислоты (*ацилтрифлаты*). Эти соединения представляют собой смешанные ангидриды карбоновых кислот и трифторметансульфоновой кислоты и обладают высокой активностью. Они способны, например, ацилировать бензол в отсутствие какого-либо катализатора:



9.3. ПРАВИЛА ОРИЕНТАЦИИ

В молекуле бензола все шесть атомов углерода равноценны. Вследствие этого не имеет значения, какой атом водорода подвергается замещению. Если бензольное кольцо содержит заместитель X, то положения, остающиеся свободными, неравноценны, в том числе по отношению к реакциям

S_EAg . В общем случае электрофильное замещение в монозамещенном бензоле может протекать в трех направлениях:



При рассмотрении этих реакций следует обсудить два важных вопроса:

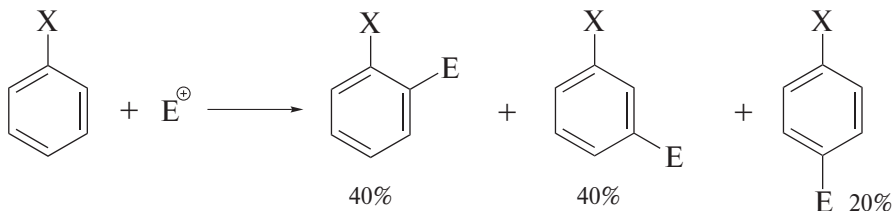
1) какие изомеры преимущественно образуются в результате замещения, т. е. каково ориентирующее влияние заместителя X?

2) в каком случае скорость реакции выше: когда реагентом является бензол или замещенный бензол C_6H_5X , т. е. какова относительная реакционная способность (относительная скорость реакции)

$$k_{отн} = k_{C_6H_5X} / k_{C_6H_6}$$

соединения C_6H_5X ?

Если бы заместитель X не изменял реакционную способность свободных положений в C_6H_5X , результаты электрофильного замещения в C_6H_5X определялись бы статистическим фактором, согласно которому молекула бензола имеет шесть положений для атаки электрофила E^+ , а молекула C_6H_5X — только пять. При этом $k_{отн}$ равнялась бы 5/6. Соотношение *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеров в этом случае составило бы 2 : 2 : 1:



Ниже приведены экспериментальные результаты нитрования толуола, хлорбензола и нитробензола нитрующей смесью в стандартных условиях (табл. 9.1). Как видно из данных этой таблицы, учет только статистического фактора недостаточен для объяснения экспериментальных результатов нитрования.

Если в качестве заместителей выступают метильная группа и атом хлора, при нитровании образуются в основном *орто*- и *пара*-изомеры. Поэтому метильную группу и атом хлора следует рассматривать как *орто,пара*-ориентанты. Если же в исходном соединении имеется группа NO_2 , то новая нитрогруппа вступает преимущественно в *мета*-положение. Нитрогруппа является *мета*-ориентантом.

Кроме того, скорость нитрования толуола, например, в 24 раза выше скорости нитрования бензола ($k_{\text{отн}}$). Напротив, при наличии хлора в бензольном кольце реакционная способность соединения в нитровании ниже ($k_{\text{отн}} = 0,033$), чем реакционная способность бензола. Нитробензол нитруется значительно труднее, чем бензол и хлорбензол.

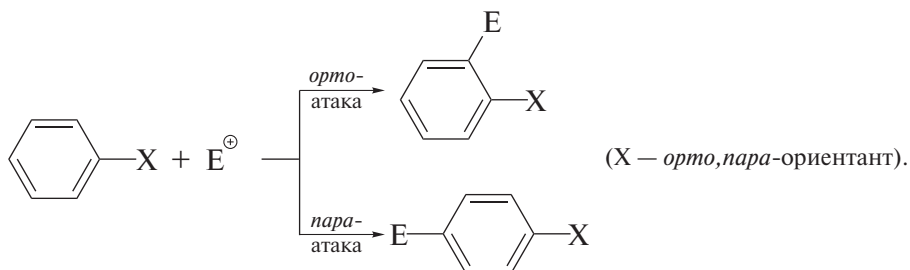
Определяющее влияние заместителя на результаты реакции $S_E\text{Ar}$ характерно практически для всех реакций электрофильного ароматического замещения. По своему влиянию на ориентацию в этих реакциях все заместители делятся, таким образом, на *орто,пара*- и *мета*-ориентанты. При этом заместители в бензольном кольце по отношению к реакциям электрофильного ароматического замещения могут выступать или как *активирующие*, или как *дезактивирующие*. (В разд. 9.5 можно познакомиться с количественной оценкой такого влияния.)

Таблица 9.1. Результаты нитрования ряда замещенных бензолов $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}$ нитрующей смесью

| X | Выход изомерных нитросоединений, % | | | $k_{\text{отн}}$ |
|---------------|------------------------------------|---------------|---------------|------------------|
| | <i>орто</i> - | <i>мета</i> - | <i>пара</i> - | |
| CH_3 | 58 | 4 | 38 | 24 |
| Cl | 30 | следы | ~70 | 0,033 |
| NO_2 | 1 | 98 | 1 | $\sim 10^{-7}$ |

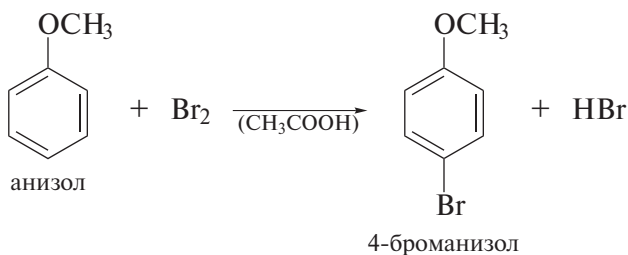
9.3.1. *орто,пара*-Ориентанты (заместители первого рода)

орто,пара-Ориентантами, или заместителями первого рода, называют заместители, направляющие атаку электрофила в реакциях S_EAg в *орто*- и *пара*-положения субстрата — производного бензола:

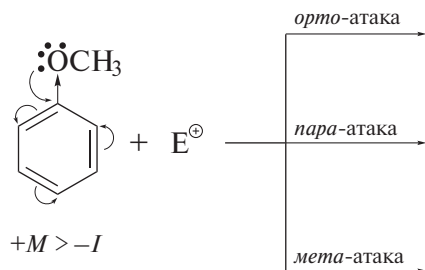


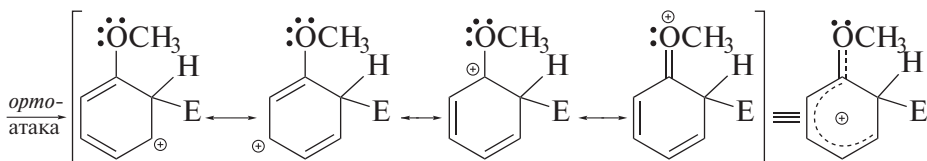
К *орто,пара*-ориентантам относят все электронодонорные заместители и галогены: OH, O[⊖], OR, OC₆H₅, NH₂, NHR, NR₂, NHCOCH₃, NHCOR, CH₃ и другие алкилы, C₆H₅, F, Cl, Br, I, CH₂Cl.

Например, при бромировании анизол в уксусной кислоте получают ~90% *n*-броманизол.

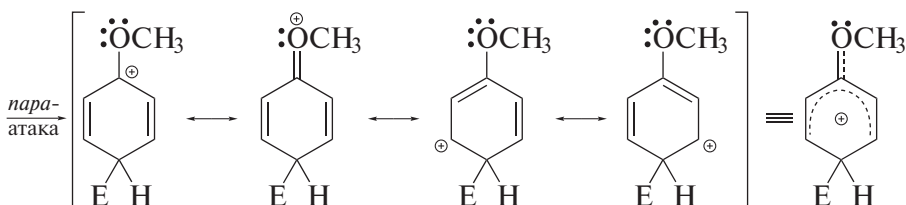


Причина *орто,пара*-ориентирующего влияния перечисленных заместителей заключается в том, что за счет положительного эффекта сопряжения они в большей степени стабилизируют σ -комплексы, образующиеся при вступлении электрофильного агента в *орто*- и *пара*-положения.

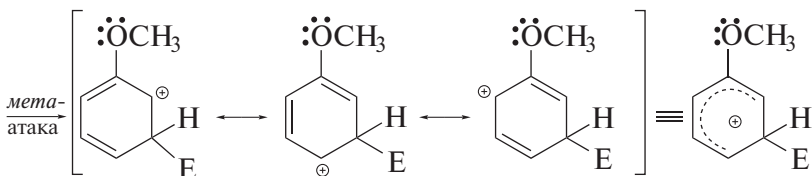




этот σ -комплекс устойчив, поскольку стабилизирован за счет электронодонорного эффекта сопряжения метоксигруппы

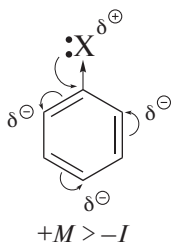


этот σ -комплекс устойчив, поскольку стабилизирован за счет электронодонорного эффекта сопряжения метоксигруппы



этот σ -комплекс менее устойчив, так как электронодонорный эффект метоксигруппы не участвует в стабилизации σ -комплекса

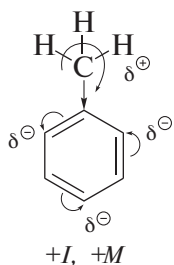
Заместители OH , OR , OC_6H_5 , NH_2 , NR_2 , NHCOCH_3 характеризуются большим положительным эффектом сопряжения нежели отрицательным индуктивным эффектом, т. е. являются **активирующими заместителями**:



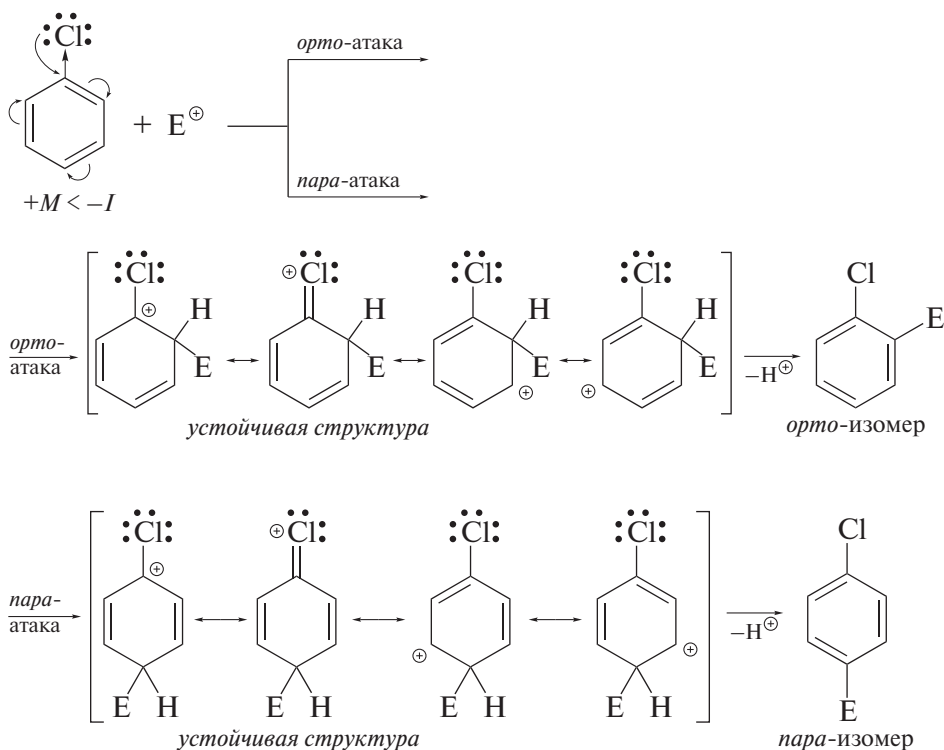
Электрофильное замещение в соответствующих монозамещенных бензолах протекает быстрее, чем в бензоле:

$$k_{\text{отн}} = k_{\text{C}_6\text{H}_5\text{X}}/k_{\text{C}_6\text{H}_6} > 5/6.$$

К активирующим заместителям относят также метильную и другие алкильные группы, для которых характерны электронодонорные эффекты: сверхсопряжение и индуктивный эффект.

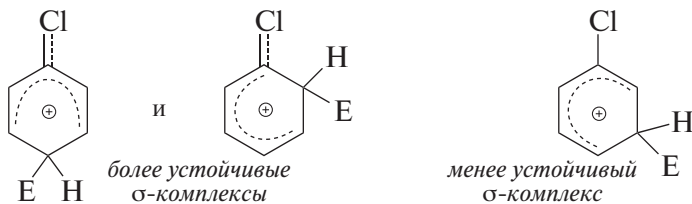


Галогены также являются *орто,пара*-ориентантами, но при этом дезактивируют электрофильное замещение (см. табл. 9.1), поскольку для них характерно иное соотношение отрицательного индуктивного эффекта и положительного эффекта сопряжения: $-I > +M$ и $k_{\text{орт}} = k_{\text{C}_6\text{H}_5\text{X}}/k_{\text{C}_6\text{H}_6} < 5/6$.



Являясь слабыми **дезактивирующими заместителями**, галогены по $-I$ -эффекту несколько дестабилизируют σ -комплекс по сравнению с незамещенным бензолом, но эта дестабилизация менее выражена при атаке

электрофилом *орто*- и *пара*-положений вследствие положительного эффекта сопряжения галогена.



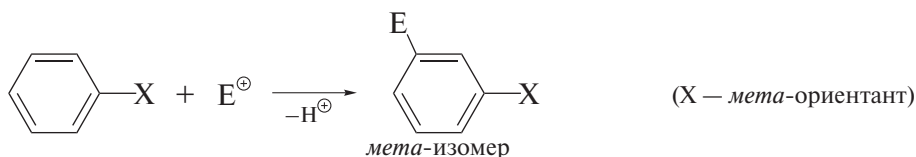
Как видно из данных табл. 9.1, *орто*,*пара*-ориентанты неодинаковы по своему ориентирующему эффекту. Например, у атома хлора по сравнению с группой CH_3 преимущественная ориентация электрофильной атаки в *пара*-положение выражена более отчетливо. Метильная группа также предпочтительно ориентирует в *пара*-положение, но этот эффект выражен значительно слабее, чем у атома хлора.

Задача 9.3. Сравните реакционную способность ароматических субстратов в следующих реакциях:

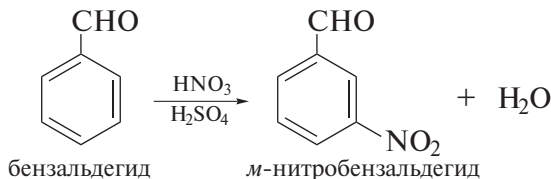
- фторбензола и трифторметилбензола в реакции с бензилхлоридом в присутствии хлористого алюминия;
- метилбензоата $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$ и фенилацетата $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCOCH}_3$ в реакции с бромом в уксусной кислоте.

9.3.2. *мета*-Ориентанты (заместители второго рода)

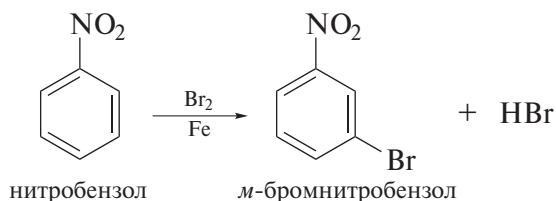
***мета*-Ориентантами**, или заместителями второго рода, называют заместители, направляющие атаку электрофила в реакциях $S_E\text{Ar}$ в *мета*-положение субстрата:



К *мета*-ориентантам относят электроноакцепторные заместители: NO_2 , COOH , COOR , SO_3H , $\text{C}\equiv\text{N}$, NR_3^+ , NH_3^+ , CCl_3 , CF_3 , CHO , COR и т. п. Все эти заместители являются *дезактивирующими*. Например, нитрование бензальдегида протекает в тысячи раз медленнее, чем нитрование бензола. Преобладающим продуктом нитрования при этом является *м*-нитробензальдегид:



Бромирование нитробензола идет лишь в *мета*-положение.



Объяснение *мета*-ориентации заключается в том, что при атаке электрофила в *мета*-положение электроноакцепторные заместители в меньшей степени дестабилизируют промежуточно образующийся σ -комплекс.

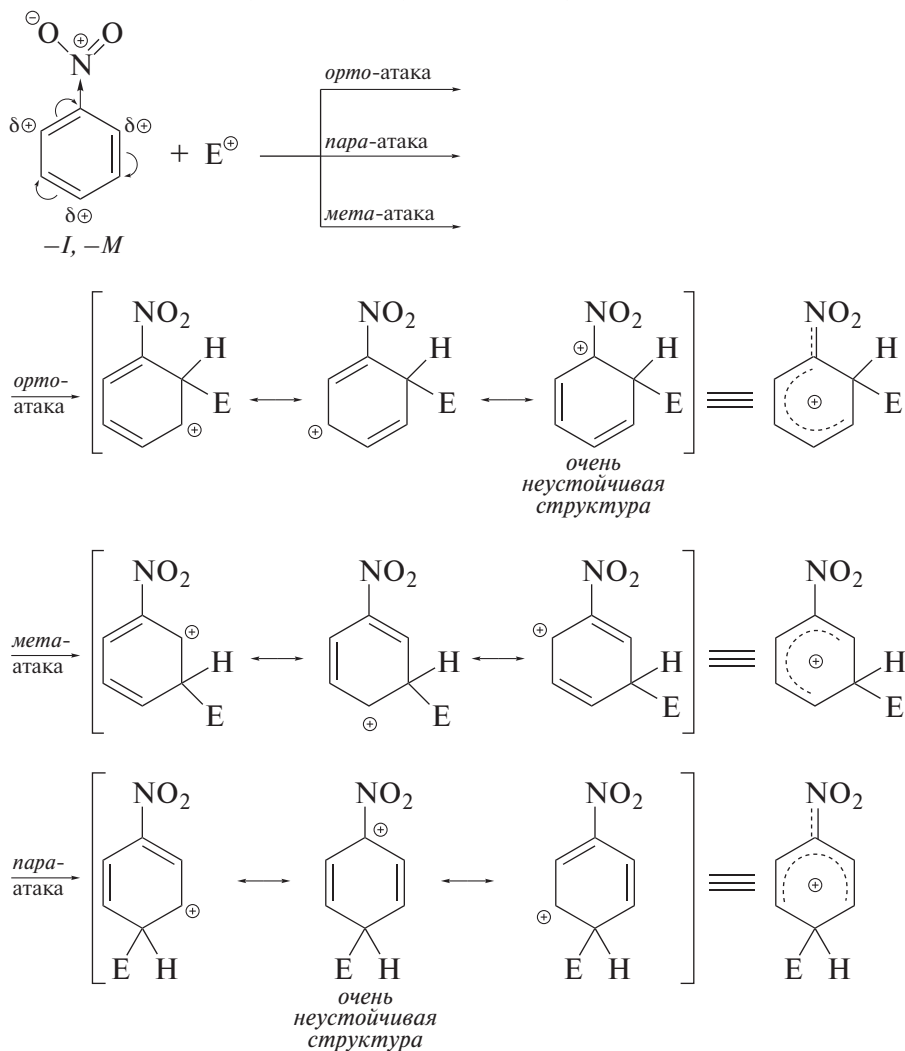


Таблица 9.2. Влияние заместителей на реакции S_EAr

| <i>орто, пара</i> -Ориентанты | <i>мета</i> -Ориентанты |
|---|---|
| Сильно активирующие O^{\ominus} , NH_2 , NHR , NR_2 , OH | Сильно дезактивирующие NO_2 , $\overset{\oplus}{N}R_3$, CF_3 , CCl_3 |
| Умеренно активирующие $NHCOCH_3$, $NHCOR$, OCH_3 , OR | Умеренно дезактивирующие $C\equiv N$, SO_3H , $COOH$, $COOR$, CHO , COR |
| Слабо активирующие $-CH_3$ и другие алкилы, C_6H_5 | |
| Слабо дезактивирующие F , Cl , Br , I | |

Именно вследствие этого σ -комплексы, образующиеся при замещении в *орто*- и *пара*-положения, значительно менее устойчивы, чем σ -комплекс *мета*-замещения.

Как видно из резонансных структур, вследствие отрицательного эффекта сопряжения нитрогруппы положительный заряд в *орто*- и *пара*- σ -комплексах оказывается на атомах углерода, связанных с нитрогруппой, которая обладает сильными $-I$ и $-M$ -эффектами.

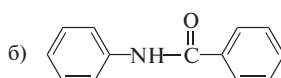
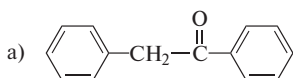
Влияние заместителей на реакции S_EAr обобщено в табл. 9.2.

Следует иметь в виду качественный характер показанной в табл. 9.2 классификации заместителей. В зависимости от конкретной реакции электрофильного ароматического замещения отнесение заместителя к той или иной группе активирующего (деактивирующего) влияния может меняться. На количественном уровне эффекты заместителей оцениваются в рамках *корреляционного ор-анализа* (основные положения этого анализа даны в т. I, разд. 1.15).

❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Активирующей группой называют заместитель, который делает бензольное кольцо (или другой арен) более реакционноспособным по отношению к электрофильному замещению, чем незамещенный бензол (арен). **Дезактивирующей группой** называют заместитель, который делает кольцо бензола (или другого арена) менее реакционноспособным по отношению к электрофильному замещению, чем незамещенный бензол (арен).

Задача 9.4. Какой продукт (или продукты) преимущественно образуются при электрофильном нитровании следующих соединений?



9.4. ПРАВИЛА ОРИЕНТАЦИИ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОЛОВ С ПОЗИЦИИ ТЕОРИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОРБИТАЛЕЙ

Корреляционная диаграмма формирования молекулярных орбиталей (МО) монозамещенных бензолов C_6H_5X показана на рис. 9.2.

При введении заместителя в бензольное кольцо вырождение МО φ_2 и φ_3 , φ_4 и φ_5 снимается. При этом энергии орбиталей φ_3 и φ_4 остаются без изменения, так как собственные коэффициенты этих орбиталей в месте присоединения заместителя равны 0. Напротив, энергии МО φ_2 и φ_5 при введении заместителя изменяются, так как их собственные коэффициенты в месте замещения не равны 0.

Если с кольцом связан электронодонорный заместитель, энергии молекулярных орбиталей φ_2 и φ_5 увеличиваются. Соответственно этому увели-

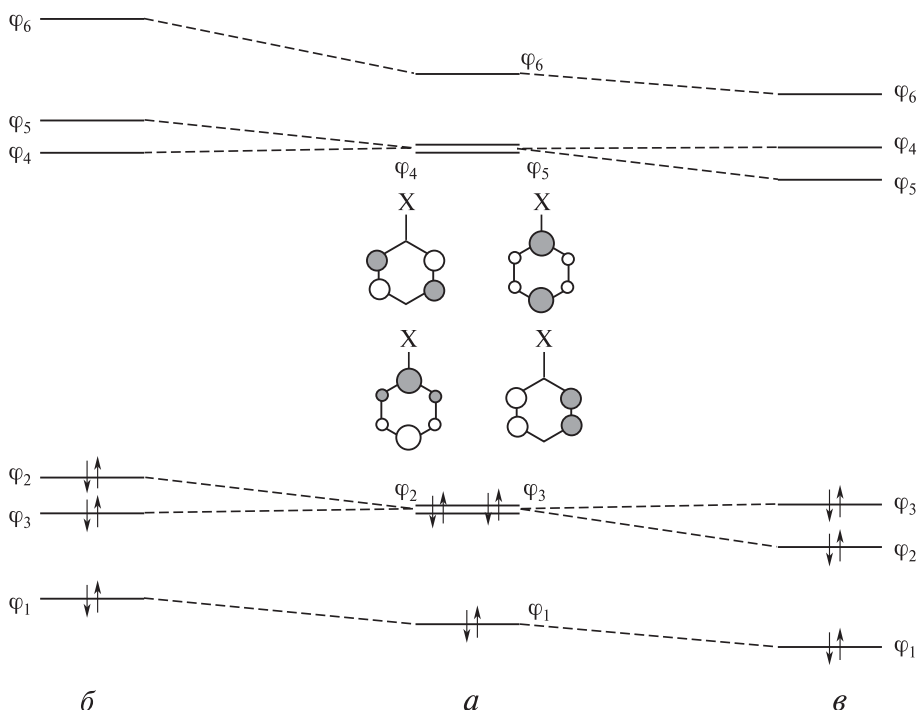
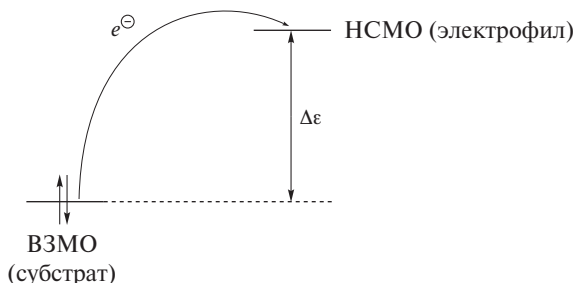


Рис. 9.2. Корреляционная диаграмма молекулярных π -орбиталей монозамещенных бензолов C_6H_5X , где $X = H$ (a), X — донор электронов (б), X — акцептор электронов (в)

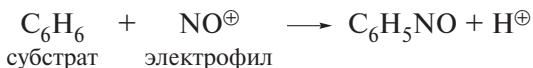
чиваются электронодонорные (основные) свойства бензольного кольца и его способность вступать в реакции электрофильного замещения.

При введении электроноакцепторного заместителя энергии молекулярных орбиталей φ_2 и φ_5 снижаются. Снижается и способность соединения вступать в реакции с электрофилами, так как ослабляются электронодонорные свойства бензольного кольца.

Корреляционная диаграмма, показанная на рис. 9.2, позволяет оценить симметрию ВЗМО ароматического субстрата, вступающего в реакцию S_EAr . Знание симметрии ВЗМО субстрата, в свою очередь, имеет определяющее значение, поскольку в терминах теории МО реакции электрофильного замещения в ароматических системах сопровождаются переносом электронной плотности с ВЗМО субстрата (ароматическое соединение) на НСМО реагента (электрофил). Как было показано в т. I, разд. 1.14.3, чем меньше энергетическая щель ($\Delta\epsilon$) между граничными орбиталями реагентов, тем больше вероятность орбитального контроля соответствующей реакции.



Экспериментальные оценки энергий граничных орбиталей реагентов, а следовательно, и параметры энергетической щели $\Delta\epsilon$ доступны в настоящее время не для каждой реакционной системы AgH —электрофил. В качестве примера можно рассмотреть реакцию нитрозирования бензола:

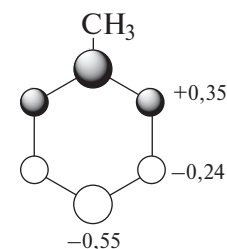


Первый потенциал ионизации бензола, равный 9,24 эВ, оценивает энергию ВЗМО субстрата как $-9,24$ эВ. Первое значение электронного сродства нитрозоний-иона, равное 9,27 эВ, оценивает энергию НСМО электрофила как $-9,27$ эВ. Энергетическая щель между граничными орбиталями реагентов в этой системе оказывается, таким образом, весьма малой и равной 0,03 эВ. Этот факт позволяет отнести данную реакционную систему к числу «мягких» и подчиняющихся орбитальному контролю. Так же близки энергии граничных орбиталей реагентов и в других реакциях электрофильного замещения с участием производных бензола, конденсированных аренов и гетероаренов.

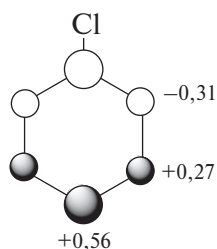
В таком случае, согласно концепции граничных орбиталей Фукуи, электрофильный реагент атакует то положение субстрата, которое имеет более

высокую электронную плотность (т. е. большее значение собственного коэффициента) на ВЗМО.

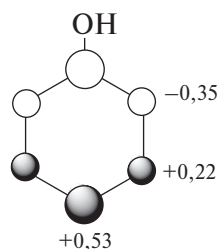
Ниже показаны значения коэффициентов ВЗМО в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях ряда монозамещенных бензолов C_6H_5-X .



ВЗМО толуола



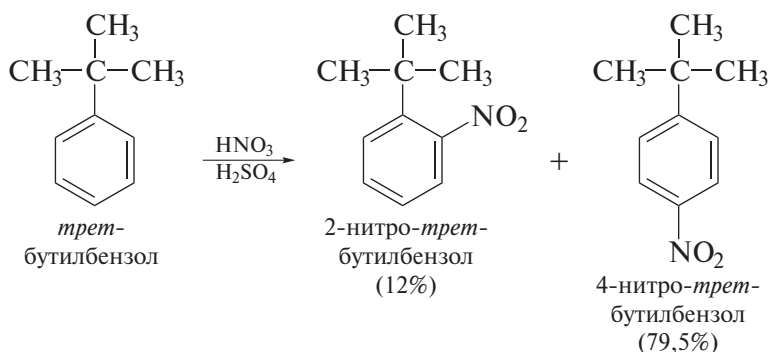
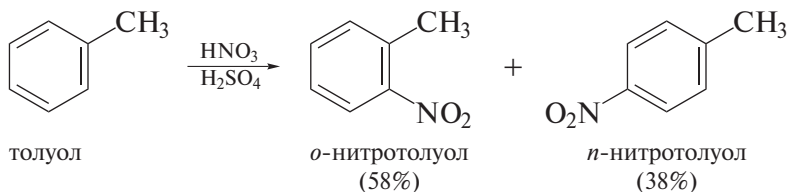
ВЗМО хлорбензола



ВЗМО фенола

Более высокие значения коэффициентов в *орто*- и *пара*-положениях полностью согласуются с преимущественным образованием *орто*- и *пара*-изомеров как при нитровании перечисленных субстратов (см. табл. 9.1), так и во многих других реакциях S_EAr .

Направление реакции и соотношение изомеров в электрофильном ароматическом замещении зависят также от активности электрофильного реагента E^+ и от пространственных факторов. Чем выше активность электрофильного реагента, тем меньше его избирательность. Чем больше объем имеющегося заместителя и атакующего реагента, тем больше образуется *пара*-изомера и меньше *орто*-изомера.



9.5. ФАКТОРЫ ПАРЦИАЛЬНЫХ СКОРОСТЕЙ

Количественную оценку региоселективности электрофильного ароматического замещения в C_6H_5X , учитывающую влияние заместителя X и на относительную реакционную способность соединения C_6H_5X , и на соотношение получающихся изомеров, дает подсчет факторов парциальных скоростей. **Фактор парциальной скорости** (ФПС) определяет реакционную способность данного положения в замещенном бензоле C_6H_5X относительно любого положения в бензоле и рассчитывается по формуле

$$f_i = (\text{доля } i\text{-го изомера}) \cdot \left(\frac{\text{число положений в бензоле}}{\text{число } i\text{-положений в } C_6H_5X} \right) \cdot k_{\text{отн}}^{C_6H_5X},$$

где доля изомера равна его выходу (в %), деленному на 100.

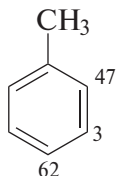
Например, реакция эквимольных количеств толуола и бензола с небольшим количеством азотной кислоты в уксусном ангидриде дает 1 часть нитробензола на 27 частей смеси нитротолуолов. Изомерный состав смеси: 58,1% *о*-нитротолуола, 3,7% *м*-нитротолуола и 38,2% *п*-нитротолуола. Тогда ФПС нитрования толуола в *орто*-, *мета*- и *пара*-положения равны:

$$f_{o-} = (0,581)(6/2)(27) = 47,$$

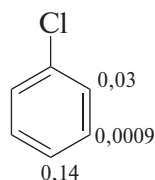
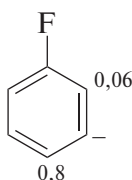
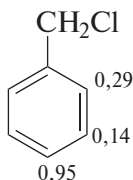
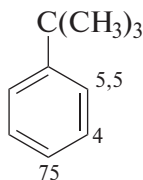
$$f_{m-} = (0,037)(6/2)(27) = 3,$$

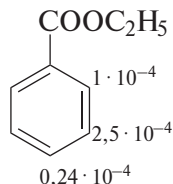
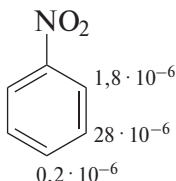
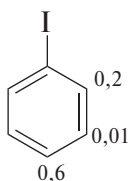
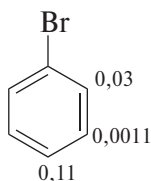
$$f_{n-} = (0,382)(6/1)(27) = 62.$$

Результаты подсчета ФПС, как правило, показывают на структурной формуле соответствующего замещенного бензола.

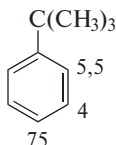


Как видно из значений ФПС, несмотря на то, что *орто*-изомер при нитровании толуола образуется в большем количестве, *пара*-положение значительно активнее к электрофильной атаке. Для примера ниже показаны ФПС, измеренные для нитрования других монозамещенных бензолов.





Задача 9.5. Факторы парциальных скоростей нитрования *трет*-бутилбензола показаны на диаграмме:

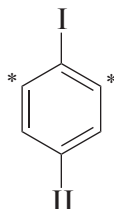
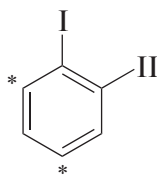
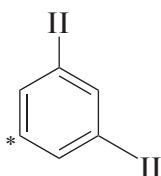
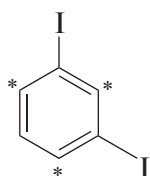


Какова относительная скорость нитрования *трет*-бутилбензола по сравнению с бензолом?

9.6. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОЛАХ. СОГЛАСОВАННАЯ И НЕСОГЛАСОВАННАЯ ОРИЕНТАЦИЯ

При определении ориентации в реакциях электрофильного замещения в ди- и полизамещенных бензолах необходимо учитывать электронное влияние всех уже присутствующих в исходном соединении заместителей. При этом принципиально возможны два варианта суммарного влияния этих заместителей: согласованная и несогласованная ориентация атаки электрофильного агента.

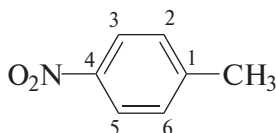
Согласованная ориентация — ориентация в дизамещенных (или полизамещенных) бензолах, при которой оба (все) заместителя направляют атаку электрофила в реакциях S_EAg в одно и то же (или в одни и те же) положение бензольного кольца. Ниже в формулах эти положения отмечены звездочкой.



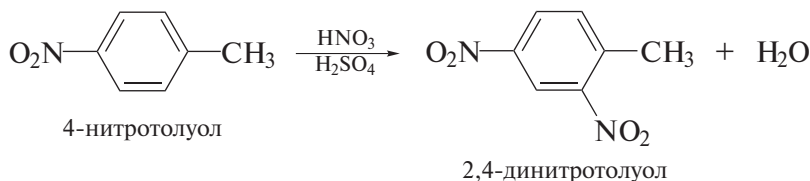
(I — заместитель первого рода, II — заместитель второго рода)

Далее приведены примеры соединений, в которых имеет место согласованная ориентация заместителей.

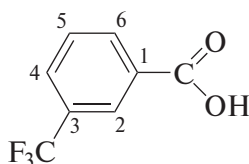
В молекуле 4-нитротолуола



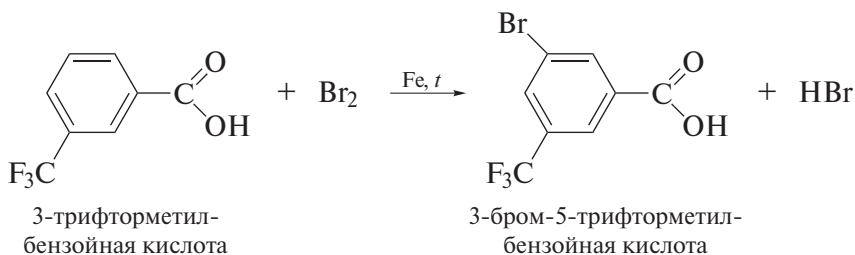
метильная группа как *орто,пара*-ориентант направляет электрофильную атаку в реакциях S_EAg в положения 2 и 6; нитрогруппа как *мета*-ориентант направляет электрофильную атаку в те же положения 2 и 6.



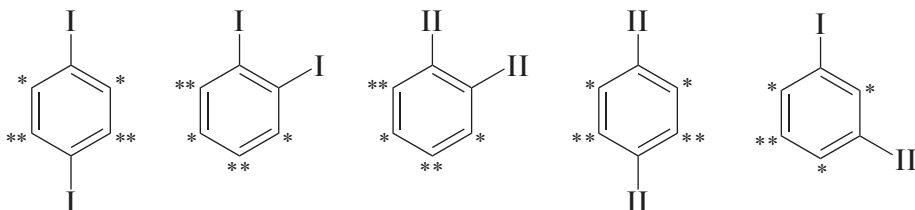
В молекуле 3-трифторметилбензойной кислоты



и карбоксильная, и трифторметильная группы как *мета*-ориентанты направляют электрофильную атаку в положение 5.

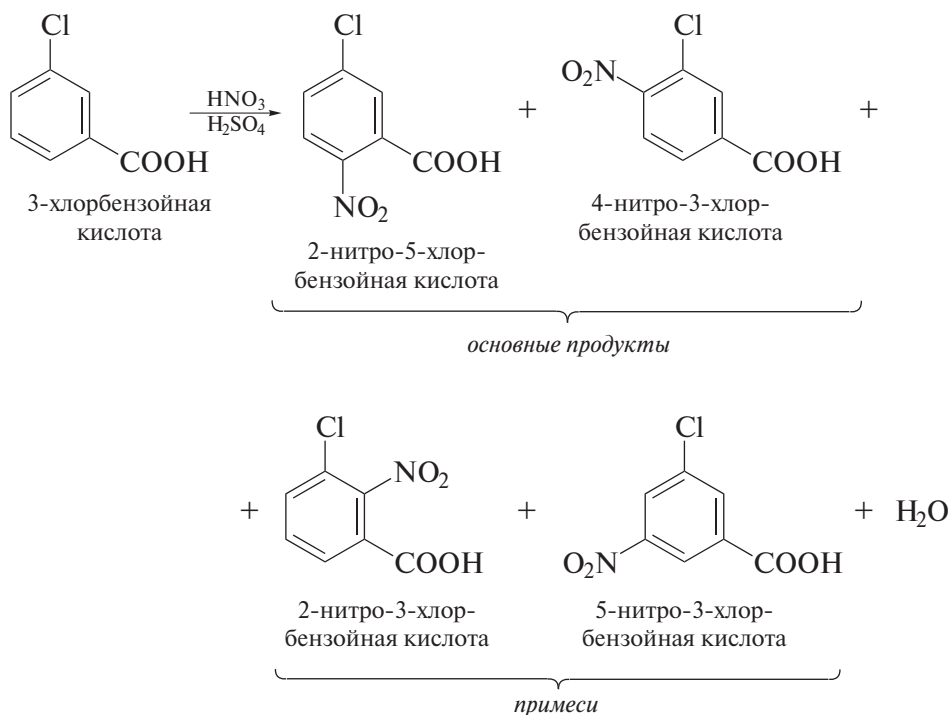
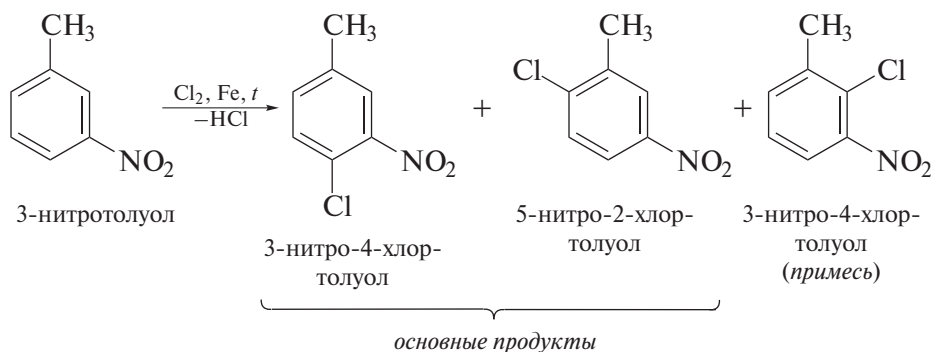


Несогласованная ориентация — ориентация в дизамещенных (или полизамещенных) бензолах, при которой оба (все) заместителя направляют атаку электрофильного агента в реакциях S_EAg в различные положения бензольного кольца.

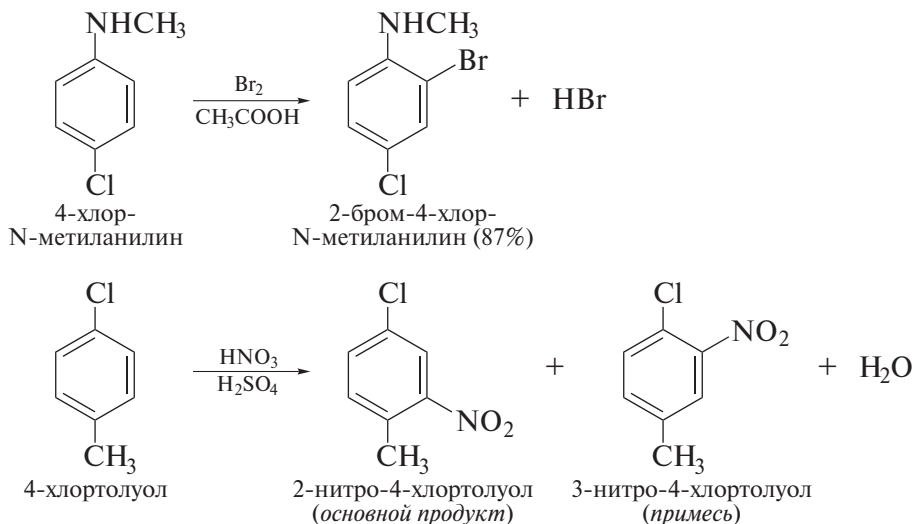


Несогласованная ориентация заместителей заметно затрудняет проведение реакций электрофильного ароматического замещения в препаративных целях. Ситуация, однако, не является столь безнадежной, какой она может показаться на первый взгляд. Дело в том, что состав продуктов реакции при несогласованной ориентации заместителей подчиняется определенным правилам:

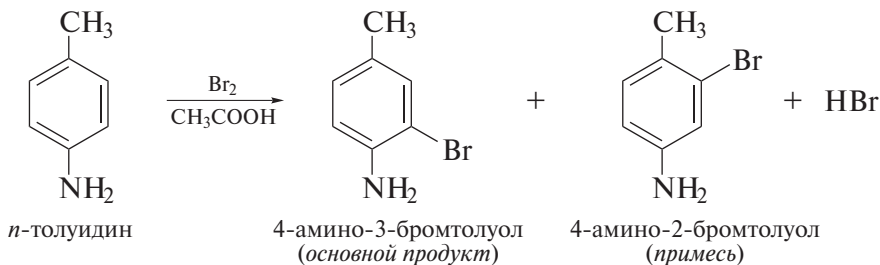
1) все *орто*, *пара*-ориентанты доминируют над *мета*-ориентантами:



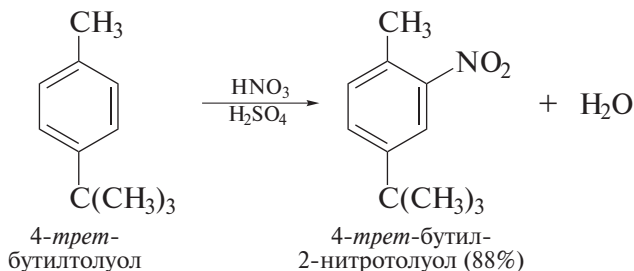
2) все активирующие *орто,пара*-ориентанты доминируют над галогенами (дезактивирующие *орто,пара*-ориентанты):



3) сильно и умеренно активирующие *орто,пара*-ориентанты (–NH₂, –OH, –OCH₃ и т.п.) доминируют над более слабыми *орто,пара*-ориентантами (CH₃, CH₂CH₃ и т. п.):

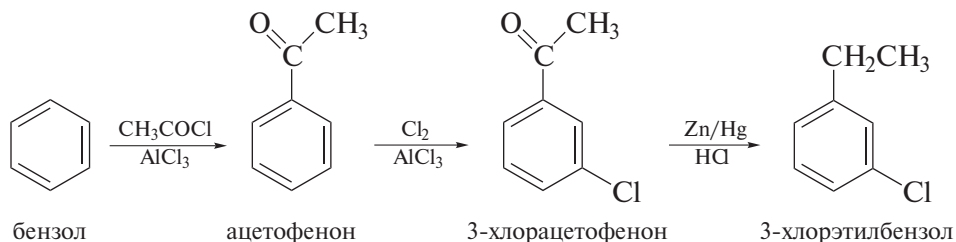


При обсуждении влияния нескольких заместителей на региоселективность электрофильного замещения следует учитывать также и пространственный фактор. Например, нитрование 4-*трет*-бутилтолуола идет почти исключительно в *орто*-положение к метильной группе:

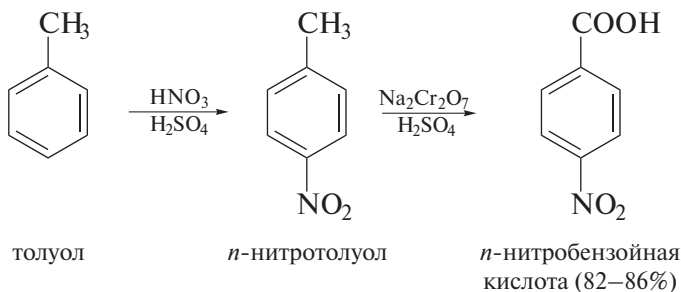


Данные о сравнительной ориентирующей способности заместителей, находящихся в бензольном ядре, позволяют выбирать оптимальный путь синтеза того или иного замещенного бензола. Например, при выборе способа получения *м*-хлорэтилбензола следует исключить хлорирование или алкилирование, соответственно, этилбензола или хлорбензола, поскольку и хлор, и этильная группа — *орто,пара*-ориентанты.

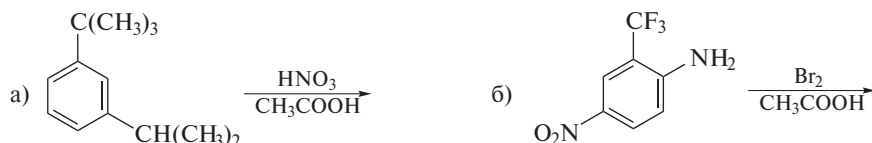
Оптимальной является схема, предполагающая первоначальное ацетилирование бензола, хлорирование полученного ацетофенона, а на завершающей стадии — восстановление карбонила ацетильной группы:



Синтез *n*-нитробензойной кислоты — еще один пример такого рода. Поскольку нитро- и карбоксигруппы являются *мета*-ориентантами, прямое нитрование, например бензойной кислоты, не приведет к искомому изомеру. Целесообразно применить толуол в качестве исходного производного бензола. Тoluол нитруют в *пара*-положение, полученный *n*-нитротолуол отделяют от *орто*-изомера, а затем окисляют метильную группу:



Задача 9.6. Покажите, какой продукт преимущественно образуется в следующих реакциях:



Для углубленного изучения

РЕАКЦИИ АРЕНОВ С ДРУГИМИ ЭЛЕКТРОФИЛАМИ

Выше были подробно рассмотрены наиболее важные реакции электрофильного ароматического замещения. Необходимо кратко остановиться и на ряде реакций ароматических субстратов с другими электрофилами. Эти реакции не являются столь же универсальными, как и выше рассмотренные, но имеют значение для синтетической практики.

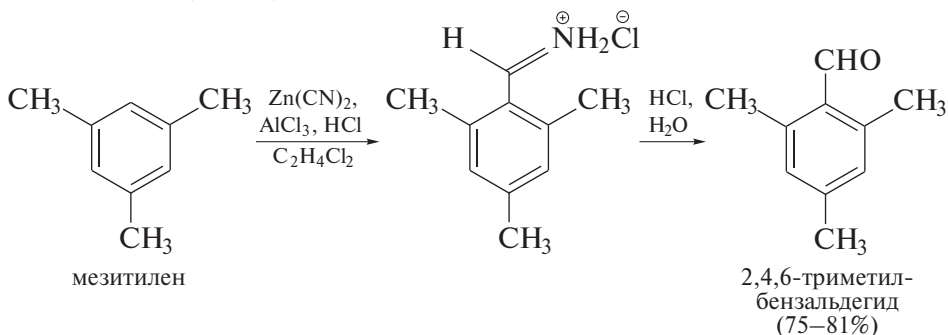
Большая часть из обсуждаемых в этом разделе электрофильных агентов относится к числу так называемых *слабых электрофилов*. Такие электрофилы способны реагировать лишь с ароматическими углеводородами, содержащими активирующие заместители (амино- и гидроксигруппы, алкильные группы).

Формилирование ArH действием оксида углерода и HCl в присутствии кислоты Льюиса (*реакция Гаттермана–Коха*, 1897 г.). Катализатор в этой реакции активируют добавками Cu_2Cl_2 или NiCl_2 :



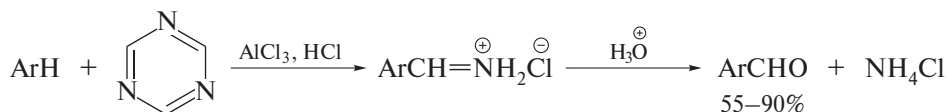
Электрофильным агентом в реакции выступает комплекс HCOAlCl_4^\oplus . Реакцию проводят с бензолом, хлорбензолом, алкилбензолами, конденсированными бензоидными углеводородами.

Гаттерман предложил еще один метод введения формильной группы в арены с применением смеси безводного HCN и газообразного HCl . Чтобы избежать работы с ядовитой синильной кислотой, Адамс предложил заменить ее цианидом цинка. Формилирование аренов действием цианида цинка и HCl (часто в присутствии хлористого алюминия) с последующим гидролизом промежуточного продукта получило название *реакции Гаттермана–Адамса* (1898 г.) [1]:

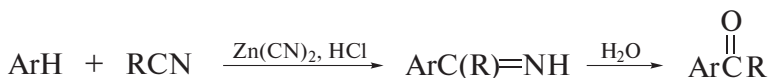


Реакцию проводят с фенолами и их эфирами, а также с алкилбензолами. Выходы ароматических альдегидов в этой реакции превышают 80%.

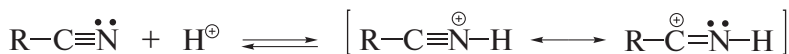
Впоследствии вместо цианидов для введения формильной группы было предложено применять нетоксичный 1,3,5-триазин:



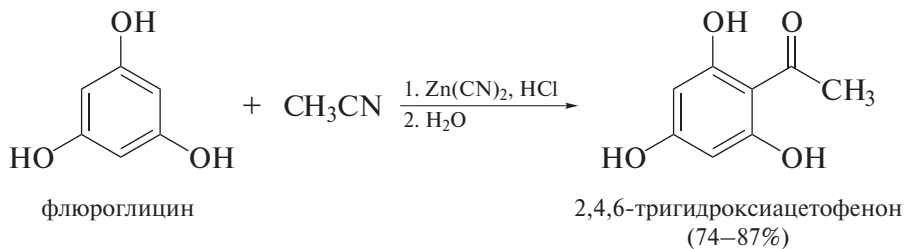
Ацилирование *ArH* нитрилами в присутствии $\text{Zn}(\text{CN})_2$ и HCl является развитием реакции Гаттермана–Адамса и включает ее как частный случай [2]:



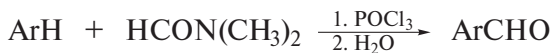
Электрофильный агент в этой реакции образуется при протонировании нитрила:



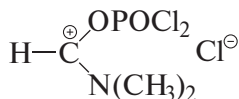
Реакцию применяют для активированных ароматических углеводородов:



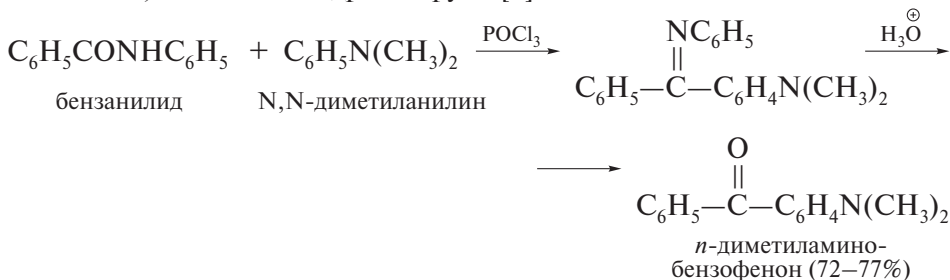
Еще один способ формилирования активированных аренов известен как **реакция Вильсмейера–Хаака** (1927 г.) [3]:



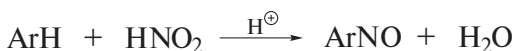
Электрофильным агентом в реакции выступает комплекс N,N-диметил-формамида с оксихлоридом фосфора:



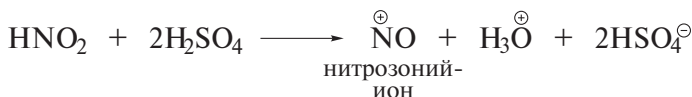
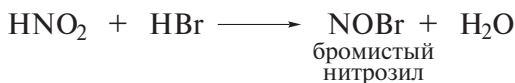
Формилирование ArH действием амидов других карбоновых кислот и $POCl_3$ является развитием реакции Вильсмейера–Хаака. Реакцию применяют для ароматических соединений, активированных присутствием диалкиламино-, алкокси- и гидроксигрупп [4].



Нитрозирование ArH действием нитрита натрия в присутствии сильной минеральной кислоты:



Электрофильный агент в этой реакции образуется при взаимодействии азотистой и минеральной кислот:



И хлористый нитрозил, и бромистый нитрозил, и ион нитрозония относятся к числу слабых электрофилов. Например, ион нитрозония NO^+ , образующийся в смеси нитрита натрия с концентрированной серной кислотой, в 10^{14} раз менее активен, чем ион нитрония NO_2^+ . Нитрозированию подвергают поэтому лишь активированные ароматические соединения (подробнее об этой реакции см. в разд. 17.4.4 и в т. III, разд. 23.4.4).

Азосочетание ArH с солями арендиазония

Соли арендиазония также относятся к числу слабых электрофилов и могут взаимодействовать только с активированными ароматическими соединениями.



Особенностью реакции азосочетания является значительный изотопный кинетический эффект (подробнее об этой реакции см. в т. III, гл. 24).

$$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{X} \quad \text{и} \quad \text{R}-\text{SO}_2\text{OX}$$
$$\text{ArH} + \text{CH}_3\text{COONO}_2 \longrightarrow \text{ArNO}_2 + \text{CH}_3\text{COOH}$$

ацетилнітрат

$$\text{ArH} + \text{CF}_3\text{COOBr} \longrightarrow \text{ArBr} + \text{CF}_3\text{COOH}$$

трифторацетил-
гипобромит

$$\text{ArH} + \text{CF}_3\text{SO}_2\text{OCOCH}_3 \longrightarrow \text{ArCOCH}_3 + \text{CF}_3\text{SO}_2\text{OH}$$

ацетилтрифлат

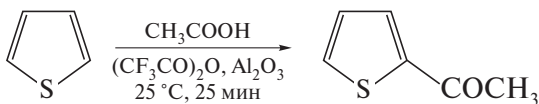
$$\text{C}_6\text{H}_6 + \text{CF}_3\text{SO}_2\text{OCOCH}_3 \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3 + \text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$$

бензол

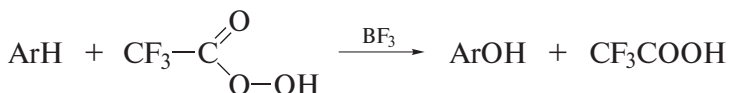
ацетилтрифтор-
метансульфонат

ацетофенон

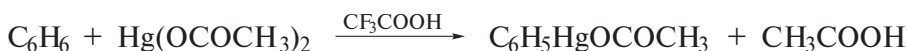
трифторметан-
сульфовая кислота

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_3 \xrightarrow[\substack{(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}, \text{Al}_2\text{O}_3 \\ 25^\circ\text{C}, 10 \text{ мин}}]{\text{CH}_3\text{COOH}} \text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCH}_3$$


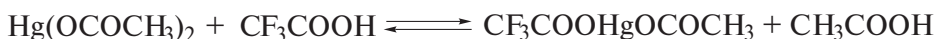
Гидроксилирование ArH действием трифторпероксиуксусной кислоты представляет собой уникальный пример электрофильного гидроксилирования. Особенно хорошие результаты получены в гидроксилировании полиметилбензолов (мезитилен, изодурол и т. п.) [8]:



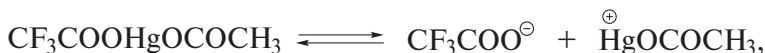
Со способностью ацетата ртути выступать в качестве электрофильного агента мы уже знакомы в реакции оксимеркурирования алкенов (т. I, разд. 5.4.1). **Меркурирование ArH** в присутствии трифторуксусной кислоты также протекает по схеме электрофильного ароматического замещения.



Первоначально образующийся трифторацетат ртути

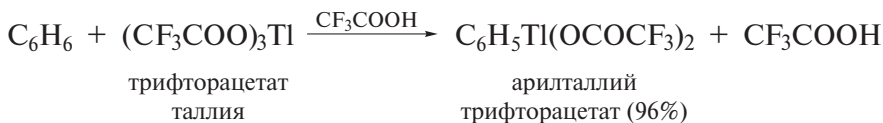


способен легко диссоциировать с отщеплением меркуриниевого иона:



Меркурирование — одна из немногих реакций S_EAr , в которых стадия выброса протона из σ -комплекса является скоростylimитирующей $k_H/k_D = 6$ [9, 10].

Таллирование аренов легко проводится трифторацетатом таллия(III) [11]:



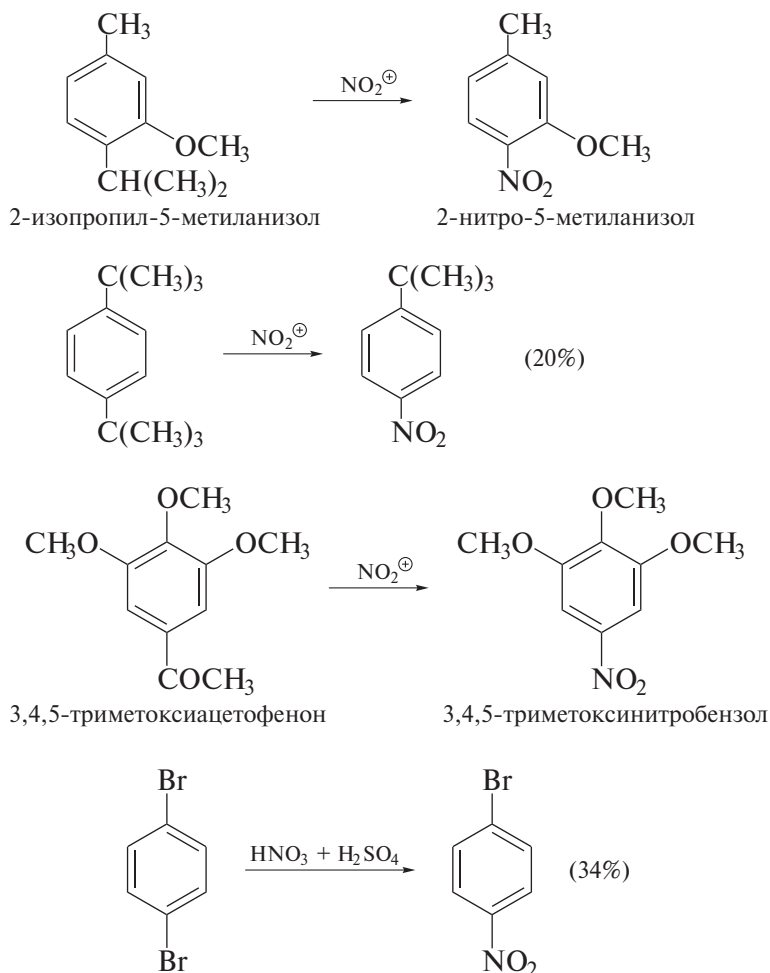
Ароматические производные ртути и, особенно, таллия обладают высокой реакционной способностью, что позволяет вводить в молекулы ароматических соединений самые разнообразные функциональные группы (атомы галогенов, группы COOR, CO, NO, CN, OH). При этом, однако, следует иметь в виду весьма высокую токсичность соединений ртути и таллия. Подробнее о химии элементоорганических соединений см. в гл. 15.

РЕАКЦИИ *ИПСО*-ЗАМЕЩЕНИЯ

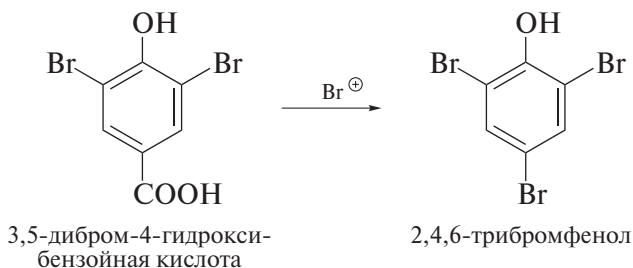
Обсуждая синтетические возможности реакций электрофильного замещения в производных бензола, следует обратить внимание на реакции так называемого *ипсо*-замещения, нередко сопровождающие нормальный ход реакций S_EAr . Особенностью реакций *ипсо*-замещения является то, что электрофильной атаке в ароматическом субстрате подвергается не связь C—H, а связь C—R, где R — заместитель, ранее введенный в бензольное кольцо. В качестве заместителей, удаляемых при *ипсо*-замещении, можно отметить сульфогруппу, алкильные группы, атомы галогенов, ацильные и карбоксильную группы.

Ниже приведены примеры реакций *ипсо*-замещения.

В реакции нитрования [12, 13]:

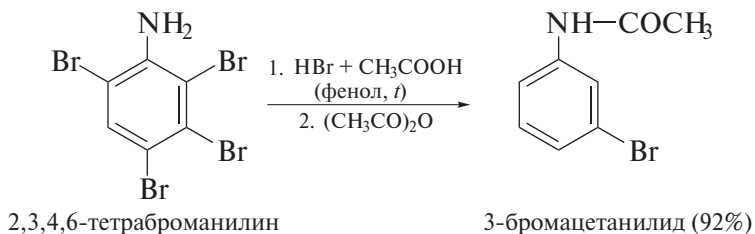
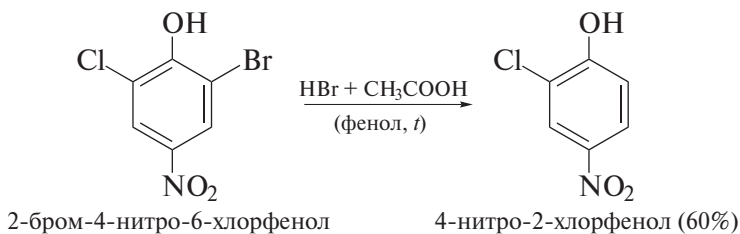


В реакции бромирования [14, 15]:



К числу реакций *ipso*-замещения следует относить и реакции протолиза замещенных бензолов, в которых под действием протона как электрофила от производного бензола отщепляется находящийся в нем заместитель. С одной из таких реакций, а именно с десульфированием бензолсульфокислоты, мы уже встречались в разд. 9.2.2.

Известны также реакции дезалкилирования алкилбензолов действием хлорида алюминия и хлороводорода, а недавно обнаружены примеры протодебромирования. Нагреванием при высокой температуре замещенных бромбензолов в присутствии смеси бромоводорода с уксусной кислотой удается гладко отщепить атом брома. Реакция протекает с высокой избирательностью: из полизамещенного бензола удаляется атом брома, находящийся в *орто*- и *пара*-положениях к сильному ориентанту I рода [16].

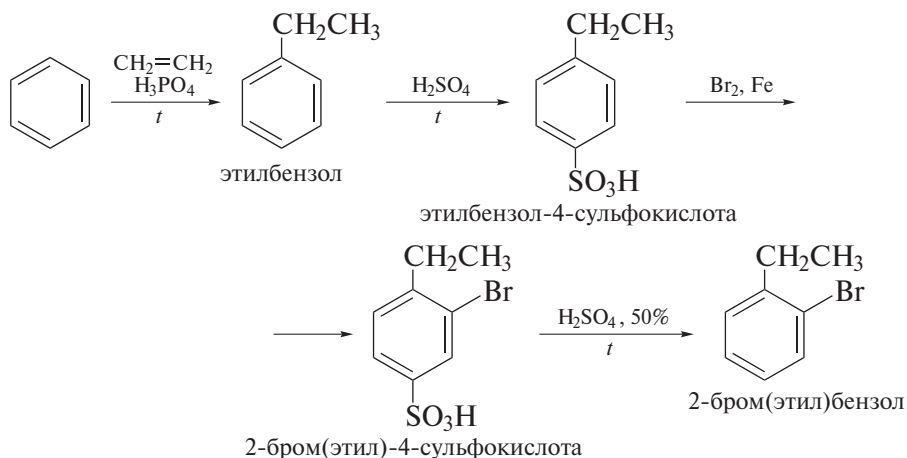


Анилин и фенол в этих реакциях выполняют роль акцепторов, связывающих электрофильный бром.

Реакции *ipso*-замещения под действием протона находят применение при получении замещенных бензолов заданного строения. При этом заместитель, способный к *ipso*-замещению, вводят в бензольное ядро на одном из начальных этапов многостадийного синтеза. Как правило, этот замести-

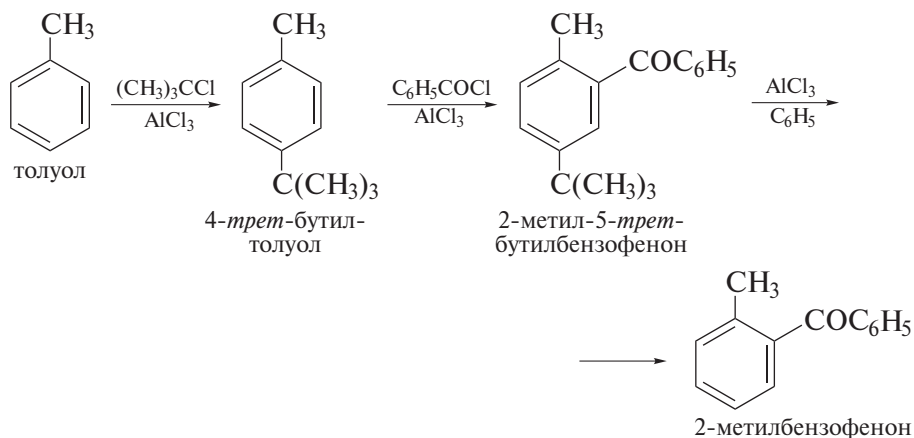
тель обеспечивает согласованную ориентацию заместителей в получаемом производном бензола. С этим производным проводят необходимые реакции, после чего соответствующий заместитель удаляют. Далее приведены примеры таких синтезов. В этих синтезах *ipso*-удаляемый заместитель выполняет в бензольном ядре роль защитной группы.

Получение о-бромэтилбензола:



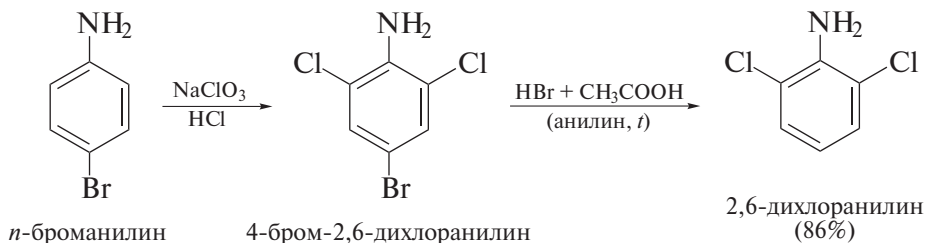
В данном синтезе роль защитной группы выполняет сульфогруппа. Ее вводят для требуемой ориентации последующей реакции электрофильного бромирования, а затем удаляют.

Получение 2-метилбензофенона:



В этом синтезе функцию защитной группы выполняет *трет*-бутильная группа. Ее вводят, чтобы защитить реакционноспособное *пара*-положение от действия ацилирующего агента, после чего удаляют.

Получение 2,6-дихлоранилина:



К этому синтезу необходимо сделать следующее пояснение. Оптимальная схема получения *n*-броманилина обсуждается в т. III, разд. 23.4.3, а смесь хлората натрия и HCl на первой стадии следует рассматривать как источник хлора, который и выполняет роль электрофильного агента.

Задача 9.7. Предложите оптимальный путь синтеза 4-бром-2-нитроэтилбензола, исходя из бензола.

Задача 9.8. Запишите уравнения реакций, с помощью которых из анизола можно получить следующие соединения:

- а) 2-бром-4-нитроанизол; б) 4-бром-2-нитроанизол; в) *n*-метоксистирил.

Дополнения

МЕТАБОЛИЗМ. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ТОКСИЧНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Почему многие производные бензола являются ценными лекарствами и биологически активными соединениями, а сам бензол исключительно токсичен? Один из факторов, определяющих уровень токсичности того или иного органического соединения, попавшего в организм человека, зависит от способности этого соединения к превращениям в физиологических условиях.

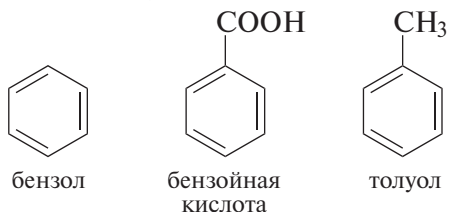
Процесс превращений органических и биоорганических субстратов, который поддерживает нормальное функционирование живого организма, называют **метаболизмом**. Такими субстратами являются в том числе и биологически активные соединения, постоянно образующиеся и трансформирующиеся в организме. В частности, можно говорить о метаболизме углеводов как о биохимическом цикле, поддерживающем энергетический потенциал организма (см. т. III, гл. 26). Процессы метаболизма углеводов, белков и липидов относят к **первичным метаболическим процессам**. Эти процессы протекают по общим механизмам во многих живых организмах и определяются едиными элементами генетического кода этих организмов.

В этом разделе мы остановимся подробнее на метаболизме посторонних органических субстратов (так называемых **ксенобиотиков**), т. е. попавших в

живой организм орально или через органы дыхания в качестве различных пищевых добавок, стимуляторов, лекарств, а также веществ, загрязняющих окружающую среду. **Метаболические процессы** такого рода называют **вторичными**. Они также крайне важны для химика, поскольку специфичны для каждой группы веществ. В частности, знание путей трансформации лекарств помогает химику правильно определить стратегию органического синтеза, направленного на получение веществ с требуемыми фармакологическими свойствами.

Конечно, требования к метаболизму лекарств и токсических веществ, попавших в организм с табачным дымом или выхлопными газами автомобилей, неодинаковы. Как правило, лекарства должны обладать пролонгированным действием и не подвергаться быстрому метаболизму. Напротив, желательно, чтобы токсические вещества, попавшие в наш организм, как можно быстрее претерпевали метаболические превращения и были выведены из него. Знание природы метаболических процессов ксенобиотиков как раз и позволяет правильно оценивать степень их токсичности и принимать необходимые меры предосторожности.

Способность органических веществ к метаболизму зависит от многих факторов. Сравним для примера структурные формулы бензола, бензойной кислоты и толуола:



Не так уж велики структурные различия у молекул этих веществ. Однако если попадание *бензола* в организм человека должно быть категорически исключено вследствие его высокой токсичности, то *бензойная кислота* разрешена для применения в качестве консерванта ряда пищевых продуктов. Причина заключается в том, что бензойная кислота, попадая в организм человека, в нем не задерживается. Она растворяется в воде и быстро выводится. Напротив, бензол в организме не претерпевает быстрых превращений, накапливается в нем, вызывая тяжелые поражения печени и крови. Кстати, именно по причине способности к метаболизму *толуол* на несколько порядков менее опасен, чем бензол. Тoluол в организме сравнительно быстро окисляется и превращается в бензойную кислоту.

Только некоторые лекарства выводятся из организма неизменными. Большинство лекарственных средств подвергается метаболизму. Метаболические реакции протекают в печени, почках, кишечнике. В этих реакциях участвуют многочисленные ферменты. И хотя пути метаболизма органических соединений в живом организме во многом зависят от тех физиологических условий, в которых протекают соответствующие биохимические реак-

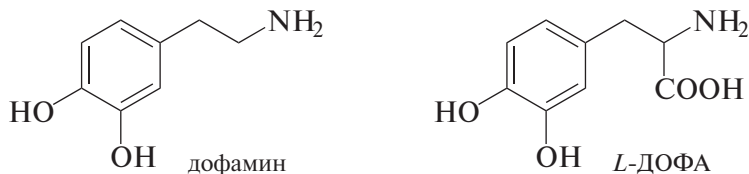
ции, тем не менее главные пути трансформации определяются, конечно, общими принципами реакционной способности органических соединений.

Повышение гидрофильности ксенобиотика представляет собой основное направление метаболических реакций, поскольку гидрофильные соединения, обладающие хорошей растворимостью в водных средах, легко выводятся из организма. К такому же результату ведут и окислительные процессы, относящиеся к N- и S-окислению, дезаминирование, гидроксирование с образованием спиртов и фенолов, O- и N-деалкилирование. Большая часть лекарственных средств содержит функциональные группы, способные к указанным превращениям. Например, гидрофильность *парацетамола* повышается в результате его превращения в организме в глюкуроноид и эфир серной кислоты.



Один из важнейших процессов метаболизма, связанный с окислением первичных спиртов до альдегидов, рассмотрен в гл. 16 (разд. «Дополнения») на примере метаболизма этанола.

Отметим еще одну особенность метаболизма лекарств. **Метаболиты** — продукты метаболизма — в ряде случаев оказывают более сильный фармакологический эффект, нежели собственно лекарство. В этом отношении характерен пример с *дофамином*. Известно, что некоторые серьезные заболевания человека (например, болезнь Паркинсона) связаны с недостатком дофамина в мозге.



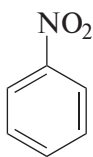
Собственно дофамин, однако, в качестве лекарства применяться не может, поскольку он не обладает способностью проникать через биологические мембраны. Такой способностью обладает аминокислота L-ДОФА (дигидроксифенилаланин). Ее и применяют в качестве лекарственного препарата. Подвергаясь в ходе метаболической трансформации декарбоксилированию, эта кислота превращается в метаболит дофамин, который и вызывает фармакологический эффект.

Глава 10. АЛКИЛ- И АЛКЕНИЛБЕНЗОЛЫ

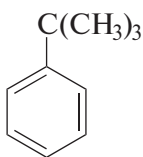
Этой главой, посвященной алкил- и алкенилбензолам, мы начинаем изучение химии **производных бензола**. Рассмотрим сначала общие вопросы их номенклатуры.

10.1. НОМЕНКЛАТУРА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОЛА

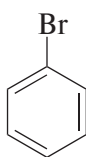
Как уже отмечалось, ароматические углеводороды называют **аренами** и обозначают $\text{Ar}-\text{H}$. В этом обозначении Ar — **арил**, одновалентный остаток арена. Аналогично бензол обозначают $\text{Ph}-\text{H}$; при этом одновалентный остаток бензола C_6H_5- называют **фенилом** и обозначают Ph . Производные бензола называют с указанием названия и положения заместителей в бензольном кольце:



нитробензол

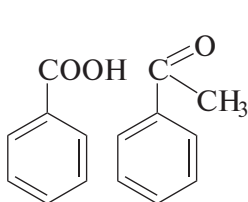


трет-бутилбензол



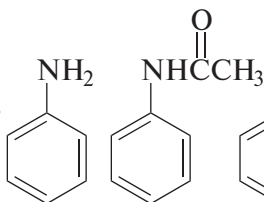
бромбензол

Ряд монозамещенных бензолов имеют тривиальные названия, которые используются и в номенклатуре ИЮПАК:



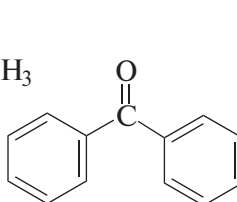
бензойная
кислота

ацето-
фенон

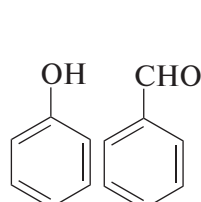


анилин

ацет-
анилид



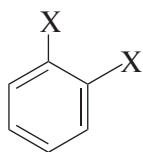
бензофенон



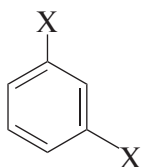
фенол

бенз-
альдегид

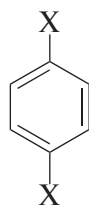
Дизамещенные бензолы могут быть названы с применением нумерации атомов углерода бензольного кольца (которая по системе ИЮПАК начинается со старшего заместителя) или с использованием приставок *орто*- (*o*-), *мета*- (*m*-) или *пара*- (*p*-). Заместители нумеруют в таком направлении, чтобы сумма номеров была наименьшей.



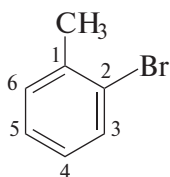
орто-дизамещенные
бензолы



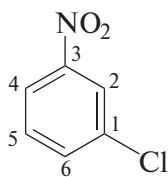
мета-дизамещенные
бензолы



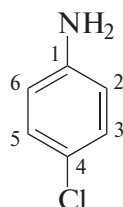
пара-дизамещенные
бензолы



2-бром-1-метилбензол
(2-бромтолуол,
o-бромтолуол)

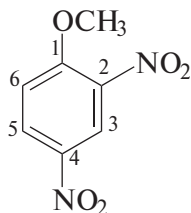


3-нитро-1-хлорбензол
(*m*-нитрохлорбензол)

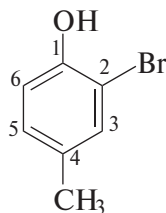


1-амино-4-хлорбензол
(*p*-хлоранилин)

Нумерацию атомов углерода бензольного кольца применяют и для полизамещенных бензолов:

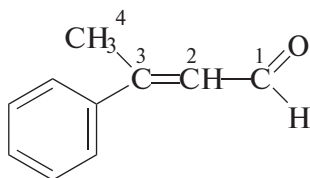


1-метокси-
2,4-динитробензол
(2,4-динитроанизол)



2-бром-1-гидрокси-
4-метилбензол
(2-бром-4-метилфенол)

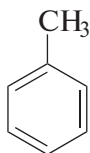
При наличии сложного заместителя его можно рассматривать как главную цепь, а бензольное кольцо считать заместителем:



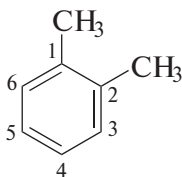
3-фенил-2-бутеналь

10.2. АЛКИЛБЕНЗОЛЫ

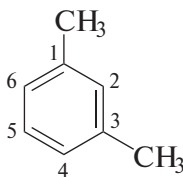
Некоторые наиболее важные представители алкилбензолов показаны ниже. Даны их названия по номенклатуре ИЮПАК и тривиальные названия (в скобках).



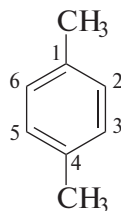
метилбензол
(толуол)



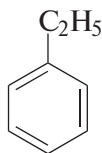
1,2-диметилбензол
(*о*-ксилол)



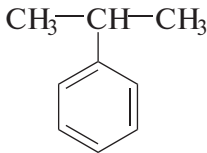
1,3-диметилбензол
(*м*-ксилол)



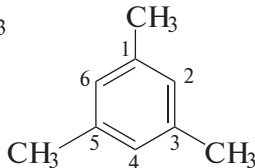
1,4-диметилбензол
(*п*-ксилол)



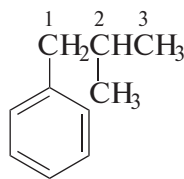
этилбензол



изопропилбензол
(кумол)



1,3,5-триметилбензол
(мезитилен)



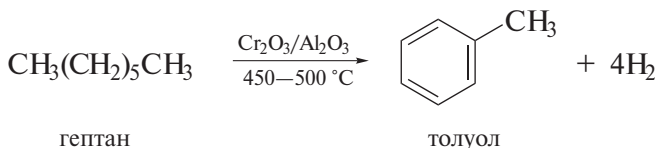
2-метил-
1-фенилпропан

10.2.1. Способы получения

Промышленное производство алкилбензолов имеет в мире значительные объемы. Например, в 2004 г. в США было произведено 5,8 млн тонн этилбензола, 3,7 млн тонн кумола и 5,4 млн тонн стирола. Для получения алкилбензолов применяют несколько способов.

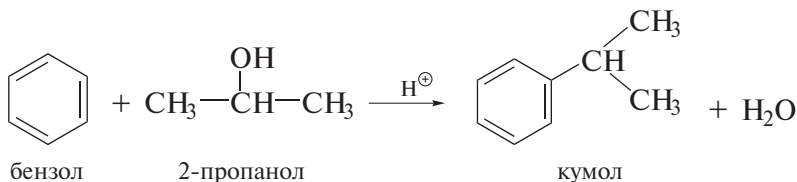
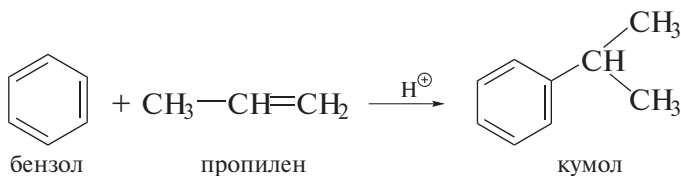
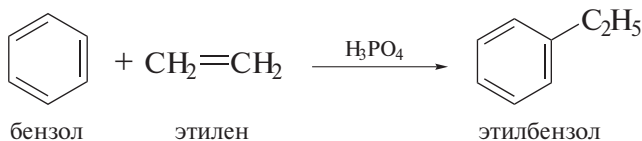
Ароматизация алканов

Эта реакция имеет промышленное значение и служит одним из основных источников ароматических углеводородов. В ходе реакции линейные алканы подвергаются циклизации и дегидрированию в присутствии гетерогенных катализаторов на основе оксидов алюминия и хрома при высокой температуре:

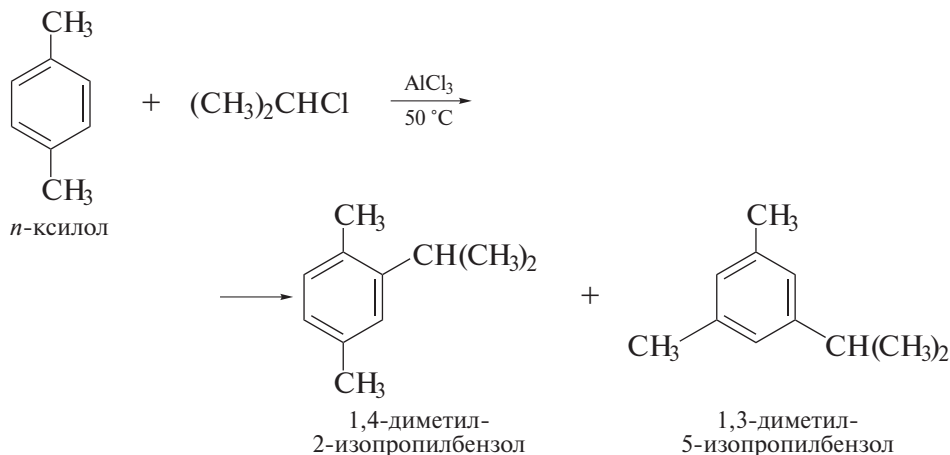


Алкилирование бензола

Каждая из перечисленных ниже реакций реализуется в промышленности в значительных масштабах и служит источником этилбензола и кумола. При алкилировании бензола алкенами и спиртами в качестве кислотного катализатора применяют хлористый алюминий, фосфорную или серную кислоты. Эти реакции проводят при умеренном нагревании:



Необходимо иметь в виду, что процессы алкилирования (особенно в присутствии хлорида алюминия) могут быть затруднены не только отмеченными ранее изомеризацией алкилирующего агента и полиалкилированием, но и изомеризацией образовавшегося продукта алкилирования.

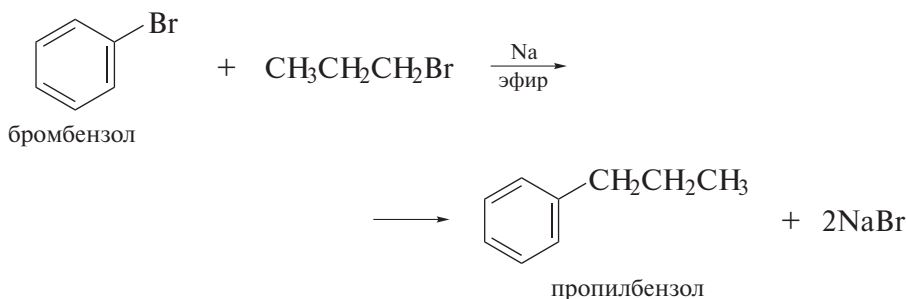


В этой реакции 1,3-диметил-5-изопропилбензол следует рассматривать как продукт изомеризации первоначально образовавшегося 1,4-диметил-2-изопропилбензола.

Задача 10.1. Продуктом реакции бензола с изобутиловым спиртом в присутствии BF_3 является *трет*-бутилбензол. Предложите механизм такого превращения.

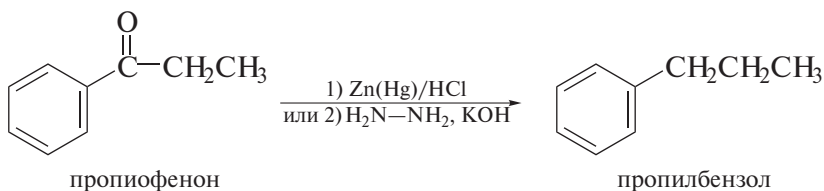
Реакция Вюрца–Фиттига

Эта реакция не имеет промышленного значения, однако применяется в ряде случаев в лабораторной практике [*реакция Вюрца–Фиттига* (Ш. Вюрц, 1855 г.; Р. Фиттиг, 1864 г.)]. Ее достоинством является то, что она позволяет ввести в ядро алкил линейного строения, т. е. первичный алкил:




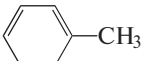
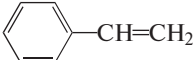
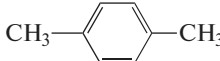
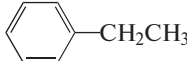
Восстановление карбонильных соединений по Клемменсену и по Кижнеру–Вольфу

Восстановление жирно-ароматических кетонов является надежным методом получения алкилбензолов в препаративных количествах. Как уже отмечалось выше, такое восстановление может быть проведено по реакции Клемменсена или по реакции Кижнера–Вольфа (см. разд. 9.2.5).



Задача 10.2. Предложите оптимальную схему получения *м*-нитроэтилбензола из бензола.

Таблица 10.1. Физические свойства некоторых алкилбензолов и стирола

| Соединение | Формула | Т. пл., °С | Т. кип., °С |
|------------------|---|------------|-------------|
| Бензол |  | 5,5 | 80,1 |
| Толуол |  | −95 | 110,6 |
| Стирол |  | −33 | 145 |
| <i>n</i> -Ксилол |  | −13 | 138 |
| Этилбензол |  | −94 | 136,2 |

10.2.2. Физические свойства

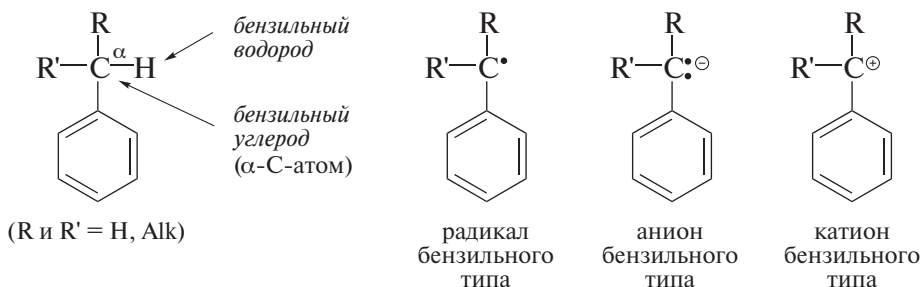
Бензол и низшие алкилбензолы имеют похожие физические свойства (табл. 10.1). Это бесцветные жидкости, нерастворимые в воде и обладающие характерным «ароматическим» запахом. Как следует из данных табл. 10.1, с увеличением числа атомов углерода температура кипения арена повышается (приблизительно на 30 °С на каждый С-атом).

10.2.3. Реакции

Поскольку алкилбензолы содержат в своих молекулах и алифатический, и ароматический фрагменты, они способны реагировать как с радикальными, так и с ионными реагентами.

Реакции боковой цепи алкилбензолов имеют значительное своеобразие. Многие реакции у α -углеродного атома протекают в ряду алкилбензолов неизмеримо быстрее по сравнению с их алифатическими аналогами. Это обусловлено повышенной стабильностью промежуточно образующихся частиц — радикалов, анионов и катионов бензильного типа.

При $R = R' = H$ указанные частицы называют соответственно бензильным радикалом, бензильным анионом и бензильным катионом. Некоторые из этих частиц уже встречались в предыдущих разделах.



Ниже обсуждены условия образования и особенности строения анионов и радикалов бензильного типа.

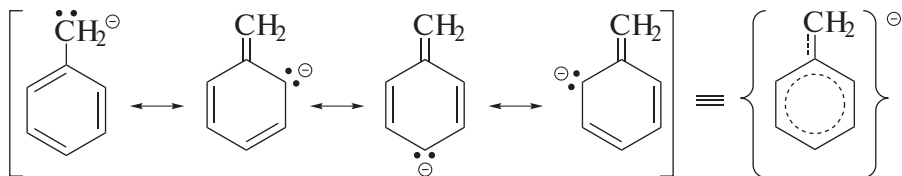
Кислотность

Присоединение бензольного кольца к алкильной группе значительно облегчает кислотную диссоциацию соседней $C_{sp^3}-H$ -связи и обеспечивает тем самым повышенные кислотные свойства соответствующего углеводорода. Для примера ниже сравниваются значения pK_a ряда углеводородов (табл. 10.2). Значения pK_a слабых кислот, какими в общем являются углеводороды, измеряют в специальных условиях с применением сверхсильных оснований, а затем пересчитывают полученные значения, приводя их к шкале, в которой вода служит стандартным растворителем.

Таблица 10.2. Кислотность некоторых углеводородов

| Углеводород | Сопряженное основание | pK_a |
|---------------|-----------------------------------|--------|
| Этан | $CH_3\overset{\ominus}{C}H_2$ | ~50 |
| Толуол | $C_6H_5\overset{\ominus}{C}H_2$ | 41 |
| Дифенилметан | $(C_6H_5)_2\overset{\ominus}{C}H$ | 33 |
| Трифенилметан | $(C_6H_5)_3\overset{\ominus}{C}$ | 31 |
| Флуорен | | 22,9 |

Устойчивость анионов бензильного типа объясняется возможностью их резонансной стабилизации:



Увеличение числа бензольных ядер у C_{sp^3} -атома столь значительно повышает кислотные свойства углеводородов, что делает возможным их прямое металлизирование:



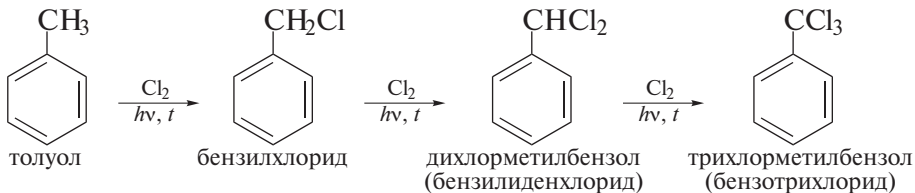
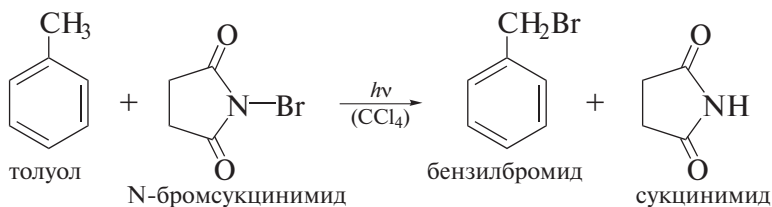
❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Плоская структура флуорена обеспечивает особенно благоприятные условия делокализации отрицательного заряда в частице сопряженного основания и как следствие — наиболее высокую кислотность этого углеводорода в указанном ряду соединений.

Радикальные реакции

Легкость протекания многих радикальных реакций алкилбензолов, в частности галогенирования, нитрования и окисления боковой цепи, объясняется устойчивостью промежуточно образующихся радикалов бензильного типа.

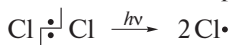
Чаще всего боковую цепь алкилбензолов подвергают хлорированию и бромированию на свету и при нагревании (но при полном исключении кислот Льюиса!):



Такие реакции идут, как и с алканами, по цепному радикальному механизму. Ниже приводится последовательность отдельных стадий в механизме

ме реакции монохлорирования толуола. И развитие цепи, и продолжение цепи протекают со значительным выделением тепла.

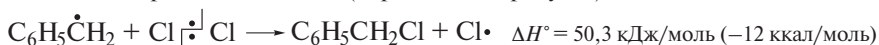
Стадия 1 — инициирование цепи:



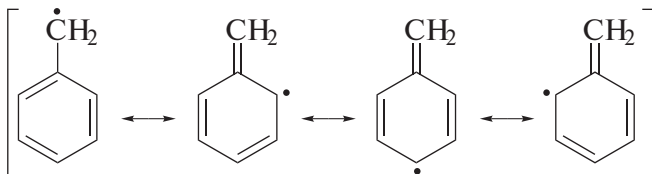
Стадия 2 — развитие цепи:



Стадия 3 — продолжение цепи (образование продукта):

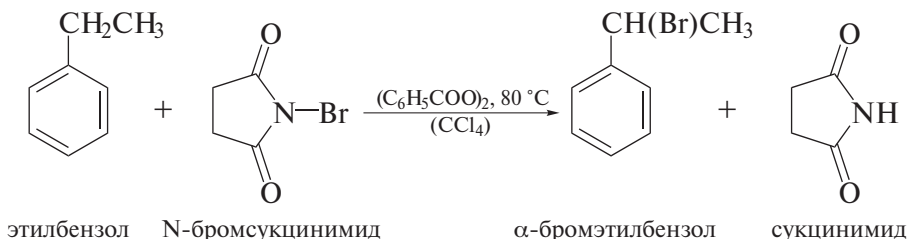
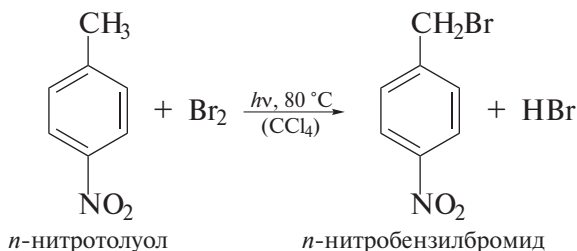


Как и в случае бензил-аниона, устойчивость бензильного радикала объясняется возможностью его резонансной стабилизации с участием π -системы бензольного кольца:



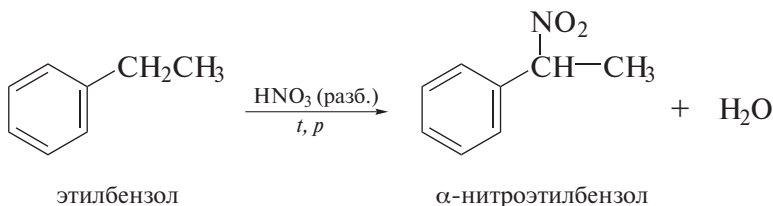
Процессы радикального хлорирования высших алкилбензолов имеют ограниченное применение, поскольку отличаются невысокой региоселективностью.

По радикально-цепному механизму идут реакции брома с алкилбензолами:



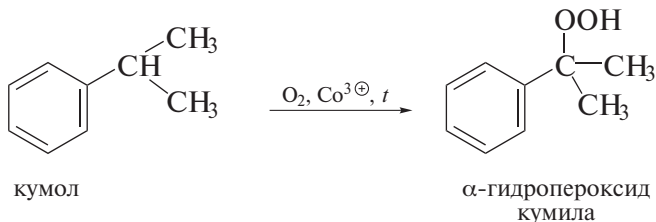
Нитрование

Нитрование алкилбензолов в боковую цепь проводят действием разбавленной азотной кислоты. Замещение легче идет также у α -углеродного атома, поскольку реакция протекает по радикальному, но нецепному механизму (см. т. I, разд. 2.4):



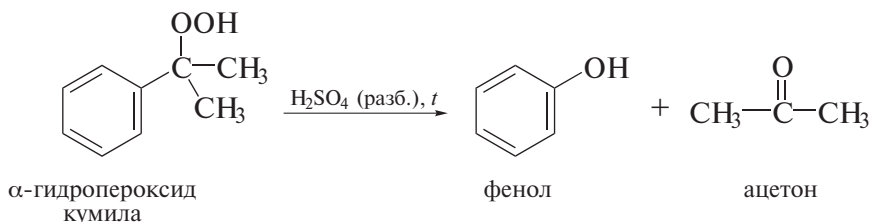
Окисление

При окислении гомологов бензола легче всего окисляется атом углерода, соседний с бензольным кольцом (α -углеродный атом). Например, при жидкофазном окислении кумола кислородом воздуха в присутствии солей никеля или кобальта образуется гидропероксид кумила:

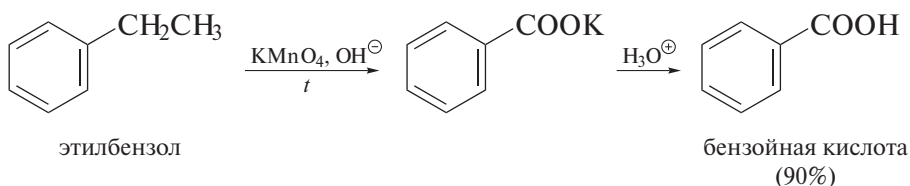
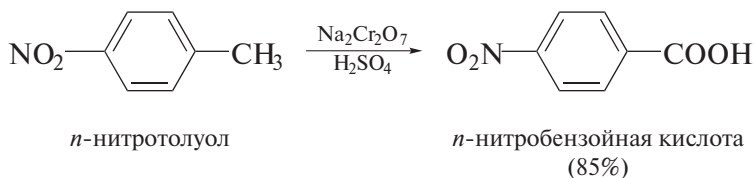


Предпочтительность α -положения объясняется радикальным механизмом реакций окисления алкилбензолов и повышенной устойчивостью промежуточно образующихся радикалов бензильного типа.

Обработка гидропероксида кумила разбавленной серной кислотой ведет к получению фенола и ацетона с высоким выходом. Эта схема, включающая окисление кумола и разложение его гидропероксида, лежит в основе одного из наиболее экономичных промышленных методов производства фенола и ацетона (**кумольный метод получения фенола** см. также в разд. 17.2):

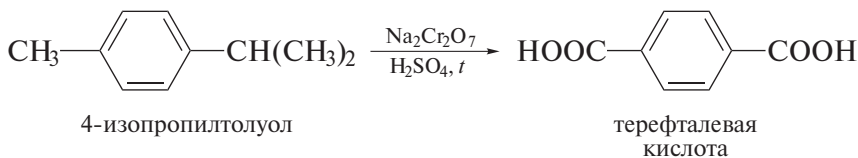
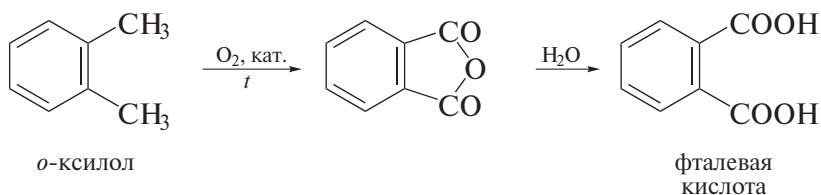


Если алкилбензолы окисляют в более жестких условиях, то в качестве продуктов получают ароматические карбоновые кислоты:



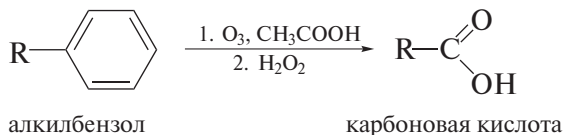
Дихромат натрия и перманганат калия нерастворимы в ароматических углеводородах. Окисление протекает в гетерогенных условиях и, как правило, с невысоким выходом. Этого недостатка лишены методы с применением межфазного переноса реагентов. Например, отличные результаты дает применение системы, состоящей из воды, алкилбензола, перманганата калия и тетрабутиламмоний бромида в качестве катализатора межфазного переноса.

Если в молекуле имеется несколько алкильных групп, все они могут быть подвергнуты окислению:



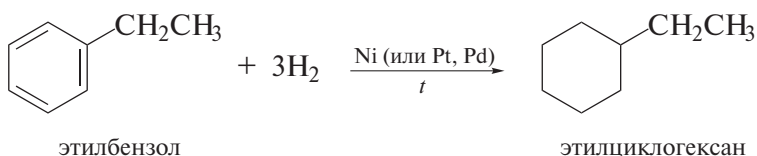
В ходе реакций окисления алкилбензолов, как правило, окисляется боковая цепь, а бензольное кольцо в продукте реакции остается незатронутым. Исключение составляет обработка алкилбензола озоном; бензольное кольцо при этом окисляется до карбоксильной группы. Реакцию проводят

в две стадии: взаимодействие алкилбензола с озоном в уксусной кислоте завершается обработкой реакционной массы пероксидом водорода:



Гидрирование ароматического ядра в алкилбензолах

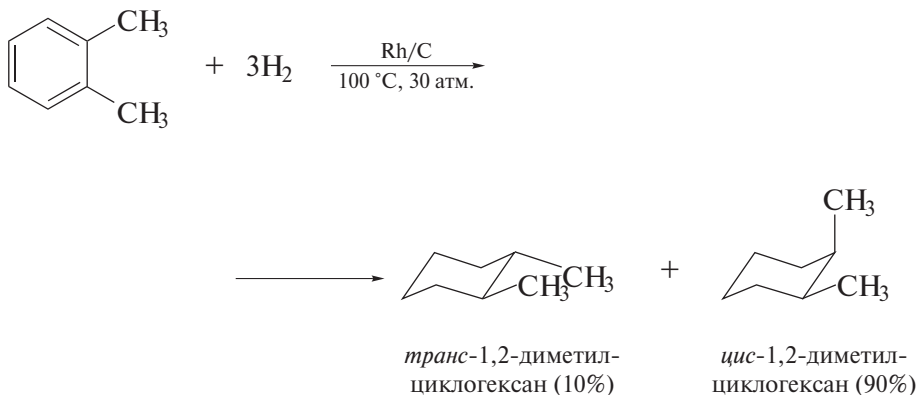
Гидрирование алкилбензолов водородом на металлических катализаторах (Ni, Pt или Pd) является одним из распространенных способов получения алкилциклогексанов



Реакция идет с последовательным присоединением 1 моль водорода, например, при гидрировании бензола: бензол \rightarrow циклогексадиен \rightarrow циклогексен \rightarrow циклогексан.

Гидрирование алкилбензолов и диалкилбензолов на Rh/C и Ru/C имеет следующие особенности:

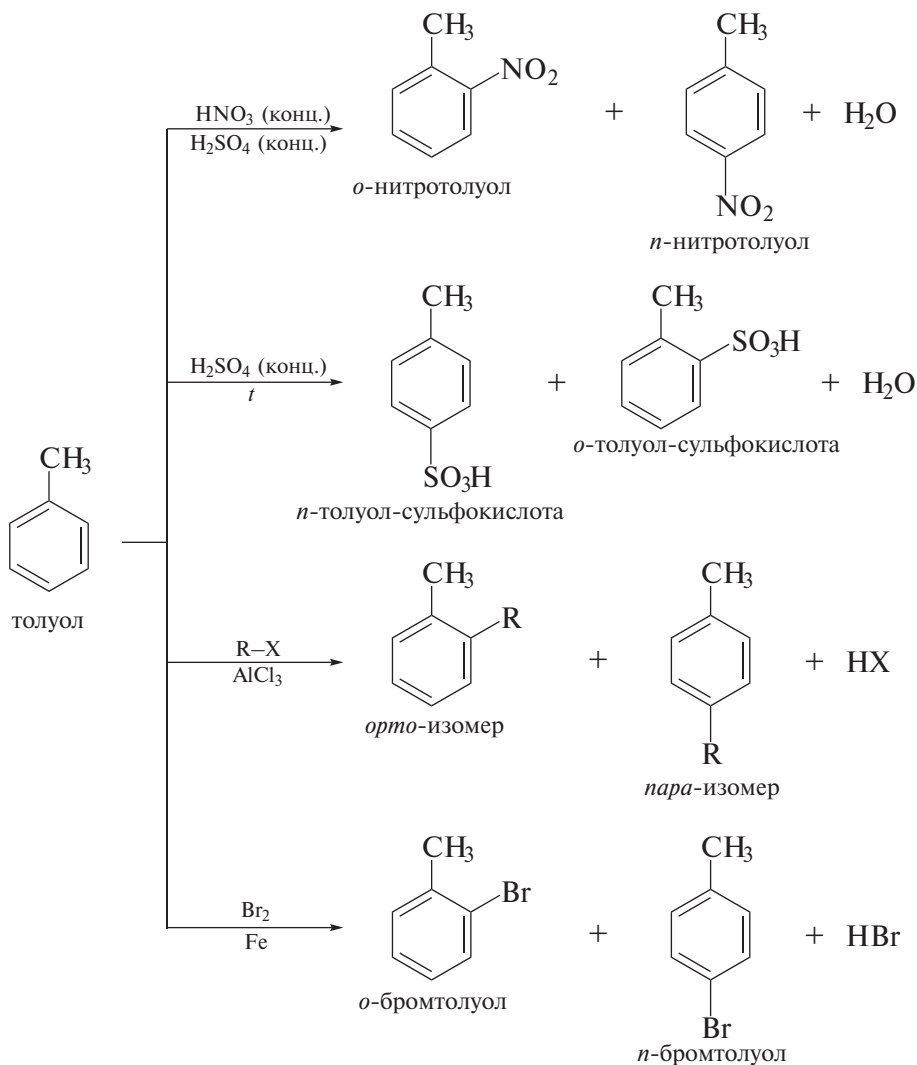
- реакцию невозможно остановить после присоединения одного или двух молей водорода, поскольку и циклогексадиены, и циклогексен гидрируются легче, нежели алкилбензолы;
- преобладающими продуктами гидрирования диалкилбензолов являются диалкилциклогексаны, имеющие *цис*-конфигурацию.



Примеры стереоселективного гидрирования диалкилбензолов обсуждены в т. I, гл. 4, разд. «Для углубленного изучения».

Электрофильное ароматическое замещение

Электрофильное замещение в алкилбензолах протекает заметно легче, чем в бензоле ($k_{\text{отн}} > 1$). При этом алкильные группы в алкилбензолах выступают в качестве *орто,пара*-ориентантов:

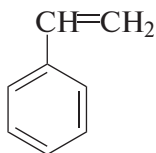


Причины *орто,пара*-ориентирующего влияния алкильных групп в реакциях электрофильного замещения были рассмотрены в разд. 9.3.1.

Задача 10.3. Толуол в 605 раз активнее бензола в реакции с бромом в водной уксусной кислоте. При этом образуется 32,9% *орто*-бромтолуола, 0,3% *мета*-изомера и 66,8% *пара*-изомера. Рассчитайте факторы парциальных скоростей для данной реакции.

10.3. АЛКЕНИЛБЕНЗОЛЫ

Среди алкенилбензолов в первую очередь следует остановиться на стироле и его производных.

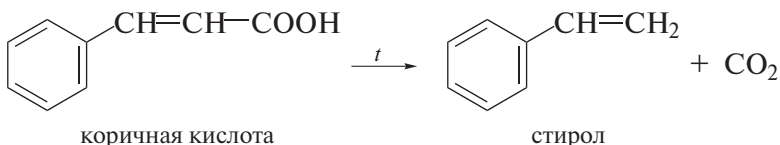


винилбензол
(стирол)

10.3.1. Способы получения стирола и его производных

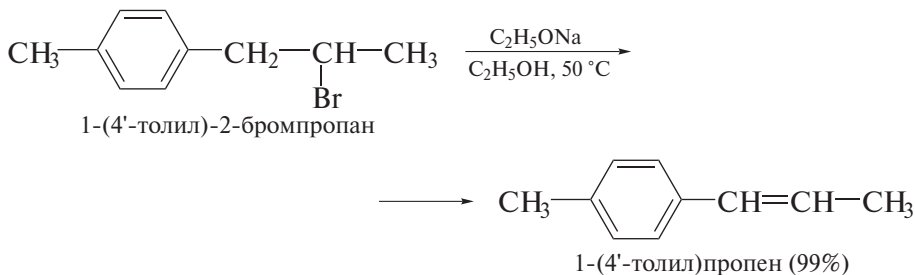
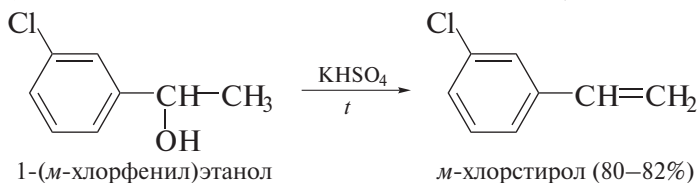
Декарбоксилирование карбоновых кислот

Реакция термического декарбоксилирования карбоновых кислот применяется в лабораторной практике и для получения стиролов:



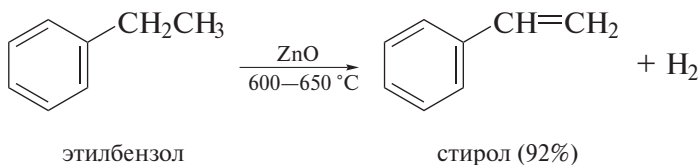
Реакции элиминирования

В лаборатории стирол и его производные с хорошими выходами могут быть получены также и реакциями элиминирования (подробнее см. в разд. 13.4.3).



Дегидрирование этилбензола

В промышленности стирол получают дегидрированием этилбензола, пропуская его пары при высокой температуре через слой твердого катализатора (ZnO , Fe_2O_3 или Cr_2O_3):



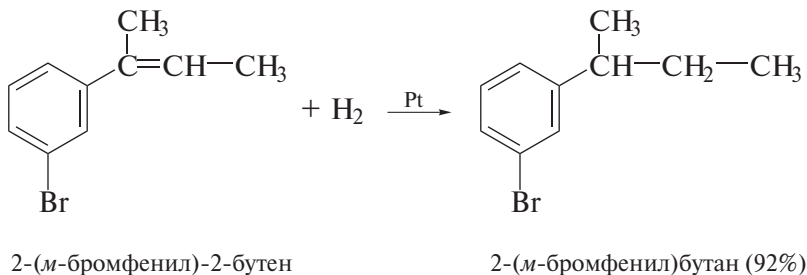
Процесс осложняется частичной олигомеризацией стирола, поэтому его проводят в присутствии ингибиторов полимеризации.

Задача 10.4. Предложите оптимальную схему получения *n*-бромстирола из бензола.

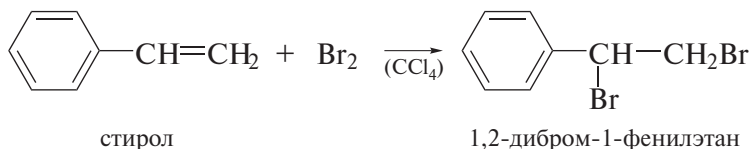
10.3.2. Реакции

Реакционная способность стирола и других алкенилбензолов обусловлена прежде всего наличием двойной связи в их молекулах. Эти соединения способны ко всем реакциям алкенов.

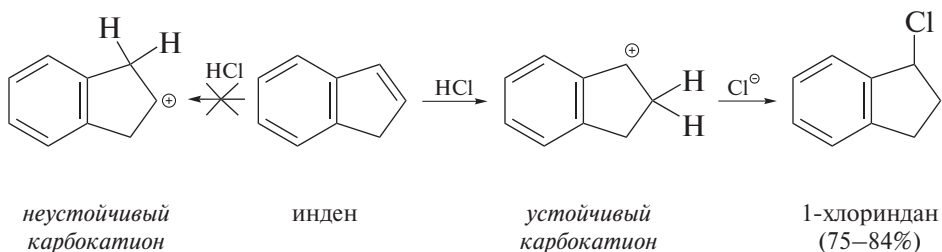
Гидрирование алкенилбензолов протекает с высокой региоселективностью, т. е. по двойной связи алкенильной группы:



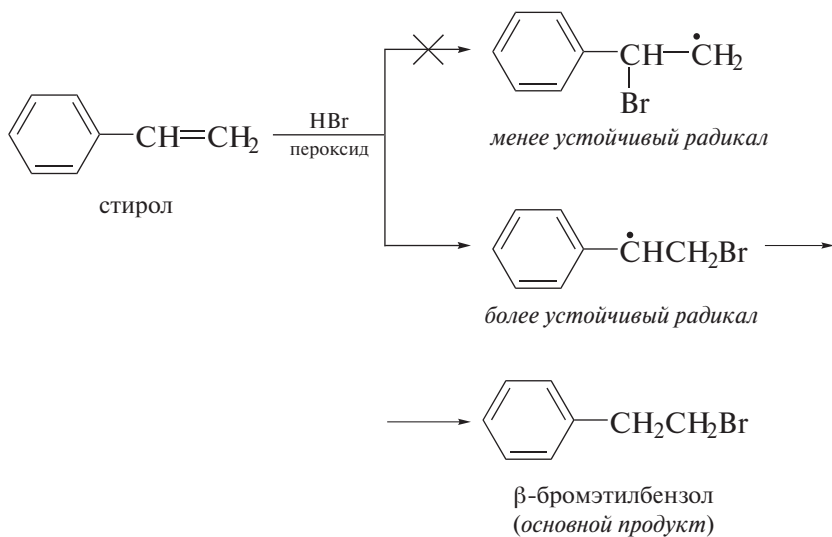
Другие реакции электрофильного присоединения также протекают с высокими выходами.



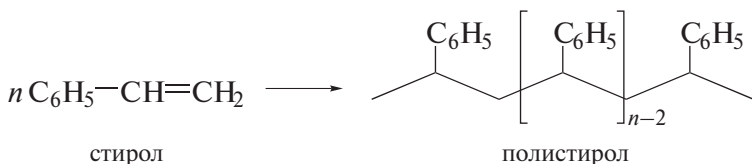
Региоселективность реакций присоединения стирола и его производных с несимметричными реагентами определяется способностью бензольного кольца стабилизировать соседний карбокатионный или радикальный центр:



В присутствии пероксидов бромоводород присоединяется к стирулу против правила Марковникова.



Промышленное применение стирола связано прежде всего с процессами полимеризации. Полистирол является универсальным конструкционным и электроизоляционным материалом.



Сополимер стирола с 1,3-бутадиеном относится к группе ценных синтетических каучуков.

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

Толуол $C_6H_5CH_3$ выделяют из летучих продуктов коксохимического производства, в процессах каталитического риформинга нефтяных фракций C_6-C_8 . Бесцветная жидкость со своеобразным запахом, т. кип. $110,6^\circ C$, с водой не смешивается, смешивается с этанолом, диэтиловым эфиром, углеводородами. Применяют в производстве бензола, бензойной кислоты, толуилендиизоцианатов, нитротолуолов, бензилхлорида и бензотрихлорида. Обладает слабым наркотическим действием. ПДК 50 мг/м^3 .

Ксилолы $C_6H_4(CH_3)_2$ получают в виде смеси изомеров (60–70% *мета*-, 25–35% *орто*-, 5% *пара*-) при каталитическом риформинге нефтяных фракций C_6-C_8 . Пахучая жидкость, т. кип. $138-144^\circ C$, очень плохо растворима в воде, легко — в этаноле, диэтиловом эфире, ацетоне, бензоле. Применяют в качестве растворителей в производстве лакокрасочных материалов и высокоактивной добавки к авиационным бензинам. В виде индивидуальных изомеров используют для получения соответствующих фталевых и толуиловых кислот, ксилидинов, фталодинитрилов. ПДК 50 мг/м^3 .

Кумол $C_6H_5CH(CH_3)_2$ получают жидкофазным (катализатор $AlCl_3$) или газофазным (катализатор H_3PO_4) алкилированием бензола пропиленом. Пахучая жидкость, т. кип. $152,4^\circ C$, не растворяется в воде, смешивается с этанолом, диэтиловым эфиром, бензолом. Применяют в производстве фенола и ацетона, α -метилстирола, в качестве растворителя в производстве лакокрасочных материалов. ПДК 50 мг/м^3 .

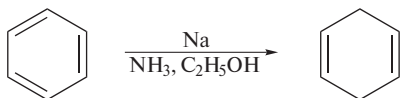
Стирол $C_6H_5CH=CH_2$ получают каталитическим дегидрированием этилбензола. Бесцветная жидкость, т. кип. $145,2^\circ C$, очень плохо растворим в воде, смешивается с этанолом, эфиром, сероуглеродом. Применяют в качестве мономера в производствах полистирола, бутадиен-стирольного каучука, термоэластопластов, сополимеров с акрилонитрилом, винилхлоридом. Раздражает слизистые оболочки дыхательных путей и глаз. ПДК 5 мг/м^3 .

Для углубленного изучения

ВОССТАНОВЛЕНИЕ БЕНЗОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ ПО БЕРЧУ

Восстановление бензола, алкилбензолов и их производных щелочными металлами (Na, Li или K) в смеси жидкого аммиака и спирта известно как *восстановление по Берчу* (1944 г.) [1, 2].

В этой реакции конечным продуктом восстановления оказывается циклогексадиен или его производное.



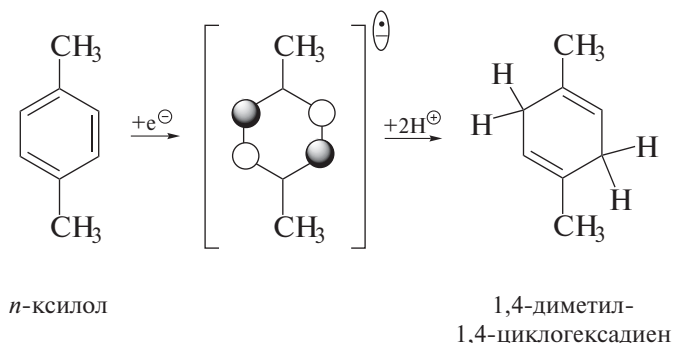
бензол

1,4-циклогексадиен

Реакция протекает с промежуточным образованием анион-радикала производного бензола. Строение конечного продукта определяется сим-

метрией низшей свободной молекулярной орбитали исходного субстрата, поскольку на этой МО находится неспаренный электрон в анион-радикале. Водород присоединяется к тем атомам углерода молекулы субстрата, которые имеют максимальные значения коэффициентов в НСМО.

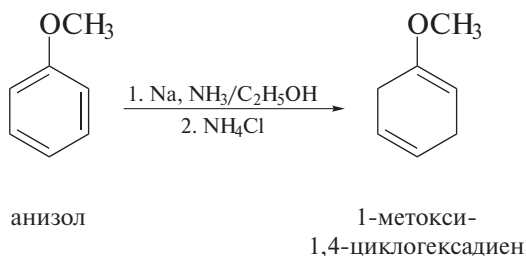
Толуол и *n*-ксилол восстанавливаются до 1-метил-1,4-циклогексадиена и 1,4-диметил-1,4-циклогексадиена соответственно:



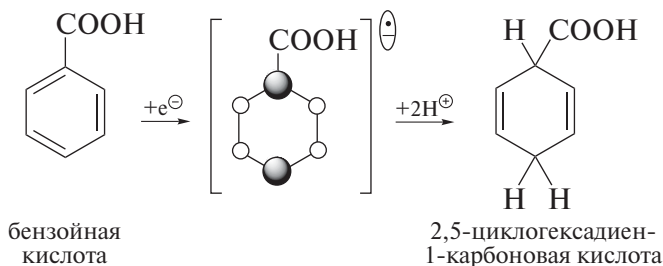
Аналогично восстанавливают и *o*-ксилол.

1,2-Диметил-1,4-циклогексадиен. К раствору натрия (30 г, 1,3 моль) в жидком аммиаке (400 мл) медленно по каплям при температуре от -70 до -65 °C прибавляют смесь *o*-ксилола (54 г, 0,51 моль) и абсолютного метанола (51 г, 1,6 моль) и перемешивают до исчезновения синей окраски. Испаряют аммиак и полученную смесь углеводородов подвергают повторному восстановлению. Продукт выделяют перегонкой, т. кип. $38-40$ °C (12 мм рт. ст.). Выход 91%.

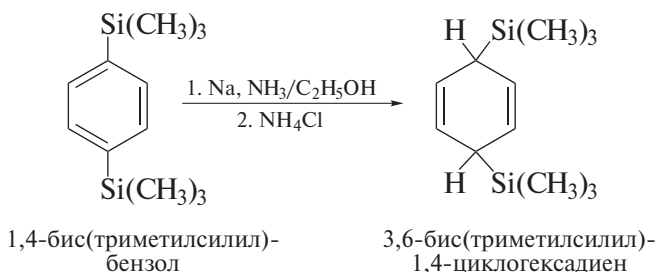
Такое же строение имеют продукты восстановления других производных бензола, имеющих электронодонорные заместители, например метокси-группы. Согласно симметрии НСМО таких субстратов, протонирование их анион-радикалов должно идти по положениям 2 и 5:



Производные бензола, содержащие электроноакцепторные заместители, имеют иную симметрию НСМО. Их анион-радикалы присоединяют протоны по положениям 1 и 4, имеющим максимальные значения коэффициентов в НСМО:



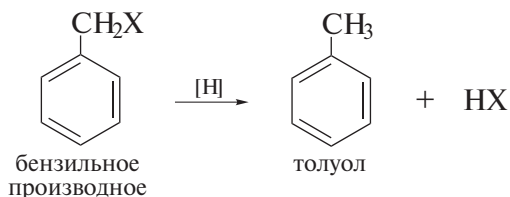
Также протекает восстановление по Берчу и молекулы 1,4-бис(триметилсилил)бензола:



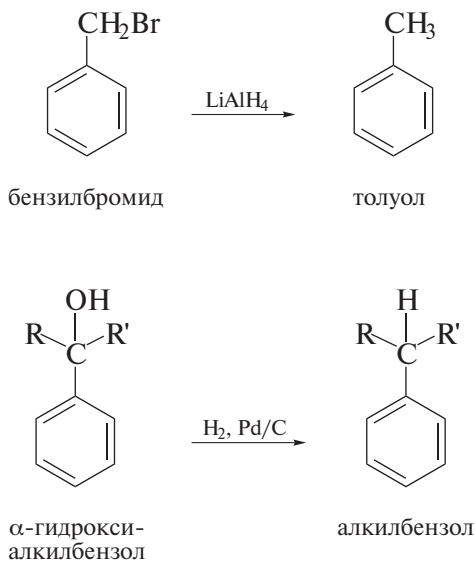
Кремний является аналогом углерода по IV группе Периодической системы. Однако, в отличие от последнего, атом кремния обладает вакантными $3d$ -орбиталями. По этой причине триметилсилильная группа способна выступать в качестве электроноакцептора по отношению к π -системе бензольного кольца. Этим и объясняется результат реакции, отличный от превращений алкилбензолов в аналогичных условиях.

ГИДРОГЕНОЛИЗ БЕНЗИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ. БЕНЗИЛЬНАЯ ЗАЩИТА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

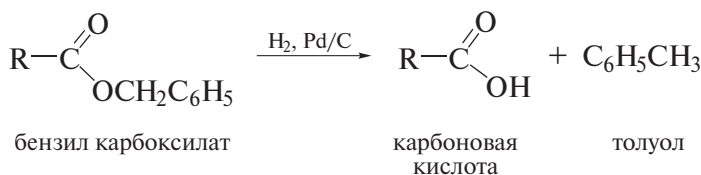
К особенностям соединений, содержащих бензильную группу, относится их легкий гидрогенолиз [3а, 6]. В общем виде эта реакция заключается в следующем:



В качестве заместителя X выступают атомы галогена, гидрокси- или сложноэфирные группы. Гидрогенолиз протекает легко как при действии литийалюминийгидрида, так и при гидрировании над палладием:



Это свойство бензильных производных послужило причиной широкого применения бензильного фрагмента в качестве хорошо удаляемой защитной группы в многостадийных схемах. Часто в таких схемах требуется защита реакционноспособной функциональной группы, проведение соответствующих превращений, а затем легкое и количественно протекающее снятие защитной группы. Для снятия бензильной защиты наиболее пригодна реакция гидрогенолиза:



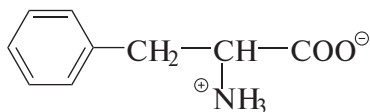
Бензильная защита успешно применяется, в частности, в синтезе пептидов (т. III, гл. 27). О защитных группах в органических реакциях см. также в разд. 16.7.4.

Дополнения

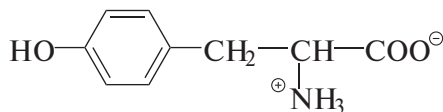
ЛЕКАРСТВА — ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЛА.

АНТАГОНИСТЫ И АГОНИСТЫ

В живых организмах встречаются многочисленные соединения, содержащие бензольный фрагмент. Среди них в первую очередь следует назвать α -аминокислоты, в молекулах которых имеется бензольное кольцо.



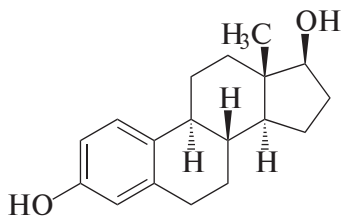
фенилаланин



тирозин

Поскольку человеческий организм не обладает способностью биохимически синтезировать бензольное кольцо, и фенилаланин, и тирозин относятся к числу так называемых *незаменимых аминокислот*. Такие аминокислоты поступают в наш организм только с пищей.

В качестве еще одного характерного примера органического соединения, содержащего бензольный фрагмент, можно вспомнить ранее упомянутый женский стероидный половой гормон *эстрадиол*.

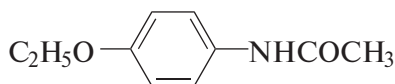


эстрадиол

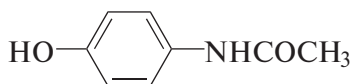
Уже эти примеры показывают, что производные бензола могут быть совместимы с биологическими субстратами. Еще более в этом убеждают рассмотренные ниже примеры лекарственных препаратов.

Как было показано ранее в этой главе, на основе реакций S_EAg и последующих превращений в молекулу бензола могут быть введены разнообразные функциональные группы. Оказывается, что каждая такая группа определенным образом трансформирует не только химическое поведение арена. Некоторые из функциональных групп сообщают соответствующей молекуле и фармакологические свойства. Такие группы называют **фармакофорами**. К ним, безусловно, следует отнести карба-

мидные, сложноэфирные и эфирные группы. Это видно на примере *фенацетина* и *парацетамола*, которые относятся к группе ненаркотических *анальгетиков* (болеутоляющие средства).

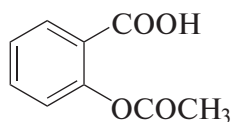


фенацетин



парацетамол

Интересно, что парацетамол является *метаболитом* фенацетина и, как установлено, является лекарством при применении и того, и другого средства. Фенацетин поэтому следует рассматривать как *пролекарство*. Парацетамол часто применяют в качестве жаропонижающего средства. Особенно эффективной оказывается комбинация парацетамола с *аспирином* (ацетилсалициловая кислота). В этом случае усиливается и жаропонижающий, и болеутоляющий эффект. Кроме того (и это очень важно), парацетамол защищает слизистую оболочку желудка от раздражающего действия ацетилсалициловой кислоты.



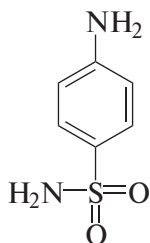
аспирин

Как работают лекарства? В чем состоят функции фармакофорных групп?

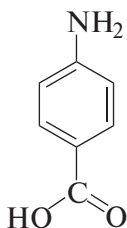
Одно из главных свойств молекулы соединения, обладающего фармакологическим эффектом, заключается в его способности эффективно взаимодействовать с соответствующим рецептором — активным фрагментом протоплазмы клетки. Такое взаимодействие оказывается возможным лишь в том случае, если молекула лекарства и рецептор имеют в своих структурах совместимые фрагменты — так называемые *комплементарные участки*. Образуя, говоря, такие участки должны подходить друг к другу как ключ к замку. При этом взаимодействие лекарство—рецептор, как правило, не обусловлено образованием прочных ковалентных связей. Более значимыми в таком взаимодействии оказываются водородные и координационные связи, ван-дер-ваальсовы и электростатические силы.

В некоторых случаях фиксация молекулы лекарства на рецепторе, блокирующая его активную поверхность, сама по себе уже оказывается причи-

ной фармакологического эффекта. Так работают лекарства, действующие по принципу **антагонистов**.

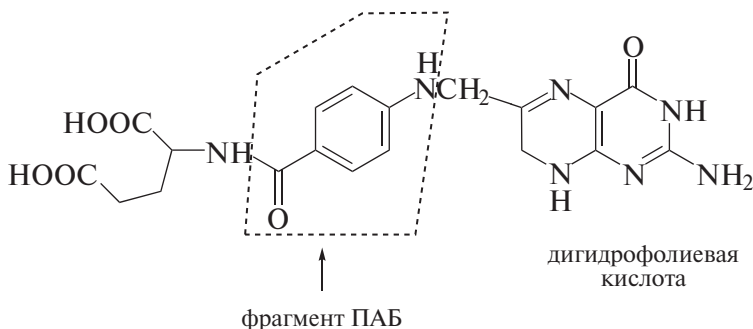


белый
стрептоцид



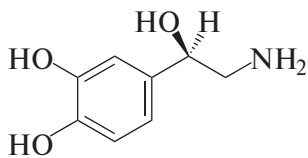
n-аминобензойная
кислота (ПАБ)

Одним из наиболее характерных примеров успешной работы лекарства по типу антагониста является фармакологический эффект *белого стрептоцида* (*n*-аминобензолсульфамид): молекула *n*-аминобензолсульфамида блокирует на рецепторе место связывания *n*-аминобензойной кислоты (ПАБ), выводит эту кислоту из биохимического цикла синтеза дигидрофолиевой кислоты, жизненно необходимой для нормального развития бактерий, и оказывает тем самым выраженный антибактериальный эффект.



Многие лекарства работают по типу **агониста**. Такие соединения, помимо способности связываться с рецептором, обладают еще и соответствующим физиологическим эффектом («внутренняя активность»). Одной из разновидностей такой активности могут быть, например, конформационные изменения в белковой части рецептора, сопровождаемые изменениями в проходимости ионных каналов, а следовательно, и в доступе или прекращении доступа соответствующих ионов. Баланс ионов в клетке, в свою очередь, имеет важнейшее значение для ее нормального функционирования. Ионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , в частности, участвуют в передаче нервных сигналов.

По типу агонистов работает, например, ряд гидроксипроизводных бензола, являющихся нейромедиаторами.

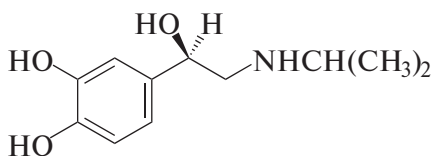


норадrenalин

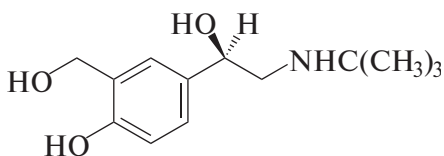
Нейромедиаторами называют небольшие молекулы, которые под действием электрического сигнала высвобождаются из одной нервной клетки и достигают рецептора на другой нервной клетке. Раздражая или блокируя его, они влияют, таким образом, на передачу нервного сигнала.

В частности, *норадrenalин* выполняет функции нейромедиатора во многих структурах, где находятся нервные окончания; его спектр действия широк. Некоторые из рецепторов, где работает норадrenalин, связаны с дыхательными путями; другие — с сердечно-сосудистой системой. Эта универсальность норадrenalина является, кстати, и его серьезным недостатком. Принимая, например, это лекарство как средство для облегчения состояния при обострении бронхиальной астмы, пациент рискует вызвать сердечный приступ.

Произведя модификацию молекулы норадrenalина, химики получили лекарства, обладающие более высокой избирательностью. Например, *изопrenalин* облегчает течение астмы и имеет менее выраженные побочные эффекты.



изопrenalин



сальбутамол

Сальбутамол является еще более избирательным средством против астмы.

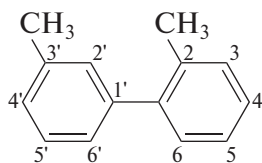
Глава 11. ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

Среди полициклических ароматических углеводородов (аренов) различают две группы соединений — полициклические арены с изолированными кольцами и конденсированные бензоидные углеводороды.

11.1. ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРЕНЫ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ КОЛЬЦАМИ

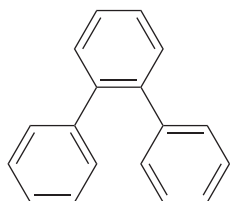
Соединения бензольного ряда, в которых два кольца (или несколько) соединены друг с другом простой связью, образуют группу *полициклических аренов с изолированными кольцами*.

Для примера ниже показана особенность нумерации атомов в *бифенилах* — соединениях, содержащих два бензольных кольца.

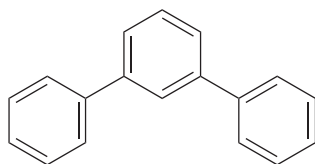


2,3'-диметилбифенил

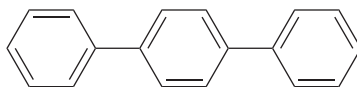
Три бензольных кольца могут быть связаны в *терфенилах* тремя способами. Ниже показаны *о*-, *м*- и *п*-терфенилы.



о-терфенил



м-терфенил

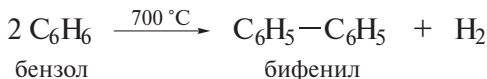


п-терфенил

11.1.1. Способы получения производных бифенила

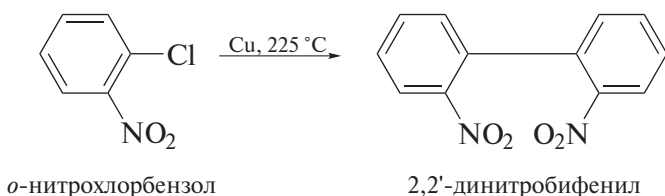
Пиролиз бензола

В промышленных масштабах бифенил производят пиролизом бензола:



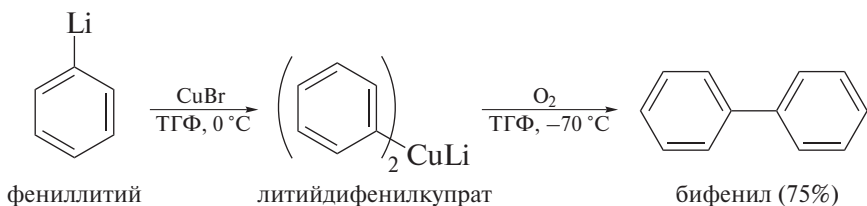
Реакция Ульмана

Симметрично замещенные бифенилы получают нагреванием арилгалогенидов с порошком меди. Реакция протекает особенно гладко с иодидами и при наличии в арилгалогенидах электроноакцепторных заместителей, повышающих подвижность галогена в ядре (*реакция Ульмана*, 1901 г.).



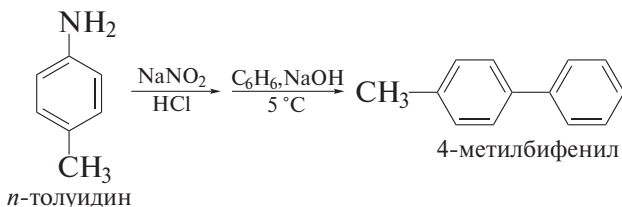
Окисление диарилкупратов

В значительно более мягких условиях и с высокими выходами идет окисление диарилкупратов:



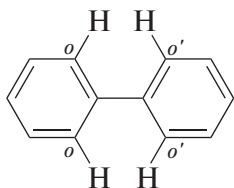
Реакция Гомберга–Бахмана

По этой реакции получают несимметрично замещенные биарилы. Дазосоединение, полученное в стандартных условиях (но в присутствии минимального количества воды), подщелачивают и смешивают при низкой температуре с жидким ареном (*реакция Гомберга–Бахмана*, 1924 г.).

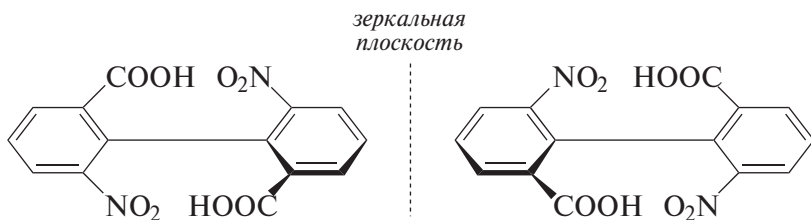


11.1.2. Строение производных бифенила

В кристаллическом состоянии оба бензольных кольца бифенила лежат в одной плоскости. В растворе и в газообразном состоянии угол между плоскостями бензольных колец составляет 45° . Выход бензольных колец из плоскости объясняется пространственным взаимодействием *орто*- и *орто'*-атомов водорода в молекуле бифенила:



Если в *орто*, *орто'*-положениях находятся крупные заместители, вращение относительно связи С—С становится затруднительным. Если заместители неодинаковы, соответствующие производные могут быть расщеплены на энантиомеры.

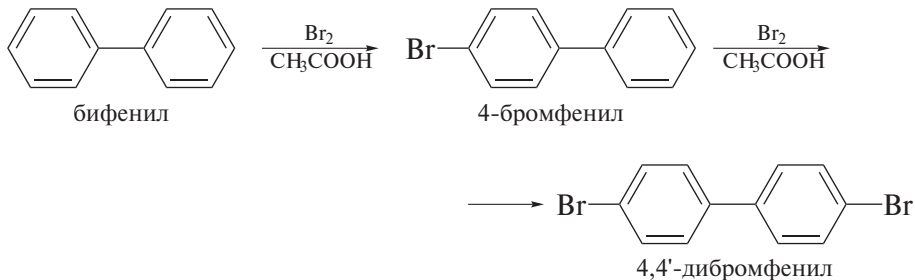


энантиомеры 6,6'-динитробифенил-2,2'-дикарбоновой кислоты

11.1.3. Реакции производных бифенила

Бифенил значительно активнее, чем бензол, участвует в реакциях электрофильного ароматического замещения.

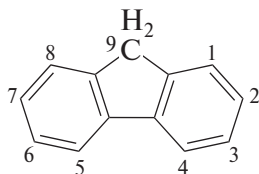
Бромирование бифенила эквимольным количеством брома дает 4-бромбифенил, а избытком брома — 4,4'-дибромбифенил.



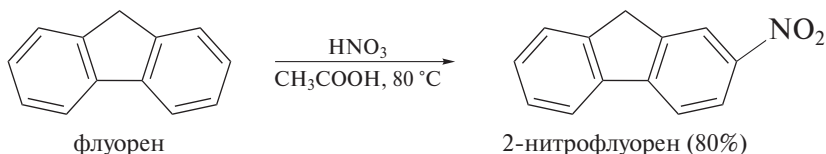
Аналогично протекают нитрование бифенила, ацетилирование по Фриделю–Крафтсу и другие реакции электрофильного ароматического замещения.

11.1.4. Флуорен

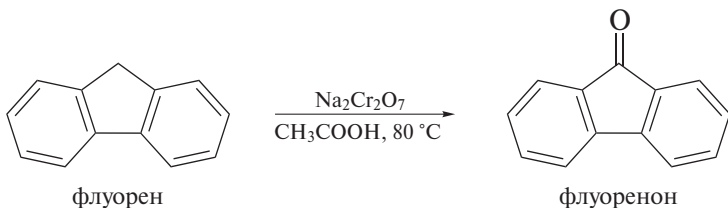
Молекула флуорена представляет собой молекулу бифенила, в которой два *орто*-положения связаны CH_2 -фрагментом:



Положения 2 и 7 флуорена соответствуют *пара*-положениям бифенила: именно эти положения и замещаются в первую очередь в реакциях $S_E\text{Ar}$:


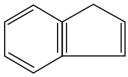
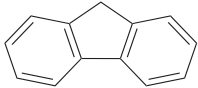


Фрагмент CH_2 весьма полезен для функционализации молекулы флуорена. Во-первых, именно этот фрагмент в большей степени подвержен действию окислителей:

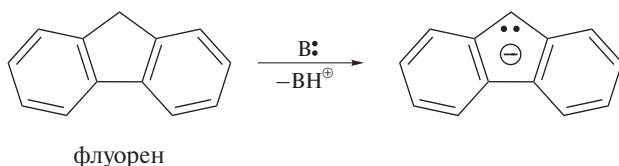


Во-вторых, именно CH -связи в положении 9 подвергаются ионизации при действии сильных оснований, что объясняется образованием аромати-

Таблица 11.1. Кислотность некоторых углеводородов

| Углеводород | Формула | pK_a |
|----------------|---|--------|
| Цикlopентaдиен |  | 16 |
| Инден |  | 20 |
| Флуорен |  | 23 |
| Трифенилметан | $(C_6H_5)_3CH$ | 31 |
| Дифенилметан | $(C_6H_5)_2CH_2$ | 33 |
| Толуол | $C_6H_5CH_3$ | 41 |

ческого центрального пятичленного цикла аналогично тому, как это происходит при ионизации цикlopентaдиена и индена.

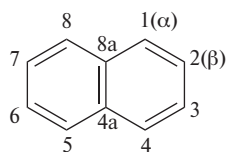


В табл. 11.1 приведены значения СН-кислотности флуорена и ряда родственных углеводородов.

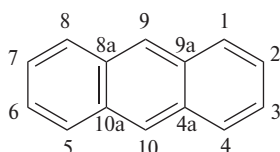
11.2. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ БЕНЗОИДНЫЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

Углеводороды, содержащие два или более конденсированных бензольных кольца, называют *конденсированными бензоидными углеводородами*. Конденсированными считают бензольные кольца, имеющие два общих атома угле-

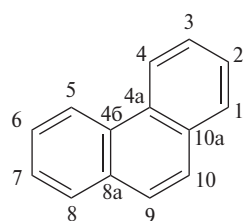
рода. Примеры нумерации атомов в этих углеводородах показаны для нафталина, антрацена и фенантрена.



нафталин
(10 π-электронов)

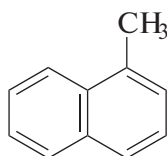


антрацен
(14 π-электронов)

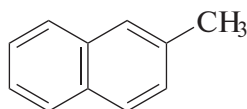


фенантрен
(14 π-электронов)

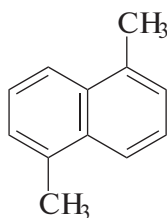
Нижe даны примеры названий замещенных нафталинов.



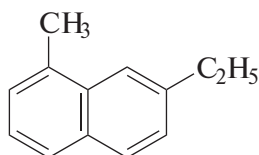
1-метилнафталин
(α-метилнафталин)



2-метилнафталин
(β-метилнафталин)



1,5-диметилнафталин



1-метил-7-этилнафталин

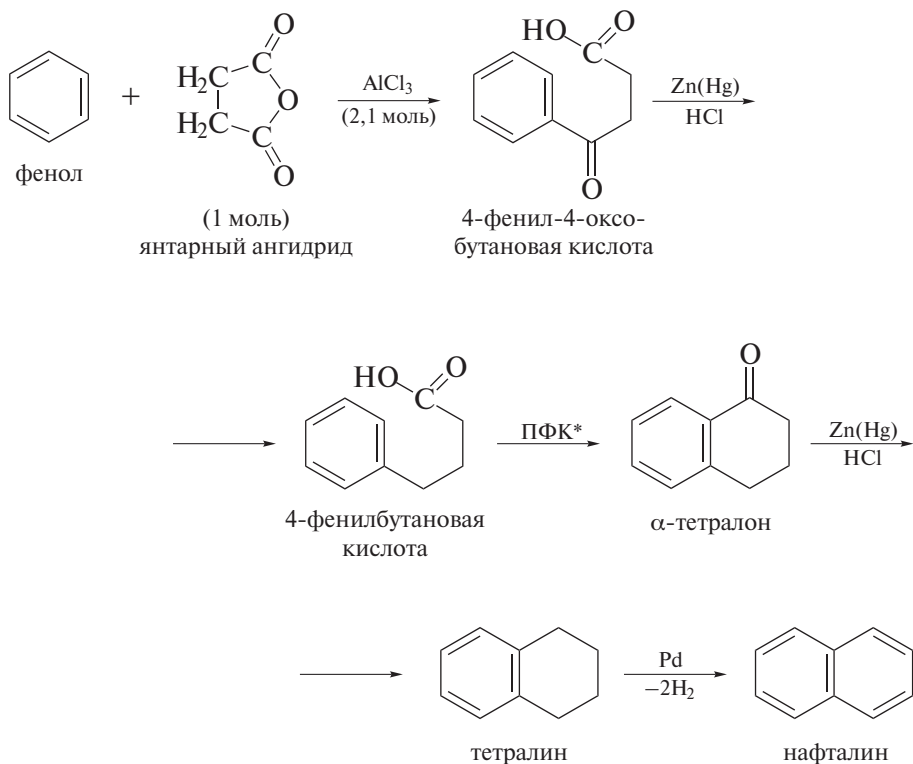
11.2.1. Способы получения

Переработка каменноугольной смолы

Этот метод является основным промышленным источником конденсированных бензоидных углеводородов. В каменноугольной смоле обнаружены сотни различных соединений этого типа, причем некоторые из них (нафталин, антрацен, фенантрен) присутствуют в смоле в значительных количествах.

Синтез конденсированных бензоидных углеводородов

Удобным лабораторным способом получения таких углеводородов является метод, основанный на реакции ацилирования по Фриделю—Крафтсу. Ниже применение этого метода иллюстрируется получением нафталина.



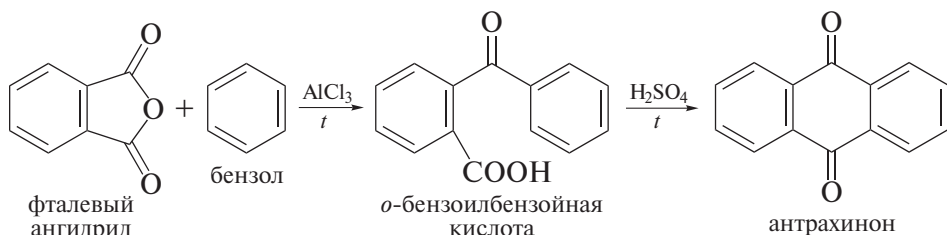
Показанная схема является еще одним примером аннелирования (см. разд. 9.2.4) и известна как *синтез нафталина по Хеуорсу* (Haworth). Схема Хеуорса весьма универсальна и пригодна также и для синтеза производных нафталина, содержащих группы CH_3 , OSCH_3 или атомы галогенов. Кроме того, промежуточный α -тетралон может быть обработан реактивом Гриньяра, что ведет к получению производных нафталина, содержащих алкильную или арильную группы в α -положении.

❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

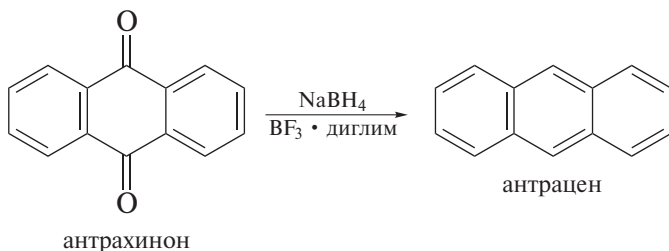
Заключительную стадию схемы Хеуорса — ароматизацию — проводят одним из нескольких способов:

- нагреванием тетралина с серой или селеном;
- дегидрированием над палладием;
- нагреванием с тетрахлор-*p*-бензохиноном (хлоранил).

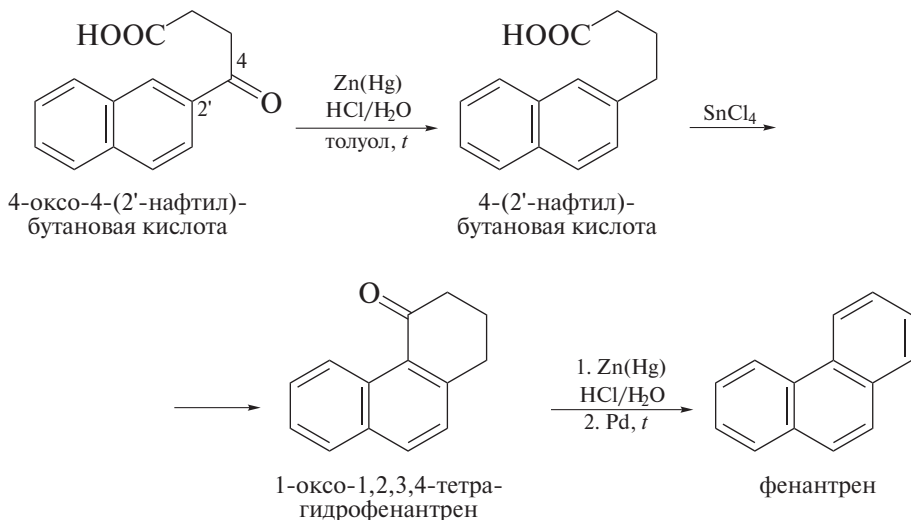
Антрацен и многие его производные получают из замещенных бензолов и фталевого ангидрида с промежуточным образованием соответствующих антрахинонов:



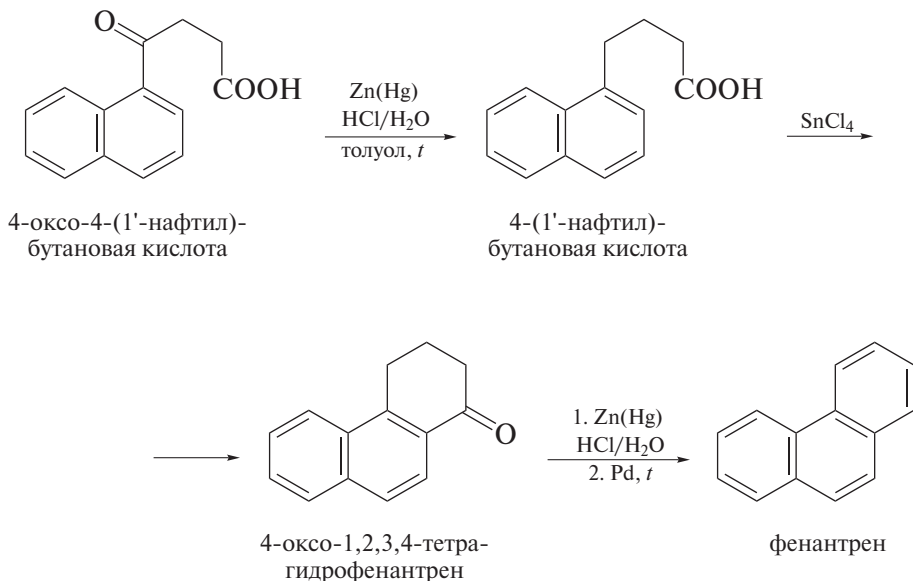
Антрахинон и его производные легко переводятся в замещенные антрацены действием различных реагентов, в том числе натрийборгидридом и эфиром трехфтористого бора в диметилевого эфира диэтиленгликоля (диглим) в качестве растворителя:



Фенантрены легко получают, применяя продукты ацилирования нафталина янтарным ангидридом (подробнее об условиях ацилирования см. ниже):

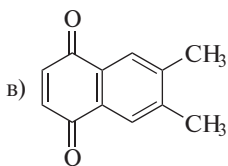
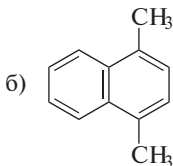
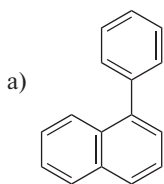


К аналогичному результату приводят соответствующие превращения 4-оксо-4-(1'-нафтил)бутановой кислоты:



Полученные циклические кетоны последовательным восстановлением, дегидратацией и дегидрогенизацией переводят в фенантрен. Ту же схему превращений применяют и для получения производных фенантрена.

Задача 11.1. Назовите следующие соединения и предложите способы их получения исходя из доступных производных бензола.



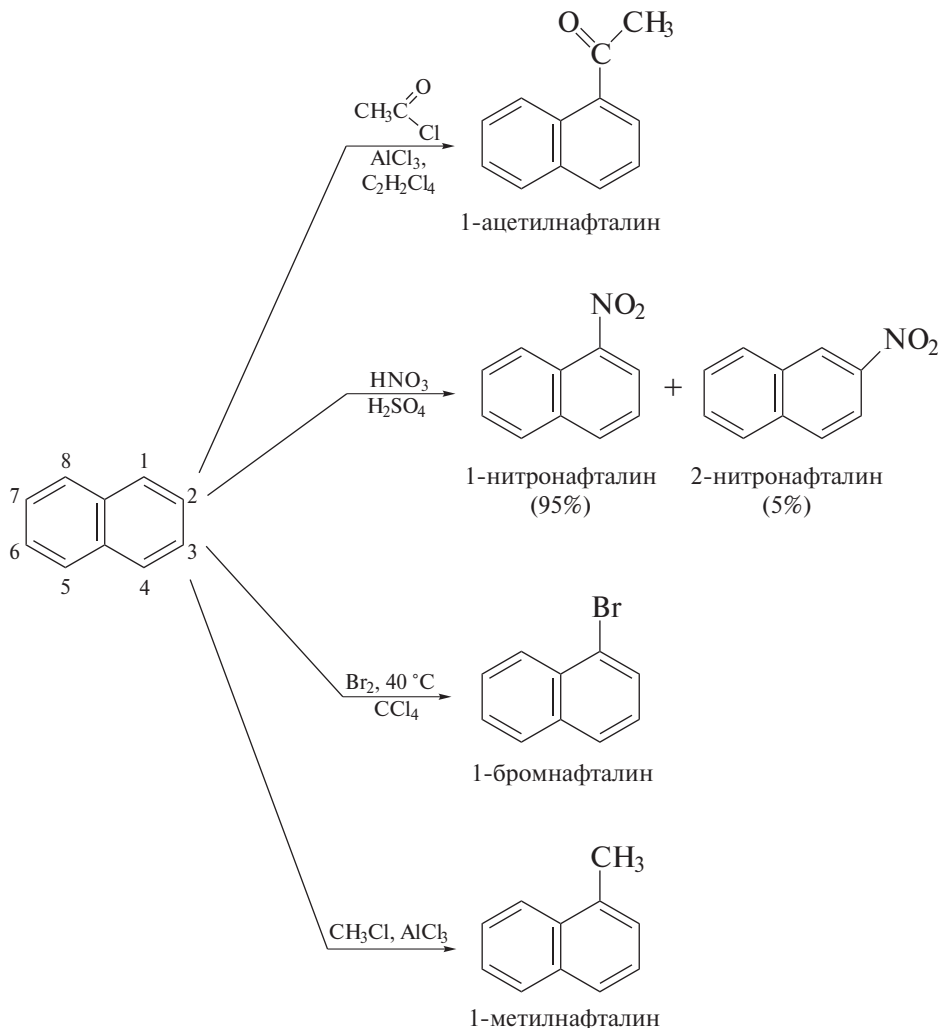
11.2.2. Реакции

Молекулы конденсированных бензоидных углеводородов содержат $(4n + 2)$ π -электронов. Как уже отмечалось, они частично удовлетворяют правилу Хюккеля, которое сформулировано для *моноциклических аннуленов*. (Аromaticность и особенности электронного строения этих соединений подробно обсуждены в разд. 8.3.) В силу этого конденсированные бензоидные углево-

дороды обладают многими свойствами ароматических соединений и прежде всего — склонностью к реакциям электрофильного ароматического замещения. В целом, эти углеводороды более активны в реакциях S_EAr по сравнению с бензолом.

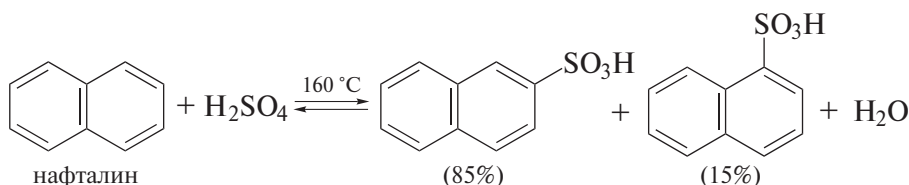
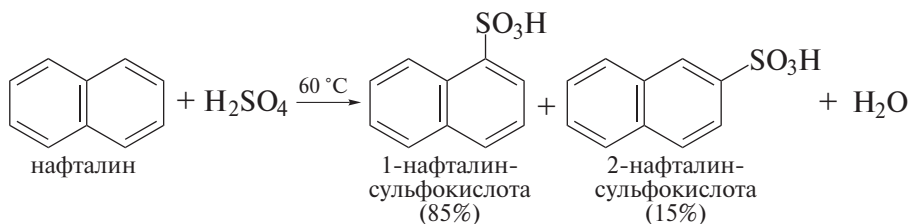
Реакции нафталина и его производных

Реакции электрофильного ароматического замещения. Ниже показан ряд реакций электрофильного замещения в нафталине.



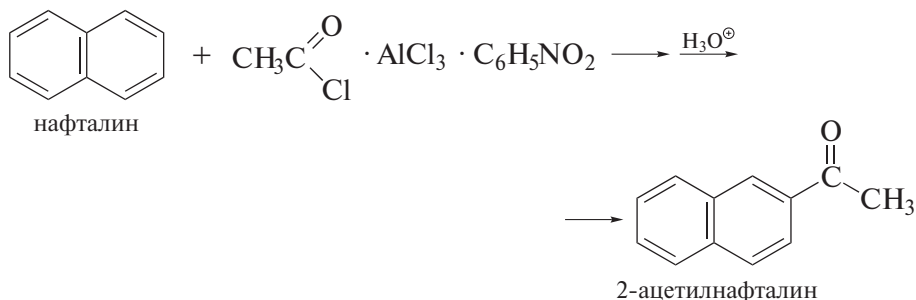
Как видно, эти реакции идут преимущественно в α -положения нафталина — положения 1, 4, 5, 8.

Вступление электрофильного агента в β -положения — положения 2, 3, 6, 7 — наблюдается реже. Как правило, это происходит в специфических условиях. В частности, сульфирование нафталина моногидратом при 60 °С протекает как *кинетически контролируемый процесс* (в этих условиях реакция необратима) с преимущественным образованием 1-нафталинсульфокислоты:

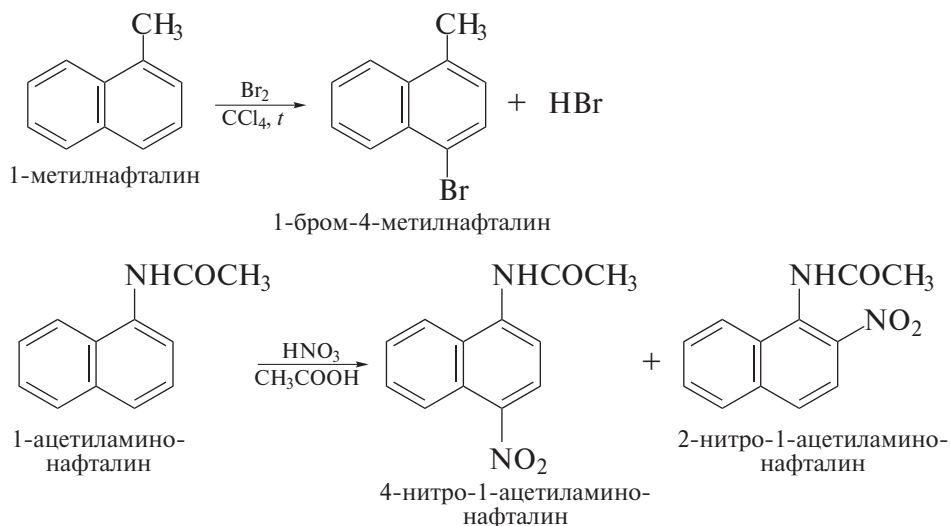


Сульфирование нафталина купоросным маслом (94%-я H_2SO_4) при 160 °С протекает как *термодинамически контролируемый процесс*. В этих условиях реакция сульфирования обратима. 2-Нафталинсульфокислота является термодинамически более устойчивой и накапливается в реакционной смеси. Такой же состав приобретает смесь после нагревания чистой 1-нафталинсульфокислоты при 160 °С в купоросном масле.

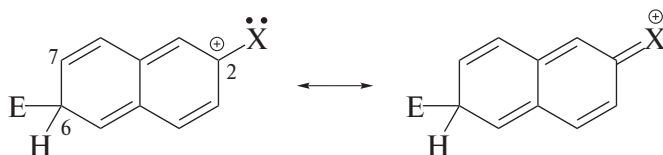
Ацетилирование нафталина по Фриделю—Крафтсу демонстрирует еще один пример зависимости изомерного состава продуктов от условий реакции. В противоположность ацетилированию в тетрахлорэтаноле или сероуглероде, когда преимущественно образуется 1-ацетилнафталин, при применении нитробензола в качестве растворителя ацетильная группа вступает в β -положение. Полагают, что громоздкий комплекс ацилирующего агента с нитробензолом не может атаковать α -положение нафталина по пространственным причинам:



При введении второго заместителя в молекулу нафталина ориентация определяется природой уже имеющегося в ней заместителя. Электронодонорный заместитель, находящийся в молекуле нафталина, направляет атаку электрофила в то же кольцо; при этом достигается большая стабилизация промежуточно образующегося σ -комплекса:



Электрофил атакует нафталин, в молекуле которого имеется электронодонорный заместитель, по незамещенному бензольному кольцу, если применяемый электрофильный реагент является громоздким. Например, 2-метилнафталин атакуется пространственно затрудненными электрофильными агентами преимущественно в положение 6 (но не в положение 7), а 2-гидроксинафталин при сульфировании купоросным маслом или моногидратом при 90–100 °С образует в основном 2-гидроксинафталин-6-сульфоокислоту. Предпочтительность положения 6 для электрофильной атаки таких производных нафталина объясняется преобладающим вкладом следующих резонансных структур в стабилизацию промежуточного σ -комплекса:

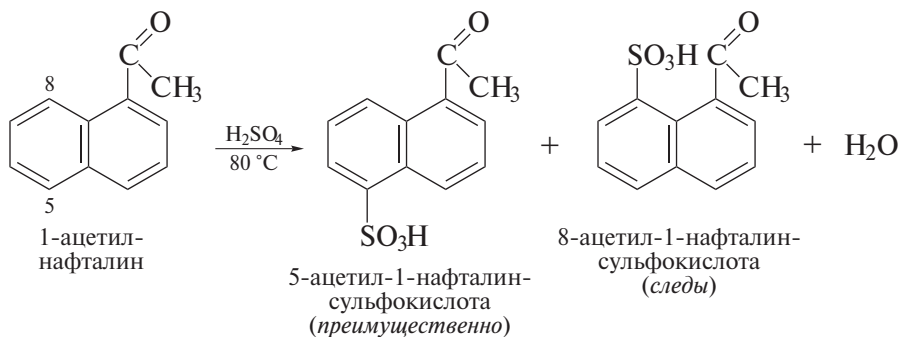


X — электронодонорный заместитель

При атаке электрофила в положение 7 подобный вклад заместителя X исключен.

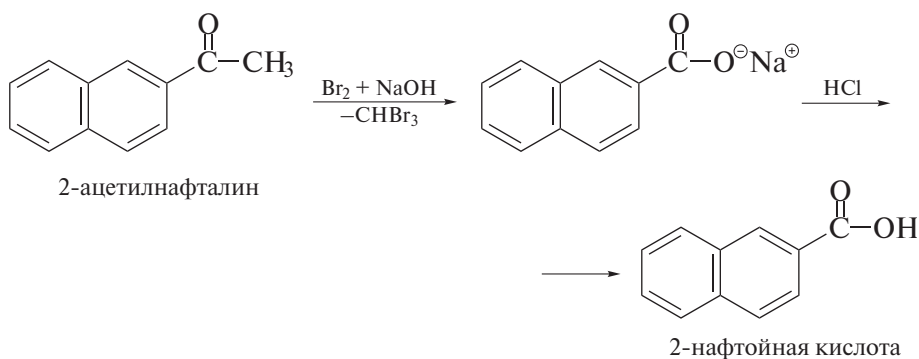
Электроноакцепторный заместитель, находящийся в молекуле нафталина, направляет атаку электрофила в положение 5 или 8 другого кольца.

Этим достигается меньшая дестабилизация промежуточно образующегося σ -комплекса электроноакцепторным действием заместителя.

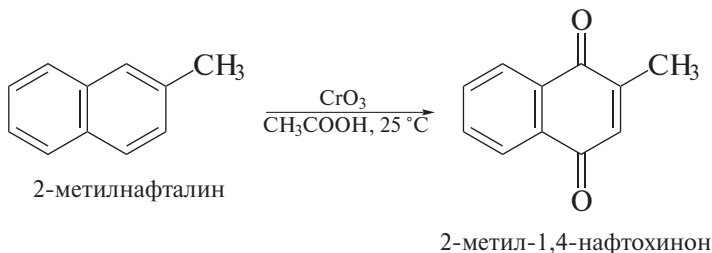


Задача 11.2. Реакции замещения 2-метилнафталина с объемными электрофильными агентами преимущественно идут в положение 6. Объясните, почему это положение имеет преимущество перед положением 7.

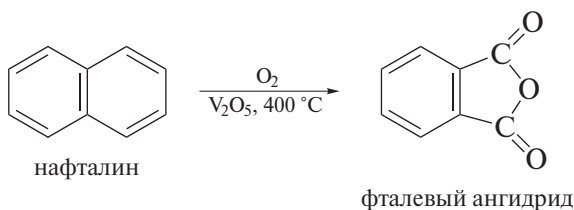
Окисление нафталина и его производных. Реакцию галогенирования ацетилнафталинов (*галоформная реакция*) часто используют для получения карбоновых кислот ряда нафталина.



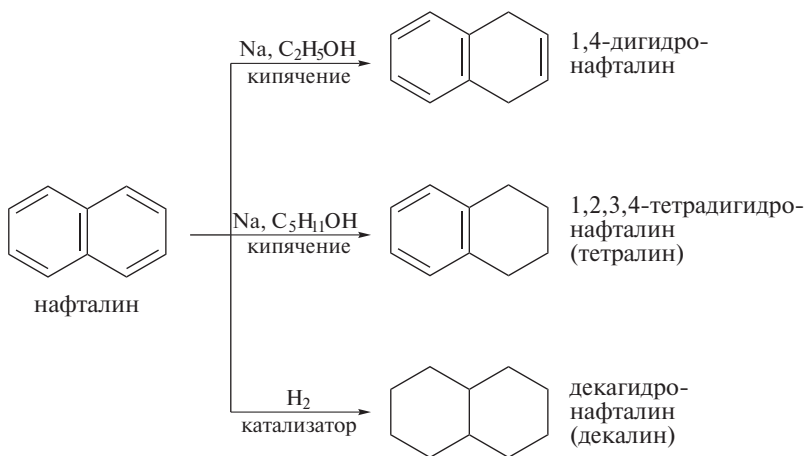
Мягкое окисление гомологов нафталина приводит к образованию нафтохинонов.



Окисление нафталина в жестких условиях ведет к образованию фталевого ангидрида:

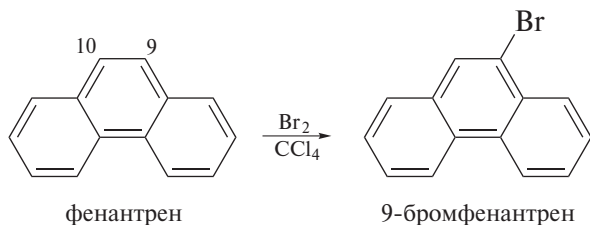
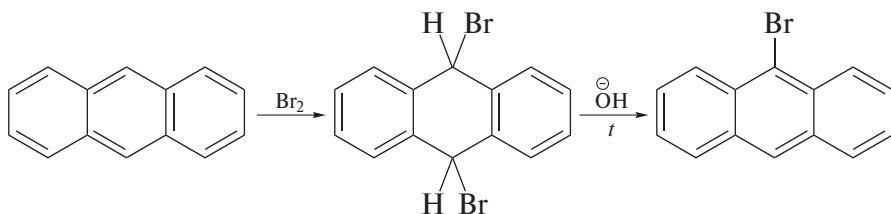


Восстановление нафталина. Нафталин может быть восстановлен действием различных восстановителей с присоединением 1, 2 или 5 моль водорода:

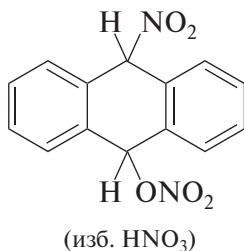
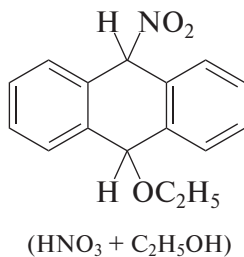
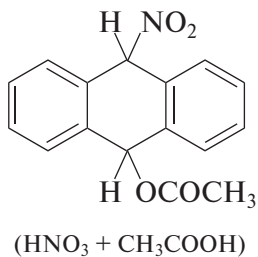


Реакции антрацена и фенантрена. Антрацен и фенантрен также легко вступают во многие реакции электрофильного замещения. Атака электрофильно-

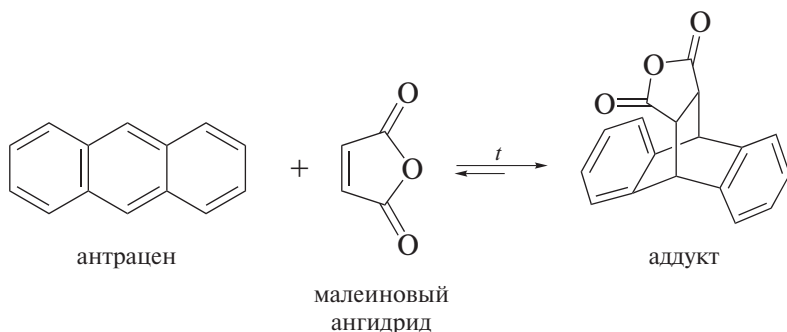
го агента направляется в обоих соединениях в положения 9 и 10. Оба углеводорода склонны на первой стадии к присоединению брома с образованием 9,10-дибром-9,10-дигидропроизводных:



Те же тенденции наблюдаются в других реакциях $S_E\text{Ar}$. Например, в зависимости от условий нитрования (даны в скобках под формулой) антрацена были выделены следующие продукты:

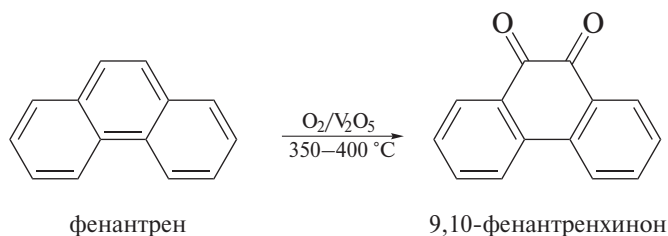
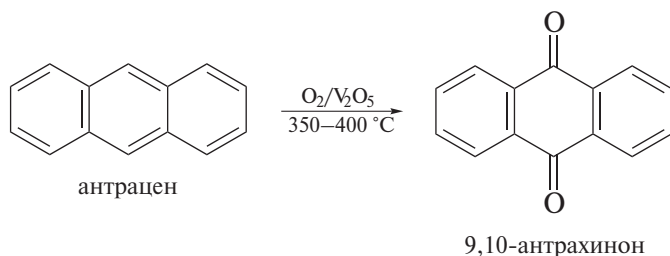


Тем не менее меньшая ароматичность конденсированных бензоидных углеводородов проявляется и в их реакционной способности. Например, антрацен в качестве диена легко реагирует с малеиновым ангидридом и с высоким выходом образует аддукт реакции Дильса—Альдера:



Такая реакция не протекает с бензолом, обладающим высокой ароматичностью.

Антрацен и фенантрен легко окисляются до соответствующих хинонов:



Способность этих углеводородов к окислению выше, чем у бензола, поэтому указанные хиноны могут быть получены при применении и традиционных окислителей, например действием $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ или CrO_3 в серной кислоте при нагревании.

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

Нафталин $C_{10}H_8$ выделяют из нафталиновой фракции при переработке каменноугольной смолы и из продуктов пиролиза нефтяного сырья. Бесцветное кристаллическое вещество с характерным запахом, т. пл. 80°C . Нерастворим в воде, растворим в этаноле, диэтиловом эфире, бензоле, хлороформе. Применяют в производстве фталевого ангидрида, тетралина, декалина, нафтолов, вспомогательных веществ и промежуточных продуктов в синтезе красителей. ПДК 20 мг/м^3 .

Антрацен $C_{14}H_{12}$ выделяют из антраценовой фракции при переработке каменноугольной смолы. Почти бесцветные кристаллы с голубой флуоресценцией, т. пл. 216°C . Нерастворим в воде. Растворим в этаноле, диэтиловом эфире, ацетоне, бензоле. Применяют в производстве антрахинона — важного промежуточного продукта в синтезе красителей. Раздражает кожу, слизистые оболочки, в том числе дыхательных путей и глаз.

Фенантрен $C_{14}H_{12}$ выделяют из антраценовой фракции при переработке каменноугольной смолы. Бесцветные кристаллы, т. пл. 100°C . Нерастворим в воде, растворим в этаноле, диэтиловом эфире, бензоле. Растворы имеют голубую флуоресценцию. Применяют в синтезе красителей. Фрагмент фенантрена, в том числе частично или полностью гидрированный, содержится во многих природных соединениях (алкалоиды, терпены, стероиды). ПДК $0,8\text{ мг/м}^3$.

Бифенил $C_{12}H_{10}$ получают по реакции Ульмана нагреванием иодбензола в присутствии металлической меди при $200\text{--}250^\circ\text{C}$, димеризацией бензола в присутствии солей палладия, дегидрированием бензола при $750\text{--}800^\circ\text{C}$. Бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 71°C . Очень плохо растворим в воде, растворим в метаноле, бензоле, диэтиловом эфире. В смеси с дифенилоксидом применяют в качестве высокотемпературного теплоносителя. ПДК $0,5\text{ мг/м}^3$.

Для углубленного изучения

ПРАВИЛО ХЮККЕЛЯ И АРОМАТИЧНОСТЬ КОНДЕНСИРОВАННЫХ БЕНЗОИДНЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ

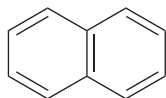
Выше уже отмечалось, что правило ароматичности Хюккеля ($4n + 2$) было сформулировано для моноциклических сопряженных углеводородов. Оно по определению не может быть применено для оценки ароматичности полициклических конденсированных бензоидных углеводородов. Тем не менее, как показано в разд. 11.2.2, способность нафталина, антрацена и фенантрена к реакциям $S_E\text{Ag}$ однозначно свидетельствует о наличии у них ароматических свойств.

Систематический анализ энергий π -электронной делокализации $E_{\pi(\text{делок})}$ различных конденсированных бензоидных углеводородов был предпринят Хессом и Шаадом [1–3]. Ниже перечислены некоторые бензоидные углеводороды с указанием их значений $E_{\pi(\text{делок})}$, которые были получены сопоста-

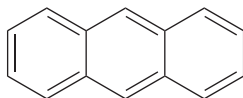
влением результатов расчетов простым методом Хюккеля π -электронных энергий молекул углеводородов и фрагментов, образующих эти молекулы (в скобках приводятся значения $E_{\pi(\text{делок})}$ в расчете на один π -электрон).



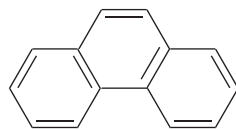
бензол, 0,39 β
(0,065 β)



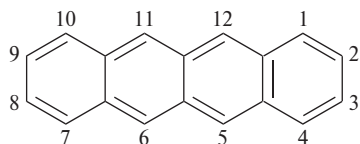
нафталин, 0,55 β
(0,055 β)



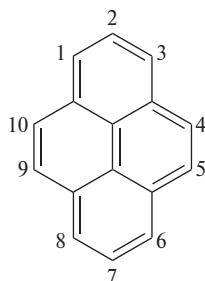
антрацен, 0,66 β
(0,047 β)



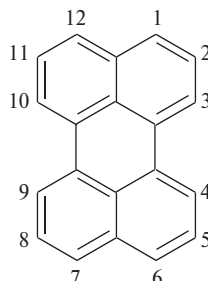
фенантрен, 0,77 β
(0,055 β)



тетрацен, 0,76 β
(0,042 β)

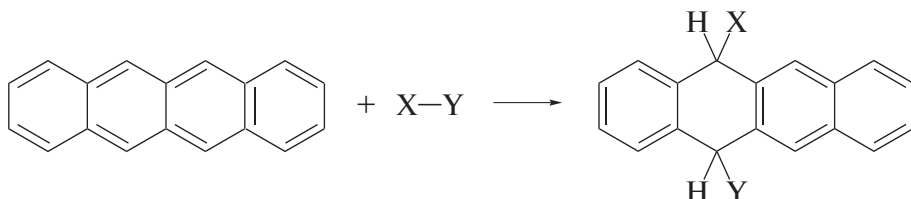


пирен, 0,82 β
(0,051 β)



перилен, 0,96 β
(0,048 β)

Как следует из результатов расчетов, все бензоидные углеводороды обладают значительной энергией π -электронной делокализации. Эта энергия закономерно снижается с ростом числа конденсированных бензольных колец, что находится в соответствии с экспериментальными данными [4]. Поскольку структуры с меньшим числом бензольных колец более стабильны, большие полициклические углеводороды имеют тенденцию реагировать по типу присоединения, а не замещения:



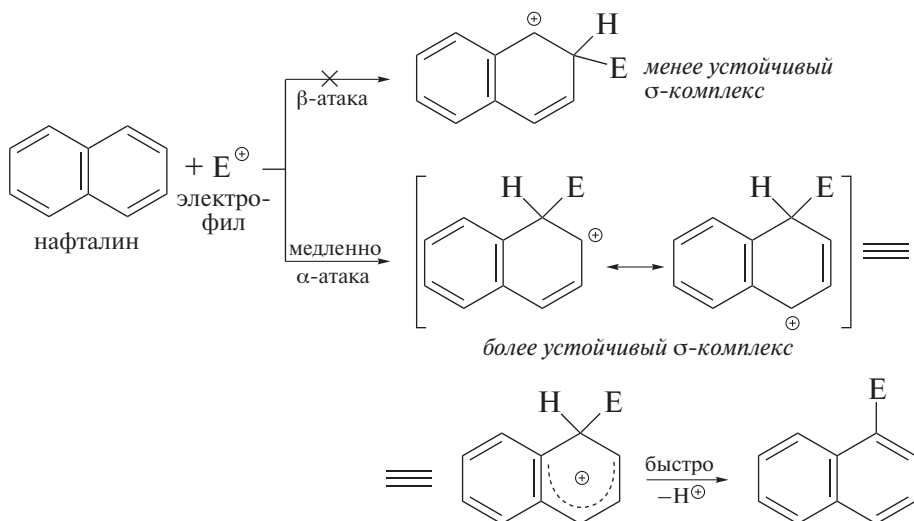
$$E_{\pi(\text{делок})} = 175,6 \text{ кДж/моль} \\ (41,9 \text{ ккал/моль})$$

$$E_{\pi(\text{делок})} = 211,2 \text{ кДж/моль} \\ (50,4 \text{ ккал/моль})$$

Вместе с тем, ряд полициклических углеводородов, в частности пирен и перилен, обнаруживают типичные ароматические свойства. Электрофильные реакции (галогенирование, нитрование, ацилирование по Фриделю–Крафтсу) с обоими углеводородами идут с высоким выходом и исключительно в положение 1 [5a].

ОРИЕНТАЦИЯ РЕАКЦИЙ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДАХ

Преимущественная атака нафталина электрофильным агентом в α -положение в кинетически-контролируемых условиях может быть объяснена как в терминах теории резонанса, так и с позиций теории МО [56].

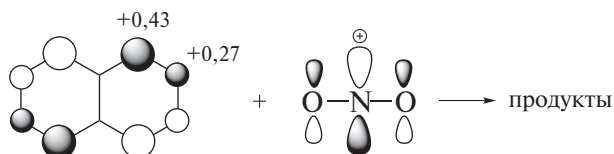


В терминах резонансных структур σ -комплекс, образующийся при атаке в α -положение, более устойчив, чем σ -комплекс, отвечающий атаке в β -положение. Относительная устойчивость σ -комплекса в этом случае оценивается числом резонансных структур, в которых сохранена ароматичность второго бензольного кольца. При атаке в α -положение σ -комплекс описывается двумя резонансными структурами, а при атаке в β -положение — лишь одной.

В терминах теории МО нафталин имеет значительно более «мягкую» электронную оболочку, нежели производные бензола. Первый потенциал ионизации нафталина равен 8,15 эВ, а первое значение электронного сродства $-0,19$ эВ:

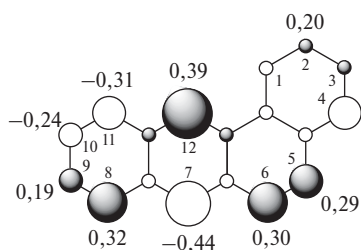
$$\eta = (I_1 - A_1)/2 = 4,17 \text{ эВ.}$$

Эти параметры электронной структуры объясняют тот факт, что ряд реакций нафталина подчиняется орбитальному контролю. Именно в ходе анализа результатов электрофильного нитрования нафталина К. Фукуи впервые сформулировал **концепцию граничных орбиталей**:



Согласно этой концепции, электрофильный агент, нитроний-катион, атакует молекулу субстрата преимущественно по положению, имеющему наибольший собственный коэффициент в ВЗМО. σ -Связь с субстратом образует атом азота, имеющий наибольший собственный коэффициент в НСМО нитроний-иона.

В главе 1 уже отмечалось, что теория резонанса практически малоприменима для объяснения результатов реакций S_EAg с полициклическими бензоидными углеводородами, в молекулах которых конденсировано более 3 бензольных колец. Для примера ниже показана молекула бенз[а]антрацена. Она имеет 12 неэквивалентных положений, потенциально способных к электрофильному замещению. При этом на практике реакции S_EAg с высокой региоселективностью идут в положение 7. Теория резонанса не в состоянии объяснить этот факт. Объяснение ему получено в терминах концепции граничных орбиталей: именно положение 7 имеет в ВЗМО бенз[а]антрацена наиболее высокое значение собственного коэффициента.



Еще раз следует обратить внимание на то, что обсуждаемые здесь результаты квантовохимических расчетов получены с применением простого метода МОХ. Вместе с тем практически те же параметры π -МО следуют и из применения более совершенных методов, поскольку расчету подвергаются плоские молекулы, в которых исключено смешивание σ - и π -орбиталей.

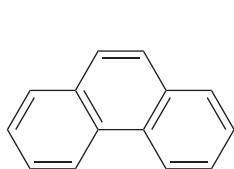
Дополнения

МУТАГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА. ПОЧЕМУ ОПАСНО КУРИТЬ

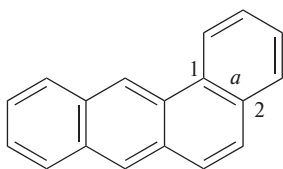
Бенз[а]пирен был синтезирован и изучен в 1933 г. Вскоре в опытах с животными установили высокую канцерогенность этого углеводорода. Впоследствии было идентифицировано огромное число и других конденсированных ароматических углеводородов, большая часть из которых была выделена из каменноугольной смолы. Значительное число этих углеводородов также вызывает раковые заболевания как у человека, так и у живот-

ных. Многие из них являются веществами, нарушающими передачу наследственных признаков при размножении.

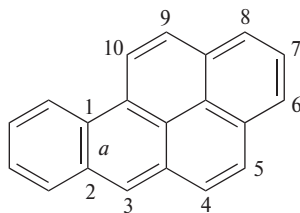
Кроме каменноугольной смолы, получаемой при коксовании каменного угля, источником конденсированных ароматических углеводородов в окружающей среде являются процессы сжигания бензина в автомобилях, топлива на электростанциях. Существенную роль в загрязнении окружающей среды играет также и табачный дым. Тщательный анализ табачного дыма был проведен самыми разными физико-химическими методами. В частности, методом жидкостной хроматографии в табачном дыме установлено присутствие, по крайней мере, фенантрена, бенз[а]антрацена, бенз[а]пирена, хризена, бенз[б]флуорантена, бенз[к]флуорантена*.



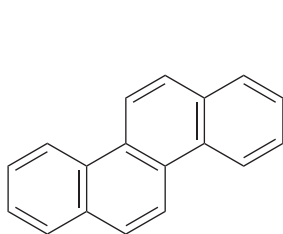
фенантрэн



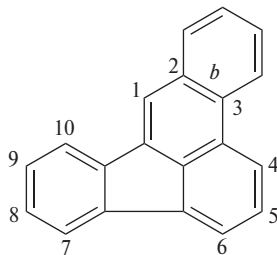
бенз[а]антрацен



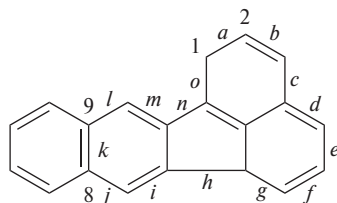
бенз[а]пирен



хризен



бенз[б]флуорантен



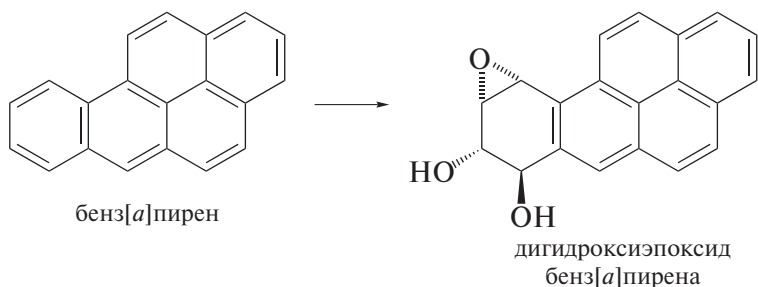
бенз[к]флуорантен

Содержание хризена и бенз[а]антрацена оказалось достаточным и для количественного определения. Установлено, например, что при выкуривании сигареты выделяется ~900 нг хризена и ~250 нг бенз[а]антрацена.

Превращения конденсированных ароматических углеводородов в живом организме знакомят нас еще с одним направлением метаболизма сложного органического соединения. Оказалось, что эти углеводороды являются **промутагенами**. Они приобретают **мутагенные свойства**, подвергаясь метаболизму в живом организме. Установлено, в частности, что бенз[а]пирен окисляется в печени до дигидроксиэпоксида с помощью Р450-цитохрома. Цитохром Р450 — один из эффективных участников метаболических процессов, представляющий собой набор гемопротеиновых ферментов.

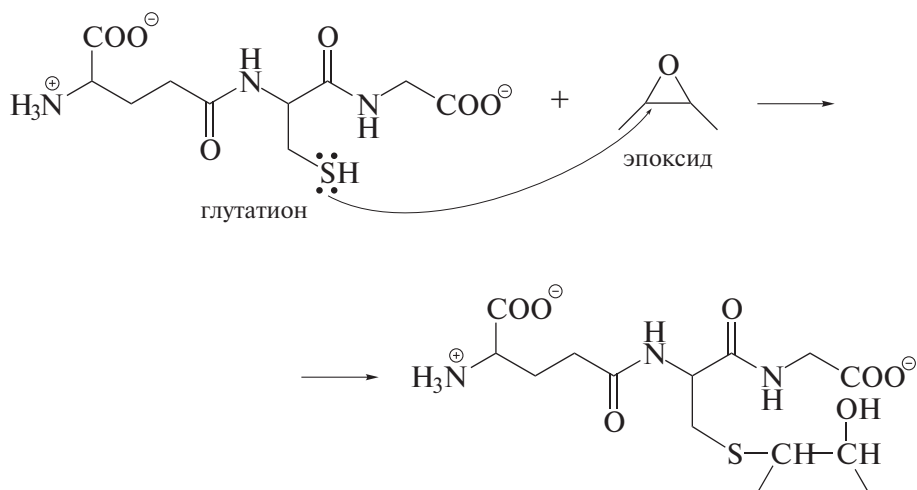
* Стороны основной циклической системы обозначают латинскими буквами а, b, с и т. д. Буквой «а» обозначают сторону 1–2, буквой «b» — сторону 2–3 и т. п.

Эти ферменты инактивируют (дезактивируют) разнообразные органические вещества, попадающие в наш организм (в том числе лекарства), и регулируют скорость выведения химических веществ из организма.



Как и все оксираны (трехчленные циклы, содержащие кислород, см. разд. 18.2.2), образовавшийся дигидроксиэпоксид бенз[а]пирена обладает высокой реакционной способностью и вследствие этого является опасным **мутагеном**. Одно из направлений его последующей трансформации — нуклеофильное раскрытие трехчленного цикла при взаимодействии с азотистыми основаниями ДНК. Соответствующий фрагмент ДНК при этом подвергается ковалентному связыванию, что ведет к **мутагенезу** — серьезным нарушениям нормального размножения клеток и генетического кода организма.

В живом организме возможен и иной путь раскрытия трехчленного цикла аренэпоксида — нуклеофильная атака глутатиона:



Глутатион — один из трипептидов, играющих важную роль в иммунной системе живого организма: он участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке при обезвреживании токсических веществ. Реакция с эпоксидами — его еще одна важная биохимическая функция.

Ковалентное связывание глутатиона с эпоксидом существенно повышает растворимость этого метаболита в физиологических условиях, что способствует его быстрому выведению из организма. Но если глутатион способен эффективно нейтрализовать дигидроксиэпоксиды, может быть, не стоит преувеличивать опасность курения?

Это не так. Чтобы содержание глутатиона в лимфоцитах (а именно лимфоциты первыми включаются в специфический иммунный ответ организма) находилось на необходимом высоком уровне, иммунная система организма должна быть в постоянной «боевой» готовности (подробнее об иммунной системе см. гл. 13, разд. «Дополнения»). В повседневной жизни абсолютным иммунитетом могут похвастаться, однако, немногие. Даже незначительные личные неприятности и легкие недомогания ослабляют иммунный ответ организма. Не укрепляет иммунную систему и собственно курение. Применение лекарств, стимулирующих поддержание концентрации глутатиона в организме на высоком уровне, также малоперспективно, поскольку ведет к постепенному ослаблению иммунной системы. Самое разумное в этой ситуации — отказаться от курения, чтобы не создавать организму проблем, решение которых может оказаться для него слишком сложной задачей.

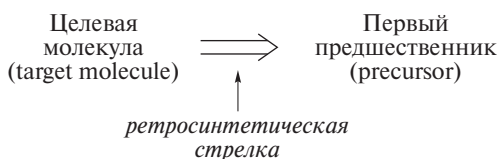
Глава 12. ВВЕДЕНИЕ В ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ. СПЕКТРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Сведения о свойствах органических соединений, полученные в предыдущих разделах, позволяют рассмотреть возможности и задачи главного раздела органической химии — синтеза органических соединений заданного строения.

Иногда все стадии синтеза целевого соединения представляются вполне очевидными. В таких случаях структуры исходных соединений и промежуточных продуктов сомнений не вызывают. Значительно чаще последовательность превращений, приводящая к целевой структуре, не является однозначной, и химику приходится тщательно анализировать каждую стадию различных вариантов схемы получения, которые могут привести к желаемому результату. Чтобы решить задачу синтеза в этом случае, химик должен быть знаком с основами *стратегии органического синтеза*. Общепринятым методом этой стратегии в настоящее время является ретросинтетический анализ.

12.1. РЕТРОСИНТЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

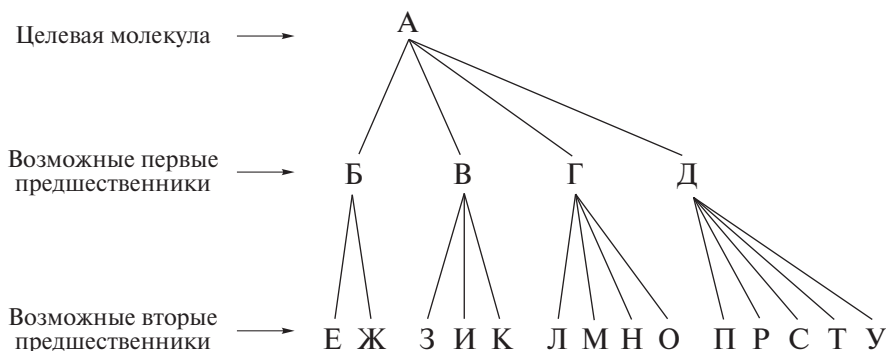
Первым этапом *ретросинтетического анализа* является анализ последней стадии, которая ведет к получению целевого соединения. При этом определяют возможный предшественник, который может выступать как исходное соединение на этой последней стадии — *первый предшественник*. Соответствующая стадия в методе ретросинтетического анализа называется *ретросинтетической стадией*. Она изображается следующим образом:



Затем первый предшественник рассматривают как целевое соединение и анализируют стадию, предшествующую его получению. Таким образом,

определяют наиболее вероятную структуру **второго предшественника**. Указанная процедура позволяет установить наиболее подходящие предшественники на каждой стадии.

В относительно простых задачах направленного синтеза ретросинтетический анализ ведет к формированию так называемого **синтетического дерева**:



Синтетическое дерево может быть сформировано, когда в ходе ретросинтетического анализа становятся ясными все стадии синтеза, предшественниками в которых выступают доступные реагенты.

В ходе ретросинтетического анализа необходимо по максимуму выявить потенциальные предшественники и предложить самые разные пути синтеза. Само собой разумеется, что от химика для этого требуется знание большого числа реакций, с помощью которых можно сформировать заданный скелет молекулы и трансформировать ту или иную функциональную группу до требуемой.

Химики пользовались этим приемом долгие годы, однако идеологию метода ретросинтетического анализа в современном виде впервые предложил Е. Кори (1960 г.). Эта идеология позволила в последующие годы разрабатывать стратегию синтеза сложных природных структур с применением компьютерных программ. За развитие теории и методологии органического синтеза **Е. Кори** в 1990 г. был удостоен Нобелевской премии.

Часто структура предшественника однозначно не устанавливается, однако определяется его химическая природа в соответствии с механизмом превращения. При этом предшественник в обобщенном виде может быть представлен реакционноспособной частицей, называемой **синтоном**. Источником синтона могут служить один или несколько реагентов, которые называют **синтетическими эквивалентами**. Например, реактив Гриньяра RMgX и литийорганический реактив RLi могут рассматриваться в качестве синтетических эквивалентов карбаниона R^- (синтона).

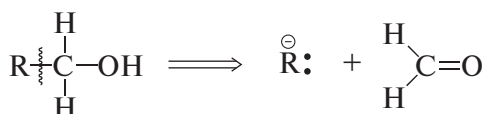
Ниже показано, каким образом ретросинтетический анализ может дать сведения об оптимальных путях синтеза различных спиртов из соответствующих реактивов Гриньяра и предшественников, содержащих карбонильную группу.

На первой стадии определяют атом углерода целевой молекулы спирта, который связан с гидроксигруппой. При этом имеют в виду, что предшественником этого атома углерода должна быть С=О-группа.

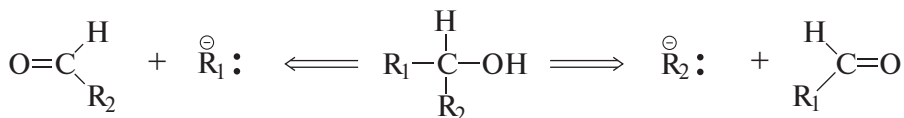
На второй стадии мысленно разрывают связь между найденным атомом углерода и присоединенным к нему фрагментом. Этот фрагмент, как можно предположить, может происходить из реактива Гриньяра.

После того, как определены оба предшественника — карбонильный партнер реакции и атакующий его карбанион, может быть написана стадия синтеза, в которой реактив Гриньяра будет применен как синтетический эквивалент карбаниона.

В соответствии с проведенным анализом первичные спирты следует рассматривать как продукты присоединения реактива Гриньяра к формальдегиду:

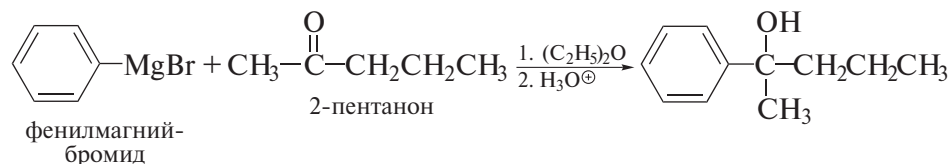
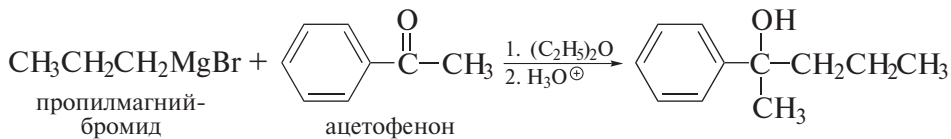
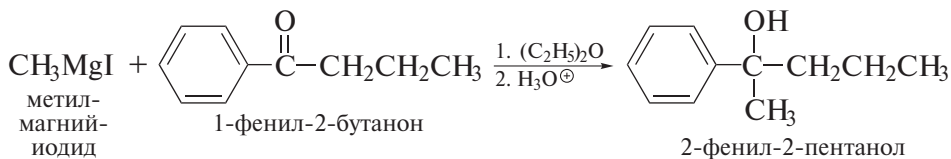


Вторичные спирты по аналогичной схеме анализа являются продуктами двух различных комбинаций реактива Гриньяра и альдегида:



По той же логике ретросинтетического анализа три различные комбинации реактива Гриньяра и кетона дают один и тот же третичный спирт.

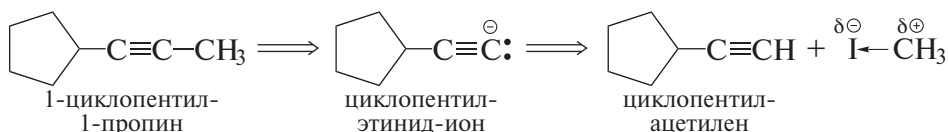
Например, для получения 2-фенил-2-пентанола в рамках метода ретросинтетического анализа можно предложить три синтетические схемы.



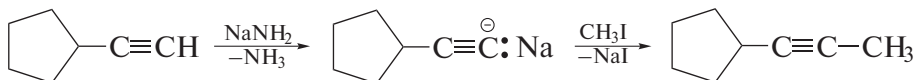
Успех решения задачи методом ретросинтетического анализа определяется в первую очередь количеством реакций, которыми химик владеет для создания и трансформации разнообразных функциональных групп в молекулах органических соединений.

Правильному выбору синтетической схемы способствует также знание электронных эффектов в органических молекулах и механизмов органических реакций. Как было показано в предыдущих разделах, скорости реакций (и особенно ионных) в значительной мере определяются полными (или дробными) зарядами, имеющими противоположные знаки на соответствующих атомах реагентов.

Поэтому, проводя, например, ретросинтетический анализ для получения 1-циклопентил-1-пропина, логично остановиться на метилиодиде как одном из реагентов. А учитывая полярность связи углерод–галоген, в качестве второго реагента целесообразно выбрать карбанион, а именно циклопентил-этинид-ион или его синтетический эквивалент — циклопентилацетилен.



Тогда синтез целевого соединения может быть проведен по схеме



Успешное проведение многостадийного синтеза сложного органического соединения невозможно, если химик не имеет в своем распоряжении методов анализа тех веществ, которые он выделяет на промежуточных стадиях. Современные методы идентификации органических соединений полностью основаны на применении спектральных методов. Их изложению и посвящена последующая часть этой главы.

❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Ретросинтетическим анализом называют метод разработки стратегии направленного синтеза сложных органических соединений. В основе метода лежит последовательный анализ стадий (начиная с последней), предшествующих синтезу целевого соединения.

Задача 12.1. Проведите ретросинтетический анализ и предложите схему синтеза 1-циклогексил-1-бутина.

Задача 12.2. Ниже показана формула полового аттрактанта (muscalure) обычной мухи.



Проведите ретросинтетический анализ и предложите схемы получения этого соединения.

12.2. СПЕКТРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Спектральные методы идентификации органических соединений основаны на исследовании взаимодействия вещества с электромагнитным излучением. Характер этого взаимодействия определяется энергией излучения (табл. 12.1).

Излучение энергии, как и ее поглощение, происходит квантами с энергией

$$E = h\nu,$$

где h — постоянная Планка; ν — частота колебания, с^{-1} .

Электромагнитное излучение можно охарактеризовать длиной волны, которая связана с энергией излучения следующим соотношением:

$$E = hc/\lambda \quad (\lambda = c/\nu),$$

где λ — длина волны, см; c — скорость света $3 \cdot 10^{10}$ см/с.

Таблица 12.1. Спектр электромагнитных волн

| Волновое число $\bar{\nu}$, см^{-1} | Длина волны λ , см | Энергия E , эВ | Тип излучения | Процессы, протекающие в молекуле при поглощении излучения |
|---|----------------------------|------------------|--------------------|--|
| $10^{-1} - 10^{-6}$ | $10 - 10^6$ | $\sim 10^{-6}$ | Радиоволны | Переориентация спинов ядер и электронов (ЯМР- и ЭПР-спектроскопия) |
| $10^{-1} - 10^2$ | $10 - 10^{-2}$ | $\sim 10^{-3}$ | Микроволновое | Колебания атомов в кристаллической решетке. Вращение молекул |
| $10^2 - 10^4$ | $10^{-4} - 10^{-2}$ | $\sim 10^{-1}$ | ИК | Колебания атомов и групп атомов в молекуле. Колебательная спектроскопия (ИК- и КР-спектроскопия) |
| $10^4 - 10^5$ | $10^{-5} - 10^{-4}$ | $1 - 10^{-2}$ | Видимое, УФ | Переходы внешних (валентных) электронов в молекуле. Электронная спектроскопия (спектроскопия в видимой области, УФ-спектроскопия). ФЭС |
| $10^5 - 10^8$ | $10^{-8} - 10^{-5}$ | $10^2 - 10^4$ | Рентгеновские лучи | Изменение энергетического состояния внутренних электронов атома (рентгеноструктурный анализ, рентгеноэлектронная спектроскопия) |
| $10^8 - 10^{11}$ | $10^{-11} - 10^{-8}$ | $\sim 10^7$ | γ -Лучи | Ядерные реакции под действием γ -излучения |

В спектроскопии для характеристики излучения часто используют волновое число $\bar{\nu}$:

$$\bar{\nu} = 1/\lambda, \quad E = hc\bar{\nu}.$$

Волновое число имеет размерность см^{-1} и показывает, сколько длин волн укладывается в 1 см.

Электромагнитные колебания охватывают большой интервал длин волн (см. табл. 12.1): от 10^{-11} см (γ -лучи) до километров (радиоволны). В зависимости от длины волны различают несколько видов излучения: радиоволны, микроволновое и инфракрасное (ИК) излучение, видимый и ультрафиолетовый (УФ) свет, рентгеновские и γ -лучи. Поглощение света в УФ- или видимой области спектра вызывает изменение энергии валентных электронов (электронные спектры). Поглощение в ИК-области связано с колебаниями атомов в молекуле (колебательные спектры).

Поглощение радиочастотного излучения вызывает переориентацию спинов ядер и электронов (ядерный магнитный резонанс — ЯМР, электронный парамагнитный резонанс — ЭПР).

В настоящее время для установления строения органических соединений наиболее широко применяют спектроскопию ЯМР, ИК- и электронную спектроскопию поглощения (ЭСП), а также масс-спектрометрию, основанную на превращениях молекулы под действием электронного удара.

12.3. ЭЛЕКТРОННАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ПОГЛОЩЕНИЯ

Поглощение органическим веществом излучения с длиной волны 100–800 нм ($1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м}$) ведет к возбуждению валентных электронов. Регистрируемые спектры называют **электронными спектрами поглощения** (ЭСП). Эти спектры разделяют на **УФ-спектры** (100–400 нм) и **спектры в видимой области** (400–800 нм). Такое разделение обусловлено тем, что поглощение веществом света в интервале 400–800 нм воспринимается зрительным аппаратом человека как цвет.

Электронные спектры поглощения регистрируют на специальных приборах — **спектрофотометрах** (рис. 12.1).

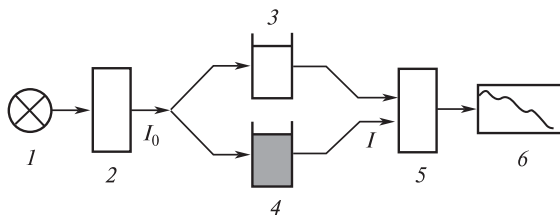


Рис. 12.1. Схема спектрофотометра (пояснения см. в тексте)

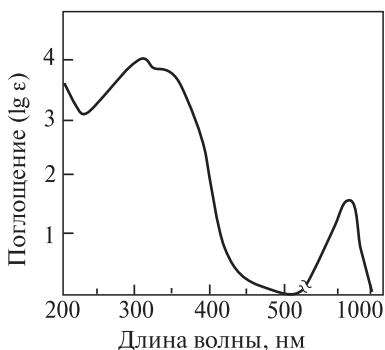


Рис. 12.2. Электронный спектр поглощения нитрозобензола

Спектрофотометр состоит из источника излучения *I*, монохроматора 2, кюветы 3 с исследуемым веществом, кюветы сравнения 4, регистрирующего устройства 5 и самописца 6. Монохроматический свет интенсивностью I_0 проходит параллельно через две кюветы — кювету 4, заполненную чистым растворителем, и кювету 3 с раствором исследуемого вещества в том же растворителе, где его интенсивность снижается с I_0 до I . Оба луча затем попадают в регистрирующее устройство 5, в котором они сравниваются по интенсивности, преобразуются в электрический сигнал. Этот сигнал записывается самописцем 6 на калиброванной бумаге. Использование кюветы сравнения 4 позволяет в процессе записи спектра автоматически вычитать поглощение растворителя. В качестве источника излучения используют водородную лампу (УФ-область, 195–350 нм) или лампу накаливания (видимая область 350–1000 нм). Для работы в УФ-области кюветы и оптику изготавливают из кварца. Для работы в видимой области может быть использована оптика как из кварца, так и из обычного стекла.

Поглощение излучения описывается **законом Ламберта—Бугера—Бера**:

$$D = \lg(I_0/I) = \epsilon cl,$$

где I_0 — интенсивность падающего монохроматического излучения; I — интенсивность прошедшего монохроматического излучения; D — оптическая плотность; ϵ — молярный коэффициент поглощения; c — концентрация вещества, моль/л; l — толщина поглощающего слоя, см.

Электронные спектры поглощения представляют собой график зависимости D , ϵ или $\lg \epsilon$ от длины волны λ (нм) или волнового числа $\bar{\nu}$ (см⁻¹). Для примера на рис. 12.2 показан электронный спектр поглощения нитрозобензола.

12.3.1. Типы электронных переходов и области поглощения органических соединений в спектрах ЭСП

Современная трактовка природы электронных спектров поглощения основана на молекулярно-орбитальном подходе. Согласно этому подходу, элек-

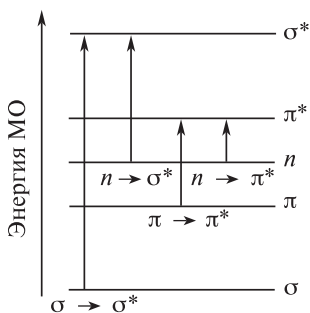


Рис. 12.3. Схема расположения энергетических уровней и типы электронных переходов в органических молекулах

троны в молекуле находятся на орбиталях со строго определенной энергией. Относительное расположение энергетических уровней валентных электронов в молекулах органических соединений представлено на рис. 12.3.

Электроны одинарных связей — σ -электроны — занимают связывающую σ -орбиталь, электроны кратных связей — π -электроны — занимают связывающую π -орбиталь. Электроны неподеленных пар гетероатомов (n -электроны), не участвующие в образовании химической связи, занимают несвязывающую n -орбиталь. В основном состоянии все связывающие и несвязывающие молекулярные орбитали заняты. При поглощении кванта излучения электроны переходят со связывающих и несвязывающих орбиталей на разрыхляющие σ^* - или π^* -орбитали.

При этом осуществляется тот электронный переход, энергия которого равна энергии кванта поглощенного излучения. В молекуле органического соединения возможны четыре типа электронных переходов: $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \pi^*$. Эти типы электронных переходов также показаны на рис. 12.3.

Насыщенные соединения

$\sigma \rightarrow \sigma^*$ -Переходы

Наибольшая энергия необходима для перехода $\sigma \rightarrow \sigma^*$, т. е. для возбуждения электронов наиболее прочной σ -связи. Поэтому алканы и циклоалканы, содержащие только σ -связи, поглощают излучение с длиной волны $\lambda < 200$ нм (дальняя УФ-область). Например, метан имеет полосу поглощения при 125 нм, этан — при 135 нм, циклопропан — при 190 нм.

$n \rightarrow \sigma^*$ -Переходы

В насыщенных соединениях, содержащих гетероатомы с НЭП (амины, спирты, простые эфиры, тиолы и т. д.), возможны не только $\sigma \rightarrow \sigma^*$ -, но и $n \rightarrow \sigma^*$ -переходы. Соответственно в спектре могут наблюдаться две полосы поглощения. Энергия перехода $n \rightarrow \sigma^*$ меньше, чем энергия $\sigma \rightarrow \sigma^*$ -перехода (см. рис. 12.3). Следовательно, поглощение, отвечающее $n \rightarrow \sigma^*$ -переходу, находится в более длинноволновой области — от 170 до 230 нм.

Таблица 12.2. Поглощение насыщенных соединений, содержащих гетероатомы

| Соединение | λ , нм | |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| | $\sigma \rightarrow \sigma^*$ | $n \rightarrow \sigma^*$ |
| CH_3OH | 150 | 183 |
| $(\text{CH}_3)_2\text{O}$ | 150 | 184 |
| CH_3SH | 192 | 225 |
| CH_3NH_2 | 173 | 213 |
| CH_3Cl | 150 | 173 |

В табл. 12.2 приведены данные о положении максимумов полос поглощения насыщенных соединений, содержащих гетероатомы.

Спектры соединений, поглощающих в области 120–190 нм (дальней, или вакуумной части УФ-излучения), можно записать лишь на приборах с вакуумными камерами, так как кислород и азот воздуха поглощают УФ-свет при $\lambda < 190$ нм. Эти приборы сложны и широкого распространения не имеют. Рабочий диапазон серийных спектрофотометров начинается примерно с 200 нм. Поэтому в качестве растворителей при записи электронных спектров других соединений используют только те из рассмотренных выше соединений (алканы, циклоалканы, насыщенные спирты, простые эфиры и т. д.), которые являются жидкостями и поглощают ниже 200 нм.

Ненасыщенные соединения

Практическое значение для идентификации органических соединений имеют переходы $n \rightarrow \pi^*$ и $\pi \rightarrow \pi^*$, поскольку соответствующие им длины волн поглощения попадают в рабочий диапазон прибора от 200 до 1000 нм.

Группы, вызывающие поглощение света в этой области электронного спектра, называют **хромофорами**. Поглощение в диапазоне от 200 до 1000 нм обуславливают хромофоры, содержащие хотя бы одну кратную связь (табл. 12.3):

$\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{N}=\text{N}$, $\text{N}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{S}=\text{O}$ и т. д.

Сдвиг максимума поглощения в длинноволновую часть спектра называется **батохромным сдвигом**. Сдвиг максимума поглощения в коротковолновую часть спектра называется **гипсохромным сдвигом**.

$\pi \rightarrow \pi^*$ -Переходы

Энергия $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода значительно меньше энергии $\sigma \rightarrow \sigma^*$ -перехода (см. рис. 12.3). Поэтому поглощение, соответствующее $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу, наблюдается в более длинноволновой области. Например, этан имеет полосу поглощения ($\sigma \rightarrow \sigma^*$) при 135 нм, а этилен ($\pi \rightarrow \pi^*$) — при 180 нм.

Таблица 12.3. Поглощение некоторых изолированных хромофоров

| Хромофор | Соединение | Положение максимума поглощения λ , нм | Молярный коэффициент поглощения ϵ | Переход |
|----------------------------|--|---|--|---|
| >C=C< | $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ (этилен) | 162 180 | 5000 10 000 | $\pi \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| $-\text{C}\equiv\text{C}-$ | $\text{HC}\equiv\text{CH}$ (ацетилен) | 173 | 6000 | $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| $-\text{CHO}$ | CH_3CHO (ацетальдегид) | 160 182 | 20 000 10 000 | $\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \sigma^*$ |
| >C=O | CH_3COCH_3 (ацетон) | 293 188 279 | 12 900 15 | $n \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ |
| $-\text{COOH}$ | CH_3COOH (уксусная кислота) | 204 | 41 | $n \rightarrow \pi^*$ |
| $-\text{COOR}$ | $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ (этилацетат) | 204 | 60 | $n \rightarrow \pi^*$ |
| $-\text{CONH}_2$ | CH_3CONH_2 (ацетамид) | 214 | — | $n \rightarrow \pi^*$ |
| $-\text{COCl}$ | CH_3COCl (ацетилхлорид) | 235 | 53 | $n \rightarrow \pi^*$ |
| >C=N- | $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ (ацетальдоксим) | 190 | 5000 | $\pi \rightarrow \pi^*$ |
| $-\text{N}=\text{N}-$ | CH_2N_2 (дiazометан) | 347 | 5 | $n \rightarrow \pi^*$ |
| $-\text{N=O}$ | CH_3NO (нитрозометан) | 300 665 | 100 20 | $n \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$ |
| $-\text{NO}_2$ | CH_3NO_2 (нитрометан) | 271 | 19 | $n \rightarrow \pi^*$ |

Если в молекуле содержится несколько одинаковых изолированных (разделенных по крайней мере двумя одинарными связями) хромофоров, то поглощение этой молекулы наблюдается в той же области, что и у молекулы с одним хромофором, а интенсивность полосы поглощения пропорциональна числу изолированных хромофорных групп. Как уже было отмечено, этилен имеет полосу поглощения при 180 нм ($\epsilon_{\text{макс}} 10\,000$), а 1,5-гексадиен, содержащий две изолированные двойные связи, поглощает при 185 нм ($\epsilon_{\text{макс}} 20\,000$).

В молекулах с сопряженными хромофорами поглощение наблюдается в более длинноволновой области и с большей интенсивностью, чем в аналогичных системах с изолированными хромофорами. Например, 1,3-бутадиен поглощает при 217 нм ($\epsilon_{\text{макс}} 21\,000$), а 1,3,5-гексатриен — при 253 нм ($\epsilon_{\text{макс}} 50\,000$). Ликопин (красящее вещество томатов) содержит 11 сопряженных двойных связей и поглощает при 506 нм (видимая область, $\epsilon_{\text{макс}} 170\,000$), что объясняет его ярко-красный цвет. Природа длинноволнового поглощения молекулами сопряженных углеводородов подробно обсуждается в т. I, гл. 7, разд. «Дополнения».

$n \rightarrow \pi^*$ -Переходы

Наличие в молекуле ненасыщенного соединения гетероатома с НЭП делает возможным электронный переход $n \rightarrow \pi^*$, имеющий наименьшую энергию в сравнении с другими электронными переходами (см. рис. 12.3).

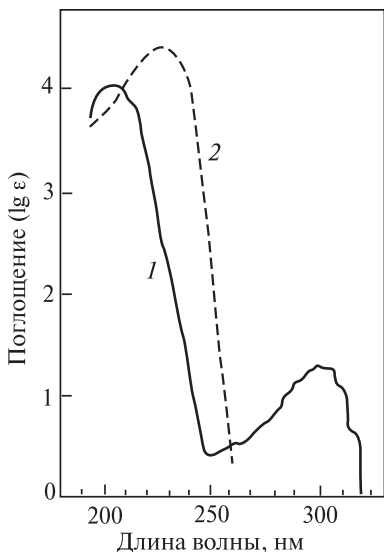


Рис. 12.4. УФ-спектры акролеина в гексане (1) и 1,3-пентадиена в гептане (2)

Переходу $n \rightarrow \pi^*$ соответствует наиболее длинноволновая полоса поглощения. Полосы поглощения, соответствующие $n \rightarrow \pi^*$ -переходам, имеют малую интенсивность. Значение коэффициента поглощения ϵ таких полос обычно ниже 100 и всегда не выше 2000.

Например, 1,3-пентадиен, содержащий две сопряженные двойные связи, имеет интенсивную полосу поглощения при 225 нм, соответствующую электронному $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу (рис. 12.4). В молекуле акролеина, содержащей одну двойную связь, сопряженную с карбонильной группой $C=O$, возможны два типа электронных переходов: $\pi \rightarrow \pi^*$ и $n \rightarrow \pi^*$. Поэтому в УФ-спектре акролеина помимо полосы поглощения высокой интенсивности ($\pi \rightarrow \pi^*$, $\lambda_{\text{макс}}$ 203 нм, $\epsilon_{\text{макс}}$ 10 000) имеется полоса поглощения малой интенсивности ($n \rightarrow \pi^*$, $\lambda_{\text{макс}}$ 345 нм, $\epsilon_{\text{макс}}$ 20, рис. 12.4).

Ароматические соединения

Ароматические соединения имеют замкнутую сопряженную систему, в которой возможны дополнительные электронные переходы. Соответственно, в электронных спектрах этих соединений наблюдаются дополнительные полосы поглощения. Например, в УФ-спектре бензола (рис. 12.5) имеются три полосы, обусловленные $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами: $\lambda_{\text{макс}}$ 184 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$ 60 000); $\lambda_{\text{макс}}$ 204 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$ 7400); $\lambda_{\text{макс}}$ 255 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$ 230).

Наиболее характерной полосой поглощения бензола и его замещенных является длинноволновая полоса при 230–260 нм с резко выраженной колебательной структурой («бензольная» полоса), которая имеет невысокую интенсивность. Преимущественный вклад в это поглощение вносит переход электронов между граничными молекулярными орбиталями ВЗМО \rightarrow НСМО.

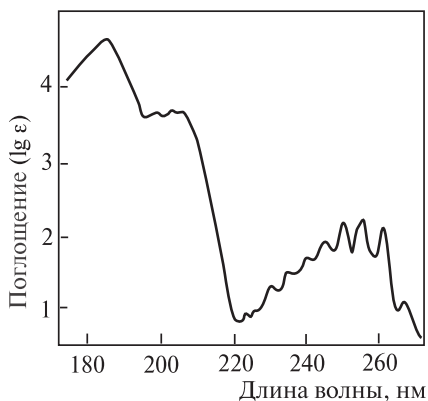


Рис. 12.5. УФ-спектр бензола

Введение в бензольное кольцо как электроноакцепторных, так и электронодонорных заместителей приводит к батохромному смещению длинноволновой полосы поглощения. При введении в молекулу бензола галогенов или алкильных заместителей изменения в спектре незначительны.

Более ярко выражены изменения в спектре при введении в бензол таких заместителей, как группы OH, NH₂, OR, NR₂, SH. Интенсивность «бензольной» полосы при этом увеличивается примерно в 10 раз, она смещается в длинноволновую область, исчезает ее колебательная структура (рис. 12.6).

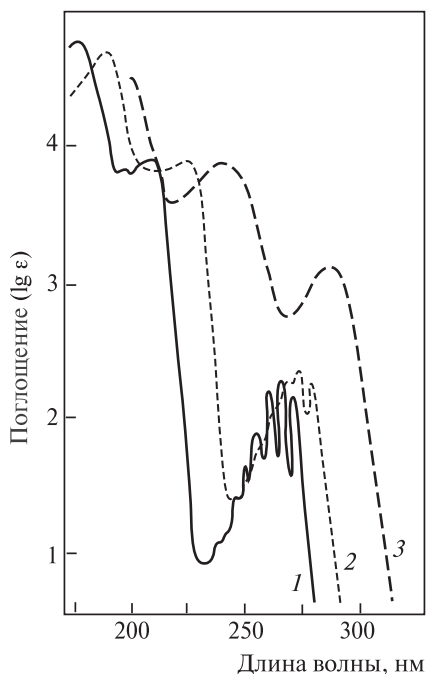


Рис. 12.6. УФ-спектры бензола (1), фторбензола (2), анилина (3)

Особенно значительное смещение поглощения в длинноволновую область наблюдается при одновременном введении в бензольное кольцо электронодонорного и электроноакцепторного заместителей, находящихся в сопряжении между собой. Ниже приведены данные для ряда производных бензола.

| Соединение | $\lambda_{\text{макс}}, \text{ нм}$ |
|--|-------------------------------------|
| C_6H_6 (бензол) | 255 |
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ (анилин) | 280 |
| $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ (<i>o</i> -нитроанилин) | 380 |
| $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ (<i>n</i> -нитро-N,N-диметиланилин) | 421 |

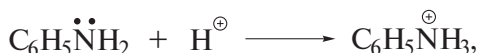
! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Электронным переходом называют переход электрона с занятой молекулярной орбитали на вакантную молекулярную орбиталь, обусловленный поглощением соответствующего кванта электромагнитного излучения. В процессе электронного перехода молекула из основного состояния переходит в одно из возбужденных состояний.

12.3.2. Применение метода ЭСП для целей идентификации

Изменения в электронных спектрах поглощения позволяют контролировать те превращения, которые органические соединения могут претерпевать в ходе химических реакций. В частности, ионизация функциональной группы оказывает существенное влияние на спектр поглощения.

Например, когда аминогруппа в кислой среде присоединяет протон



сопряжение НЭП азота с π -электронами бензольного кольца исключается. Это сопровождается гипсохромным сдвигом полосы поглощения, так что спектр анилиний-иона практически совпадает со спектром бензола.

| Соединение | $\lambda_{\text{макс}}, \text{ нм} (\epsilon_{\text{макс}})$ | $\lambda_{\text{макс}}, \text{ нм} (\epsilon_{\text{макс}})$ |
|--|--|--|
| C_6H_6 | 203,5 (7400) | 254 (204) |
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ | 230 (8600) | 280 (1430) |
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_3^{\oplus}$ | 203 (7500) | 254 (160) |

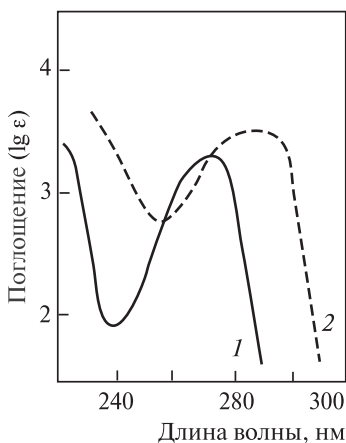


Рис. 12.7. УФ-спектры фенола в спирте (1) и в щелочном растворе (2)

Отрицательно заряженный атом кислорода O^{\ominus} обладает значительно более сильным электронодонорным эффектом ($+I, +M$), нежели гидроксигруппа. Поэтому растворение фенолов в щелочи



приводит к значительному батохромному сдвигу длинноволнового поглощения (рис. 12.7).

Как видим, ионизация соединений, увеличивающая электронодонорные свойства электронодонорных заместителей или электроноакцепторные свойства электроноакцепторных заместителей, сопровождается батохромным сдвигом полосы поглощения. Ионизация соединения, приводящая к выходу заместителя из системы сопряжения, сопровождается гипсохромным сдвигом полосы поглощения.

Ниже приведены задачи на идентификацию органических соединений, в которых используются данные УФ-спектроскопии.

Задача 1. Изомерные 1,3-пентадиен и 1,4-пентадиен имеют в УФ-спектрах максимумы поглощения при 165 нм (спектр А) и 225 нм (спектр Б). Какому веществу принадлежит каждый спектр?

Ответ. Двойные связи в 1,3-пентадиене ($CH_2=CH-CH=CH-CH_3$) сопряжены, а в 1,4-пентадиене ($CH_2=CH-CH_2-CH=CH_2$) изолированы. Сопряженные системы поглощают свет в более длинноволновой области, чем системы с изолированными двойными связями. Поэтому спектр Б принадлежит 1,3-пентадиену, а спектр А — 1,4-пентадиену.

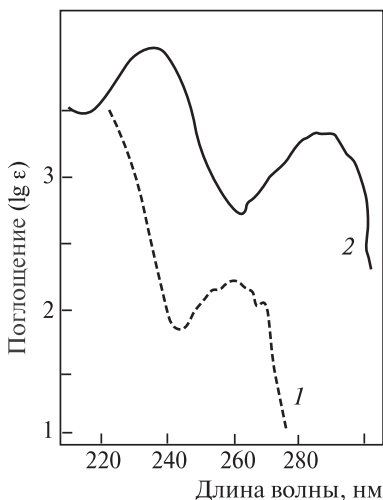
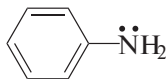


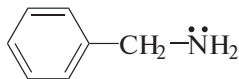
Рис. 12.8. УФ-спектры анилина и бензиламина (к задаче 2)

Задача 2. На рис. 12.8 приведены УФ-спектры анилина и бензиламина. Какому соединению соответствует каждая кривая поглощения?

Ответ. В анилине в отличие от бензиламина НЭП атома азота сопряжена с бензольным кольцом, что вызывает bathochromic shift полос поглощения в спектре. Кривая 1 принадлежит бензиламину, кривая 2 — анилину.



анилин



бензиламин

Исторически электронная спектроскопия явилась первым спектральным методом, который был использован для установления строения органических соединений. По электронному спектру можно определить хромофорные группы, содержащие кратные связи в соответствующих соединениях (сопряженные диены, ароматические структуры, карбонильные соединения и т. д.), табл. 12.3 и 12.4.

Применяя закон Ламберта—Бугера—Бера, по оптической плотности раствора можно определить концентрацию растворенного вещества (спектрофотометрические методы анализа), а также регистрировать концентрацию вещества в растворе и количественно контролировать ход химической реакции во времени.

Таблица 12.4. Электронные спектры поглощения органических соединений в области 200–800 нм

| Число максимумов поглощения | $\lambda_{\text{макс}}, \text{нм}$ | $\epsilon_{\text{макс}}$ | Структура органического соединения |
|-----------------------------|------------------------------------|--|---|
| 0 | — | — | Отсутствие хромофоров: сопряженных кратных связей, ароматических систем, групп C=O, NO ₂ и т. д. |
| 1 | 200–230 | 10 000–15 000 ($\pi \rightarrow \pi^*$) | α, β -Ненасыщенные карбоновые кислоты |
| | 215–235 | 10 000–20 000 ($\pi \rightarrow \pi^*$) | Алкадиены с сопряженными двойными связями |
| | 235–270 | 3 000–8 000 ($\pi \rightarrow \pi^*$) | Циклические диены |
| | 270–295 | 15–20 ($n \rightarrow \pi^*$) | Насыщенные альдегиды и кетоны |
| | 270–370 | 50 000–150 000 ($\pi \rightarrow \pi^*$) | Полиен с 3–6 сопряженными двойными связями |
| 2 | 400–470 | 150 000–180 000 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ¹ | Полиен с 7–10 сопряженными двойными связями |
| | 200–230 | 7 000–9 000 ($\pi \rightarrow \pi^*$) | Замещенные бензола |
| | 260–280 | 200–3000 ($\pi \rightarrow \pi^*$) ¹ | |
| | 200–220 | 10 000–20 000 ($\pi \rightarrow \pi^*$) | Ненасыщенные альдегиды и кетоны |
| | 300–330 | <100 ($n \rightarrow \pi^*$) | |
| | 200–230 | 12 000–20 000 ($\pi \rightarrow \pi^*$) | Нитросоединения |
| 3 | 270–340 | 20–40 ($n \rightarrow \pi^*$) | |
| | См. ² | | Бензольное кольцо, сопряженное с дополнительными хромофорами, или полициклическое ароматическое соединение |

¹ Полоса имеет тонкую структуру.² Положение максимумов колеблется в широких пределах и определяется типом системы; общим является наличие в электронном спектре трех максимумов поглощения.

12.4. ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ

Поглощение ИК-излучения ($4000\text{--}400 \text{ см}^{-1}$) вызывает переходы между колебательными энергетическими уровнями молекулы. ИК-спектры называют поэтому *колебательными спектрами*.

ИК-спектроскопия основана на измерении поглощения ИК-излучения при его прохождении через исследуемое вещество. Схема ИК-спектромет-

ра подобна схеме УФ-спектрофотометра (см. рис. 12.1), однако конструкция ИК-спектрометра более сложна. Источником излучения является керамический стержень, раскаляемый электрическим током. Кюветы и вся оптическая система изготавливаются из кристаллов, прозрачных для ИК-излучения (хлорид или бромид натрия, фторид лития).

ИК-спектр представляет собой зависимость интенсивности пропускания $[T = (I/I_0) \cdot 100\%]$ или поглощения $[A = (100(I/I_0) \cdot 100\%]$ излучения от волнового числа или длины волны (I_0 — интенсивность падающего излучения, I — интенсивность прошедшего излучения). Для примера на рис. 12.9 показан ИК-спектр пропионитрила.

! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Часто на спектре указывают и волновое число ($\bar{\nu}$, см^{-1}), и длину волны (λ , мкм) падающего излучения, которые связаны соотношением $\bar{\nu} = 1/\lambda$. При этом ось волновых чисел в отечественной и в зарубежной учебной литературе принято называть осью частот.

Все колебания в молекуле можно разделить на два типа: валентные и деформационные (рис. 12.10).

Валентными называют **колебания**, которые совершаются вдоль оси, соединяющей два атома. При этом длина связи увеличивается или уменьшается. Валентные колебания обозначают буквой ν . При необходимости используют нижний индекс, указывающий отнесение этого колебания и соответствующей ему полосы поглощения к определенной связи: ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ и т. д.). **Валентные колебания** могут быть **симметричными** (ν_s) и **асимметричными** (ν_{as}).

Деформационными называют **колебания**, обусловленные изменением валентных углов. Эти колебания обозначают буквой δ . Различают **симметричные** (δ_s) и **асимметричные** (δ_{as}) **деформационные колебания**.

К деформационным колебаниям относят также **векторные** и **крутильные** (атомы при колебаниях выходят из плоскости чертежа). Полосы поглощения, соответствующие векторным и крутильным колебаниям, имеют обычно малую интенсивность.

В ходе анализа ИК-спектров большого количества органических соединений было установлено, что определенным связям и атомным группировкам соответствуют так называемые **характеристические частоты** поглощения, которые мало изменяют свое положение в спектрах соединений, заметно различающихся по строению. Точный расчет колебаний и полос поглощения ИК-спектров больших молекул достаточно сложен. Поэтому ИК-спектры интерпретируют эмпирически, сравнивая спектры с данными таблиц характеристических частот поглощения различных групп атомов (табл. 12.5).

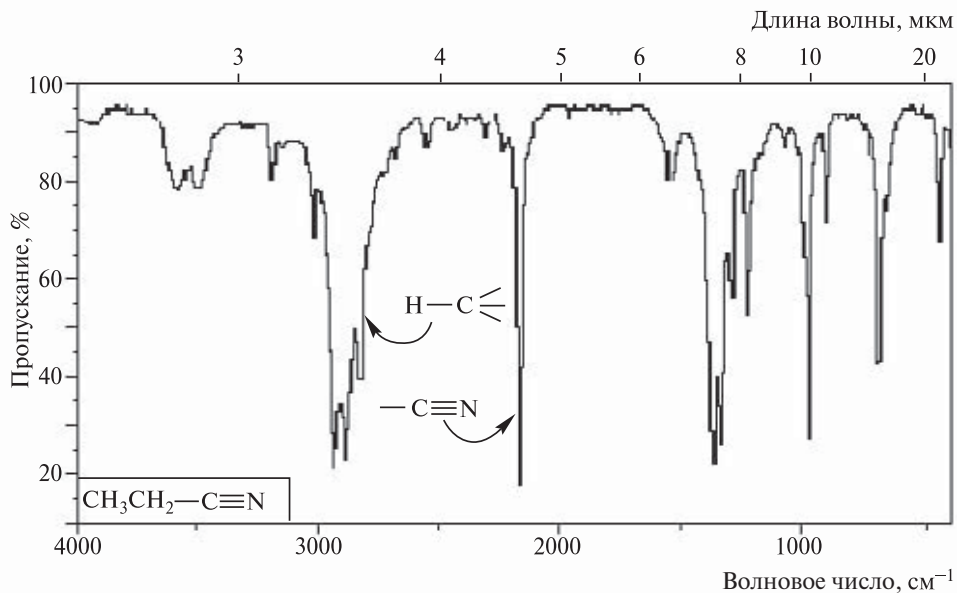


Рис. 12.9. ИК-спектр пропонионитрила

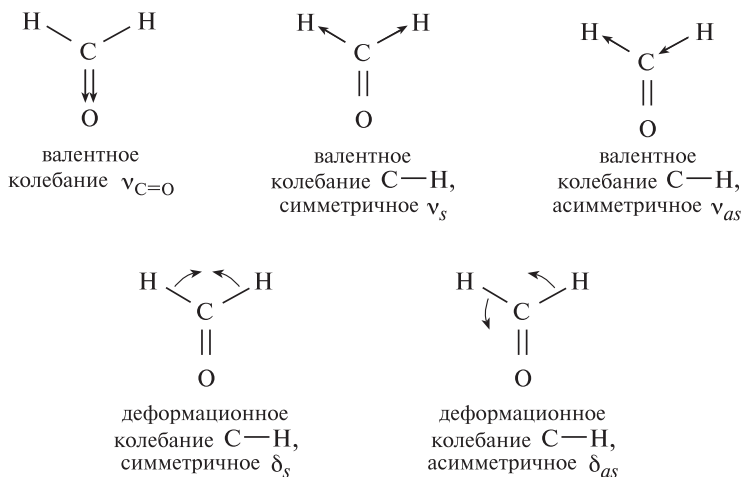


Рис. 12.10. Валентные и деформационные колебания в молекуле формальдегида

Таблица 12.5. Некоторые характеристические частоты поглощения органических соединений в ИК-области

| Соединения (указаны связи и соседние фрагменты) | $\bar{\nu}$, см^{-1} | Относительная интенсивность | Отнесение и характер колебаний |
|---|--------------------------------|-----------------------------|--|
| Алканы | 2885–2860 | Сильная | $\nu_{\text{CH}_3}^{\text{as}}$ |
| | 2885–2860 | —" | $\nu_{\text{CH}_3}^{\text{s}}$ 2830–2815 в OCH_3 2820–2730 в NCH_3 |
| | 1470–1435 | Средняя | $\delta_{\text{CH}_3}^{\text{as}}$ |
| | 1385–1370 | Сильная | $\nu_{\text{CH}_3}^{\text{s}}$, расщепляется в дублет для $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ |
| | 2940–2915 | —" | $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{as}}$ |
| | 2870–2845 | —" | $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s}}$ |
| | 1480–1440 | Средняя | $\delta_{\text{CH}_2}^{\text{as}}$ |
| | 750–720 | Сильная | Маятниковое $-(\text{CH}_2)_n-$ |
| | 2900–2880 | Слабая | ν_{CH} |
| | 1340 | —" | δ_{CH} |
| | 1500–600 | —" | $\nu_{\text{C}-\text{C}}$ |
| Алкены: | 3095–3010 | Средняя | $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{as}}$ |
| $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2$ | 2975 | —" | $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s}}$ |
| | 1645–1640 | —" | $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ |
| | 995–985 | Сильная | δ_{CH} |
| | 915–905 | —" | δ_{CH_2} |
| $\text{RR}'\text{C}=\text{CH}_2$ | 3095–3075 | Средняя | ν_{CH_2} |
| | 1660–1640 | —" | $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ |
| | 895–885 | Сильная | δ_{CH_2} |
| $\text{RCH}=\text{CHR}'$ (цис-) | 3040–3010 | Средняя | ν_{CH} |
| | 1665–1635 | —" | $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ |
| | 730–665 | —" | δ_{CH} |
| $\text{RCH}=\text{CHR}'$ (транс-) | 3040–3010 | —" | ν_{CH} |
| | 1665–1635 | —" | $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ |
| | 980–960 | Сильная | δ_{CH} |
| $\text{RR}'\text{C}=\text{CHR}''$ | 3040–3010 | Средняя | ν_{CH} |
| | 1675–1665 | Переменная | $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ |
| | 850–790 | Сильная | δ_{CH} |
| $\text{RR}'\text{C}=\text{CR}''\text{R}'''$ | 1690–1670 | Слабая | $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ |
| Диены | 1650 | | $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ |
| | 1600 | | $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ |
| Алкины: | 3320–3310 | Сильная | ν_{CH} |
| $\text{RC}\equiv\text{CH}$ | 2140–2100 | Слабая | $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ |
| $\text{RC}\equiv\text{CR}'$ | 2260–2190 | —" | $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ |

Таблица 12.5. Продолжение

| Соединения (указаны связи и соседние фрагменты) | $\bar{\nu}$, см ⁻¹ | Относительная интенсивность | Отнесение и характер колебаний |
|---|--------------------------------|-----------------------------|---|
| Ароматические соединения: | 3080–3030 | Средняя | ν_{CH} |
| | 1625–1575 | Переменная | Колебания кольца |
| | 1525–1475 | —" | Колебания кольца |
| | 1465–1440 | —" | Колебания кольца |
| | 1590–1575 | —" | Появляется в сопряженных соединениях |
| монозамещенные | 770–730 | Сильная | δ_{CH} |
| | 710–690 | —" | δ_{CH} |
| 1,2-замещенные | 770–735 | Средняя | δ_{CH} |
| 1,3-замещенные | 900–860 | —" | δ_{CH} |
| | 810–750 | Сильная | δ_{CH} |
| | 725–680 | Средняя | δ_{CH} |
| 1,4- и 1,2,3,4-замещенные | 860–800 | Сильная | δ_{CH} |
| 1,2,3-замещенные | 800–770 | —" | δ_{CH} |
| | 720–685 | Средняя | δ_{CH} |
| 1,2,4-замещенные | 860–800 | Сильная | δ_{CH} |
| | 900–860 | Средняя | δ_{CH} |
| 1,3,5-замещенные | 900–860 | —" | δ_{CH} |
| | 865–810 | Сильная | δ_{CH} |
| | 730–675 | —" | δ_{CH} |
| Спирты и фенолы | 3670–3580 | Переменная | ν_{OH} , свободная группа OH, узкая полоса |
| | 3550–3450 | —" | ν_{OH} , межмолекулярная водородная связь димеров, узкая полоса |
| | 3400–3200 | Сильная | ν_{OH} , межмолекулярная водородная связь полиассоциатов, широкая полоса |
| | 3590–3420 | Переменная | ν_{OH} , внутримолекулярная водородная связь, узкая полоса |
| Альдегиды: | | | |
| R–CHO | 1740–1720 | Сильная | $\nu_{\text{C=H}}$ |
| C=C–CHO | 1705–1685 | —" | $\nu_{\text{C=H}}$ |
| Ar–CHO | 1715–1695 | Сильная | $\nu_{\text{C=H}}$ |
| | 2830–2695 | Средняя | ν_{CH} , во всех альдегидах; могут быть две полосы |

Таблица 12.5. Продолжение

| Соединения (указаны связи и соседние фрагменты) | $\bar{\nu}$, см ⁻¹ | Относительная интенсивность | Отнесение и характер колебаний |
|---|--------------------------------|-----------------------------|--|
| Кетоны: | | | |
| R—CO—R' | 1725—1700 | Сильная | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| C=C—CO—R | 1695—1660 | —" | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| C=C—CO—C=C | 1670—1660 | —" | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| Кислоты: | | | |
| R—COOH | 1725—1700 | Сильная | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| C=C—COOH | 1715—1680 | —" | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| Ar—COOH | 1700—1680 | —" | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| —CHal—COOH | 1740—1715 | —" | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| | 3300—2500 | Переменная | ν_{OH} , широкая для всех кислот |
| Соли кислот | 1610—1550 | Сильная | $\nu_{\text{COO}^\ominus}^{\text{as}}$ |
| | 1420—1300 | Средняя | $\nu_{\text{COO}^\ominus}^{\text{s}}$ |
| Сложные эфиры: | | | |
| R—COOR | 1750—1735 | Сильная | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| C=C—COOR и Ar—COOR | 1730—1715 | —" | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| —COOC=C и —COOAr | 1800—1770 | —" | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| Ангидриды ациклические: | | | |
| насыщенные | 1840—1800 | Сильная | $\nu_{\text{C=O}}^{\text{as}}$ |
| | 1780—1740 | —" | $\nu_{\text{C=O}}^{\text{s}}$ |
| сопряженные | 1820—1780 | —" | $\nu_{\text{C=O}}^{\text{as}}$ |
| | 1760—1720 | Сильная | $\nu_{\text{C=O}}^{\text{s}}$ |
| Галогенангидриды: | | | |
| R—CO—Hal | 1815—1785 | Сильная | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| C=C—CO—Hal | 1800—1770 | —" | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| Амиды кислот: | 3540—3200 | Сильная | ν_{NH_2} , две полосы в разбавленных растворах |
| R—CONH ₂ | 1690—1650 | —" | $\nu_{\text{C=O}}$. Полоса «амид 1» |
| | 1650—1590 | —" | ν_{NH} , δ_{CN} . Полоса «амид 2» |
| R—CONHR' | 3460—3100 | Переменная | ν_{NH} , одна полоса в разбавленных растворах |
| | 1680—1630 | Сильная | Полоса «амид 1» |
| | 1570—1510 | —" | Полоса «амид 2» |
| R—CONHR' ₂ | 1670—1630 | Сильная | Полоса «амид 1» |
| —NH—CO—NH— | 1660 | —" | Полоса «амид 1» |
| —CO—NH—CO— | 1790—1720 | —" | |
| | 1720—1670 | —" | |

Таблица 12.5. Окончание

| Соединения (указаны связи и соседние фрагменты) | $\bar{\nu}$, см^{-1} | Относительная интенсивность | Отнесение и характер колебаний |
|---|--------------------------------|-----------------------------|--|
| Амины: | | | |
| $\text{R}-\text{NH}_2$ | 3500–3300 | Переменная | ν_{NH_2} , в разбавленных растворах две полосы ν^{as} и $\nu^{\text{s}}_{\text{NH}_2}$ |
| | 1650–1580 | —" | δ_{NH_2} |
| | 900–650 | Средняя | δ_{NH_2} |
| R_2NH | 3500–3300 | Переменная | ν_{NH} , в разбавленных растворах одна полоса |
| | 1650–1550 | Слабая | δ_{NH} |
| RNH_3^{\oplus} | 3350–3150 | Средняя | $\nu_{\text{NH}_3^{\oplus}}$, широкая полоса или группа полос |
| | ~1600 | —" | $\delta_{\text{NH}_3^{\oplus}}$ |
| | ~1300 | —" | $\delta_{\text{NH}_3^{\oplus}}$ |
| $\text{R}_2\text{NH}_2^{\oplus}$ | 2700–2250 | —" | $\nu_{\text{NH}_2^{\oplus}}$ |
| | 1620–1560 | —" | $\delta_{\text{NH}_2^{\oplus}}$ |
| $\text{R}_3\text{NH}^{\oplus}$ | 2700–2250 | —" | $\nu_{\text{NH}^{\oplus}}$ |
| Ненасыщенные азотсодержащие соединения: | | | |
| $\text{R}_2\text{C}=\text{N}$ | 1690–1635 | Переменная | $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ |
| $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ | 1665–1630 | —" | $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ |
| $\text{C}=\text{N}$ в цикле | 1660–1480 | —" | $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ |
| $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ | 2260–2240 | —" | $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ |
| $\text{C}=\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$ | 2235–2215 | Сильная | $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ |
| $\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{N}$ | 2240–2220 | —" | $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ |
| $\text{Ar}-\text{N}^{\oplus}\equiv\text{N}$ | 2300–2230 | —" | $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ |
| Нитросоединения: | | | |
| $\text{R}-\text{NO}_2$ | 1565–1530 | Сильная | $\nu^{\text{as}}_{\text{NO}_2}$ |
| | 1385–1340 | —" | $\nu^{\text{s}}_{\text{NO}_2}$ |
| $\text{C}=\text{C}-\text{NO}_2$ | 1530–1510 | —" | $\nu^{\text{as}}_{\text{NO}_2}$ |
| | 1360–1335 | —" | $\nu^{\text{s}}_{\text{NO}_2}$ |
| $\text{Ar}-\text{NO}_2$ | 1550–1510 | —" | $\nu^{\text{as}}_{\text{NO}_2}$ |
| | 1365–1335 | —" | $\nu^{\text{s}}_{\text{NO}_2}$ |
| | 860–840 | —" | |
| | 750 | —" | |

12.4.1. Характеристические частоты поглощения органических соединений в ИК-области

Для аналитических целей различают следующие области ИК-спектра.

Область $3700\text{--}2800\text{ см}^{-1}$. Здесь наблюдаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей C—H, O—H, N—H, S—H.

Область $2500\text{--}1900\text{ см}^{-1}$. Наблюдаются полосы поглощения тройных (группы $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{N}$) или кумулированных двойных (>C=C=C<) связей.

Область $1900\text{--}1300\text{ см}^{-1}$. Наблюдаются полосы поглощения двойных связей (группы $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$, NO_2 и другие). В области $1600\text{--}1300\text{ см}^{-1}$ находятся сильные полосы поглощения ароматических и гетероароматических структур.

Область $3700\text{--}1300\text{ см}^{-1}$. Область характеристических частот, которая используется для идентификации функциональных групп, установления структуры соединений.

Область $1300\text{--}900\text{ см}^{-1}$. Наблюдаются валентные колебания связей C—C, C—N, N—O, C—O и деформационные колебания связей N—H, O—H, C—H. Эта область более сложна для интерпретации, так как колебания взаимодействуют между собой. Содержит большое количество полос, многие из которых трудно отнести к определенному типу колебаний. Характер спектра в этом интервале существенно изменяется даже при небольших изменениях в структуре соединения, в связи с чем этот диапазон называется областью «отпечатков пальцев». В области «отпечатков пальцев» полосы поглощения образуют для каждого вещества свой неповторимый набор полос. Это используют для установления идентичности веществ. Два соединения идентичны, если их ИК-спектры, записанные в одинаковых условиях, совпадают. Исключение составляют энантиомеры, которые имеют одинаковые ИК-спектры, но не являются идентичными соединениями.

Область $900\text{--}650\text{ см}^{-1}$. Наблюдаются полосы поглощения, связанные с деформационными колебаниями связей C—H-циклов, amino- и амидо-групп. Например, отсутствие сильных полос поглощения в области $900\text{--}650\text{ см}^{-1}$ указывает на неароматическую структуру анализируемого вещества.

12.4.2. Применение метода ИК-спектроскопии для целей идентификации

Возможности ИК-спектроскопии для установления строения органических соединений иллюстрируются ниже следующими примерами.

Пример 1. В ИК-спектре гексана (рис. 12.11) наблюдаются полосы поглощения, обусловленные колебаниями связей C—C и C—H.

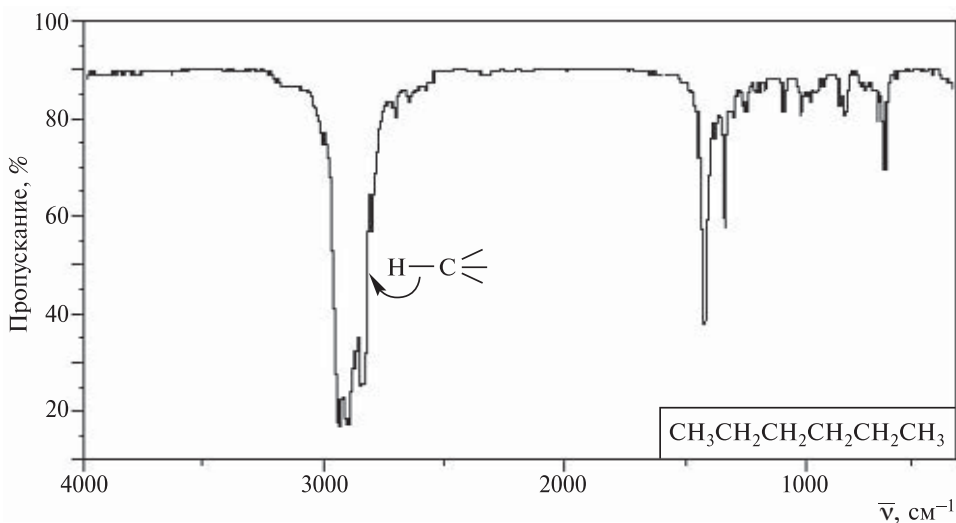


Рис. 12.11. ИК-спектр гексана (к примеру 1)

Почти все органические соединения имеют поглощение в области 3000 см^{-1} , соответствующее валентным колебаниям C—H -связей (см. табл. 12.5). Как правило, эти полосы поглощения имеют сложный характер, обусловленный вкладом симметричных и асимметричных валентных колебаний C—H -связей метильных ($\text{CH}_3\text{—}$) и метиленовых ($\text{—CH}_2\text{—}$) групп. Полосы поглощения 1460 , 1380 , 725 см^{-1} в спектре гексана соответствуют деформационным колебаниям C—H -связей ($1460\text{ см}^{-1} \text{ — } \delta_{\text{CH}_3}^{\text{as}}$, $1380\text{ см}^{-1} \text{ — } \delta_{\text{CH}_3}^{\text{s}}$; 1460 , 725 см^{-1} — деформационные колебания CH_2 -группы).

Пример 2. ИК-спектр 1-гексена (рис. 12.12) значительно отличается от ИК-спектра гексана. В ИК-спектре 1-гексена появилась полоса поглощения при 3095 см^{-1} , обусловленная валентными колебаниями связей =C—H , в то время как валентные колебания C—H гексана проявляются ниже 3000 см^{-1} .

В общем случае валентные колебания $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{—H}$ (алканы) наблюдаются ниже 3000 см^{-1} , а валентные колебания $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{—H}$ (алкены) и $\text{C}_{\text{sp}}\text{—H}$ (алкины) — выше 3000 см^{-1} . Полоса поглощения 1640 см^{-1} в спектре 1-гексена соответствует валентным колебаниям C=C -связи. Полосы поглощения при 1000 и 900 см^{-1} в спектре 1-гексена, отсутствующие в спектре гексана, обусловлены деформационными колебаниями связей =C—H .

Пример 3. Выше 3000 см^{-1} наблюдаются не только валентные колебания $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{—H}$ и $\text{C}_{\text{sp}}\text{—H}$, но и другие валентные колебания, наиболее важными из которых являются валентные колебания связей O—H -спиртов.

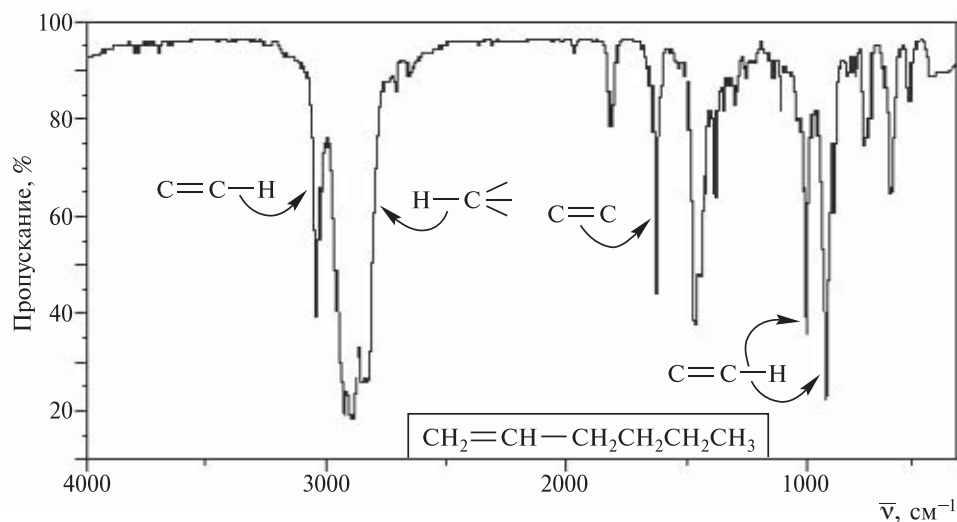


Рис. 12.12. ИК-спектр 1-гексена (к примеру 2)

ИК-спектр 2-гексанола (рис. 12.13) содержит широкую полосу поглощения при 3300 см^{-1} , обусловленную валентными колебаниями $\text{O}-\text{H}$ -группы, участвующей в межмолекулярных водородных связях. В разбавленных растворах водородные связи не образуются и валентные колебания свобод-

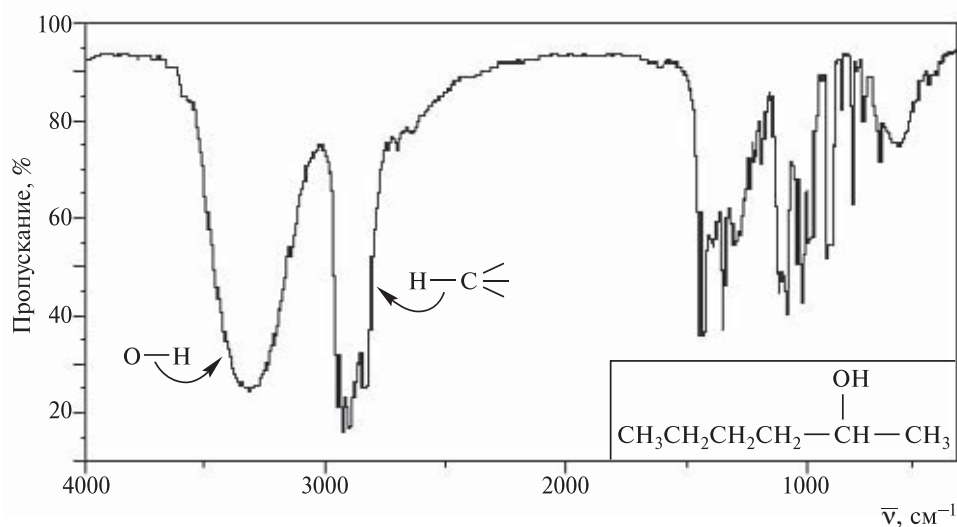


Рис. 12.13. ИК-спектр 2-гексанола (к примеру 3)

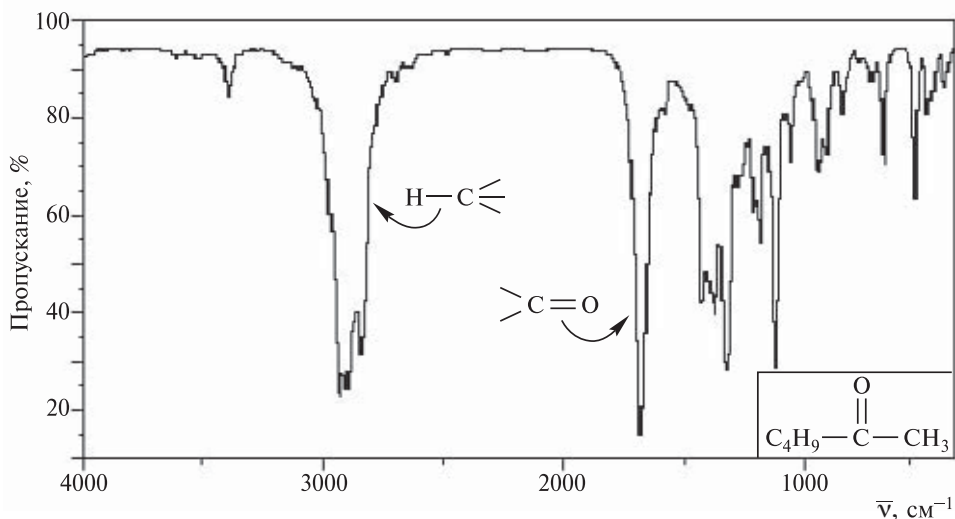


Рис. 12.14. ИК-спектр 2-гексанона (к примеру 4)

ной О—Н-группы проявляются в ИК-спектре в виде узкой полосы поглощения в области $\sim 3600 \text{ см}^{-1}$.

Пример 4. По ИК-спектру соединения легко идентифицировать карбонильную группу.

Валентное колебание карбонильной ($\text{C}=\text{O}$) группы проявляется в виде полосы поглощения высокой интенсивности в области $1650\text{--}1850 \text{ см}^{-1}$. Эта полоса поглощения хорошо видна в ИК-спектре 2-гексанона (рис. 12.14). Положение максимума поглощения карбонильной группы зависит от того, в какую функциональную группу она входит. Характеристические частоты поглощения $\text{C}=\text{O}$ альдегидов, кетонов, карбоновых кислот, сложных эфиров, амидов и т. д. приведены в табл. 12.5.

Пример 5. Для первичных и вторичных аминов наиболее характерным является поглощение в области $3500\text{--}3300 \text{ см}^{-1}$, обусловленное валентными колебаниями N—H -связей.

Первичные алифатические и ароматические амины имеют в разбавленных растворах две полосы поглощения: $\sim 3500 \text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{N—H}}^{\text{as}}$) и $\sim 3400 \text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{N—H}}^{\text{s}}$). Спектры вторичных аминов имеют одну полосу поглощения N—H в этой области. У третичных аминов, не имеющих N—H -связей, полосы поглощения в этой области отсутствуют (рис. 12.15).

Интенсивность полос поглощения валентных колебаний N—H значительно ниже интенсивности полос поглощения валентных колебаний O—H -групп, находящихся в той же области ИК-спектра. Образование водо-

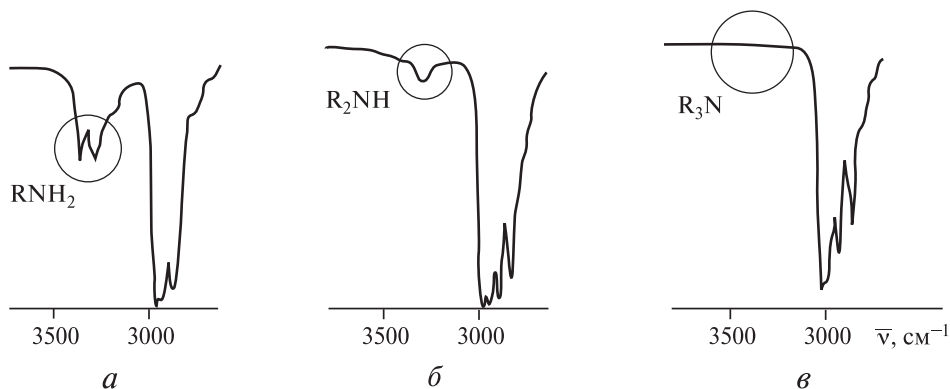


Рис. 12.15. ИК-спектры аминов: *а* — первичного, *б* — вторичного, *в* — третичного (к примеру 5)

родных связей в меньшей степени влияет на поглощение N—H, чем в случае OH-групп, что, вероятно, связано с меньшей силой водородных связей в аминах.

При определении функциональных групп в органическом соединении по ИК-спектру в области характеристических частот ($3600\text{--}1300\text{ см}^{-1}$) необходимо прежде всего выделить интенсивную полосу поглощения конкретной функциональной группы, которая однозначно свидетельствует о ее наличии в исследуемом веществе. Поскольку каждая функциональная группа проявляется в ИК-спектре несколькими полосами поглощения, после нахождения характеристической частоты необходимо определить другие полосы поглощения, характерные для данной функциональной группы. Например, первичные алифатические нитросоединения идентифицируют по полосам в области $1565\text{--}1545\text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{NO}_2}^{\text{as}}$); $1385\text{--}1360\text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{NO}_2}^{\text{s}}$) и 1380 см^{-1} ($\delta_{\text{CH}_2, \text{ в } -\text{CH}_2-\text{NO}_2}$).

Далее даны примеры решения типовых задач по применению ИК-спектроскопии для целей идентификации органических соединений.

Задача 1. Проанализируйте ИК-спектр пропионовой кислоты (рис. 12.16).

Ответ. Карбоксильная группа имеет две характеристические полосы поглощения. Полоса поглощения высокой интенсивности при 1710 см^{-1} соответствует валентным колебаниям связи C=O. Валентным колебаниям гидроксигруппы отвечает широкая полоса поглощения $\sim 3000\text{ см}^{-1}$. Уширение полосы поглощения гидроксигруппы объясняется образованием димеров кислот, связанных сильными межмолекулярными водородными связями.

Строение углеводородного скелета подтверждается полосами поглощения при 2900 см^{-1} (валентные колебания $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{--H}$, полоса перекрыта полосой поглощения OH-группы), $1460, 1380\text{ см}^{-1}$ (деформационные колебания CH_3 - и CH_2 -групп).

Задача 2. Проанализируйте ИК-спектр фенилацетата (рис. 12.17).

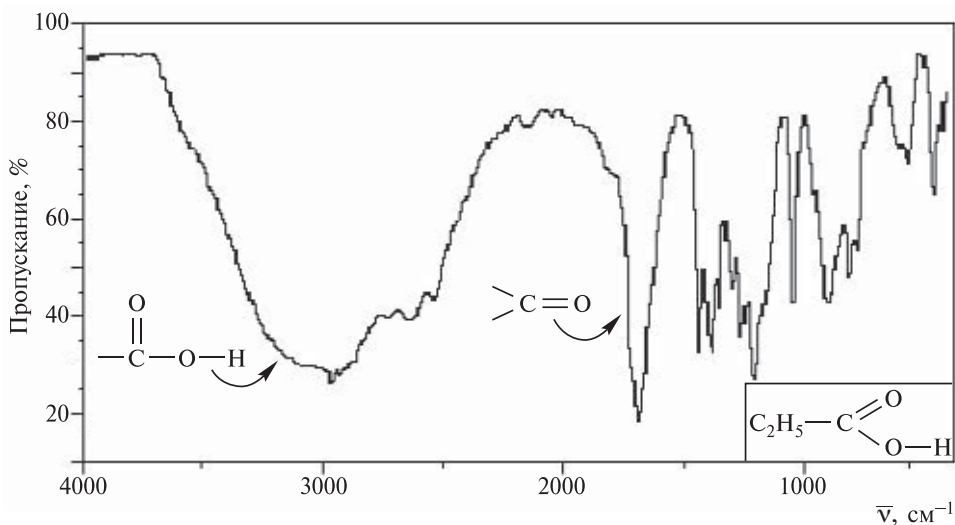


Рис. 12.16. ИК-спектр пропионовой кислоты (к задаче 1)

Ответ. Сложные эфиры имеют в ИК-спектре интенсивную полосу поглощения, соответствующую валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ -группы (1770 см^{-1} , полоса *Б*), и полосу поглощения, отвечающую валентным колебаниям эфирной связи $\text{C}-\text{O}$ (1190 см^{-1} , полоса *Е*). Бензольное кольцо идентифицируется по полосам поглощения при $3070, 3040\text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{C}-\text{H}(\text{аром.})}$, полоса *А*) и 1593 см^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{C}(\text{аром.})}$, полоса *В*). Присутствие метильной группы подтверждается полосами поглощения при 1493 см^{-1} ($\delta_{\text{CH}_3}^{\text{ас}}$, полоса *Г*) и 1360 см^{-1} ($\delta_{\text{CH}_3}^{\text{с}}$, полоса *Д*).

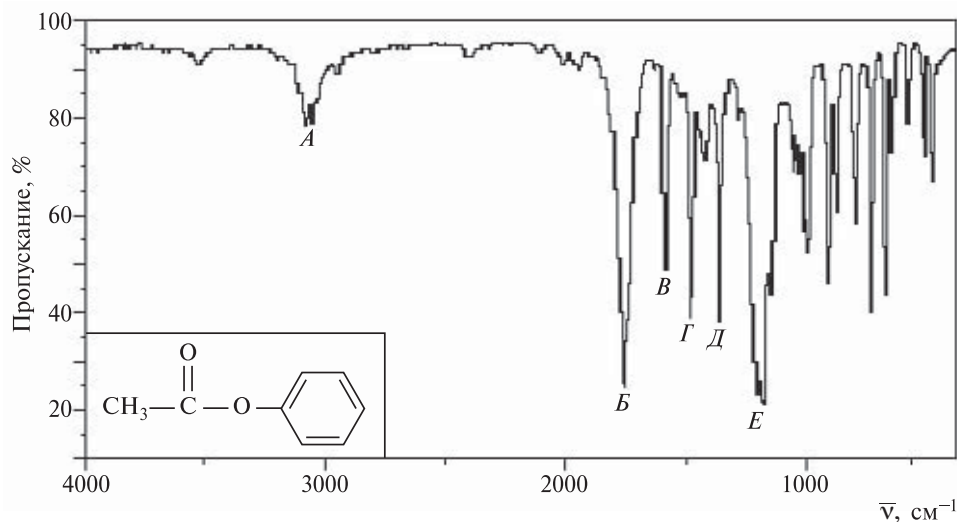


Рис. 12.17. ИК-спектр фенилацетата (к задаче 2)

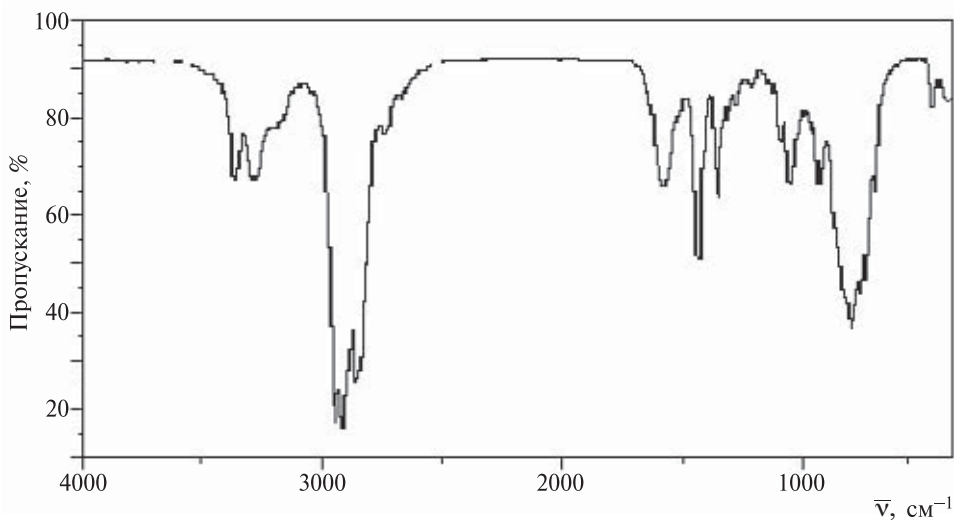


Рис. 12.18. ИК-спектр алифатического амина (к задаче 3)

Задача 3. Какому из соединений — А или Б — принадлежит ИК-спектр, изображенный на рис. 12.18?



А



Б

Ответ. По положению и интенсивности к поглощению аминогруппы могут быть отнесены две полосы поглощения: полоса при 3400 см^{-1} ($\nu_{\text{N-H}}^{\text{as}}$) и полоса при 3360 см^{-1} ($\nu_{\text{N-H}}^{\text{s}}$). Поскольку в спектре присутствуют две полосы (ν^{s} и ν^{as}) колебаний N—H-связей, то амин следует отнести к первичным. Следовательно, приведенный спектр принадлежит бутиламину (Б).

Задача 4. Какую структуру имеет соединение $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, ИК-спектр которого показан на рис. 12.19?

Ответ. В приведенном спектре отсутствует полоса поглощения ОН-группы ($3600\text{--}3200\text{ см}^{-1}$) и наблюдается полоса поглощения карбонильной группы при 1715 см^{-1} . Следовательно, соединение может иметь структуру CH_3COCH_3 (ацетон) или $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ (пропаналь).

Этот ИК-спектр соответствует ацетону по следующим причинам.

Полоса $\nu_{\text{C=O}}$ 1715 см^{-1} соответствует алифатическому кетону (карбонильная группа алифатических кетонов поглощает в области $1725\text{--}1700\text{ см}^{-1}$, а алифатических альдегидов — в области $1740\text{--}1720\text{ см}^{-1}$).

Полоса валентных колебаний связи C—H альдегидной группы $\nu_{\text{C(O)-H}}$ $2830\text{--}2695\text{ см}^{-1}$ в спектре отсутствует.

В области колебаний $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{—H}$ наблюдаются только две полосы поглощения, соответствующие симметричным и асимметричным колебаниям связей C—H метильной группы.

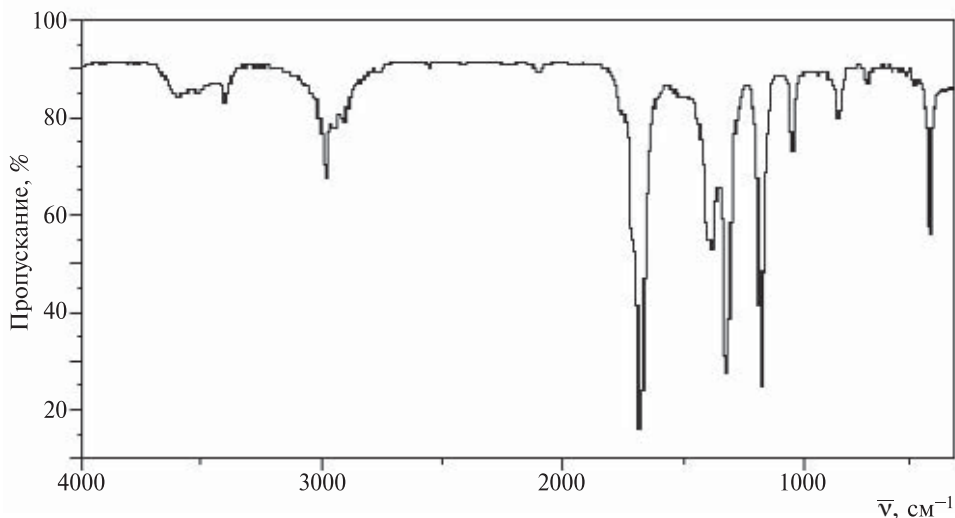


Рис. 12.19. ИК-спектр соединения C_3H_6O (к задаче 4)

12.5. СПЕКТРОСКОПИЯ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА

Среди всех используемых в настоящее время методов идентификации органических соединений спектроскопия ЯМР является одним из наиболее информативных методов.

Спектроскопия ЯМР основана на измерении магнитных свойств атомных ядер. Магнитные свойства ядер, в свою очередь, обусловлены тем, что ядра атомов, вращающиеся вокруг собственной оси, имеют момент количества движения, который называется *спином ядра*. Спин характеризуется **ядерным спиновым квантовым числом I** , которое может принимать значения 0, 1/2, 1, 3/2, ... и определяется числом протонов и нейтронов, составляющих ядро.

Спиновое квантовое число как протона, так и нейтрона равно 1/2, и в зависимости от того, спарены в ядре спины этих частиц или нет, ядро может характеризоваться нулевым или ненулевым значением I . Ядра с четным числом нейтронов и протонов ($^{12}_6C$, $^{16}_8O$) имеют суммарный спиновый момент $I = 0$. Ядра с нечетным количеством протонов и нейтронов обладают целочисленным спином ядра (например, $I = 1$ для $^{14}_7N$, 2_1H). Наиболее пригодными для спектроскопии ЯМР органических соединений являются ядра изотопов с нечетной суммой нейтронов и протонов, имеющие суммарный спин ядра $I = 1/2$: 1_1H , $^{19}_9F$, $^{31}_{15}P$, $^{13}_6C$, $^{15}_7N$, $^{17}_8O$.

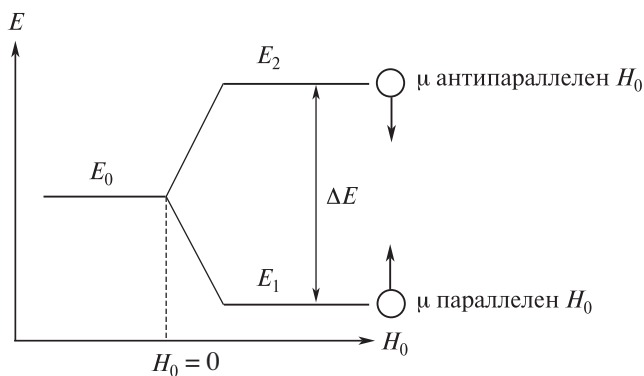


Рис. 12.20. Расщепление энергетических уровней протона в магнитном поле: E_0 — энергия ядер в отсутствие магнитного поля; E_1 — энергия ядер, соответствующая ориентации их магнитных моментов по полю; E_2 — энергия ядер, соответствующая ориентации их магнитных моментов против поля

Во внешнем магнитном поле напряженностью H_0 ядро со спиновым квантовым числом I может принимать $(2I + 1)$ ориентаций, соответствующих $(2I + 1)$ энергетическим уровням.

Ядра атомов со спином $I = 0$ имеют в магнитном поле лишь один $(2 \cdot 0 + 1)$ энергетический уровень. Такие ядра не являются объектами исследования спектроскопии ЯМР.

Ядра водорода (протоны) имеют спиновое число $I = 1/2$. Во внешнем однородном магнитном поле напряженностью H_0 возможны две $(2 \cdot 1/2 + 1)$ ориентации спинов протонов: по направлению поля (ядерный магнитный момент μ параллелен приложенному полю) и против направления поля (ядерный магнитный момент антипараллелен приложенному полю), рис. 12.20.

Ориентация по полю энергетически более выгодна. Ей соответствует низший энергетический уровень E_1 , на котором будет находиться несколько больше ядер, чем на уровне E_2 . Разность энергий уровней зависит от величины магнитного момента ядра μ , напряженности магнитного поля H_0 и определяется следующим соотношением:

$$\Delta E = 2\mu H_0.$$

При переходе с нижнего уровня энергии на верхний ядро поглощает энергию

$$\Delta E = h\nu.$$

Из этого следует, что

$$h\nu = 2\mu H_0.$$

Отсюда

$$\nu = 2\mu H_0/h,$$

где ν — частота электромагнитного излучения, соответствующая разности энергий уровней.

Если на ядра атомов, находящихся в сильном магнитном поле, воздействовать переменным магнитным полем и изменять его частоту (в радиочастотной области 10–500 МГц), то при определенной частоте магнитного поля ν , отвечающей разности соответствующих энергетических уровней, ядро будет поглощать энергию и перейдет с нижнего энергетического уровня на верхний. На спектрограмме при этом фиксируется пик. Меняя частоту магнитного поля, можно обнаружить резонансные сигналы исследуемых ядер различных типов (например, протонов), входящих в состав молекулы, и таким образом получить спектр ЯМР анализируемого вещества.

12.5.1. Спектроскопия протонного магнитного резонанса

В настоящее время применяют спектроскопию ЯМР на различных ядрах: ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{31}P и других, однако наибольшее распространение получила спектроскопия ЯМР на протонах — спектроскопия ^1H ЯМР, или ПМР (*протонный магнитный резонанс*), которая далее рассматривается более подробно.

Спектрометр ЯМР состоит из следующих частей (рис. 12.21):

1 — сильный магнит, создающий постоянное однородное магнитное поле напряженностью H_0 ;

2 — генератор радиочастотного излучения, создающий переменное магнитное поле напряженностью H_1 ;

3 — регистратор резонанса;

4 — ампула с анализируемым веществом.

Ампулу помещают между полюсами магнита 1 внутри катушки генератора 2 и быстро вращают с целью увеличения однородности поля. Для записи спектра ПМР достаточно примерно 0,4 мл жидкого вещества или раствора твердого или жидкого вещества в подходящем растворителе

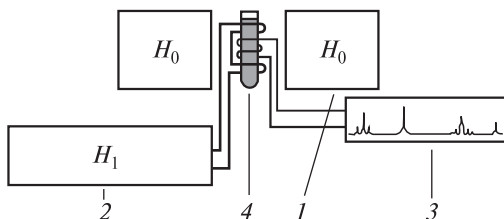


Рис. 12.21. Блок-схема спектрометра ЯМР (пояснение см. в тексте)

концентрацией 0,2 моль/л (т. е. 5–10 мг вещества). Применяемый растворитель не должен иметь собственных протонов. Поэтому для записи спектров ПМР используют дейтерированные растворители: CDCl_3 , CD_3COCD_3 , C_6D_6 , D_2O и т. д.

Условия для наблюдения ЯМР и записи спектра, согласно показанным выше соотношениям, могут быть созданы двумя способами:

- 1) изменением частоты ν магнитного поля H_1 при постоянной напряженности поля H_0 ;
- 2) изменением напряженности магнитного поля H_0 при постоянной частоте ν магнитного поля H_1 .

Независимо от способа получения спектра, он всегда представляет собой зависимость интенсивности поглощения радиочастотного излучения от частоты излучателя. В настоящее время для идентификации органических соединений чаще всего применяют спектрометры ЯМР с рабочей частотой от 100 до 600 МГц.

Как правило, спектр ПМР представляет собой набор узких резонансных сигналов, соответствующих отдельным типам протонов.

Основными характеристиками спектра ПМР являются:

- 1) положение сигнала — величина химического сдвига;
- 2) мультиплетность сигнала и константа спин-спинового взаимодействия;
- 3) интенсивность сигнала.

Химический сдвиг

Протон в реальной органической молекуле окружен электронами, которые под действием поля H_0 сами индуцируют вторичные магнитные поля σH_0 (σ — константа экранирования). Поэтому напряженность поля вблизи конкретного протона молекулы будет меньше напряженности внешнего поля H_0 , приложенного к ядру, на величину σH_0 , что приведет к изменению частоты магнитного поля, при которой наблюдается резонансный сигнал протона:

$$\nu = 2\pi(H_0 - \sigma H_0)/h.$$

В молекуле органического соединения различные протоны имеют различное электронное окружение. Вследствие этого резонансные сигналы протонов наблюдаются в широком диапазоне частот, что позволяет различать протоны, входящие в молекулу. Смещение резонансных сигналов протонов в спектре ПМР из-за различия в их электронном окружении называется **химическим сдвигом**.

Если протоны в молекуле имеют одинаковое электронное окружение, их резонансные сигналы совпадают. Такие протоны называют **химически эквивалентными**.

Определить частоту поглощения изолированного протона практически невозможно. По этой причине для оценки химического сдвига конкретных

Таблица 12.6. Химические сдвиги протонов некоторых групп

| Группа | Сдвиг δ , м. д. | Группа | Сдвиг δ , м. д. |
|---|------------------------|---|------------------------|
| Метильные группы CH_3: | | Метиленовые группы RCH_2: | |
| $\text{CH}_3\text{—R}$ | 0,8–1,3 | $\text{R—CH}_2\text{—R}$ | 1,1–1,5 |
| $\text{CH}_3\text{—CR}_2\text{—OR}$ | 1,1–1,3 | $\text{R—CH}_2\text{—Ar}$ | 2,5–2,9 |
| $\text{CH}_3\text{—CR}=\text{C}<$ | 1,6–1,9 | $\text{R—CH}_2\text{—CO—R}$ | 2,5–2,9 |
| $\text{CH}_3\text{—Ar}$ | 2,2–2,5 | $\text{R—CH}_2\text{—OH}$ | 3,2–3,5 |
| $\text{CH}_3\text{—CO—R}$ | 2,1–2,4 | $\text{R—CH}_2\text{—OAr}$ | 3,9–4,3 |
| $\text{CH}_3\text{—CO—Ar}$ | 2,4–2,6 | $\text{R—CH}_2\text{—O—CO—R}$ | 3,7–4,1 |
| $\text{CH}_3\text{—CO—OR}$ | 1,9–2,2 | $\text{R—CH}_2\text{Cl}$ | 3,5–3,7 |
| $\text{CH}_3\text{—CO—OAr}$ | 2,0–2,5 | Метиновые группы R_2CH: | |
| $\text{CH}_3\text{—N}<$ | 2,2–2,6 | R_3CH | 1,4–1,6 |
| $\text{CH}_3\text{—OR}$ | 3,2–3,5 | R_2CHON | 3,5–3,8 |
| $\text{CH}_3\text{—OAr}$ | 3,7–4,0 | Ar_2CHON | 5,7–5,8 |
| $\text{CH}_3\text{—O—CO—R}$ | 3,6–3,9 | Другие группы: | |
| Ненасыщенные группы: | | RCOON | 10–12 |
| $\text{RCH}=\text{C}<$ | 5,0–5,7 | RON | 0,5–4,5 |
| Ar—H | 6,0–7,5 | ArOH | 4,5–9,0 |
| R—CHO | 9,4–10,4 | ArNH_2 | 3,5–6,0 |
| $\text{R—C}\equiv\text{C—H}$ | 2,5 | RNH— | 5,0–8,5 |

протонов проводят сравнение их частот поглощения с частотой поглощения протонов *эталонного вещества*, которое добавляют перед записью спектра в ампулу с анализируемым веществом. В качестве такого эталона выбран тетраметилсилан $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$. В его молекуле имеются 12 химически эквивалентных протонов. В ПМР-спектре тетраметилсилана наблюдают одиночный интенсивный сигнал, химический сдвиг которого условно принят равным нулю.

Химический сдвиг δ выражают в относительных единицах — миллионных долях — и рассчитывают по формуле

$$\delta = [(\nu_{\text{обр}} - \nu_{\text{эт}})/\nu_0] \cdot 10^6,$$

где $\nu_{\text{обр}}$ — резонансная частота протона в исследуемом образце; $\nu_{\text{эт}}$ — резонансная частота протонов в эталоне (например, в тетраметилсилане); ν_0 — рабочая частота прибора.

Химический сдвиг δ , выраженный в миллионных долях, не зависит от рабочей частоты спектрометра, что позволяет сравнивать данные, полученные на разных приборах.

Отнесение резонансных сигналов протонов проводят по корреляционным таблицам (табл. 12.6) или диаграммам химических сдвигов

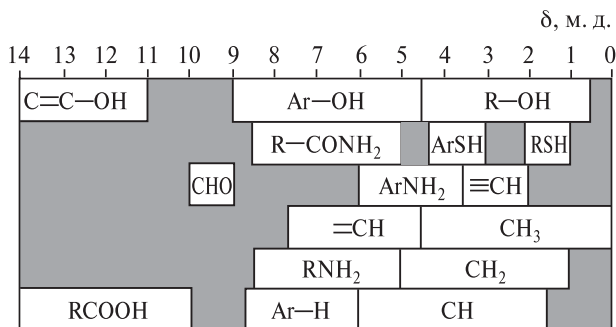


Рис. 12.22. Химические сдвиги протонов различных типов (указаны типы протонов и соседние фрагменты)

(рис. 12.22). Для большинства органических соединений химические сдвиги протонов находятся в интервале 0—10 м. д. Исключение составляют протоны, связанные водородными связями ($\delta > 10$ м. д.).

На рис. 12.23 приведен спектр ПМР уксусной кислоты. Сигнал с химическим сдвигом 0 м. д. обусловлен протонами тетраметилсилана (ТМС), применяемого как внутренний стандарт. В спектре видны два сигнала с химическими сдвигами δ 2,0 и δ 11,5 м. д., соответствующие протонам двух типов. Сравнивая эти значения δ с данными корреляционной диаграммы (см. рис. 12.22), сигнал 2,0 м. д. следует отнести к протонам метильной группы, а сигнал 11,5 м. д. — к протону карбоксильной группы.

Сигналы протонов различаются по интенсивности, которая прямо пропорциональна количеству протонов, участвующих в резонансе на данной частоте. Интенсивность сигнала оценивают по площади его пика.

С этой целью спектрометр вычерчивает интегральную кривую, в которой площадь сигналов преобразована в линейные отрезки. Интегральная кривая в области каждого сигнала делает подъем («ступеньку») на высоту, пропорциональную площади соответствующего сигнала.

В спектре ПМР уксусной кислоты (см. рис. 12.23) соотношение высот «ступенек» интегральной кривой в области 2,0 м. д. и 11,5 м. д. составляет 3 : 1, что указывает на соотношение атомов водорода в молекуле уксусной кислоты (три эквивалентных протона метильной группы и один протон карбоксильной группы).

На рис. 12.24 приведен спектр ПМР *n*-ксилола. Шесть эквивалентных протонов метильных групп *n*-ксилола дают одиночный сигнал 2,3 м. д. Химический сдвиг четырех эквивалентных арильных протонов наблюдается при 7,0 м. д. Относительная интенсивность сигналов (3 : 2) соответствует соотношению 6 : 4 метильных и арильных протонов.

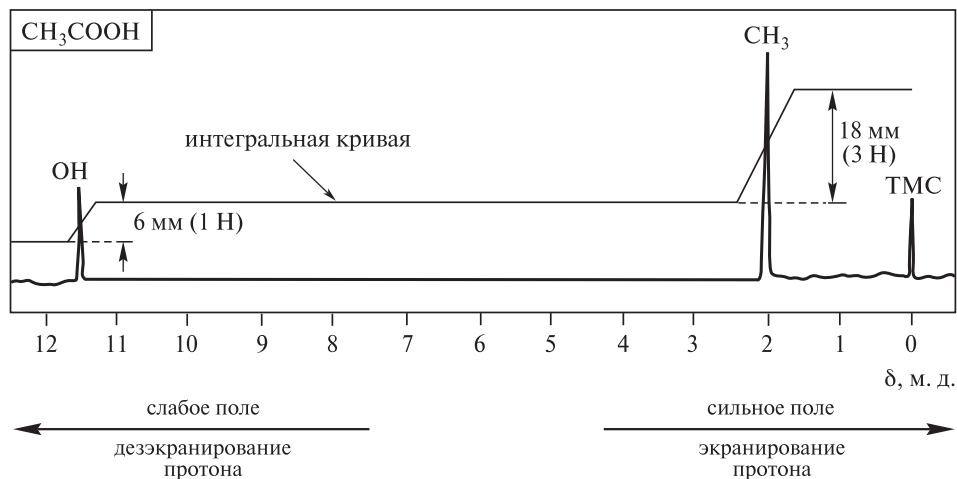
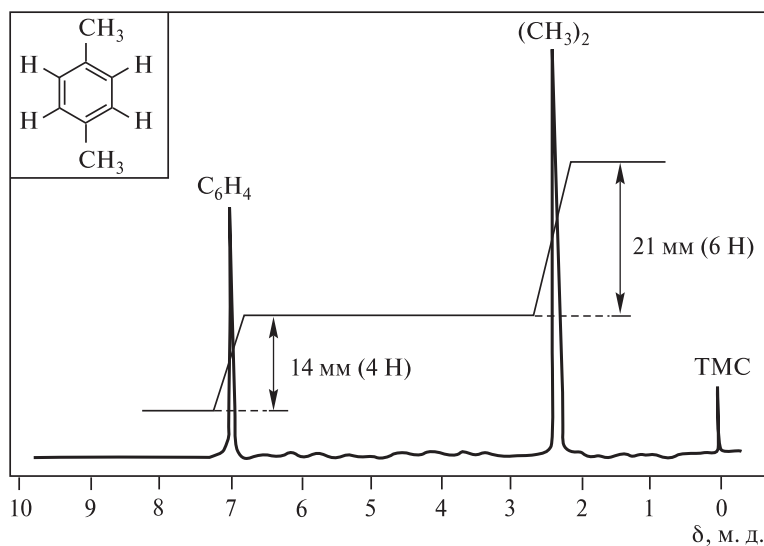


Рис. 12.23. Спектр ПМР уксусной кислоты

Таким образом, количество сигналов в спектре ПМР показывает, сколько типов протонов имеется в молекуле, химический сдвиг указывает на тип протонов (алифатические, ароматические и т. д.), а интегральная интенсивность сигналов прямо пропорциональна числу протонов данного типа в молекуле.

Рис. 12.24. Спектр ПМР *p*-ксилола

Химический сдвиг и структура молекулы

Соседние группы и атомы оказывают существенное влияние на значения химических сдвигов протонов, поскольку величина химического сдвига протона зависит от:

- 1) электронной плотности вокруг протона;
- 2) вторичных магнитных полей, возникающих у соседних атомов.

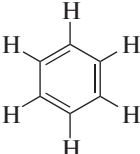
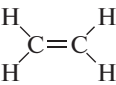
Электронная плотность у протона определяется, в свою очередь, индуктивными эффектами соседних групп и атомов. Электронодонорные заместители увеличивают электронную плотность вокруг протона (увеличивается экранирование электронами внешнего магнитного поля H_0), что приводит к сдвигу сигнала в сильное поле. Электроноакцепторные заместители действуют противоположным образом. Об этом свидетельствуют данные зависимости химических сдвигов протонов в ПМР-спектрах CH_3X от электроотрицательности заместителя X.

| Заместитель X | F | ОН | NH ₂ | Br | I | SH | H |
|--|-----|-----|-----------------|-----|-----|-----|------|
| Электроотрицательность | 4,0 | 3,5 | 3,0 | 2,8 | 2,5 | 2,5 | 2,1 |
| <div style="text-align: center;"> Электроотрицательность уменьшается Экранирование увеличивается </div> <div style="text-align: right;">➔</div> | | | | | | | |
| Химический сдвиг, м. д. (в спектре ПМР CH_3X) | 4,3 | 3,4 | 2,5 | 2,7 | 2,2 | 2,1 | 0,23 |
| <div style="text-align: center;"> Сигнал смещается в сильное поле </div> <div style="text-align: right;">➔</div> | | | | | | | |

Если вблизи данного протона имеется несколько заместителей, то их влияние на величину химического сдвига, как правило, аддитивно.

| Соединение | CH_3Cl | CH_2Cl_2 | CHCl_3 |
|-------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------|
| Химический сдвиг, м. д. | 3,05 | 5,30 | 7,25 |

На экранирование протона влияют также и вторичные магнитные поля π -электронных систем. Вследствие этого протоны в π -электронных системах экранированы в значительно меньшей степени, чем протоны в алканах. Это объясняется тем, что под воздействием внешнего магнитного поля H_0 в бензольном кольце, расположенном перпендикулярно H_0 , возникают кольцевые токи π -электронов, которые индуцируют вторичное магнитное поле.

| Соединение |  |  | CH_3-CH_3 |
|-------------------------|---|---|---------------------------|
| Химический сдвиг, м. д. | 7,3 | 5,3 | 0,9 |

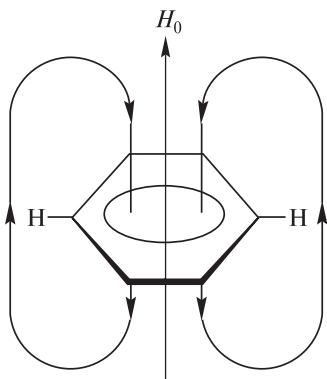


Рис. 12.25. Вторичное магнитное поле кольцевого тока бензола

В плоскости кольца направления силовых линий обоих полей совпадают (рис. 12.25). При этом поле за контуром бензольного кольца усиливается. Для достижения резонанса оказывается достаточным более слабое поле H_0 , вследствие чего резонансный сигнал лежит в более слабом поле (7,3 м. д.).

Над и под плоскостью кольца силовые линии вторичного магнитного поля направлены против внешнего поля H_0 . Любой протон, попадающий в эту зону, будет дополнительно экранироваться и давать сигналы в более сильном поле. На рис. 12.26 представлены конусы магнитной анизотропии (зависимости магнитных свойств от направления) различных π -электронных систем: sp^2 -системы (рис. 12.26, а) для алкенов, ароматических систем, карбонильных соединений; sp -системы (рис. 12.26, б) для соединений с тройными $C\equiv C$ -связями, нитрилов.

В области экранирования (со знаком «плюс») наблюдается сдвиг сигнала протона в более сильное поле, в области дезэкранирования (со знаком «минус») — в более слабое поле.

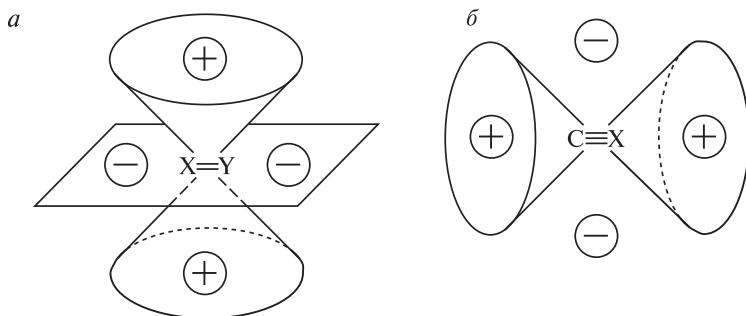
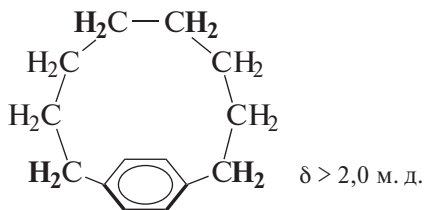


Рис. 12.26. Конусы магнитной анизотропии π -электронных систем: а — sp^2 -системы $X=Y$, б — sp -системы $C\equiv X$

Например, в спектре ПМР соединения

$$\delta = -1,0 \text{ м. д.}$$

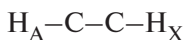


химический сдвиг протонов метиленовых групп, лежащих в области экранирования ароматической π -системой, оказывается отрицательной величиной ($-1,0$ м. д.), тогда как протоны метиленовых групп, лежащих в области дезэкранирования, имеют химические сдвиги $\delta > 2,0$ м. д.

Спин-спиновое взаимодействие

Резонансные сигналы протонов в спектрах ПМР уксусной кислоты *n*-ксилола (см. рис. 12.23 и 12.24) состоят из одиночных сигналов химически эквивалентных протонов. Такие сигналы называют **синглетами**. Спектры ПМР, состоящие только из синглетов, характерны для соединений, содержащих химически эквивалентные атомы водорода (бензол, дихлорметан, хлороформ и т. д.) или атомы водорода, удаленные друг от друга (уксусная кислота, *n*-ксилол). В тех случаях, когда атомы водорода разделены двумя химическими связями $\text{H}-\text{C}-\text{H}$ или тремя химическими связями $\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H}$, между ними имеет место **спин-спиновое взаимодействие**.

Например, в системе AX



при взаимодействии двух протонов с сильно различающимися химическими сдвигами протон X со своим магнитным моментом, ориентированным по полю H_0 или против него, влияет на внешнее магнитное поле H_0 , что ведет к усилению или ослаблению локального магнитного поля у протона A. Поскольку оба состояния (с ориентацией магнитного момента протона X по полю H_0 или против него) равновероятны, то сигнал протона A должен наблюдаться в виде двух сигналов (**дублет**) одинаковой интенсивности. Аналогичные рассуждения относятся и к протону X. Таким образом, спектр ПМР системы AX представляет собой два дублета, положение которых определяется химическими сдвигами протонов A и X (рис. 12.27). Расстояние между компонентами в обоих дублетах одинаково и равно **константе спин-спинового взаимодействия** J_{AX} . Этот параметр не зависит от напряженности внешнего магнитного поля и измеряется в единицах частоты — герцах.

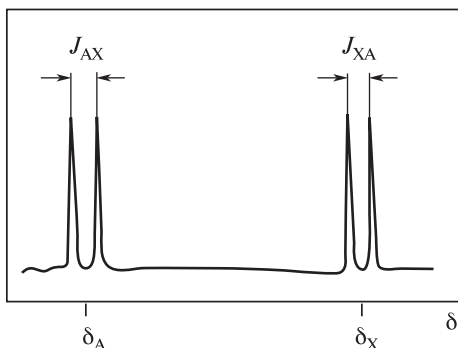
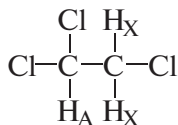


Рис. 12.27. Спектр ПМР системы AX

Более сложное расщепление сигналов протонов наблюдается в спектре ПМР 1,1,2-трихлорэтана (система AX_2):



Сигнал двух эквивалентных ядер H_X является дублетом вследствие спин-спинового взаимодействия с ядром H_A , но интенсивность дублета удвоена. Спины двух ядер H_X могут сочетаться по-разному, создавая различное локальное магнитное поле у ядра H_A .

| Спин H_{X1} | Спин H_{X2} | Суммарный спин | Доля молекул, % |
|----------------------|----------------------|----------------|-----------------|
| +1/2 | +1/2 | +1 | 25 |
| +1/2 | -1/2 | 0 | 50 |
| -1/2 | +1/2 | | |
| -1/2 | -1/2 | -1 | 25 |

В результате сигнал ядра H_A представляет собой **триплет** с соотношением интенсивностей 1 : 2 : 1 и находится в более слабом поле, так как группа CH_A связана с двумя электроотрицательными атомами хлора.

На рис. 12.28 приведен спектр ПМР 1,1,2-трихлорэтана, в котором триплет 5,7 м. д. соответствует протону CH -группы, а дублет 3,8 м. д. — протонам CH_2 -группы. Относительная интенсивность 1 : 2 подтверждает отнесение сигналов.

В общем случае число линий (мультиплетность) в сигнале эквивалентных протонов равна числу соседних атомов водорода плюс единица, т. е. $n + 1$.

Линии мультиплета располагаются симметрично относительно его центра, положение которого соответствует химическому сдвигу сигнала протонов данной группы. Расстояния между линиями мультиплета одинаковы и равны величине константы спин-спинового взаимодействия.

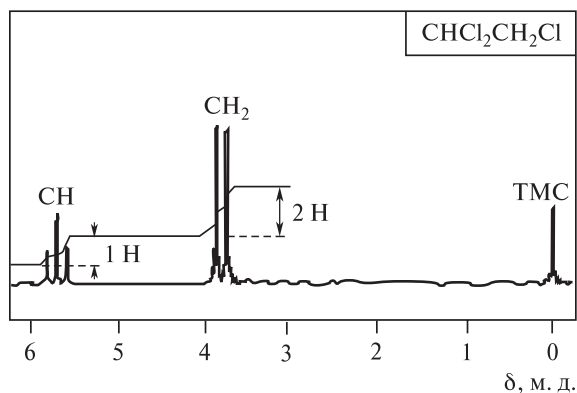


Рис. 12.28. Спектр ПМР 1,1,2-трихлорэтана

Относительные интенсивности линий в мультиплете определяются коэффициентами разложения бинома $(a + b)^n$ или с помощью треугольника Паскаля.

| Число соседних ядер (n) | Число линий в сигнале ($n + 1$) | Наблюдаемая интенсивность линий | Вид сигнала |
|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------|
| 1 | 2 | 1 : 1 | Дублет |
| 2 | 3 | 1 : 2 : 1 | Триплет |
| 3 | 4 | 1 : 3 : 3 : 1 | Квадруплет |
| 4 | 5 | 1 : 4 : 6 : 4 : 1 | Квинтет |
| 5 | 6 | 1 : 5 : 10 : 10 : 5 : 1 | Секстет |
| 6 | 7 | 1 : 6 : 15 : 20 : 15 : 6 : 1 | Септет |

На рис. 12.29 приведен спектр ПМР бромэтана BrCH_2CH_3 (система AX_2X_3). В спектре видны две группы сигналов: триплет 1,7 м. д. и квадруплет 3,4 м. д. Сравнивая значения δ с данными табл. 12.6, можно предположить, что сигнал 1,7 м. д. относится к группе CH_3 , а сигнал в более слабом поле 3,4 м. д. — к группе CH_2 , связанной с электроотрицательным атомом брома.

Спин-спиновое расщепление сигналов соответствует этому отнесению: квадруплет за счет расщепления сигнала CH_2 -группы на соседней CH_3 -группе ($3 + 1$) и триплет за счет расщепления сигнала CH_3 -группы на соседней CH_2 -группе ($2 + 1$).

Если расщепление сигнала протона вызвано спин-спиновым взаимодействием с двумя или более группами неэквивалентных протонов, мультиплетность сигнала определяется произведением мультиплетностей, обусловленных каждой из этих групп в отдельности $(n + 1)(m + 1)$.

Если константы спин-спинового взаимодействия этих протонов одинаковы, то мультиплетность этого сигнала равна $(n + m + 1)$.

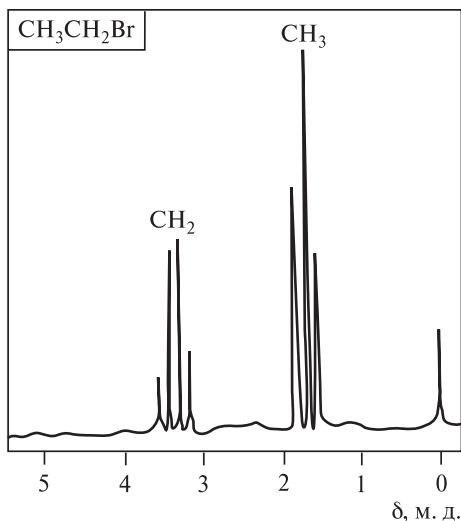


Рис. 12.29. Спектр ПМР бромэтана

В молекуле 1-нитропропана имеются три группы неэквивалентных протонов (**а–в**), каждой из которой в спектре ПМР соответствует сигнал (рис. 12.30). Группа CH₂(**а**) связана с электроакцепторной нитрогруппой. Ее сигнал 4,38 м. д. наблюдается в наиболее слабом поле в виде триплета (2 + 1) за счет расщепления на соседней группе CH₂(**б**). Индуктивный эффект затухает по цепи, так что меньше всего электроакцепторное влияние нитрогруппы сказывается на группе CH₃(**в**). Сигнал протонов метильной группы 1,03 м. д. наблюдается поэтому в наиболее сильном поле в виде

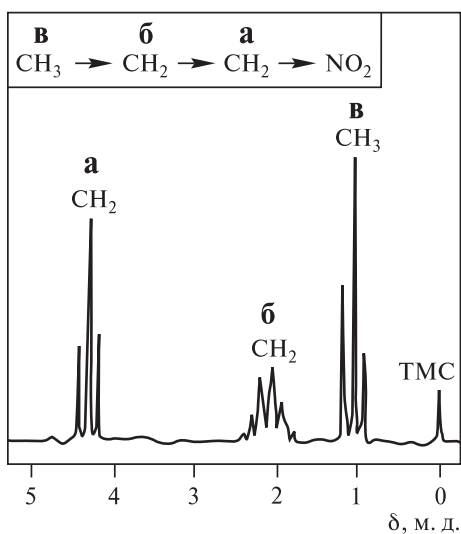


Рис. 12.30. Спектр ПМР 1-нитропропана

триплета ($2 + 1$) за счет расщепления на соседней $\text{CH}_2(\text{б})$ -группе. Между сигналами $\text{CH}_2(\text{а})$ -группы и $\text{CH}_3(\text{в})$ -группы соответственно электроноакцепторному влиянию NO_2 -группы наблюдается сигнал 2,1 м. д. $\text{CH}_2(\text{б})$ -группы. За счет соседней $\text{CH}_2(\text{а})$ -группы сигнал $\text{CH}_2(\text{б})$ -группы расщеплен на триплет ($2 + 1$), а за счет $\text{CH}_3(\text{в})$ -группы — на квадруплет ($3 + 1$). Мультиплетность сигнала $\text{CH}_2(\text{б})$ равна произведению мультиплетностей $(2 + 1) \cdot (3 + 1) = 12$. Однако из-за близких значений констант спин-спинового взаимодействия $J_{\text{аб}}$ и $J_{\text{вб}}$ и недостаточной разрешающей способности спектрометра ЯМР мультиплет 2,1 м. д., который должен был содержать 12 линий, проявляется, как правило, в виде секстета ($3 + 2 + 1$).

! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Расщепление сигнала ПМР наблюдается только при взаимодействии химически неэквивалентных атомов водорода. Например, в спектре ПМР тетрахлорэтана $\text{CHCl}_2\text{—CHCl}_2$ расщепление сигнала не наблюдается. Ввиду эквивалентности обоих атомов водорода их сигнал представляет собой синглет.

Изложенные выше закономерности спин-спинового взаимодействия проявляются только в том случае, если разность химических сдвигов взаимодействующих протонов, выраженная в герцах, более чем в 6 раз превышает константу их спин-спинового взаимодействия:

$$(\nu_{\text{А}} - \nu_{\text{Х}})/J_{\text{АХ}} > 6.$$

Константа спин-спинового взаимодействия может принимать значения от 0 до 20 Гц в зависимости от магнитных свойств взаимодействующих протонов, расстояния между взаимодействующими протонами и геометрии молекулы (*цис*-, *транс*-, экваториальные, аксиальные протоны).

Ниже приведены значения констант J для взаимодействующих протонов различных типов.

| Тип протонов | J , Гц | Тип протонов | J , Гц | Тип протонов | J , Гц |
|--------------|----------|--------------|----------|--------------|--------------------------------|
| | 12–15 | | 12–16 | | 7–10 (<i>орто</i> -положение) |
| | 2–9 | | 6–8 | | 0–3 (<i>мета</i> -положение) |
| | 0–3,5 | | 0–3,5 | | 0–1 (<i>пара</i> -положение) |

Как следует из указанных данных, значение J позволяет определить конфигурацию молекулы (*Z* или *E*), взаимное расположение атомов водорода в ароматическом ядре и ряд других структурных свойств молекулы.

12.5.2. Применение метода ПМР-спектроскопии для целей идентификации

Интерпретацию спектра ПМР начинают с определения положения нуля шкалы (сигнал ТМС) и масштаба спектра (Гц/мм или м. д./мм). Интерпретация спектра ПМР включает следующие этапы.

1. По количеству сигналов в спектре ПМР определяют *количество типов протонов*, содержащихся в молекуле исследуемого вещества.

2. По интегральным интенсивностям сигналов определяют *число протонов каждого типа*.

3. По центрам синглетов и мультиплетов определяют значения химических сдвигов. Сравнивая значения δ с данными корреляционных таблиц или диаграмм, определяют *типы протонов*.

4. По полученным данным проводят отнесение сигналов спектра ПМР. При этом имеют в виду, что синглетам соответствуют протоны групп CH_3CO , CH_3O , CH_3COO , CH_3OSO и т. п., а мультиплетам из n линий соответствует *число протонов у соседнего атома, равное $(n - 1)$* .

5. По значениям констант спин-спинового взаимодействия определяют *особенности расположения протонов в пространстве*.

Далее показаны примеры решения задач по установлению строения органических соединений на основе спектров ПМР.

Задача 1. Проанализируйте спектр ПМР 4-метил-4-пентанол-2-она (рис. 12.31).

Ответ. В соединении имеются неэквивалентные протоны четырех типов. Обозначим их буквами: **а** — три протона ацетильной группы, **б** — два протона метиленовой группы, **в** — шесть протонов двух эквивалентных метильных групп, **г** — протон гидроксигруппы.

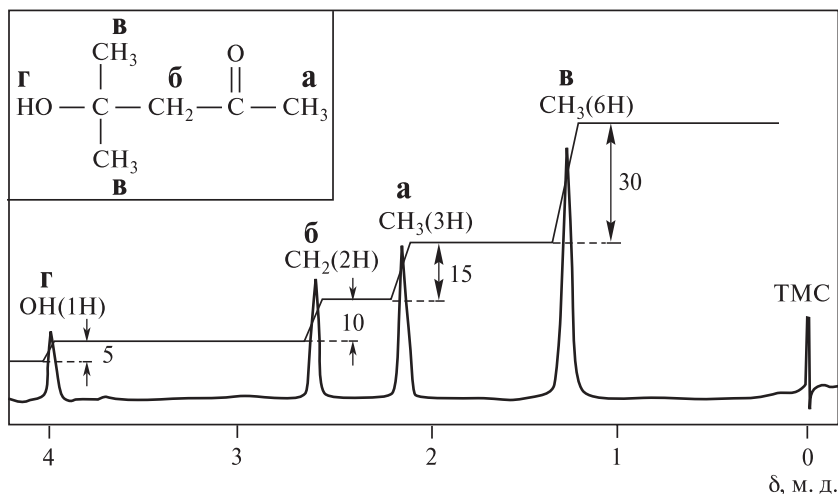


Рис. 12.31. Спектр ПМР 4-метил-4-пентанол-2-она (к задаче 1)

Находим в табл. 12.6 химические сдвиги этих протонов (δ , м. д.):

1) 2,1–2,4; 2) 2,5–2,9; 3) 1,1–1,3; 4) 0,5–4,5.

Таким образом, сигналы в спектре ПМР (см. рис. 12.31) можно отнести следующим образом (δ , м. д.): **а** — 2,15; **б** — 2,6; **в** — 1,3; **г** — 4,0.

Это отнесение сигналов подтверждается анализом интегральной кривой. Подъем интегральной кривой на 5 мм в области сигнала протона гидроксигруппы (δ 4,0 м. д.) соответствует одному протону (1H). Разделив на 5 мм соответствующий подъем интегральной кривой каждого сигнала, получаем число протонов каждого типа:

$$\begin{array}{ccccccccc} \text{г} & \text{б} & \text{а} & \text{в} & \text{г} & \text{б} & \text{а} & \text{в} \\ 5/5 : 10/5 : 15/5 : 30/5 = 1 : 2 : 3 : 6. \end{array}$$

Действительно, в приведенном выше соединении один протон (**г**) принадлежит гидроксигруппе, два протона (**б**) — метиленовой группе, три протона (**а**) находятся у атома углерода рядом с карбонильной группой и шесть протонов (**в**) — в составе двух метильных групп.

Задача 2. Проанализируйте спектр ПМР N-*n*-этилфенилацетамида (рис. 12.32).

Ответ. В соединении имеются протоны шести типов **а–е**. По табл. 12.6 находим типы протонов, отвечающие наблюдаемым в спектре химическим сдвигам (δ , м. д.): 1) 2,1–2,4; 2) 5,0–8,5; 3,4) 6,0–7,5; 5) 2,5–2,9; 6) 0,8–1,3.

Относим сигналы протонов в спектре ПМР:

а — 2,1 м. д. (синглет, CH₃);

б — 8,2 м. д. (уширенный синглет, NH);

в — 7,3 м. д. (два протона ароматического кольца, дублет за счет взаимодействия с протонами **г** ароматического кольца);

г — 7,0 м. д. (два протона ароматического кольца, дублет за счет взаимодействия с протонами **в** кольца; сигналы протонов ароматического кольца *para*-замещенных бензола представляют собой два дублета);

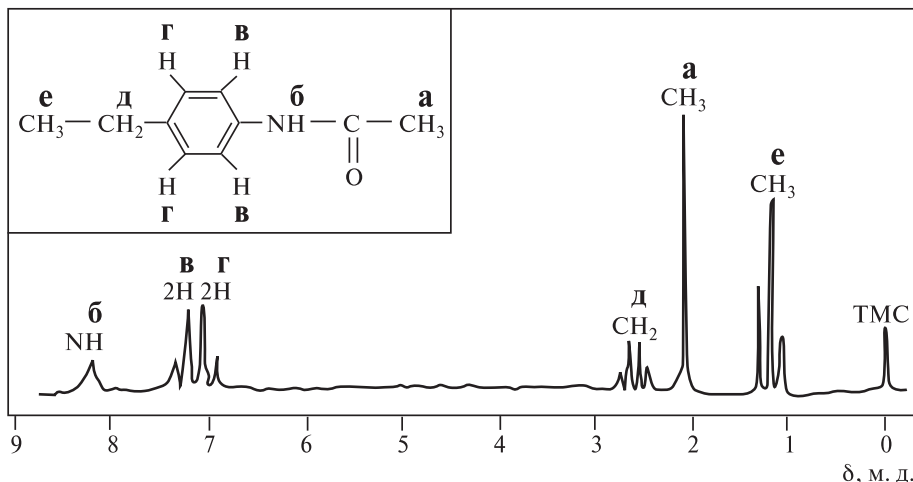


Рис. 12.32. Спектр ПМР N-*n*-этилфенилацетамида (к задаче 2)

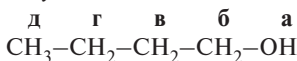
д — 2,6 м. д. [два протона метиленовой группы CH_2 , квадруплет (3 + 1) за счет взаимодействия с тремя протонами **е** метильной группы];

е — 1,2 м. д. [три протона метильной группы CH_3 , триплет (2 + 1) за счет спин-спинового взаимодействия с двумя протонами метиленовой группы].

Задача 3. Установите строение соединения $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ по его спектру ПМР (рис. 12.33).

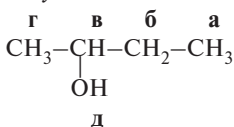
Ответ. Рассмотрим возможные изомеры соединения $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$.

1-Бутанол



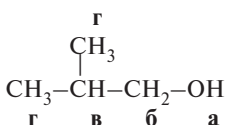
содержит протоны пяти типов **а**–**д**. В ПМР-спектре должно быть пять групп сигналов: два мультиплета (**в** и **г**), два триплета (**б** и **д**), один синглет (**а**).

2-Бутанол



содержит протоны пяти типов **а**–**д**. В спектре ПМР должно быть пять групп сигналов: два мультиплета (**б** и **в**), один триплет (**а**), один дублет (**г**), один синглет (**д**).

2-Метил-1-пропанол



содержит протоны четырех типов **а**–**г**. В спектре ПМР должно быть четыре группы сигналов: один мультиплет (**в**), два дублета (**б** и **г**), один синглет (**а**).

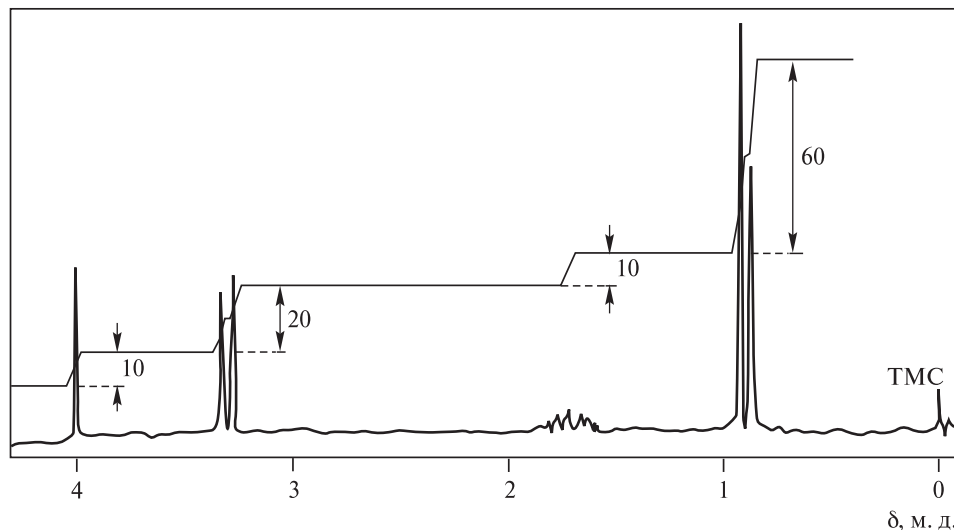
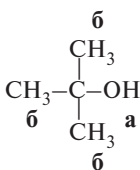


Рис. 12.33. Спектр ПМР соединения $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ (к задаче 3)

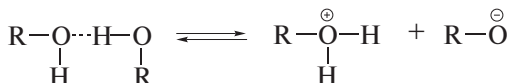
2-Метил-2-пропанол



содержит протоны двух типов (**а**, **б**). В спектре ПМР должно быть два синглета (**а** и **б**).

В спектре ПМР, показанном на рис. 12.33, наблюдаются четыре группы сигналов: мультиплет при 1,7 м. д., два дублета при 0,9 и 3,3 м. д. и синглет при 4,0 м. д., которые соответствуют протонам четырех типов. Приведенный спектр принадлежит, таким образом, 2-метил-1-пропанолу. Выбор структуры подтверждается измерением интегральной интенсивности сигналов. Подъем интегральной кривой протона гидроксигруппы (10 мм) соответствует одному протону (1Н), дублет 3,3 м. д. соответствует двум протонам метиленовой группы (2Н), мультиплет 1,7 м. д. — метиновому протону (1Н), дублет 0,9 м. д. — шести протонам двух метильных групп (6Н).

Сигнал протона гидроксигруппы в спектре ПМР представляет собой синглет, что свидетельствует об отсутствии спин-спинового взаимодействия протона гидроксигруппы с протонами метиленовой группы. Появление сигнала протона гидроксигруппы в виде уширенного синглета объясняется быстрыми обменными процессами в соответствии с равновесием:



Присутствие следов сильной кислоты или основания значительно увеличивает скорость обмена. Протон связан с кислородом в течение очень малого времени, недостаточного для спин-спинового взаимодействия с протонами соседней группы R.

Аналогично сигналы протонов OH и NH в фенолах и аминах проявляются в спектрах ПМР в виде синглетов. Только в очень чистых образцах спиртов, фенолов и аминов, не содержащих кислот и оснований, скорость обменных процессов уменьшается, вследствие чего наблюдается спин-спиновое взаимодействие протонов гидрокси- и аминогрупп с протонами соседних групп, что подтверждается появлением в ПМР-спектре расщепленных сигналов протонов спиртов, фенолов, аминов.

Задача 4. Определите строение соединения C_9H_{12} по спектру ПМР, приведенному на рис. 12.34.

Ответ. В спектре ПМР присутствуют дублет при 1,25 м. д., септет при 2,90 м. д., синглет при 7,25 м. д., что соответствует протонам трех типов в соединении C_9H_{12} . Соотношение интенсивностей 5 : 1 : 6 отвечает сумме протонов 12. Следовательно, синглет 7,25 м. д. соответствует 5Н, септет 2,90 м. д. — 1Н, дублет 1,25 м. д. — 6Н.

Септет указывает на шесть (7 — 1) атомов водорода у соседних атомов, дублет — на один (2 — 1) атом водорода. Сравнивая значения δ с данными диаграммы (см. рис. 12.22), можно отнести сигналы следующим образом:

$\delta = 7,25$ м. д. (синглет) ароматический (5Н) C_6H_5 ,

$\delta = 2,90$ м. д. (септет) метиновый (1Н) CH,

$\delta = 1,25$ м. д. (дублет) метильный (6Н) 2CH_3 .

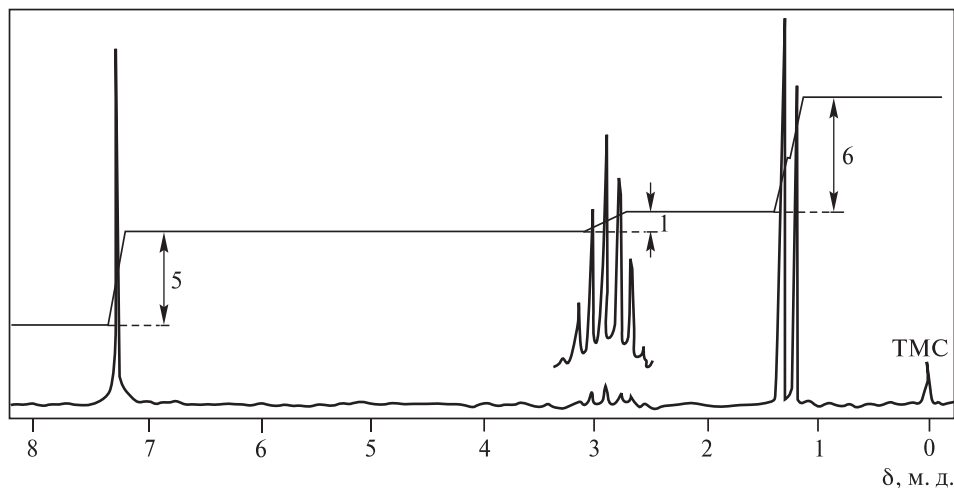
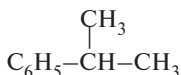


Рис. 12.34. Спектр ПМР соединения C_9H_{12} (к задаче 4)

Следовательно, на рис. 12.34 приведен ПМР-спектр *кумола* (изопропилбензол):



Несмотря на то, что пять ароматических протонов неэквивалентны, из-за близких значений химических сдвигов они дают одиночный сигнал 7,25 м. д. в области слабого поля по причине вторичного магнитного поля в бензольном кольце (см. рис. 12.25). Наличие в спектре дублета и септета относительной интенсивности 6 : 1 характерно для изопропильной группы.

12.5.3. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{13}C

Спектры ПМР дают информацию об углеродных атомах молекулы косвенным образом, а именно через значения химических сдвигов и характер расщепления сигналов протонов.

Вместе с тем, как уже выше было отмечено, для целей идентификации органических соединений в последние годы с успехом применяется спектроскопия ЯМР на ядрах ^{13}C . Преимущество спектроскопии ^{13}C ЯМР состоит в том, что она измеряет химические сдвиги атомов углерода и тем самым дает прямую информацию об углеродном скелете молекулы.

Спектры ^{13}C ЯМР регистрируют на значительно более совершенных спектрометрах, поскольку содержание изотопа ^{13}C , имеющего ненулевой ядерный магнитный момент и обеспечивающего сигнал в спектре, составляет лишь 1,1% от изотопа ^{12}C , имеющего нулевой ядерный магнитный момент и неактивного в методе ЯМР. Такие более совершенные спектромет-

ры ЯМР снабжены средствами для накопления слабых сигналов. В этом случае, однако, продолжительность получения стандартного спектра может составлять от нескольких часов до нескольких суток. При этом возрастает и масса образца, требуемого для получения стандартного спектра ^{13}C ЯМР.

Наиболее совершенные ЯМР-спектрометры снабжены преобразователями Фурье, что существенно упрощает регистрацию спектров ^{13}C ЯМР.

Информативность спектров ^{13}C ЯМР для целей идентификации органических соединений иллюстрируют следующие примеры.

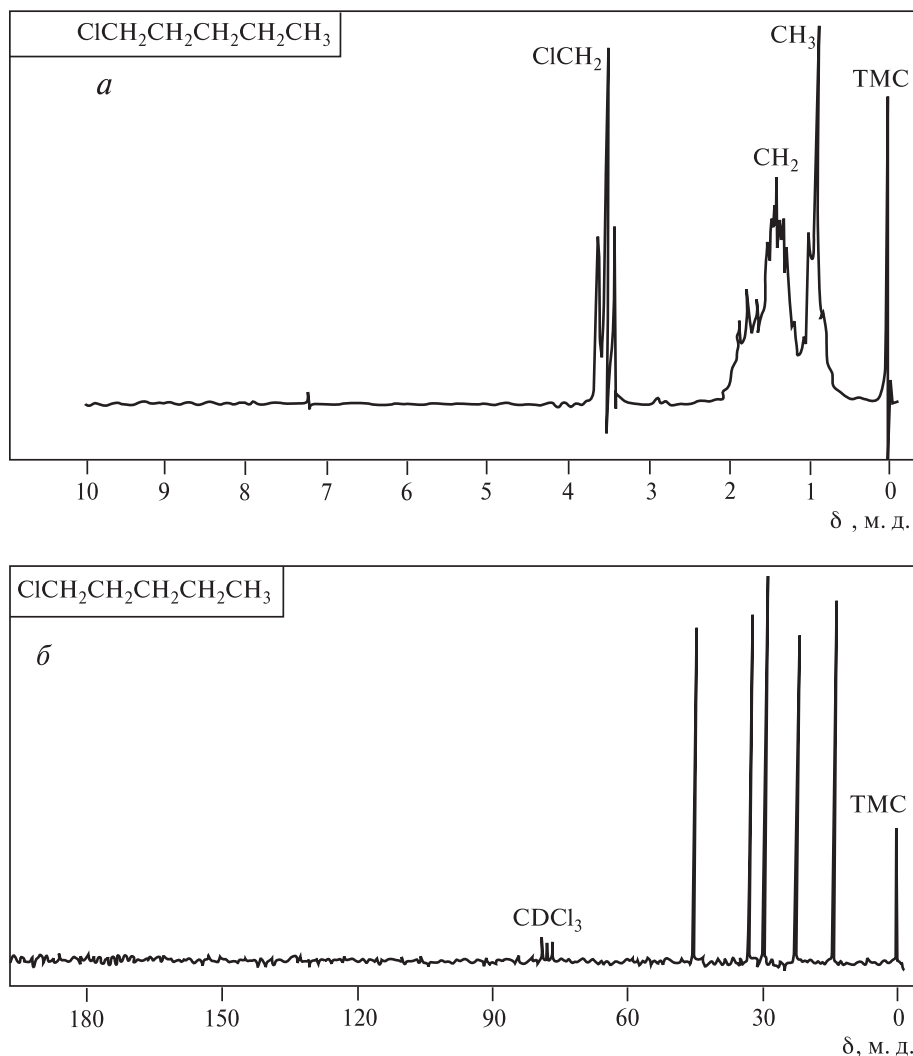
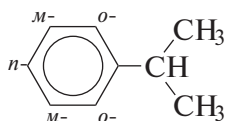


Рис. 12.35. Спектры ^1H (a) и ^{13}C (б) ЯМР 1-хлорпентана

На рис. 12.35 показаны спектры ^1H и ^{13}C ЯМР 1-хлорпентана. По внешнему виду спектр ^{13}C ЯМР заметно отличается от спектра ПМР. В отличие от спектра ПМР сигналы в спектре ^{13}C ЯМР представляют собой одиночные линии. Отсутствие расщепления сигналов углерода на соседних протонах достигается применением достаточно сильного магнитного поля (не ниже 250 МГц). В таких условиях записи спектра ядра протонов постоянно возбуждены и не могут резонировать с энергетическими переходами углеродных ядер. Число линий в спектре соответствует числу неэквивалентных атомов углерода в молекуле. В спектре 1-хлорпентана число таких неэквивалентных атомов равно пяти, вследствие чего и в спектре ^{13}C ЯМР имеется пять одиночных линий.

Следует обратить внимание на хорошее разрешение сигналов в спектре ^{13}C ЯМР. Его сигналы перекрывают обычно 30 м. д., в то время как расщепленные сигналы спектра ПМР перекрывают область лишь 3 м. д.




Таким образом, подсчет числа неэквивалентных атомов углерода в молекуле прямо определяет число сигналов в спектре ^{13}C ЯМР. Для примера ниже приведена оценка числа линий в спектре ^{13}C ЯМР изопропилбензола.



Молекула этого углеводорода содержит шесть неэквивалентных углеродных атомов, вследствие чего в спектре ^{13}C ЯМР следует ожидать появления шести линий, что и наблюдается в спектре.

Химические сдвиги в спектрах ^{13}C ЯМР измеряют относительно положения сигнала атомов углерода в спектре тетраметилсилана. В табл. 12.7 приведены значения химических сдвигов некоторых углеродных атомов.

Таблица 12.7. Значения химических сдвигов некоторых углеродных атомов

| Тип атома углерода | Химический сдвиг δ , м. д. | Тип атома углерода | Химический сдвиг δ , м. д. |
|----------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| RCH_3 | 0–35 |  | 100–150 |
| R_2CH_2 | 15–40 | | |
| RCH_2Br | 20–40 | | |
| R_3CH | 25–50 |  | 110–175 |
| RCH_2Cl | 25–50 | | |
| RCH_2NH_2 | 35–50 |  | 190–220 |
| RCH_2OH | 50–65 | | |
| $-\text{C}\equiv\text{C}-$ | 65–90 | | |

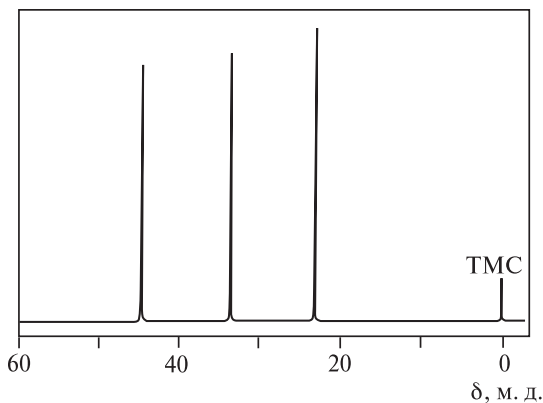
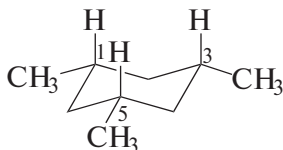
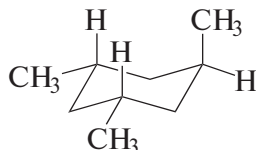


Рис. 12.36. Спектр ^{13}C ЯМР 1-*цис*,3-*цис*,5-триметилциклогексана

Высокая информативность спектров ^{13}C ЯМР для идентификации сложных органических соединений иллюстрируется ниже сравнением спектров двух диастереомерных 1,3,5-триметилциклогексанов.



1-*цис*,3-*цис*,5-триметилциклогексан



1-*цис*,3-*транс*,5-триметилциклогексан

На рис. 12.36 и 12.37 показаны их спектры ^{13}C ЯМР. Только три одиночные линии наблюдаются в спектре 1-*цис*,3-*цис*,5-триметилциклогексана (рис. 12.36). В то же время спектр 1-*цис*,3-*транс*,5-триметилциклогексана, имеющего более низкую симметрию (рис. 12.37), содержит шесть линий.

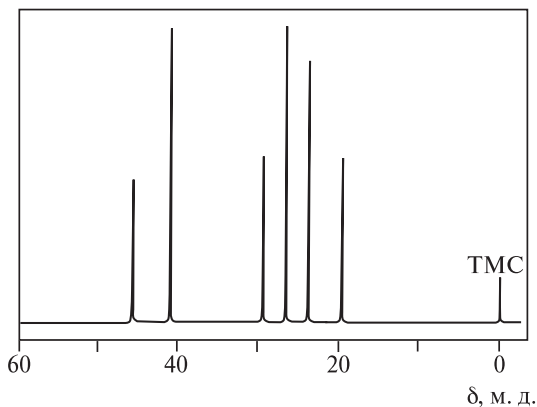
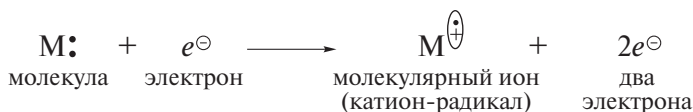


Рис. 12.37. Спектр ^{13}C ЯМР 1-*цис*,3-*транс*,5-триметилциклогексана

12.6. МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ

Рассмотренные выше методы спектроскопии (ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопия) основаны на избирательном поглощении веществом электромагнитного излучения. Молекула вещества при записи указанных спектров не разрушается. В отличие от этих спектральных методов масс-спектрометрия основана на разрушении молекулы под действием электронного удара и регистрации масс полученных осколков.

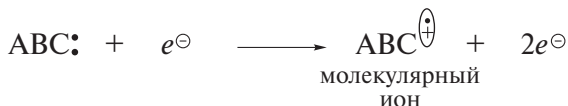
При бомбардировке молекулы органического соединения электронами с энергией, несколько большей, чем значение первого потенциала ионизации вещества (~ 10 эВ), происходит отрыв электрона от молекулы.



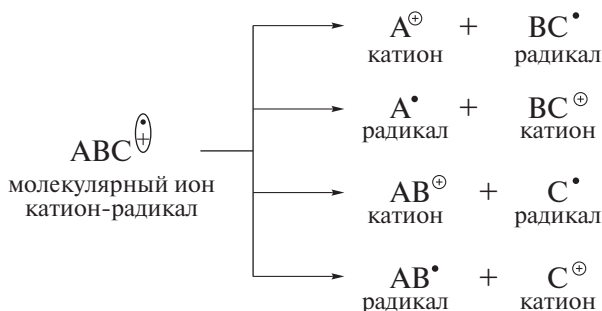
Этот процесс называют *ионизацией*, а образующийся ион M^{\oplus} — *молекулярным ионом*. Молекулярный ион является катион-радикалом, положительно заряжен и имеет нечетное количество электронов. (Сравните с образованием молекулярных катион-радикалов в методе ФЭС, т. I, разд. 1.10.1.) Масса молекулярного иона практически равна массе молекулы, из которой он образуется.

Если бомбардировать молекулу электронами с энергией, значительно превышающей первый потенциал ионизации (обычно используют 70 эВ), то образующийся молекулярный ион получает энергию, достаточную для разрыва в нем химических связей. Это приводит к распаду молекулярного иона на более мелкие фрагменты (*осколочные ионы*, радикалы). Такой процесс называют *фрагментацией*. Помимо разрыва связей могут протекать *внутримолекулярные перегруппировки* с образованием *перегруппировочных ионов* и *радикалов*. Ниже суммированы процессы, протекающие при записи масс-спектра.

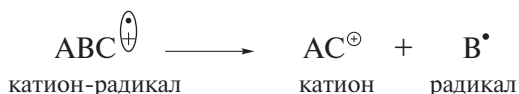
Ионизация — образование молекулярного иона:



Фрагментация:



Перегруппировки:



Таким образом, при бомбардировке молекулы электронами образуется большое количество частиц, как заряженных, так и нейтральных (в том числе радикалов).

❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Масс-спектрометрия позволяет регистрировать лишь заряженные частицы.

Для получения масс-спектра пары вещества в глубоком вакууме ($\sim 10^{-6}$ мм рт. ст.) бомбардируют потоком электронов с энергией 70 эВ. Образующиеся при распаде молекулы частицы ускоряются сильным электрическим полем и попадают в магнитное поле, в котором нейтральные частицы не изменяют направления движения, а ионы изменяют траекторию своего движения в зависимости от отношения массы к заряду m/z , что позволяет распределить ионы по их массам, определить массы ионов и их количество.

Масс-спектр представляет собой график зависимости интенсивности сигнала от отношения массы к заряду m/z для различных ионов, образующихся при разрушении молекулы. Для примера на рис. 12.38 показан масс-спектр бензола. Высота пика с максимальной интенсивностью (очевидно, это основной пик, соответствующий наиболее стабильному иону) прини-

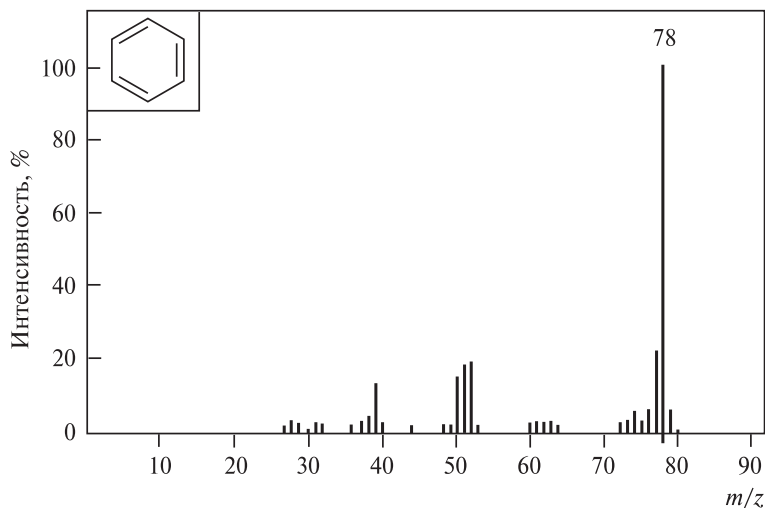


Рис. 12.38. Масс-спектр бензола

мается равной 100%. Интенсивность остальных пиков выражается в процентах от интенсивности основного пика. Заряд образующихся ионов z обычно равен единице, поэтому отношение m/z совпадает с массой иона. Масс-спектр может быть представлен не только графически, но и в виде таблицы, содержащей два столбца: значения m/z и относительные интенсивности ионов.

По масс-спектру можно определить *молекулярную массу*, *молекулярную формулу* (брутто-формула) и *структуру* органического соединения.

12.6.1. Определение молекулярной массы и молекулярной формулы

Для определения *молекулярной массы* соединения необходимо в его масс-спектре выявить пик молекулярного иона. Значение m/z молекулярного иона соответствует массе молекулярного иона и, следовательно, молекулярной массе исследуемого органического соединения. Так, в масс-спектре бензола (см. рис. 12.38) наиболее интенсивный пик m/z 78 соответствует молекулярному иону M^+ .

При низкой энергии электронов (~ 10 эВ) молекулярному иону обычно соответствует наиболее интенсивный пик в масс-спектре. При энергии электронов 70 эВ интенсивность пика молекулярного иона определяется стабильностью молекулярного иона. Как правило, она падает вследствие последующего распада молекулярного иона. В этом случае пик молекулярного иона необязательно наиболее интенсивный в спектре. Если при фрагментации молекулярного иона образуется более устойчивый карбокатион, стабилизированный электронными эффектами, то молекулярный пик имеет низкую интенсивность, а иногда может вообще отсутствовать в масс-спектре. В полном соответствии с теорией строения органических соединений наиболее стабильными являются молекулярные ионы ароматических соединений, а наименее стабильными — молекулярные ионы аминов, карбоновых кислот и спиртов. Для выявления молекулярного пика в случае малой его интенсивности необходимо иметь в виду, что соединения, содержащие элементы С, Н, О, S, галогены, имеют четное массовое число. В этом случае действует *азотное правило*.

Если в молекуле содержится нечетное число атомов азота, то массовое число молекулярного иона является нечетным. Если в молекуле содержится четное число атомов азота, то массовое число молекулярного иона оказывается четным.

В масс-спектре бензола (рис. 12.38) наблюдается пик малой интенсивности с массовым числом $(M+1)$, на единицу большим массового числа молекулярного иона. Это объясняется присутствием изотопов ^{13}C и ^2H .

Таблица 12.8. Изотопный состав некоторых элементов

| Элемент | Соотношение изотопов |
|----------|---|
| Углерод | $^{12}\text{C} : ^{13}\text{C} = 100 : 1,08$ |
| Водород | $^1\text{H} : ^2\text{H} = 100 : 0,016$ |
| Азот | $^{14}\text{N} : ^{15}\text{N} = 100 : 0,38$ |
| Кислород | $^{16}\text{O} : ^{17}\text{O} : ^{18}\text{O} = 100 : 0,04 : 0,20$ |
| Сера | $^{32}\text{S} : ^{33}\text{S} : ^{34}\text{S} = 100 : 0,78 : 4,40$ |
| Хлор | $^{35}\text{Cl} : ^{37}\text{Cl} = 100 : 32,5$ |
| Бром | $^{79}\text{Br} : ^{81}\text{Br} = 100 : 98,0$ |

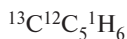
Как известно, большинство элементов неоднородно по изотопному составу. Об этом свидетельствуют и данные табл. 12.8.

Большая часть молекул бензола содержит только атомы ^{12}C и ^1H , что соответствует молекулярной массе, равной 78. Изотопная разновидность бензола, которая вместо одного атома ^{12}C содержит атом ^{13}C , имеет молекулярную массу 79. Согласно данным табл. 12.8, на каждые 100 молекул бензола с массой 78 приходится 6,48 ($1,08 \cdot 6$) молекул бензола, содержащих один атом ^{13}C . Шесть атомов углерода в молекуле бензола увеличивают в 6 раз вероятность появления молекулы бензола, содержащей атом ^{13}C .

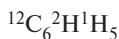
Изотопная разновидность бензола, которая вместо одного атома ^1H содержит атом ^2H , также имеет молекулярную массу 79. Но таких молекул очень мало. На 100 молекул бензола с массой 78 приходится $\sim 0,1$ ($0,016 \cdot 6$) «молекул» бензола с одним атомом ^2H .

**1**

$$M = 78$$

**2**

$$M = 79$$

**3**

$$M = 79$$

Таким образом, соотношение изотопных разновидностей бензола **1 : 2 : 3** = 100 : 6,48 : 0,1.

Следовательно, в масс-спектре бензола (см. рис. 12.38) помимо пика молекулярного иона M^+ (m/z 78) будет наблюдаться пик ($\text{M} + 1$)⁰ (m/z 79) с интенсивностью 6,58% ($6,48 + 0,1$) от интенсивности пика молекулярного иона. Естественно, что не только пик молекулярного иона, но и все пики в масс-спектре бензола сопровождаются малоинтенсивным пиком с массовым числом на единицу большим. В масс-спектре бензола наблюдается и пик ($\text{M} + 2$)⁰, но интенсивность его мала (0,18 %).

Молекулярная масса CH_3Br равна $12 + 3 + 80 = 95$, однако в масс-спектре бромметана нет пика m/z 95 (рис. 12.39), а вместо него наблюдаются два

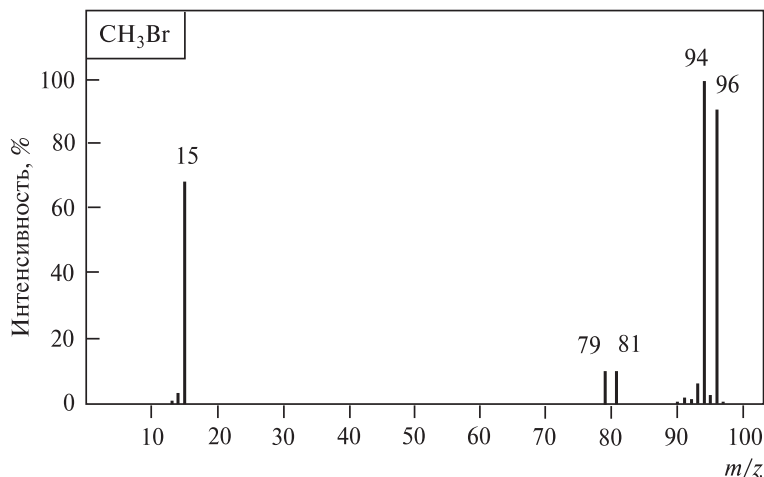
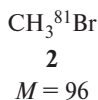
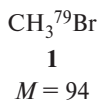


Рис. 12.39. Масс-спектр бромметана

пика с m/z 94 и 96. Это объясняется тем, что бромметан существует в виде изотопных модификаций **1** (с изотопом ^{79}Br) и **2** (с изотопом ^{81}Br).



Соотношение изотопов $^{79}\text{Br} : ^{81}\text{Br}$ равно 100 : 98,0 (табл. 12.8), поэтому интенсивность пика m/z 94 несколько больше. Молекулярным ионом в этом случае считают ион, который образуется при отрыве электрона от молекулы, содержащей наиболее распространенный изотоп каждого элемента (для бромметана — это изотопная модификация **1**). Поэтому пик m/z 94 является пиком молекулярного иона M^+ , а пик m/z 96 — пиком $(M + 2)^+$. Его масса равна массе молекулярного иона плюс две единицы.

Атомная масса брома, равная 80 и используемая в стехиометрических расчетах, является средним значением массы атома брома, найденным с учетом распространенности изотопов брома в природе. Поскольку масс-спектрометр регистрирует реально существующие ионы, содержащие тот или иной изотоп, то обнаружить в масс-спектре пики, соответствующие ионам с усредненной массой изотопов, невозможно.

Хлор, так же как и бром, существует в виде двух стабильных изотопов ^{35}Cl и ^{37}Cl , отличающихся двумя единицами массы. В масс-спектре соединения с одним атомом хлора помимо пика молекулярного иона M^+ , содержащего только атом ^{35}Cl , появляется пик иона $(M + 2)^+$, содержащего ^{37}Cl .

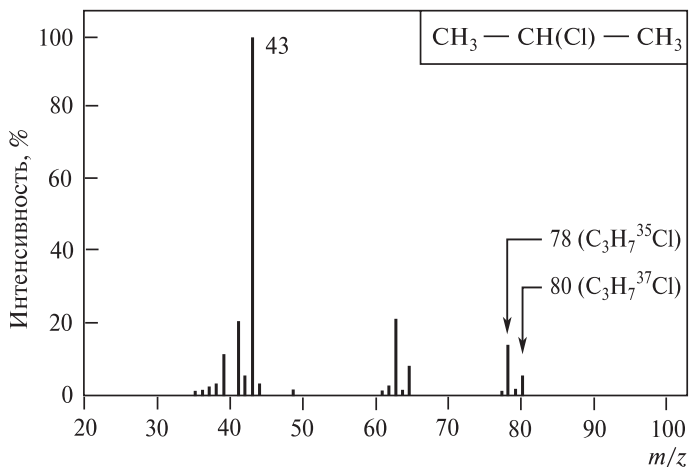


Рис. 12.40. Масс-спектр 2-хлорпропана

Поскольку соотношение изотопов $^{35}\text{Cl} : ^{37}\text{Cl}$ равно 100 : 32,5 (см. табл. 12.8), то интенсивность пика $(M + 2)^+$ составляет примерно одну треть интенсивности молекулярного пика (рис. 12.40).

Интенсивности пиков $(M + 1)^+$ и $(M + 2)^+$ определяются элементарным составом соединения, естественным содержанием и массой изотопов, входящих в состав молекулы. Поэтому, определив по масс-спектру массу молекулярного иона M^+ и относительную интенсивность пиков $(M + 1)^+$, $(M + 2)^+$, можно узнать молекулярную (брутто-) формулу соединения по таблицам Бейнона (Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д. Спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2011. 557 с.).

Например, сравнив относительную интенсивность пиков $(M + 1)^+$, $(M + 2)^+$, можно различить (табл. 12.9) соединения CH_2O_2 , CH_6N_2 и $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, имеющие одинаковое значение массового числа.

Таблица 12.9. Изотопные пики для $M^+ 46$

| Брутто-формула | Соединение | Интенсивность, % | | |
|--------------------------------|--------------------------|------------------|-------------|-------------|
| | | M^+ | $(M + 1)^+$ | $(M + 2)^+$ |
| CH_2O_2 | Муравьиная кислота | 100 | 1,19 | 0,40 |
| CH_6N_2 | Метилгидразин | 100 | 1,94 | 0,01 |
| $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ | Этанол, диметиловый эфир | 100 | 2,30 | 0,22 |

Молекулярную формулу соединения можно также определить по масс-спектрам высокого разрешения (позволяющим определить m/z с точностью до четырех знаков после запятой). Так, оксид углерода CO и этилен C_2H_4 имеют одинаковое массовое число 28, но точное значение молекулярной массы, которое можно определить по масс-спектрам высокого разрешения, равно для оксида углерода 27,9949, а для этилена — 28,0312.

Вследствие столь высокой точности определения массовых чисел масс-спектрометрия высокого разрешения в настоящее время часто заменяет классические методы (и в первую очередь метод сжигания) определения элементного состава органических соединений.

12.6.2. Основные типы фрагментации органических соединений

Анализ масс-спектра с целью установления *структуры* органического соединения сводится к изучению осколочных и перегруппировочных ионов и установлению схем их образования при распаде молекулярного иона.

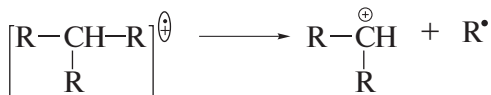
Направление фрагментации ионов (как молекулярного, так и осколочных) определяется следующими факторами:

- энергиями связей в анализируемой молекуле. При распаде ионов легче протекает разрыв связей с меньшей энергией. Энергия C—C-связи меньше энергии C—H-связи, поэтому при фрагментации алканов происходит разрыв C—C-связи. Одинарные C—C-связи легче разрываются, чем кратные. Связи C—Hal, C—O, C—N расщепляются легче, чем связи C—C;

- стабильностью образующихся при фрагментации осколочных ионов и радикалов.

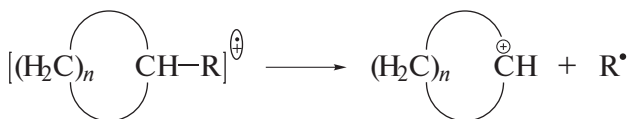
Можно выделить следующие *закономерности фрагментации*:

1. В алканах происходит разрыв C—C-связи у наиболее разветвленного атома углерода молекулярного иона с образованием наиболее стабильных третичных и вторичных карбокатионов:

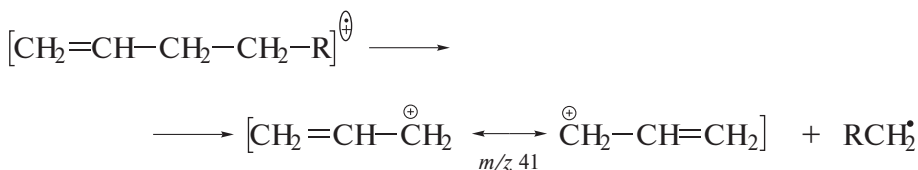


Относительная интенсивность пиков образующихся осколочных ионов определяется стабильностью этих ионов. Например, если одновременно могут образоваться первичный и вторичный карбокатионы, то более интенсивный пик соответствует более стабильному вторичному карбокатиону.

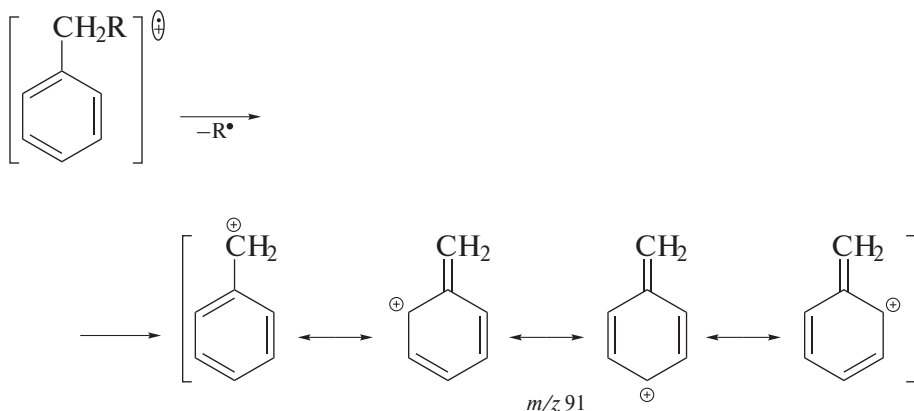
2. Для замещенных циклоалканов характерен α -распад (разрыв связи в α -положении к циклу) молекулярного иона с отщеплением заместителя и образованием вторичного циклического карбокатиона:



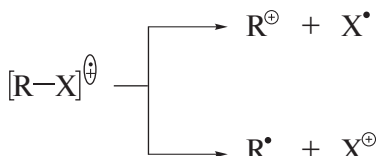
3. В алкенах преимущественно наблюдается β -распад молекулярного иона с образованием резонансно-стабилизированного аллильного катиона m/z 41:



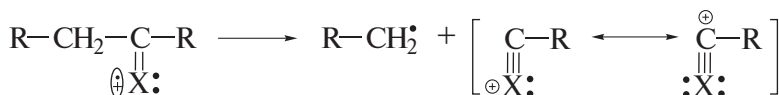
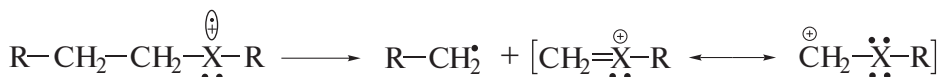
4. Для алкилбензолов $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{R}$ наиболее характерным является β -распад молекулярного иона с образованием стабильного бензильного катиона m/z 91:



5. В соединениях со связями C—O, C—S, C—N, C—Hal наблюдается α -распад, т. е. разрыв связи углерод–гетероатом молекулярного иона причем интенсивный пик, соответствующий R^{\oplus} , наблюдается только для галогенпроизводных:



В соединениях, содержащих гетероатом (X), вероятен β -распад, т. е. β -разрыв C—C-связи молекулярного иона с образованием катионов, стабилизированных сопряжением с НЭП гетероатома:

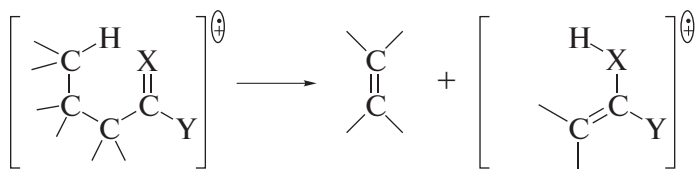


(X = O, N, S)

6. Перегруппировки молекулярных ионов наблюдаются при небольших затратах энергии, так как при этом часто отщепляются нейтральные молекулы — H_2O , CO, NH_3 , H_2S , HCN, HNaI , ROH, $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$, $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2$ — и образуются стабилизированные перегруппировочные ионы, которые можно отличить от осколочных ионов по массовому числу.

Если массовое число молекулярного иона четное, то перегруппировочный ион имеет четное массовое число, а осколочный ион — нечетное массовое число.

Перегруппировки заключаются в миграции атомов водорода, двойных связей, алкильных групп и т. д. Примером часто встречающейся перегруппировки, протекающей через шестицентровое переходное состояние, является **перегруппировка Мак-Лафферти**:

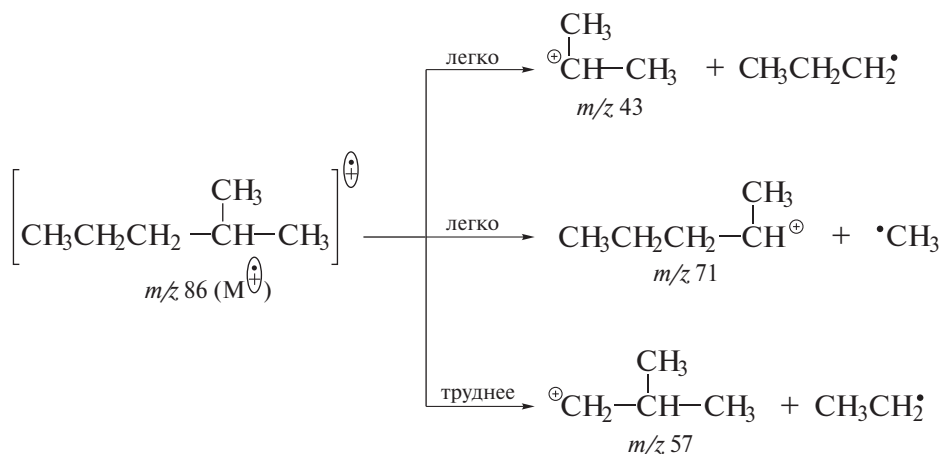


(X = CH_2 , O, S, NR; Y = H, Alk, Ar, OR, SR, NR_2)

12.6.3. Применение метода масс-спектрометрии для целей идентификации

В этом разделе подробно рассмотрены особенности фрагментации только углеводов. Пути фрагментации соединений, содержащих различные функциональные группы, систематически излагаются далее в соответствующих главах.

Интенсивность пика молекулярного иона разветвленного углеводорода невысока, поскольку С—С-связи молекулярного иона легко разрываются по месту разветвления с образованием осколочных ионов — более стабильных вторичных и третичных карбокатионов:



Так, в 2-метилпентане наиболее вероятное направление фрагментации молекулярного иона — отщепление радикалов $\text{C}_3\text{H}_7\cdot$ или $\text{CH}_3\cdot$ с образованием вторичных карбокатионов, а не отщепление $\text{C}_2\text{H}_5\cdot$, приводящее к образованию первичного карбокатиона. Это подтверждается масс-спектром 2-метилпентана, приведенным на рис. 12.42.

Под действием электронного удара в алканах возможна миграция алкильных групп, поэтому точно определить структуру изомерных алканов нельзя.

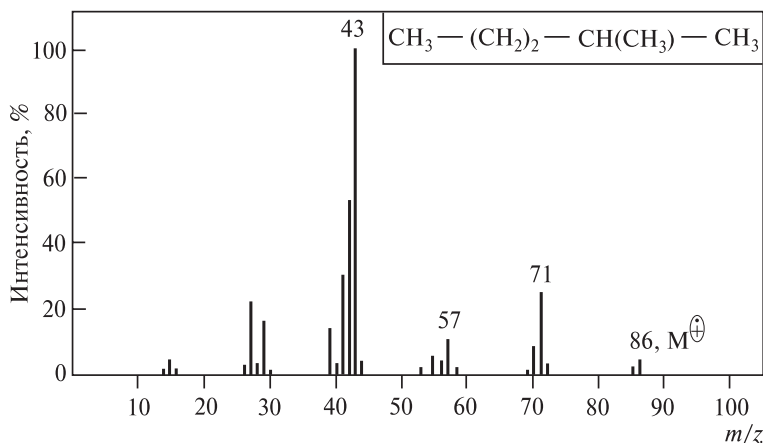


Рис. 12.42. Масс-спектр 2-метилпентана

Алкены

Пики молекулярных ионов алкенов интенсивнее, чем пики молекулярных ионов алканов вследствие стабилизирующего эффекта двойной связи. В спектрах алкенов наиболее интенсивными пиками являются пики осколочных ионов общей формулы $[C_nH_{2n-1}]^+$, образующихся при β -распаде молекулярного иона, с m/z 41, 55, 69, 83 и т. д.:

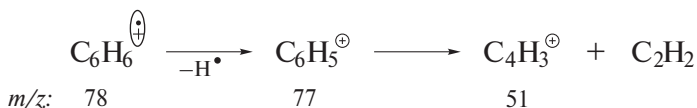
| Осколочный ион | m/z |
|-----------------------|-------|
| $CH_2=CH-CH_2^+$ | 41 |
| $CH_2=CH-CH^+-CH_3$ | 55 |
| $CH_2=CH-CH^+-C_2H_5$ | 69 |

Последующий распад осколочных ионов происходит как у алканов и регистрируется набором пиков с разностью m/z 14, отвечающей отрыву метиленовой группы. Однако, в отличие от алканов, в масс-спектрах алкенов наблюдается большое количество перегруппировочных ионов общей формулы $[C_nH_{2n}]^+$, затрудняющих интерпретацию спектров. Поскольку под действием электронного удара может происходить миграция двойной связи, однозначно определить ее положение в молекуле по масс-спектру невозможно.

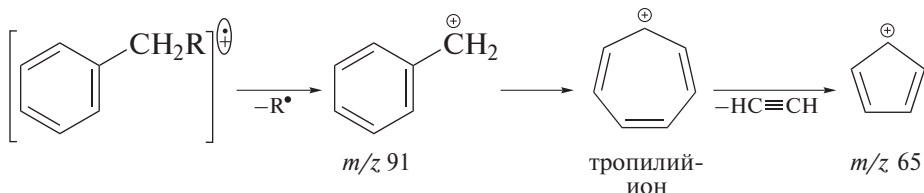
Ароматические углеводороды

Как уже было отмечено выше, ароматические углеводороды имеют в спектре отчетливый пик молекулярного иона.

Первоначальный разрыв связи C—H в молекулярном ионе бензола (см. рис. 12.38) приводит к фенил-катиону (m/z 77), при распаде которого отщепляется молекула ацетилена и образуется осколочный ион $C_4H_3^+$ (m/z 51):

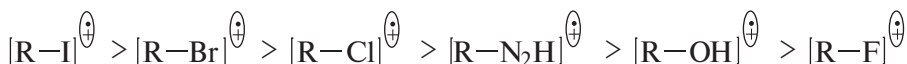


В масс-спектрах монозамещенных алкилбензолов наиболее характерным пиком является пик с m/z 91 бензильного катиона $C_6H_5CH_2^+$, который перегруппировывается в тропилий-ион $C_7H_7^+$ (m/z 91). Последний при элиминировании молекулы ацетилена образует цикlopентадиенил-катион $C_5H_5^+$ (m/z 65):



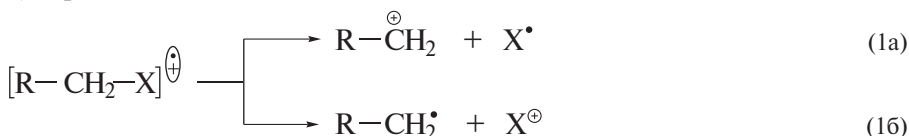
Соединения R-X (X = OH, NH₂, Hal)

Интенсивность пика молекулярного иона $[R-X]^{\oplus}$ зависит от электроотрицательности гетероатомов и уменьшается в следующем ряду:

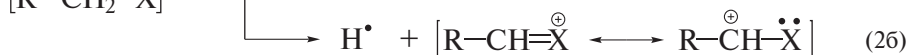


Фрагментация молекулярного иона может протекать по следующим направлениям:

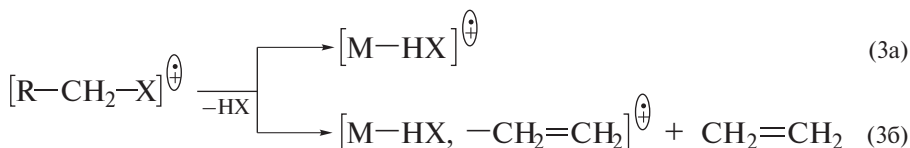
1) α -распад, т. е. разрыв связи C-X



2) β -распад, т. е. разрыв связей C-C или C-H



3) разрыв связи C-X и одновременная перегруппировка (M-молекулярный ион)



Направление фрагментации определяется устойчивостью образующихся фрагментов и прочностью связей C-X.

Соединения R-CO-X (X = H, R, OH, OR, NH₂, NR₂)

Интенсивность пиков молекулярных ионов карбоновых кислот (X = OH), амидов кислот (X = NH₂, NR₂), сложных эфиров (X = OR), альдегидов (X = H) незначительна. Несколько большая интенсивность молекулярных пиков наблюдается в масс-спектрах кетонов (X = R). Преобладающие пути фрагментации в спектрах соединений R-CO-X определяются природой X и подробно обсуждаются в последующих главах.

Дополнения

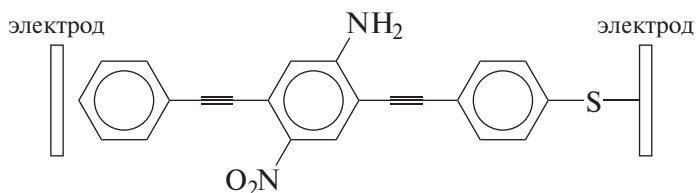
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭЛЕКТРОНИКА

Молекулярная электроника представляет собой новую область технологии материалов для электронной техники. Одной из ее задач является создание электронных элементов с размерами, характерными для молекул. Полагают, что в недалеком будущем такие элементы найдут многочисленные области применения. Самым очевидным среди них следует назвать дальнейшую миниатюризацию компьютеров. Эту проблему предполагается решить путем создания электронного нанокomпьютера, в котором все проводящие элементы и переключатели будут представлять собой органические молекулы. *Молекулярные переключатели* и *нанопроводники* будут формировать соответствующие *логические цепи* и *контуры памяти*. Эти цепи и контуры должны взаимодействовать между собой, создавая соответствующие ансамбли и в конце концов — вычислительную систему.

На рис. 12.43 показан принцип работы молекулярного переключателя. Изменение подаваемого напряжения меняет конфигурацию [2]-катенана с **A** на **B**.

Конфигурация **A** («открытая» конфигурация) характерна для основного состояния. При отрыве электрона (например, при окислении) фрагмент тетратиофульвалена становится положительно заряженным и выталкивается из тетракатионного циклофана. Это «выталкивание» разворачивает макроцикл на 180° , что переводит всю систему в состояние **B** («закрытая» конфигурация). Аналогичными свойствами обладают и другие редокс-активные соединения — ротаксаны, псевдоротаксаны, в которых макроцикл может принимать два различных положения.

Молекулярные переключатели получены и на основе линейных молекул, содержащих ареновые и этиновые фрагменты, чередующиеся с фрагментами нитроамино- и нитроаренов. Эти молекулы представляются особенно перспективными для решения задач молекулярной электроники. Ниже показан пример молекулы, способной в условиях приложенного напряжения к внутримолекулярному переносу одного электрона; при этом она начинает выступать в роли электрического проводника.



Аналогичные нитроарены предложены и в роли элементов памяти, т. е. для хранения информации. Их способность к «запоминанию» основана на легком и обратимом присоединении электрона.

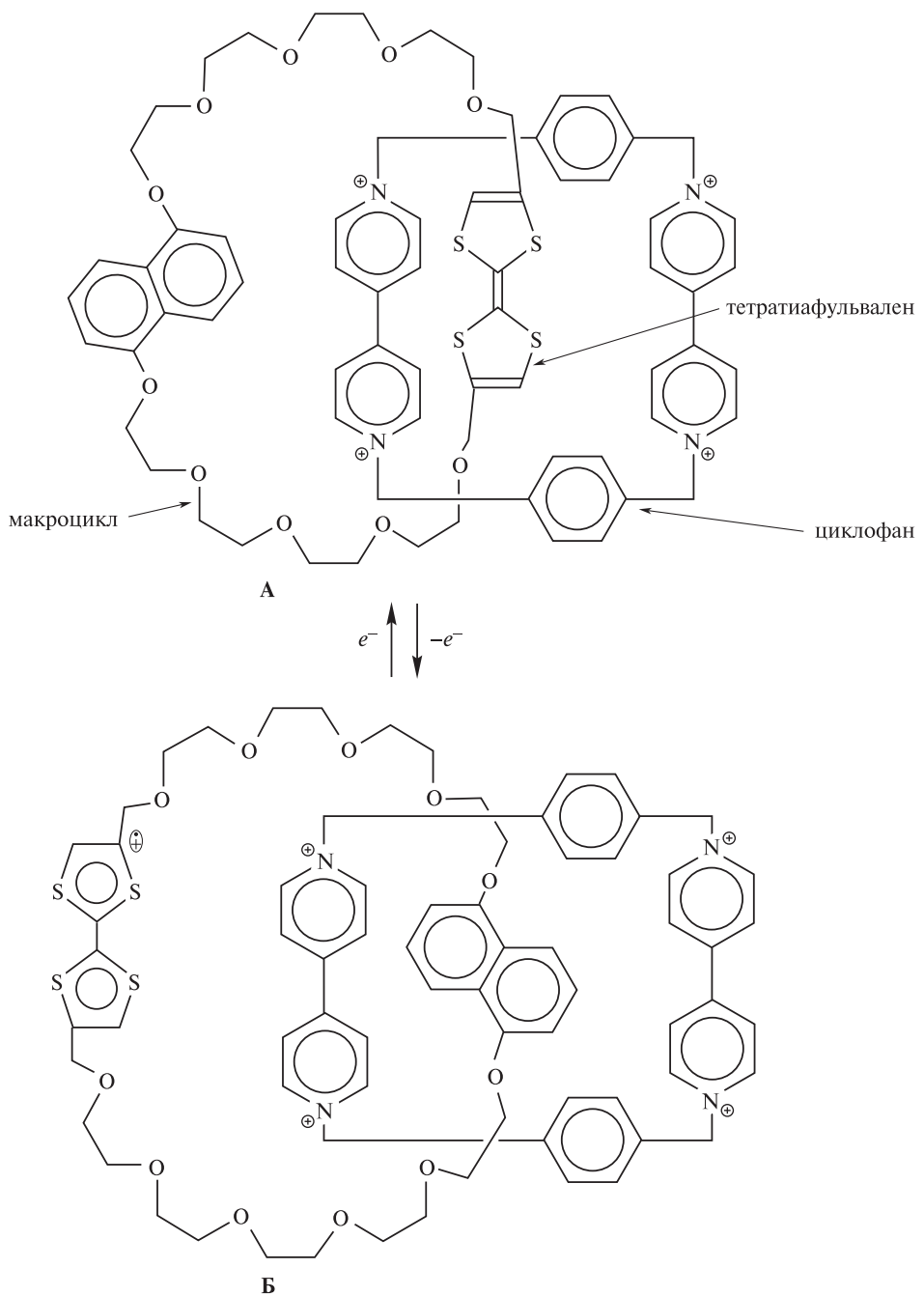


Рис. 12.43. Принцип работы молекулярного переключателя

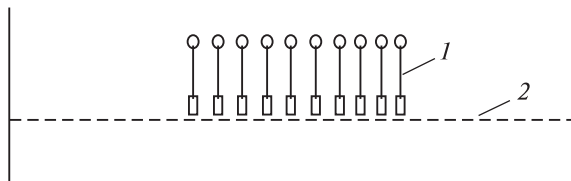


Рис. 12.44. Формирование мономолекулярного слоя ПАВ на поверхности воды:
1 — молекулы ПАВ, 2 — поверхность воды

Другое направление усилий химиков, работающих в области молекулярной электроники, скорее напоминает фрагмент фантастического романа, а не изложение научной задачи. Речь идет о создании «роботов», имеющих наноразмеры. Такие наноустройства размером не более 100 нм могли бы циркулировать в кровеносной системе человека, обнаруживая и уничтожая, например, раковые клетки.

Естественно, возникает вопрос о том, каким образом молекулы, способные выполнять те или иные функции электронных элементов, могут быть организованы в соответствующие молекулярные ансамбли. В перспективе ученые надеются заимствовать для этих целей технологию сборки белков и ферментов, которая «работает» в биологических системах (см. об этом в т. III, гл. 28).

В настоящее время успешно применяется и более доступная технология изготовления молекулярных ансамблей — *тонкопленочная технология Ленгмюра–Блоджетт*, основанная на принципах разных наук: органической, физической и коллоидной химии, а также физики и биологии.

Фундаментальные особенности технологии Ленгмюра–Блоджетт определяются свойствами органических соединений. В основе тонкопленочной технологии лежит способность поверхностно-активных веществ (ПАВ) образовывать мономолекулярные слои на поверхности воды. Молекулы ПАВ выстраиваются в упорядоченные структуры, будучи закреплены своими гидрофильными концами на поверхности воды, как это показано на рис. 12.44.

Монослои, образуемые на поверхности воды, могут быть многократно перенесены на твердую (например, стеклянную) подложку с получением упорядоченной мультислойной пленки. Естественно, что гидрофобная часть молекулы ПАВ может быть представлена фрагментом любой молекулы, потенциально способной выступать в качестве элемента, чувствительного к УФ-излучению, электрическому напряжению, окислительно-восстановительному потенциалу, а также способной к полимеризации и к участию в биохимических процессах.

Работы по синтезу органических структур, пригодных для изготовления материалов молекулярной электроники, приведены в списке литературы.

Глава 13. ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАНОВ

Производные алканов, в молекулах которых один или несколько атомов водорода замещены атомами галогенов — фтора, хлора, брома или иода, называют **галогеналканами**.

13.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

В зависимости от типа атома углерода, связанного с галогеном, галогеналканы классифицируют как *первичные*, *вторичные* и *третичные*, по числу атомов галогена в молекуле различают *моно-*, *ди-* и *полигалогенпроизводные*.

Ниже даны примеры названий галогеналканов по номенклатуре ИЮПАК. Для низших галогенпроизводных указаны названия и по радикало-функциональной номенклатуре (эти названия даны в скобках).



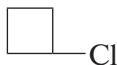
бромэтан
(этилбромид),
первичный галогеналкан



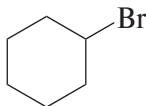
2-хлорпропан
(изопропилхлорид),
вторичный галогеналкан



2-бром-4-метилпентан,
вторичный галогеналкан



хлорциклобутан
(циклобутилхлорид),
первичный
галогенциклоалкан



бромциклогексан
(циклогексилбромид),
вторичный галогенциклоалкан



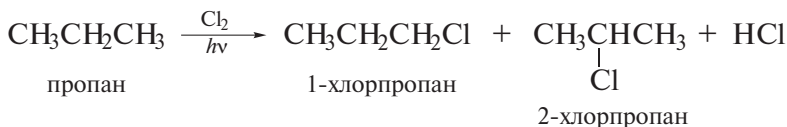
1-бром-1-метилциклопентан,
третичный
галогенциклоалкан

13.2. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

С основными способами получения галогеналканов мы уже познакомились при изучении химии алканов (т. I, гл. 2), алкенов (т. I, гл. 5) и алкинов (т. I, гл. 6). В этом разделе приведены лишь краткие сведения о соответствующих реакциях.

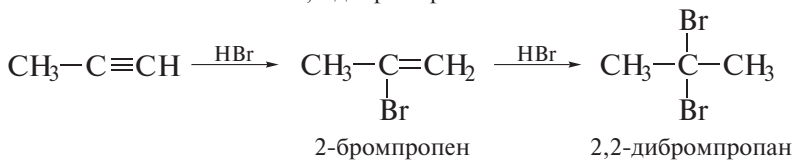
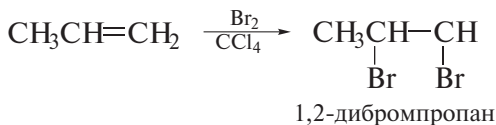
Галогенирование алканов

Галогенирование алканов — наиболее распространенный способ получения бром- и хлоралканов. Реакция хлорирования протекает с невысокой региоселективностью (т. I, разд. 2.4.1).



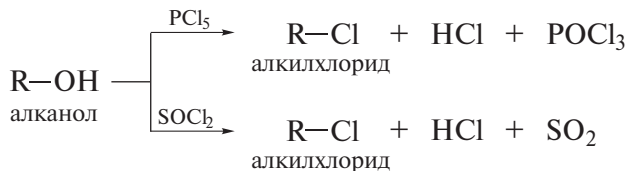
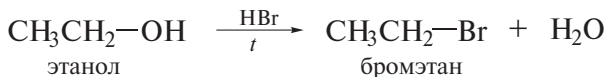
Галогенирование и гидрогалогенирование алкенов и алкинов

По сравнению с галогенированием алканов реакции галогенирования и гидрогалогенирования алкенов и алкинов отличаются большей региоселективностью (т. I, разд. 5.4.1 и 6.4.3).



Замещение гидроксигруппы на галоген в спиртах

Этот способ имеет значительное распространение в лабораторной практике (разд. 16.4.3).



13.3. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРОЕНИЕ

13.3.1. Физические свойства

Галогенметаны, за исключением иодметана, являются бесцветными газами. Их низшие гомологи представляют собой бесцветные высоколетучие жидкости со сладковатым запахом.

На примере температур кипения (табл. 13.1) интересно проследить, каким образом физические свойства галогеналканов зависят от типа и числа атомов галогенов в молекуле.


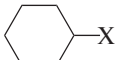
Рост атомного номера галогена ведет к росту температуры кипения галогеналкана.

| | | | | |
|-------------|---------------------------------------|---|---|---|
| Соединение | $n\text{-C}_5\text{H}_{12}$ пентан | $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{-Cl}$ 1-хлорпентан | $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{-Br}$ 1-бромпентан | $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{-I}$ 1-иодпентан |
| Т. кип., °C | 36 | 108 | 129 | 157 |

Рост температуры кипения наблюдается и при увеличении числа атомов хлора, брома и иода в молекуле галогеналкана.

| | | | | |
|-------------|-------------------------------------|---|------------------------------|--|
| Соединение | CH_3Cl хлорметан | CH_2Cl_2 дихлорметан | CHCl_3 хлороформ | CCl_4 четырёххлористый углерод |
| Т. кип., °C | −24 | 40 | 61 | 77 |

Таблица 13.1. Температуры кипения галогеналканов

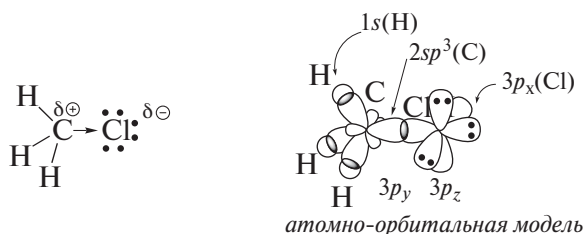
| Соединение | Формула | Т. кип., °C | | | |
|--------------------|---|-------------|--------|--------|-------|
| | | X = F | X = Cl | X = Br | X = I |
| Галогенметан | CH_3X | −78 | −24 | 3 | 42 |
| Галогенэтан | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{X}$ | −32 | 12 | 38 | 72 |
| 1-Галогенпропан | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ | −3 | 47 | 71 | 103 |
| 2-Галогенпропан | $(\text{CH}_3)_2\text{CHX}$ | −11 | 35 | 59 | 90 |
| 1-Галогенбутан | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ | — | 78 | 102 | 130 |
| 2-Галогенбутан | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{X})\text{CH}_2\text{CH}_3$ | — | 68 | 91 | 120 |
| 1-Галогенпентан | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{X}$ | 65 | 108 | 129 | 157 |
| 1-Галогенгексан | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{X}$ | 92 | 134 | 155 | 180 |
| 1-Галогеноктан | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{X}$ | 143 | 183 | 202 | 226 |
| Галогенциклопентан |  | — | 114 | 138 | 166 |
| Галогенциклогексан |  | — | 142 | 167 | 192 |

Важно отметить, что фторпроизводные не подчиняются указанным закономерностям, вероятнее всего, из-за весьма слабых межмолекулярных взаимодействий в этих соединениях.

| Соединение | $n\text{-C}_7\text{H}_{16}$ | $n\text{-C}_7\text{F}_{16}$ | CH_2Cl_2 | CF_2Cl_2 |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | гептан | перфторгептан | дихлорметан | дифтордихлорметан |
| Т. кип., °C | 98 | 84 | 40 | –28 |

13.3.2. Электронное строение

Атомы галогенов более электроотрицательны, чем углерод, поэтому связи $\text{C}_{sp^3}\text{—Hal}$ полярны. Характеристики связей C—Hal приведены ниже по данным для галогенметанов, и на примере метилхлорида CH_3Cl показаны два способа изображения электронной структуры галогеналкана. Структурная формула иллюстрирует электроноакцепторный эффект хлора и появление дробных зарядов на атомах углерода и хлора, а атомно-орбитальная модель показывает, какие орбитали формируют ковалентные связи в молекуле галогеналкана.



атомно-орбитальная модель

Изменение полярности (мера полярности — дипольный момент) и поляризуемости связей $\text{C}_{sp^3}\text{—X}$ (где X — галоген) в зависимости от природы атома галогена, а также другие характеристики связей C—Hal в галогенметанах иллюстрируют данные табл. 13.2 (в качестве меры поляризуемости указана рефракция связи). Видно, что в ряду C—F , C—Cl , C—Br , C—I длина связи C—Hal увеличивается, повышается ее поляризуемость, а следовательно, снижается прочность.

Таблица 13.2. Некоторые свойства связей $\text{CH}_3\text{—X}$

| X | Энергия, ккал/моль | Длина связи, нм | Дипольный момент, D | Рефракция, см^3 | Потенциал ионизации, эВ |
|----|-----------------------|--------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| F | 107,0 | 0,141 | 1,81 | 1,44 | — |
| Cl | 66,5 | 0,176 | 1,83 | 6,51 | 11,29 |
| Br | 54,0 | 0,191 | 1,79 | 9,38 | 10,53 |
| I | 46,5 | 0,210 | 1,60 | 14,61 | 9,5 |

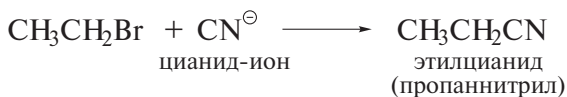
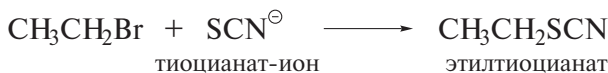
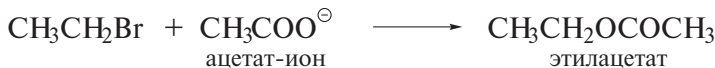
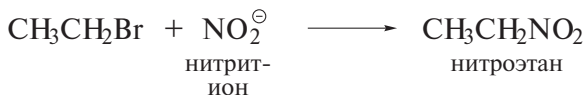
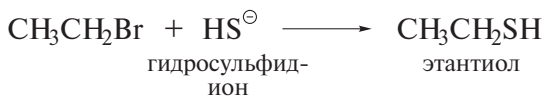
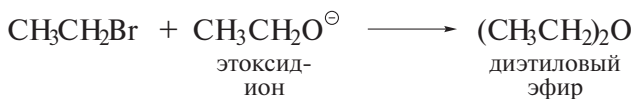
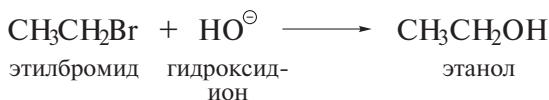
Галогеналканы характеризуются не только полярностью связей C—Hal, но и повышенным (по сравнению с алканами) электронным сродством (A_1):

| | | | | |
|--------------|------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|
| Галогенметан | CH_3Cl | CH_2Cl_2 | CHCl_3 | CCl_4 |
| A_1 , эВ | −3,5 | −1,0 | −0,5 | +1,0 |

И значительная полярность связи C—Hal, и повышенное электронное сродство галогеналканов объясняют их склонность к реакциям нуклеофильного замещения.

13.4. РЕАКЦИИ

Реакции с нуклеофилами — наиболее распространенные превращения галогеналканов. Их важность определяется тем, что именно эти реакции позволяют вводить в органические соединения самые разнообразные функциональные группы. Ниже в качестве примера перечислены некоторые превращения этилбромида:



• *нуклеофилы — нейтральные молекулы*

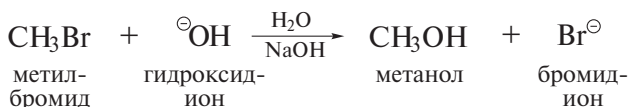


Реакции нуклеофильного замещения у алифатического атома углерода являются не только одними из самых распространенных в органической химии. Эти реакции также и наиболее изучены с точки зрения механизма. Чаще всего они протекают по одной из двух схем:

- 1) бимолекулярное нуклеофильное замещение (S_N2);
- 2) мономолекулярное нуклеофильное замещение (S_N1).

13.4.1. Бимолекулярное нуклеофильное замещение

Реакции S_N2 протекают при действии на субстраты сильных нуклеофильных реагентов. Одним из характерных примеров реакции S_N2 является щелочной гидролиз метилбромида:



В этой реакции гидроксид-ион (вступающая группа, *нуклеофил*) замещает анион брома (уходящая группа, *нуклеофуг*) в молекуле метилбромида (*субстрат*).

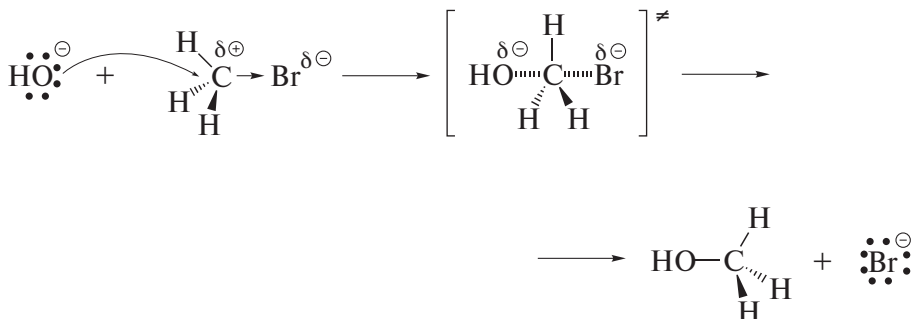
Механизм реакции S_N2

Скорость реакции S_N2 описывается кинетическим уравнением второго порядка:

$$w = k_2[\text{CH}_3\text{Br}][^\ominus\text{OH}],$$

т. е. пропорциональна концентрации субстрата и нуклеофила.

В переходном состоянии скоростьлимитирующей стадии гидролиза метилбромида участвуют две частицы: гидроксид-ион и метилбромид.



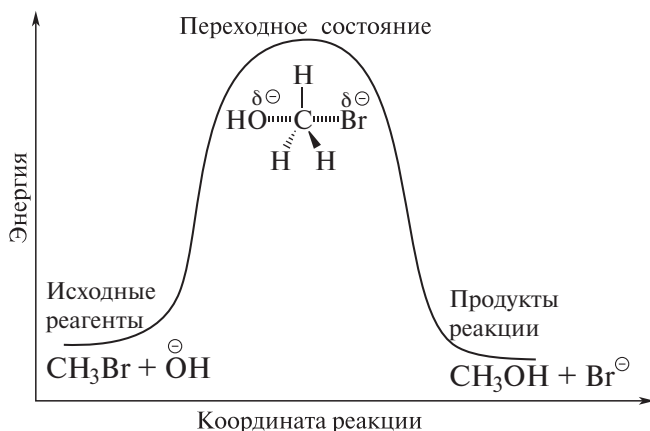


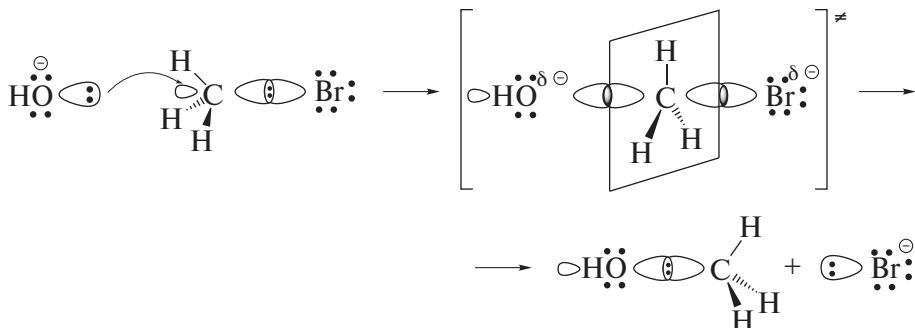
Рис. 13.1. Энергетическая диаграмма реакции S_N2

Гидроксид-ион атакует атом углерода, имеющий частичный положительный заряд, со стороны, противоположной атому брома, т. е. «с тыла». Образование связи C—O и разрыв связи C—Br в переходном состоянии происходят одновременно.

Переходное состояние можно представить как активированный комплекс, в котором атом углерода частично связан со вступающей группой, а связь C—Br с уходящей группой еще не вполне разорвалась. Отрицательный заряд распределен между вступающей и уходящей группами. При этом атом углерода остается незаряженным. Таким образом, реакция протекает как **одностадийный синхронный процесс**. Этот механизм объективно отражается энергетической диаграммой, представленной на рис. 13.1.

Молекулярно-орбитальная модель реакции S_N2

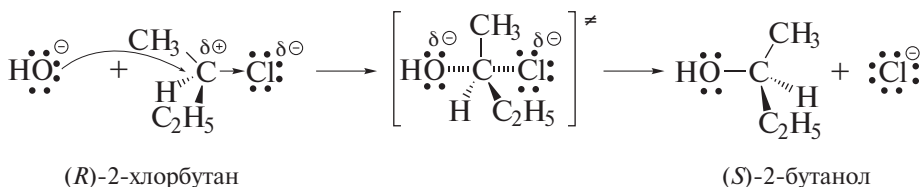
Нуклеофил своей несвязывающей электронной парой атакует меньшую долю связывающей молекулярной орбитали, локализованной на связи C—Br.



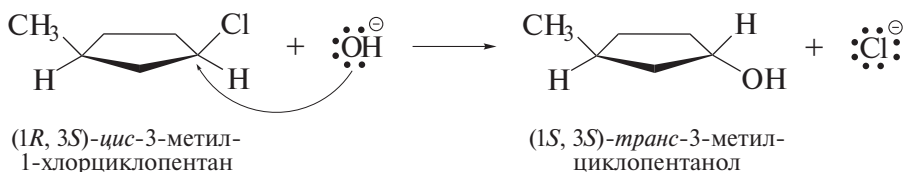
В активированном комплексе атом углерода переходит в состояние sp^2 -гибридизации, причем его негибризованная p -орбиталь перекрывается как с ВЗМО нуклеофила, так и с ВЗМО уходящей группы — бромид-иона. После полного отрыва бромид-иона и образования связи с нуклеофилом атом углерода снова переходит в sp^3 -гибридное состояние.

Стереохимия реакций S_N2

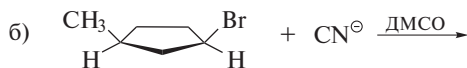
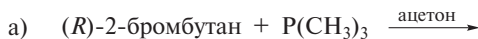
Стереохимический результат реакции S_N2 иллюстрируется применением оптически активных субстратов, в которых галоген связан с хиральным атомом углерода. Как правило, реакции S_N2 таких соединений протекают стереоспецифично со 100%-м обращением конфигурации (инверсия)*. Например, (*R*)-2-хлорбутан в ходе щелочного гидролиза дает (*S*)-2-бутанол:



Взаимодействие *цис*-3-метил-1-хлорциклопентана с гидроксид-ионом в условиях реакции S_N2 дает еще один аргумент в пользу подхода нуклеофила с «тыла» по отношению к разрывающейся связи C—Cl. Это взаимодействие также сопровождается обращением конфигурации у атома C_1 субстрата.



Задача 13.1. Завершите следующие реакции и укажите стереохимию продуктов.



* Такой стереохимический результат называют *вальденовским обращением*. Это явление впервые обнаружил П. Вальден в 1895 г., однако только в 1930-е годы Э. Хьюз и К. Ингольд объяснили его.

Влияние природы растворителя на реакции S_N2

Общие сведения о влиянии растворителей на органические реакции приведены в разд. 1.11.4 (т. I). Для реакций S_N2 наиболее важными свойствами являются полярность растворителя и его способность к образованию водородных связей с реагирующими субстратами.



Неполярные растворители не растворяют основания и соли, которые часто выступают в роли нуклеофильных реагентов. Эти растворители (см. ниже) в реакциях нуклеофильного замещения применяют редко.

| Растворитель | ϵ |
|--------------------------|------------|
| Алканы, петролейный эфир | <2 |
| CCl_4 | 2,23 |
| C_6H_6 | 2,28 |
| $CHCl_3$ | 4,7 |

Солеобразные нуклеофильные реагенты лучше всего растворяются в воде, которая является **полярным протонным растворителем**. Однако в воде плохо растворяется большинство органических соединений, в том числе галогенпроизводные. Поэтому часто применяют смеси растворителей (водный этанол, водный диоксан, водный ацетон).

| Растворитель | ϵ | Растворитель | ϵ |
|----------------|------------|----------------|------------|
| CH_3COOH | 6,2 | $HO(CH_2)_2OH$ | 37,7 |
| NH_3 (жидк.) | 17 | $HCOOH$ | 59 |
| C_2H_5OH | 24 | H_2O | 80 |
| CH_3OH | 32,6 | | |

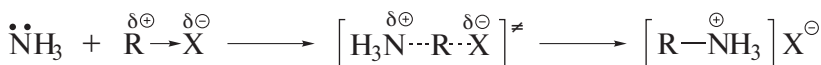
Эффективными являются также **полярные апротонные растворители**, как правило, имеющие умеренную диэлектрическую проницаемость, но не способные к образованию водородных связей.

| Растворитель | ϵ | Растворитель | ϵ |
|--|------------|---|------------|
|  диоксан | 2,2 | $CH_3-C(=O)-CH_3$ ацетон | 25 |
| $C_2H_5-O-C_2H_5$ диэтиловый эфир | 4,34 | $H-C(=O)-N(CH_3)_2$ диметилформамид (ДМФА) | 38 |
|  тетрагидрофуран | 7,4 | $CH_3-S(=O)-CH_3$ диметилсульфоксид (ДМСО) | 46 |

Влияние растворителя на скорость реакций S_N2 зависит от характера нуклеофильного реагента (нейтральная молекула или анион), который определяет тип переходного состояния и, в частности, степень разделения зарядов в нем по сравнению с исходными реагентами.

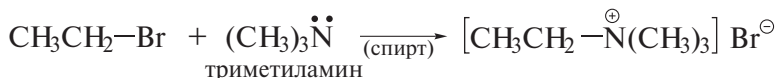
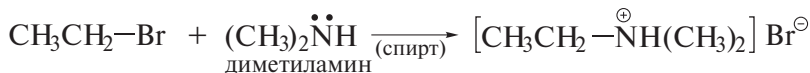
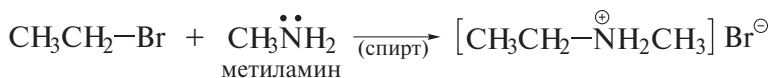
Задача 13.2. При замене этанола на диметилсульфоксид в качестве растворителя скорость реакции 1,3-дихлорпропана с цианид-ионом изменяется в 1000 раз. В каком растворителе скорость реакции выше и почему?

Нуклеофильный реагент — нейтральная молекула

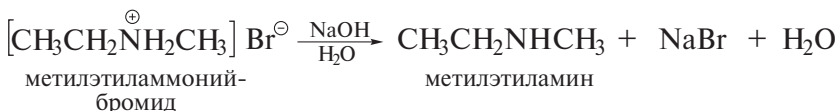


Переходное состояние в такой реакции более полярно, чем исходные соединения. Увеличение полярности растворителя приводит к лучшей сольватации переходного состояния и, следовательно, к росту скорости реакции. Эти реакции ускоряются полярными растворителями, как протонными (спирты, карбоновые кислоты), так и апротонными (ацетон, диметилсульфоксид).

Реакции алкилирования аминов представляют собой типичный пример реакций S_N2 , в которых в качестве нуклеофила выступают нейтральные молекулы. Такие реакции гладко протекают и в спиртах.

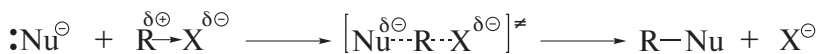


Реакции приводят к образованию солей алкиламинов, из которых соответствующее основание можно выделить действием более сильного основания, например:



На практике алкилированием амина, как правило, получают смеси аминов разной степени замещения.

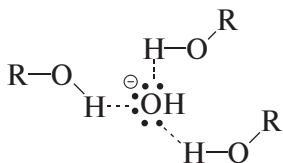
Нуклеофильный реагент — анион



Переходное состояние этой реакции менее полярно, чем исходные реагенты, поскольку в нем отрицательный заряд распределяется между входящим нуклеофилом и уходящим галогеном. Изменения в сольватирующих свойствах растворителей в таких реакциях сказываются прежде всего на активности нуклеофила.

Полярные апротонные растворители, как правило, хорошо растворяющие и соли, и органические соединения, наиболее часто применяют в реакциях S_N2 . Молекулы полярных апротонных растворителей способны специфически сольватировать катионы и не могут сольватировать анионы. Многие реакции S_N2 проходят в таких растворителях (кривая 1) на несколько порядков быстрее, чем в неполярных (кривая 2). Эти закономерности влияния растворителя с участием заряженного нуклеофила иллюстрируются энергетической диаграммой, представленной на рис. 13.2.

Полярные протонные растворители за счет водородных связей сольватируют нуклеофил-анион и понижают тем самым его энергию и реакционную способность. Это приводит к росту свободной энергии активации ΔG и к снижению скорости реакции.



В качестве примера нуклеофильного замещения с участием заряженного нуклеофила можно указать на реакции гидролиза и алкохолиза галогеналканов.

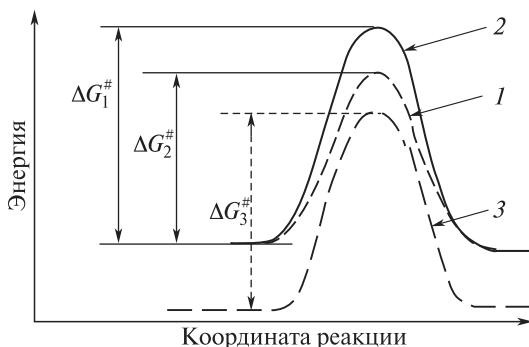
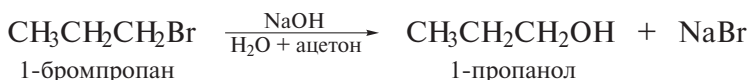


Рис. 13.2. Энергетическая диаграмма реакции S_N2 с участием заряженного нуклеофила: 1 — в полярном апротонном, 2 — в неполярном, 3 — в полярном протонном растворителе

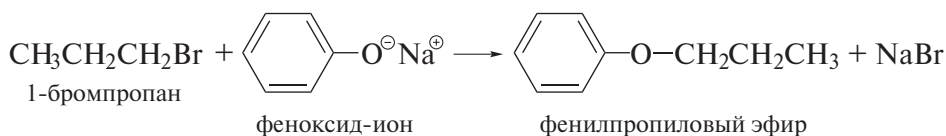
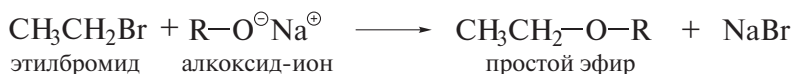
Щелочной гидролиз галогеналканов ведет к получению спиртов:



Для реакции применяют только полярные растворители. При этом скорость реакции резко увеличивается при переходе от протонных растворителей к полярным апротонным:

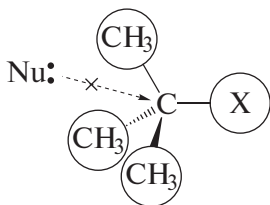
спирт < ацетон < диметилсульфоксид.

Взаимодействие галогеналканов с алкоголями и фенолями натрия ведет к получению простых эфиров (реакция Вильямсона). В качестве растворителя возможно применение спирта и ацетона. Однако лучшими растворителями для этой реакции являются ДМФА и ДМСО.



Влияние строения субстрата в реакциях S_N2

В реакциях S_N2 нуклеофил атакует атом углерода, связанный с галогеном, с пространственно наиболее доступной стороны, т. е. «с тыла». Наличие двух, а тем более трех алкильных групп у атома углерода создает пространственные затруднения атаке нуклеофила.

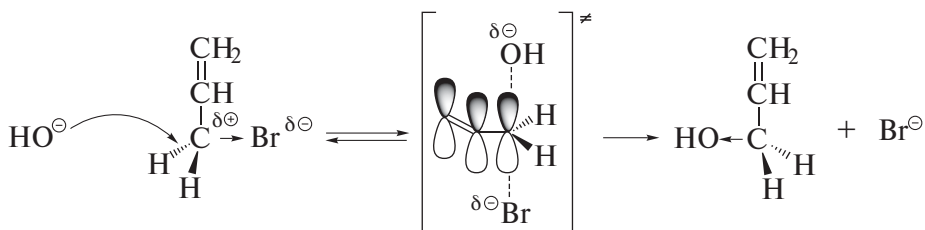


Этот фактор приводит к тому, что реакционная способность галогеналканов в реакциях S_N2 уменьшается в ряду:

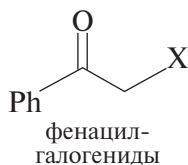
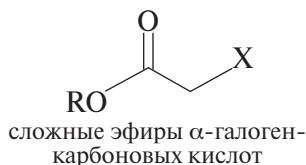
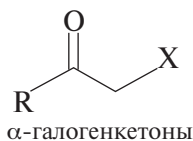
галогенметаны > первичные галогеналканы > вторичные галогеналканы >>
>> третичные галогеналканы.

Аллилгалогениды реагируют в реакциях S_N2 несколько легче, чем первичные галогениды. Аналогично проявляют себя и бензилгалогениды.

Реакции S_N2 с участием аллил- и бензилгалогенидов ускоряются вследствие стабилизации переходного состояния, достигаемой сопряжением π -связи (или π -электронного облака бензольного кольца) с p -орбиталью, формирующейся на атоме углерода в переходном состоянии. Этот эффект сопряжения понижает энергию активации реакции S_N2 и тем самым увеличивает ее скорость:



Однако наиболее активными субстратами в реакциях S_N2 являются α -галогенкарбонильные соединения:



Ниже приводятся относительные скорости реакций ряда алкилхлоридов с KI в ацетоне при 50 °С

| Алкил-хлорид | $k_{\text{отн.}}$ | Алкил-хлорид | $k_{\text{отн.}}$ |
|------------------------|-------------------|--------------|-------------------|
| CH_3Cl | 200 | | 200 |
| | 1 | | 920 |
| | 0,02 | | 100 000 |
| | 79 | | |

В α -галогенкарбонильных соединениях соседними являются две электроноакцепторные группы. Каждая из них имеет вакантную орбиталь с низкой энергией — $\pi^*(\text{C}=\text{O})$ — и $\sigma^*(\text{C}-\text{X})$ -орбитали. Смешивание этих орбиталей формирует молекулярную НСМО ($\pi^* + \sigma^*$) с еще более низкой

энергий. Нуклеофил стремится атаковать именно эту область, при этом приближение к карбонильной группе оказывается обратимым, а приближение к C—X-связи — необратимым, т. е. ведет к замещению атома галогена.

Задача 13.3. Скорость реакции изопропилбромидом с иодид-ионом условно принята за 1. Относительные скорости реакций циклоалкилбромидов имеют следующие значения: $1 \cdot 10^{-4}$; 1,6; $1 \cdot 10^{-2}$. Отнесите эти значения к циклобутил-, цикlopентил- и циклопропилбромидом.

Влияние природы уходящей группы в реакциях S_N2

В ряду связей: C—F, C—Cl, C—Br, C—I реакционная способность в реакциях S_N2 возрастает, поскольку в этом ряду увеличиваются длина связи C—X, ее поляризуемость, а также устойчивость уходящей группы — галогенид-иона.

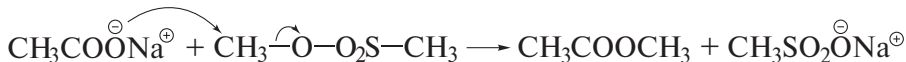
! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Устойчивость уходящей группы (или, как часто говорят, ее «качество» — *хорошая* или *плохая**) повышается в ряду: $F^- < Cl^- < Br^- < I^-$, т. е. в соответствии с ростом силы соответствующей кислоты HX, а не в соответствии с полярностью связи C—X, которая снижается от C—F-связи к C—I-связи (сравни данные табл. 13.2).

| | | | | |
|--------------------------|-----|------|------|-------|
| Кислота HX | HF | HCl | HBr | HI |
| pK_a | 3,0 | –7,0 | –8,0 | –10,0 |

Качество уходящей группы выражают и понятием **нуклеофугность**: хорошая уходящая группа отличается высокой нуклеофугностью, плохая — низкой нуклеофугностью.

Выше уже отмечалось, что перечень субстратов в реакциях S_N2 не ограничивается галогеналканами. В качестве реакционноспособных субстратов в них выступают, в частности, эфиры сульфокислот.

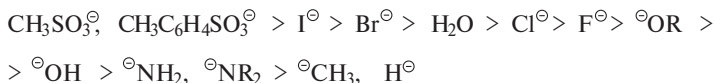


При этом группы RSO_2O^- оказываются лучшими уходящими группами, поскольку являются сопряженными основаниями очень сильных алкил- или арилсульфоновых кислот.

По аналогичным причинам наиболее плохие уходящие группы — гидроксид-ион OH^- и амид-ион NH_2^- . Будучи сопряженными основаниями очень слабых кислот, эти ионы отличаются высокими энергиями образования и крайне редко выступают в качестве уходящих групп.

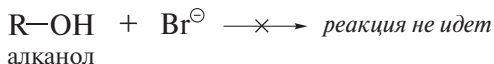
* *Хорошая уходящая группа* способствует высокой скорости реакции S_N2 субстрата, *плохая уходящая группа* служит причиной малой скорости реакции.

Ниже перечислены различные уходящие группы в ряду снижения легкости их отщепления (или снижения их «качества»):

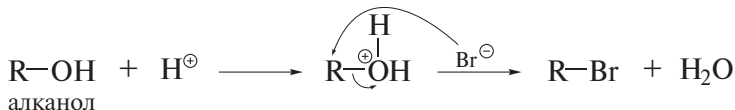


Рассмотрим примеры.

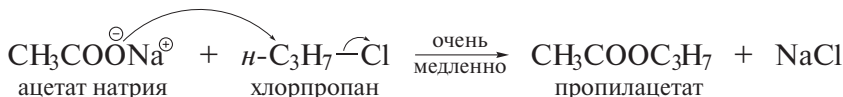
Спирты не реагируют с галогенид-ионами, так как гидроксид-ион ${}^\ominus\text{OH}$ — плохая уходящая группа:



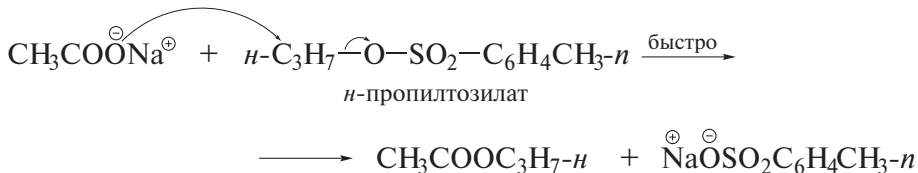
Однако реакция протекает гладко в присутствии минеральной кислоты. В этих условиях гидроксигруппа протонируется и легко замещается с отщеплением молекулы H_2O — хорошей уходящей группы:



Хлоралканы малоэффективны при получении сложных эфиров, поскольку хлорид-ион — плохая уходящая группа:



Реакция получения сложных эфиров с применением алкилтозилатов протекает быстро, поскольку сульфат-ион является очень хорошей уходящей группой:



Задача 13.4. Анизол не реагирует с иодид-ионом, однако быстро реагирует с иодистоводородной кислотой.



Почему? Какие продукты при этом образуются?

Задача 13.5. Многие реакции S_N2 хлоралканов катализируются добавлением иодид-ионов. Почему гидролиз хлорметана быстрее протекает в присутствии NaI ?

Влияние нуклеофила в реакциях S_N2

Как уже отмечалось, **нуклеофильность** нейтральной молекулы или отрицательно заряженной частицы определяется способностью отдавать пару электронов при образовании связи с любым атомом, кроме водорода.

Нуклеофильность органических реагентов следует отличать от их основности. **Основность** нейтральной молекулы или отрицательно заряженной частицы определяется способностью присоединять протон. Все нуклеофилы являются основаниями, но не каждое основание может выступать в роли нуклеофила. Как следует из определения, нуклеофилы должны быть значительно более чувствительны к стерическим затруднениям реакции. Способность нуклеофила участвовать в нуклеофильной атаке зависит и от характера его ВЗМО. Наибольшая нуклеофильность характерна для атомов и частиц, имеющих электроны на несвязывающих орбиталях.

Анионы являются значительно более сильными нуклеофилами, чем сопряженные им кислоты:



Таким образом, нуклеофильность и основность не всегда изменяются синхронно. В общем, нуклеофильность зависит от электроотрицательности атома и поляризуемости электронной оболочки, а основность — от заряда на атоме. Кроме того, нуклеофильность и основность по-разному зависят от растворителя.

По периоду слева направо нуклеофильность и основность уменьшаются:



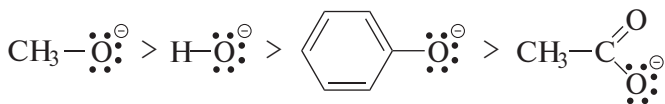
Молекула NH_3 является сильным нуклеофилом, но основанием средней силы. Молекула H_2O является слабым нуклеофилом и слабым основанием.

В протонных растворителях по группе сверху вниз нуклеофильность возрастает:



Основность этих анионов изменяется в обратном порядке.

Если нуклеофильным центром в ряду частиц выступает один и тот же атом, нуклеофильность этих частиц изменяется параллельно изменению их основности:



В соответствии с этим рядом метоксид-ион является наиболее сильным нуклеофилом. Он гладко реагирует с первичными галогеналканами даже в протонных растворителях.

Таблица 13.3. Классификация нуклеофилов

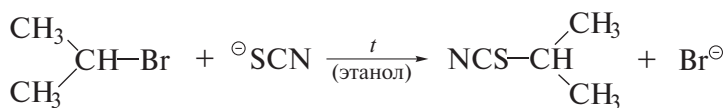
| Степень нуклеофильности | Нуклеофилы | Относительная активность |
|--------------------------|---|--------------------------|
| Очень сильные нуклеофилы | I^{\ominus} , HS^{\ominus} , RS^{\ominus} | $>10^5$ |
| Сильные нуклеофилы | Br^{\ominus} , HO^{\ominus} , RO^{\ominus} , $^{\ominus}CN$, N_3^{\ominus} | 10^4 |
| Умеренные нуклеофилы | NH_3 , Cl^{\ominus} , F^{\ominus} , $RCOO^{\ominus}$ | 10^3 |
| Слабые нуклеофилы | H_2O , RON | 1 |
| Очень слабые нуклеофилы | $RCOOH$ | 10^{-2} |

Бутилметилловый эфир. *n*-Бутилбромид кипятят с метоксидом натрия в метаноле в течение 30 мин. Добавляют воду, органический слой отделяют и сушат. Продукт выделяют перегонкой (т. кип. 70,5–71 °С) с высоким выходом.

Оценки степени нуклеофильности различных нуклеофильных реагентов обобщены в табл. 13.3 на основе сравнения скоростей реакций следующего ряда нуклеофилов с CH_3-Br в этаноле:

| Нуклеофил | F^{\ominus} | H_2O | NEt_3 | Br^{\ominus} | PhO^{\ominus} | EtO^{\ominus} | I^{\ominus} | PhS^{\ominus} |
|------------|---------------|--------|---------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| $k_{отн.}$ | 0,0 | 1,0 | 1400 | 5000 | $2 \cdot 10^3$ | $6 \cdot 10^4$ | $1,2 \cdot 10^5$ | $5 \cdot 10^7$ |

Как видно из табл. 13.3, очень сильными нуклеофилами являются частицы, в которых нуклеофильным центром выступают атомы третьего или более высоких периодов (сера, фосфор, иод). Например, тиоцианат-ион гладко реагирует даже со вторичными галогеналканами, с хорошим выходом образует алкилтиоцианаты:



Изопропилтиоцианат. Эквимольную смесь изопропилбромид и тиоцианата натрия кипятят в 90%-м этаноле в течение 6 ч. Осадок бромид натрия отфильтровывают, фильтрат смешивают с водой. Продукт экстрагируют эфиром и выделяют перегонкой, т. кип. 149–151 °С. Выход 76–79%.

Влияние растворителя на силу нуклеофила в реакциях S_N2

В протонных растворителях анионы образуют водородные связи с молекулами растворителя, что приводит к уменьшению их нуклеофильности. При этом анионы малого размера образуют более прочные водородные связи, чем анионы большого размера.

Ниже показан порядок уменьшения нуклеофильности анионов в протонных растворителях.



Этот ряд относительной активности нуклеофилов получен при применении метанола в качестве растворителя и метанола как стандарта.

Апротонные полярные растворители не способны сольватировать анионы, так как не образуют с ними водородных связей. Вместе с тем молекулы этих растворителей за счет ион-дипольных взаимодействий связывают катионы. Высвобождающиеся при этом анионы малого размера оказываются более сильными нуклеофилами. По этой причине в диметилформамиде, например, нуклеофильность и активность анионов в реакциях S_N2 изменяется иначе, чем в протонных растворителях.

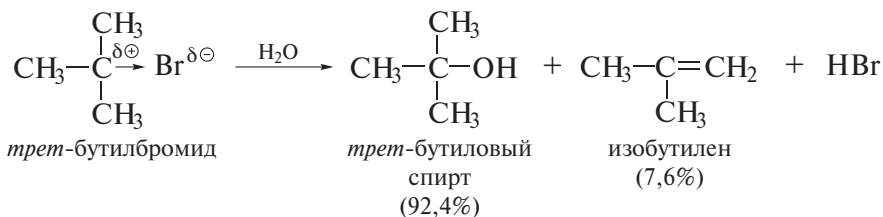


13.4.2. Мономолекулярное нуклеофильное замещение

Реакции мономолекулярного нуклеофильного замещения (S_N1) принципиально отличаются от реакций S_N2 .

Реакции S_N1 часто протекают при действии на соответствующие субстраты слабыми нуклеофильными реагентами, но в растворителях, обладающих *высокой ионизирующей способностью*. Такие растворители, как правило, и выступают в качестве нуклеофилов. Например, при использовании в качестве растворителя воды или спиртов протекают реакции гидролиза или алкоголиза соответственно.

По механизму S_N1 , в частности, протекает гидролиз *трет*-бутилбромида. Эта реакция обратима. Сдвигу равновесия вправо способствует избыток воды.



Механизм реакции S_N1

Реакции S_N1 описываются кинетическим уравнением первого порядка:

$$w = k_1[(\text{CH}_3)_3\text{CBr}].$$

Скорость реакции не зависит от концентрации нуклеофила. Однако реакция S_N1 может рассматриваться как *мономолекулярная* только формально.

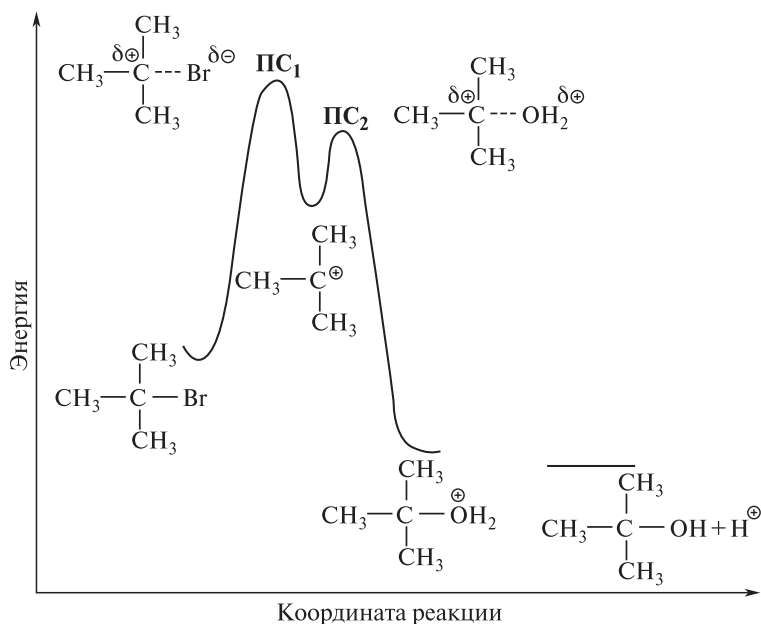
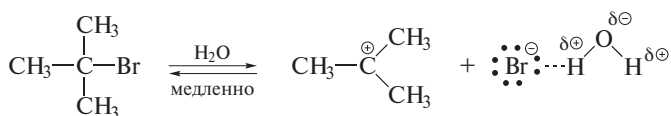


Рис. 13.3. Энергетическая диаграмма реакции S_N1 — гидролиза *трет*-бутилбромида

На самом деле нуклеофильный реагент не участвует в скоростьлимитирующей стадии. Вместе с тем скорость реакции в значительной мере определяется ионизирующей способностью растворителя, и таким образом его молекулы участвуют в скоростьлимитирующей стадии.

В механизме реакции S_N1 различают следующие стадии.

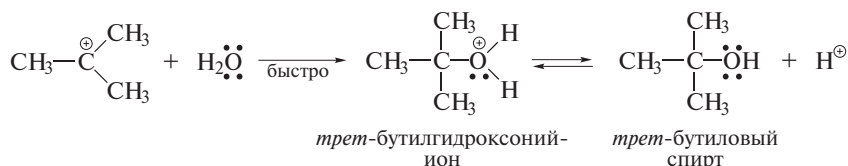
Стадия 1 — ионизация галогенпроизводного с образованием карбокатиона и бромид-иона:



трет-бутилбромид

Бромид-ион образует с молекулами воды водородные связи и тем самым стабилизируется. Образующийся карбокатион также стабилизируется сольватацией растворителем. Однако прежде всего промежуточный карбокатион должен быть стабилизирован внутримолекулярными электронными эффектами, т. е. быть третичным или резонансно-стабилизированным.

Стадия 2 — взаимодействие карбокатиона с нуклеофилом:



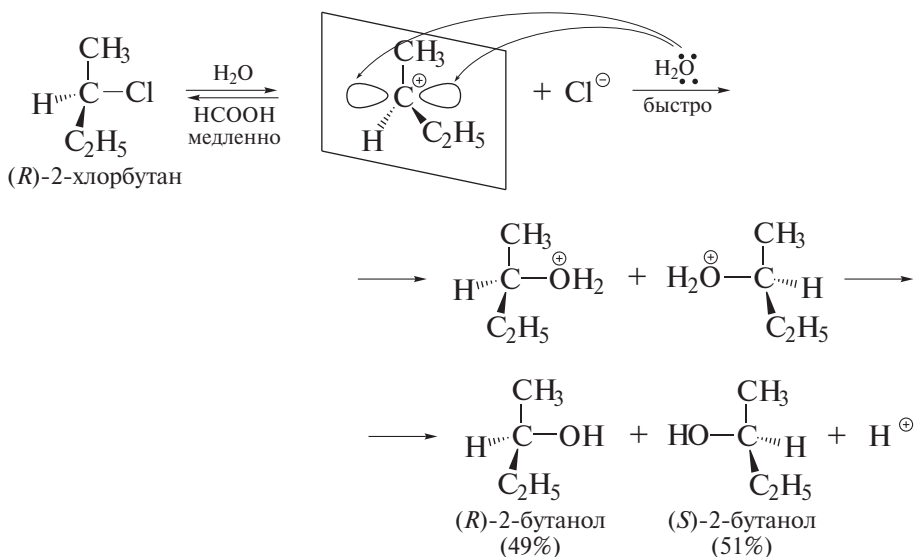
Быстрое присоединение молекулы воды к карбокатиону приводит к катиону *трет*-бутилгидроксония, который затем с участием воды как основания отщепляет протон с образованием спирта. Этой схеме механизма соответствует энергетическая диаграмма, показанная на рис. 13.3.

Стадия 1 является скоростylimитирующей, она характеризуется более высокой энергией активации.

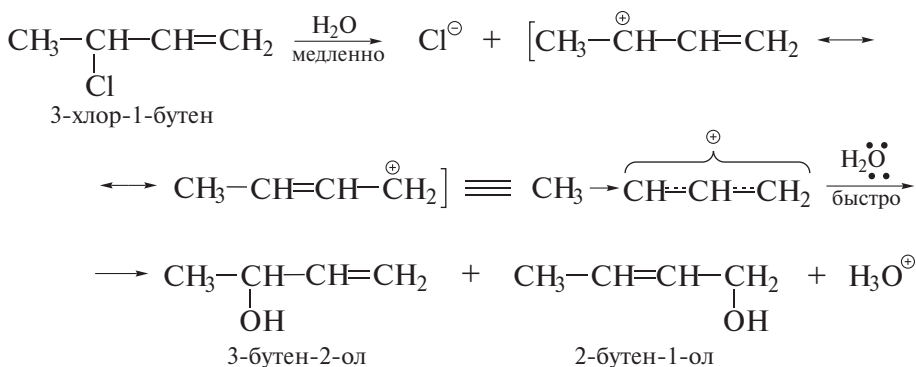
Стереохимия реакций S_N1

Реакции S_N1 оптически активных галогенпроизводных, как правило, протекают с *рацемизацией*. В медленной стадии реакции S_N1 образуется карбокатион, который имеет плоскость симметрии (т. е. ахирален, если не имеет других хиральных центров). Поэтому карбокатион атакуется нуклеофилом равновероятно с обеих сторон, что приводит к образованию *эквимольной смеси энантиомеров (рацемическая модификация)*.

Однако нередко энантиомер с обращенной конфигурацией образуется в несколько большем количестве. Это имеет место в тех случаях, когда уходящий галогенид-ион не полностью отходит от карбокатиона и несколько затрудняет фронтальную атаку нуклеофила по сравнению с атакой «с тыла».



Реакции S_N1 вторичных и третичных галогенидов аллильного типа протекают с еще большей скоростью, однако часто приводят к образованию смеси продуктов в результате *аллильной перегруппировки*:



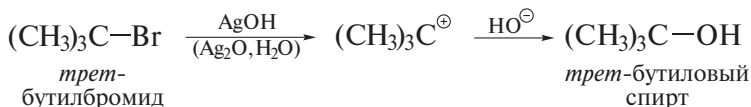
Задача 13.6. Следует ли *трет*-бутилхлорид промывать водой от водорастворимых примесей? Какие превращения могут иметь место? Напишите механизмы соответствующих реакций.

Влияние природы растворителя на реакции S_N1

Реакции S_N1 протекают преимущественно в полярных протонных растворителях с высокой ионизирующей способностью. Вода обладает наибольшей ионизирующей способностью и обеспечивает максимальную скорость гидролиза и сольволиза. Однако многие галогенпроизводные не растворяются в воде. Поэтому в реакциях S_N1 чаще всего в качестве растворителя применяют муравьиную и уксусную кислоты, метиловый и этиловый спирты или их водные растворы. Например, скорость сольволиза *трет*-бутилбромида в 50%-м этаноле в $3 \cdot 10^4$ раз выше, чем в чистом этаноле. Роль процессов сольватации в реакциях S_N1 подтверждается и тем, что эти реакции крайне редко идут в газовой фазе.

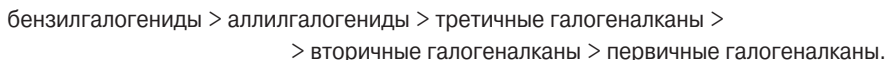
Электрофильный катализ реакций S_N1

Кислоты Льюиса, например Ag^\oplus , SbF_5 , BF_3 , AlCl_3 и другие, ускоряют реакции S_N1 , так как способствуют ионизации субстрата посредством комплекссообразования. Этот факт получил название **электрофильный катализ**.



Электрофильный катализ лежит в основе *качественной реакции определения галогеналкана*.

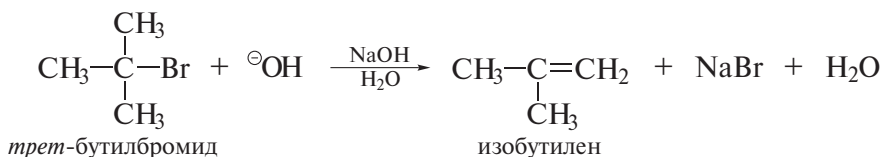
Неизвестное вещество нагревают несколько минут со спиртовым раствором AgNO_3 . Галоген обнаруживается по появлению осадка галогенида серебра. Скорость образования осадка снижается в ряду:



13.4.3. Элиминирование

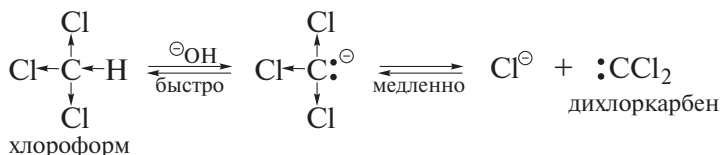
Как мы видели, третичные галогеналканы не способны к реакциям бимолекулярного нуклеофильного замещения (S_N2). Однако если нуклеофильный реагент является сильным основанием, то от молекулы галогеналкана отщепляется (реакция E — реакция элиминирования) галогеноводород.

Например, при обработке *трет*-бутилбромида водным раствором щелочи наблюдается реакция дегидробромирования:



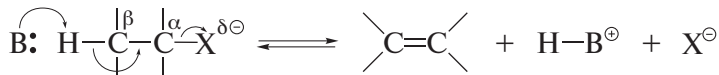
Реакции отщепления классифицируют с использованием букв греческого алфавита для указания взаимного расположения отщепляющихся фрагментов: α -, β -, γ - (и т. д.) элиминирование.

Реакции отщепления, в которых обе уходящие группы отщепляются от одного и того же атома углерода, называют **α -элиминированием**. В результате такой реакции образуются соединения двухвалентного углерода — *карбены*. Классическим примером такой реакции является превращение хлороформа в дихлоркарбен:



Электрофильную природу карбенов и их высокую реакционную способность с успехом используют в синтетических целях (см. т. I, разд. 5.4.6).

Реакции отщепления, в которых уходящие группы — анион галогена и протон — отщепляются от соседних атомов углерода с образованием π -связи между ними, называют **β -элиминированием**:



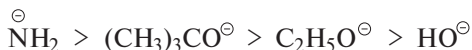
Реакции β -элиминирования, приводящие к алкенам, являются наиболее важными реакциями отщепления. Аналогично реакциям нуклеофильного замещения реакции β -элиминирования протекают по двум механизмам: $E2$ и $E1$.

Бимолекулярное элиминирование

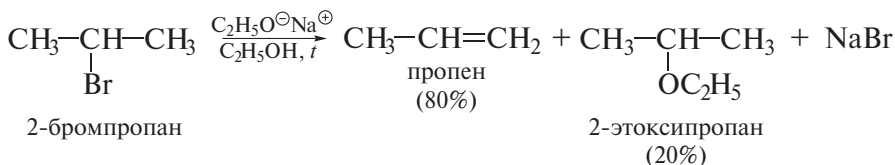
Реакции $E2$ протекают при действии на галогеналканы сильными основаниями. Часто применяют спиртовой раствор KOH , который содержит высокоосновный реагент этоксид-ион.



Основания, применяемые в реакциях $E2$, располагаются по силе в следующей последовательности:



Реакции $E2$ часто конкурируют с реакциями S_N2 , так как основание может выступать и в качестве нуклеофила:

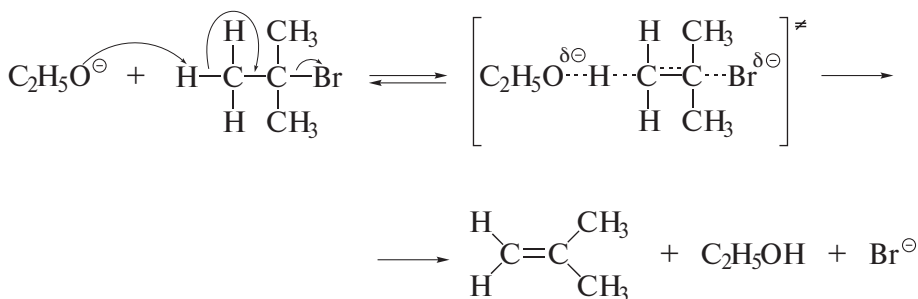


Механизм реакции $E2$

Кинетика реакций отщепления $E2$, так же как и реакций S_N2 , описывается уравнением второго порядка. В частности, реакция элиминирования *трет*-бутилбромида следует уравнению

$$w = k_2[(\text{CH}_3)_3\text{CBr}][\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^\ominus].$$

Реакция является бимолекулярной, т. е. в медленной стадии реакции участвуют галогеналкан и основание. Она представляет собой одностадийный согласованный процесс β -элиминирования, протекающий через переходное состояние, в котором разрыв связей $\text{C}_\alpha-\text{X}$ и $\text{C}_\beta-\text{H}$ и образование π -связи происходят одновременно (рис. 13.4):



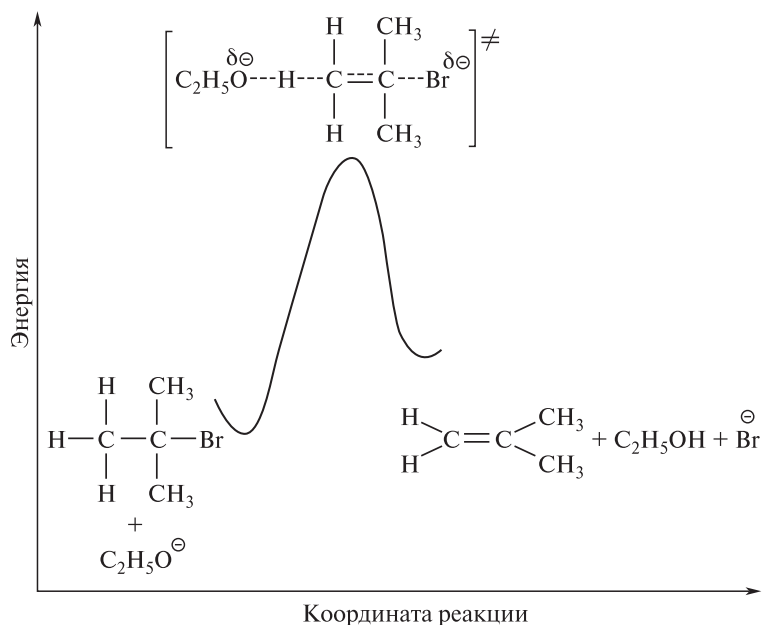
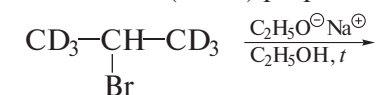


Рис. 13.4. Энергетическая диаграмма реакции *E2*

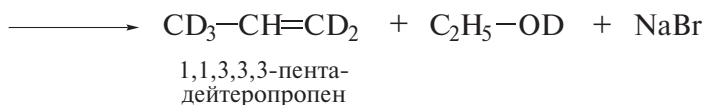
Механизм *E2* подтверждается следующими фактами:

1. Реакция *E2* не сопровождается перегруппировками, что исключает образование промежуточного карбокатиона.

2. В реакции *E2* наблюдается значительный изотопный эффект. Например, дегидробромирование изопропилбромида этилатом натрия протекает в 7 раз быстрее, чем его гексадейтерированного аналога. Из этого следует, что связь C—H (C—D) разрывается в скоростьлимитирующей стадии:

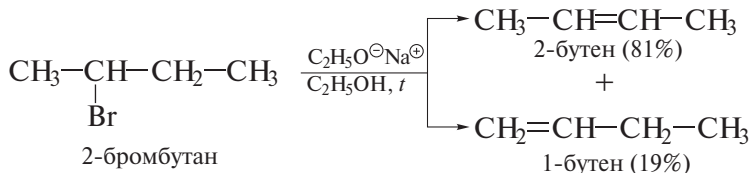


2-бром-1,1,1,3,3,3-гексадейтеропропан



Региоселективность реакций β -элиминирования галогеналканов

Реакции β -элиминирования галогеналканов, имеющих в молекуле две неэквивалентные С—Н-связи, способные к разрыву, приводят к образованию смеси двух алкенов:



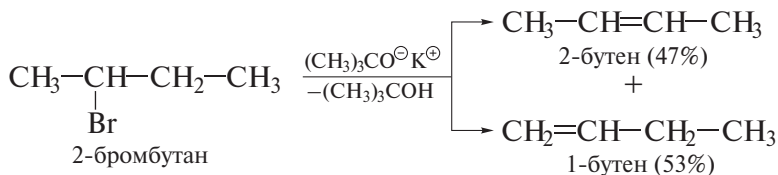
Эти реакции протекают в соответствии с **правилом Зайцева**.

Протон отщепляется преимущественно от наименее гидрогенизированного C_β -атома с образованием наиболее замещенного при двойной связи алкена.

Правило Зайцева объясняется следующим образом.

В реакциях галогеналканов, протекающих по механизму $E2$, в переходном состоянии возникает π -связь, т. е. переходное состояние этих реакций в значительной степени напоминает алкен. Алкильные группы за счет σ, π -сопряжения с образующейся π -связью (гиперконъюгация) понижают энергию активации переходного состояния и увеличивают скорость реакции. Такое же влияние оказывают алкильные группы на устойчивость алкенов.

Большинство реакций β -элиминирования галогеналканов протекают в соответствии с правилом Зайцева, с преимущественным образованием наиболее устойчивого алкена. Однако увеличение числа и размера заместителей при C_α и C_β -атомах, а также пространственно затрудненные основания способны увеличить выход менее замещенного алкена:

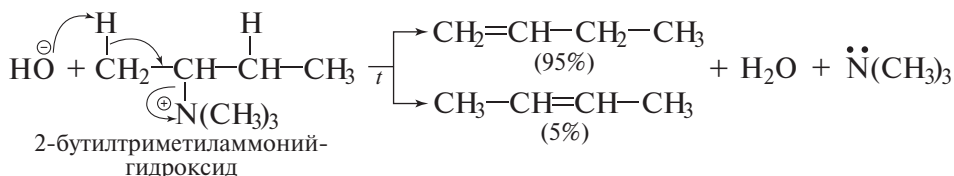


Правилу Зайцева подчиняются реакции $E2$, в которых уходящей группой выступает анион.

Реакции $E2$, в которых уходящая группа — нейтральная молекула, подчиняются **правилу Гофмана**.

Протон отщепляется от наиболее гидрогенизированного C_β -атома, при этом образуется наименее замещенный при двойной связи алкен.

В частности, преимущественное образование 1-бутена



протекает в соответствии с правилом Гофмана.

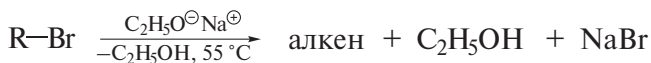
Правило Гофмана основано на том, что в некоторых реакциях отрыв протона несколько опережает отщепление нейтральной уходящей группы (механизм $E1_{\text{св}}$). Переходное состояние имеет карбанионоидный характер. При этом первичный карбанион оказывается энергетически более выгодным, чем вторичный: электронодонорные заместители у отрицательно заряженного атома углерода (в том числе алкильные) дестабилизируют карбанионы, а электроакцепторные заместители, способствующие делокализации электронной плотности, стабилизируют их.

Реакционная способность галогеналканов в реакциях $E2$

В реакциях $E2$ скорость и, как правило, выходы продуктов возрастают в ряду галогеналканов:

первичные < вторичные < третичные.

Эта последовательность определяется относительной устойчивостью образующихся алкенов. Увеличение числа метильных групп при C_α -атоме не создает пространственных затруднений для отщепления протона от C_β -атома, но приводит к образованию более стабильного алкена (табл. 13.4):



❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Реакционная способность галогеналканов в реакциях S_N2 , конкурирующих с реакциями $E2$, изменяется в обратном порядке:

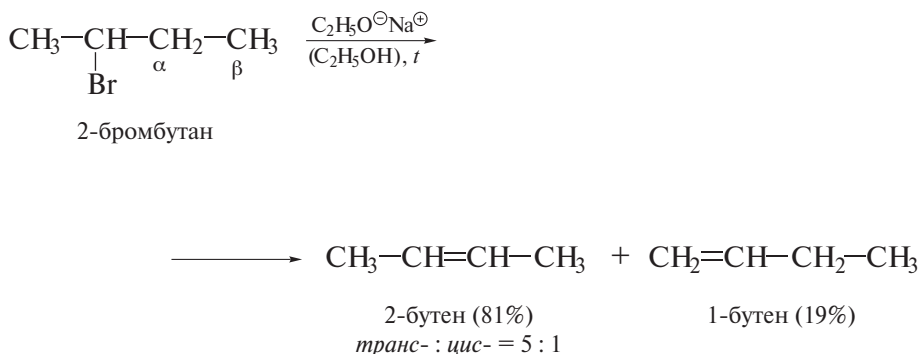
первичные > вторичные > третичные.

Таблица 13.4. Скорости реакций и выходы алкенов в реакции $E2$

| Р в RBr | Относительная скорость | Алкен | Выход, % |
|------------|------------------------|---------------------------------------|----------|
| Этил | 1,0 | $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ | 1,0 |
| Изопропил | 7,9 | $\text{CH}_3\text{---CH}=\text{CH}_2$ | 79 |
| трет-Бутил | 50 | $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$ | ~100 |

Сtereoхимия реакций *E2*

Реакции *E2* являются *стереоселективными*: если в реакциях *E2* могут образоваться как *цис*-, так и *транс*-изомеры, то преимущественно образуется *транс*-изомер:

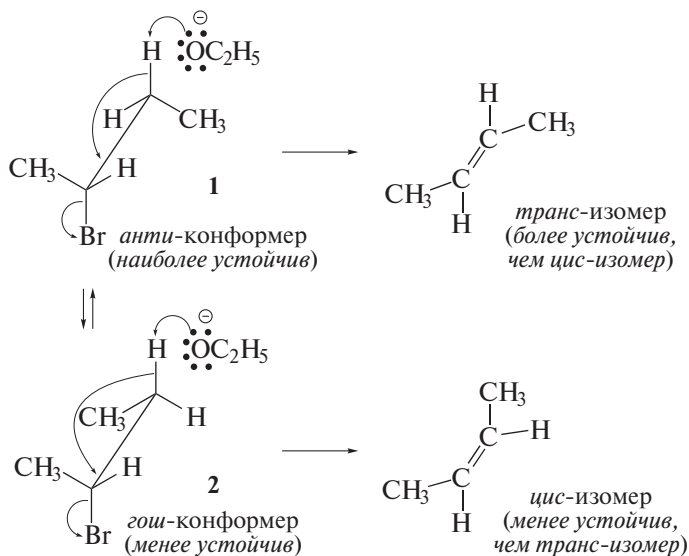


Сtereoхимический результат реакций *E2* определяется соотношением энергий активации образования *цис*- и *транс*-изомеров. Поскольку геометрия переходного состояния напоминает геометрию алкена, а *транс*-изомер термодинамически более устойчив, то «*транс*»-переходное состояние обладает меньшей энергией, чем «*цис*»-переходное состояние.

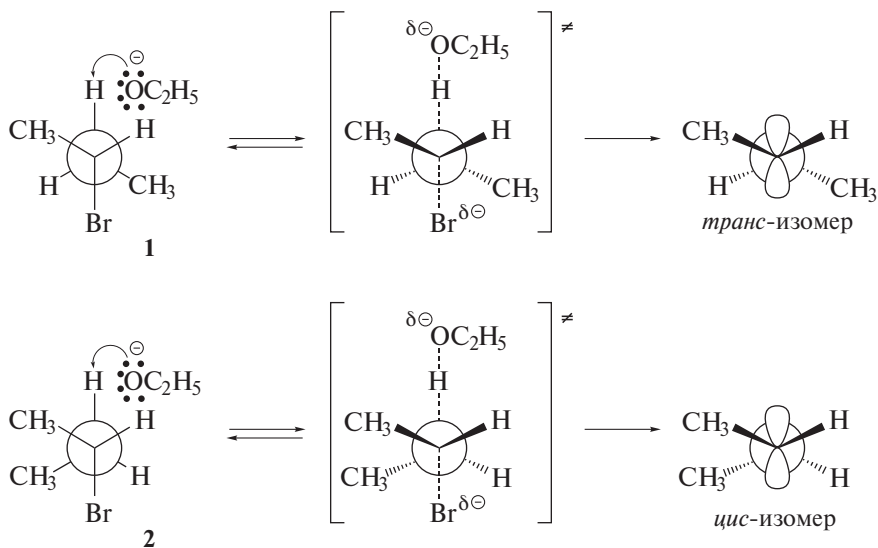
Сtereoхимические требования к реакциям, протекающим по механизму *E2*, включают и следующее: реакция наблюдается, когда разрывающиеся связи $\text{C}_\alpha-\text{X}$ и $\text{C}_\beta-\text{H}$ имеют антипараллельную ориентацию и лежат в одной плоскости (***анти-перипланарная конформация***). Основание атакует атом водорода при C_β -атоме со стороны, наиболее удаленной от галогена. Электронная пара, остающаяся на C_β -атоме после отрыва протона, вытесняет связывающую орбиталь $\text{C}_\alpha-\text{X}$ «с тыла». В переходном состоянии C_α - и C_β -атомы переходят в sp^2 -гибридное состояние. Формируемые при этом *p*-орбитали за счет бокового перекрывания образуют π -связь. Таким образом, реакции *E2* протекают как ***анти-элиминирование***.

Параллельное копланарное расположение $\text{C}_\alpha-\text{Br}$ - и $\text{C}_\beta-\text{H}$ -связей имеет место в двух конформациях 2-бромбутана: *анти*- (1) и *гош*- (2). *анти*-Конформер более устойчив, чем *гош*-конформер, и преобладает в состоянии равновесия. Отщепление галогеноводорода по механизму *E2* от *анти*-конформера приводит к *транс*-изомеру, а отщепление от *гош*-конформера — к *цис*-изомеру. Ниже стереохимия реакций *E2* показана с использованием различных проекционных формул.

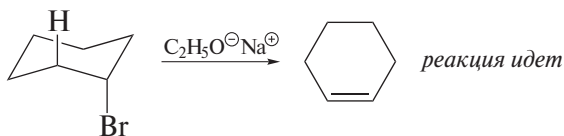
А. Изображение реакции элиминирования 2-бромбутана проекционными формулами типа «лесопильных козёл»:



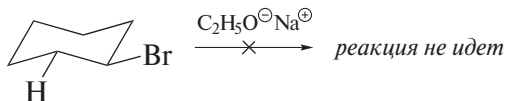
Б. Изображение реакции элиминирования 2-бромбутана проекционными формулами Ньюмена:



Те же самые стереоэлектронные условия (*анти-перипланарная ориентация* разрывающихся связей) соблюдаются и в реакциях $E2$ галогенциклоалканов.

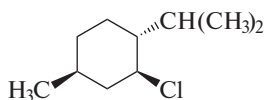


(*a*)-бромциклогексан

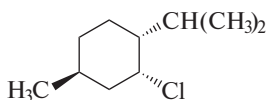


(*e*)-бромциклогексан

Задача 13.7. Какой из двух хлоридов подвергается элиминированию с большей скоростью?



ментилхлорид



неопентилхлорид

Предскажите состав продуктов элиминирования для обоих хлоридов.

Влияние различных факторов на конкуренцию реакций $E2$ и S_N2

Реакции $E2$ и S_N2 часто протекают одновременно, т. е. конкурируют между собой. Влияние отдельных факторов на соотношение реакций $E2$ и S_N2 рассматривается ниже.

Влияние природы галогена. Так же, как в реакциях S_N2 , и по тем же причинам реакционная способность галогеналканов $R-X$ в реакциях $E2$ возрастает в ряду:



Относительные скорости реакций $E2$ галогеналканов $R-X$:

| Заместитель X | F | Cl | Br | I |
|------------------------|---|----|------------------|------------------|
| Относительная скорость | 1 | 70 | $4,2 \cdot 10^3$ | $2,7 \cdot 10^4$ |

Основность и нуклеофильность реагента. Сильные основания, например амид-ион NH_2^- и *трет*-бутоксид-ион $(CH_3)_3CO^-$, способствуют реакциям $E2$. Сильные нуклеофилы, являющиеся основаниями средней или слабой силы, например NH_3 , I^- , благоприятствуют реакциям S_N2 .

Объем атакующего реагента. Увеличение объема нуклеофила способствует реакциям $E2$, поскольку основные свойства реагента менее чувствитель-

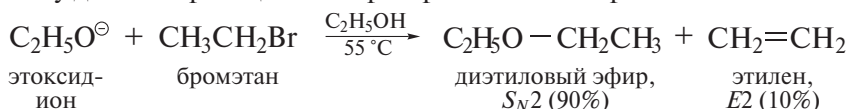
ны к стерическим затруднениям, чем нуклеофильные свойства. Реакциям $E2$, в частности, способствуют пространственно затрудненные амины, имеющие высокую основность, но очень низкую нуклеофильность (подробнее об этих аминах см. в т. III, гл. 23, разд. «Для углубленного изучения»).

Влияние растворителей. В переходном состоянии реакции $E2$ отрицательный заряд распределен между пятью атомами, т. е. более делокализован по сравнению с переходным состоянием S_N2 . Поэтому в более полярных растворителях предпочтительно протекают реакции S_N2 по сравнению с реакциями $E2$. При проведении реакций отщепления применяют спиртовый раствор КОН, а при гидролизе по механизму S_N2 — водный раствор КОН.

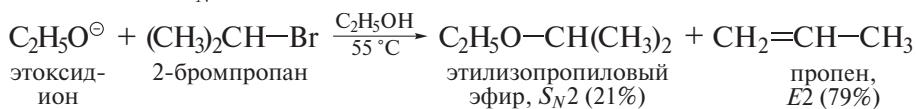
Влияние температуры. В реакциях $E2$ в переходном состоянии разрываются сразу две связи, $C_\alpha-X$ и $C_\beta-H$, в отличие от реакций S_N2 , в которых в переходном состоянии разрывается только связь $C-X$. Поэтому энергия активации реакций $E2$ выше, чем энергия активации реакций S_N2 . Вследствие этого повышение температуры увеличивает скорость элиминирования в большей степени, чем скорость замещения.

Ниже в качестве примера рассматривается соотношение реакций S_N2 и $E2$ при взаимодействии различных галогеналканов с этоксид-ионом.

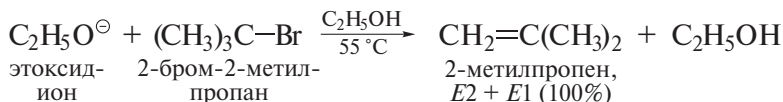
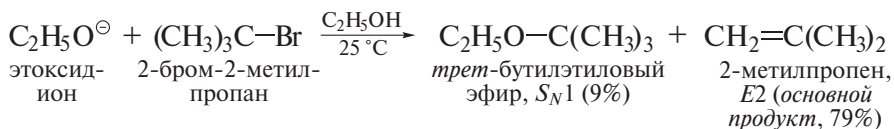
Первичные галогениды преимущественно реагируют по схеме S_N2 , поскольку для этой реакции нет пространственных препятствий:



Вторичные галогениды имеют значительные пространственные трудности для реакции S_N2 , поэтому реагируют преимущественно по схеме $E2$:

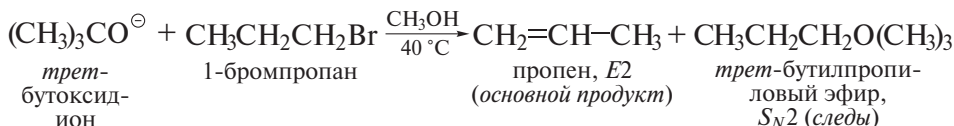
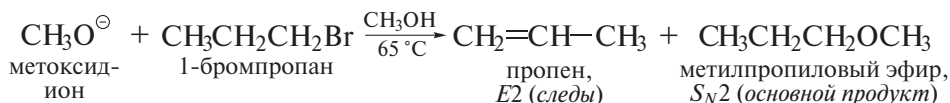


Третичные галогениды вообще не реагируют по реакции S_N2 и прежде всего подвергаются элиминированию. В некоторой степени с этими галогенидами протекают и реакции S_N1 , но только при низкой температуре.

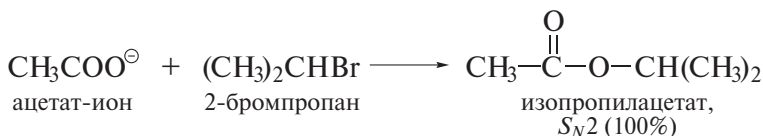


Повышение температуры способствует реакциям элиминирования вследствие больших значений их энергий активации.

Другие факторы. Еще одним фактором, способствующим реакциям элиминирования, является наличие пространственных затруднений в частице основания. Стерически затрудненные основания являются плохими нуклеофилами и смещают конкурентные реакции S_N2-E2 в сторону элиминирования:

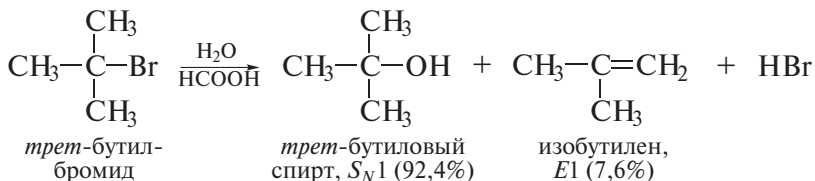


Увеличение основности и снижение поляризуемости основания-нуклеофила также способствуют реакциям элиминирования. Как мы видели выше, 2-бромпропан под действием этоксид-иона преимущественно подвергается элиминированию, а в реакции с ацетат-ионом реагирует только по схеме S_N2 :



Мономолекулярное элиминирование (реакции $E1$)

Реакции $E1$ протекают при условии, что галогенпроизводные способны ионизироваться с образованием карбокатионов за счет взаимодействия с растворителем. При этом реакции $E1$ конкурируют с реакциями S_N1 :



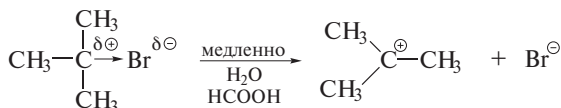
В реакциях $E1$ сила основания не оказывает существенного влияния на скорость, поскольку в кинетическое уравнение входит только концентрация галогенпроизводного:

$$w = k_1[(\text{CH}_3)_3\text{CBr}].$$

Однако сила основания влияет на конкуренцию реакций S_N1 и $E1$ (подробнее см. далее).

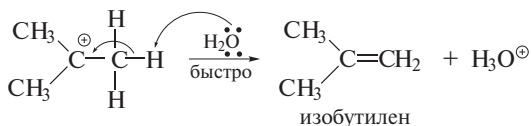
Механизм реакции $E1$ приведен ниже.

Стадия 1 — ионизация галогенпроизводного с образованием карбокатиона и галогенид-иона; как и в реакциях S_N1 ионизации способствуют протонные сильно-ионизирующие растворители:



трет-бутилбромид

Стадия 2 — отщепление протона от C_β -атома под действием основного реагента и образование π -связи (протекают быстро):



Как видно из этой схемы механизма, реакции $E1$ и S_N1 имеют одну и ту же скоростьлимитирующую стадию — образование карбокатиона. Однако они различаются энергией активации второй стадии, имеющей более высокое значение для реакции $E1$, которая протекает с разрывом связи $\text{C}_\beta-\text{H}$.

Энергетическая диаграмма реакции $E1$ на рис. 13.5 показана на примере элиминирования *трет*-бутилбромида.

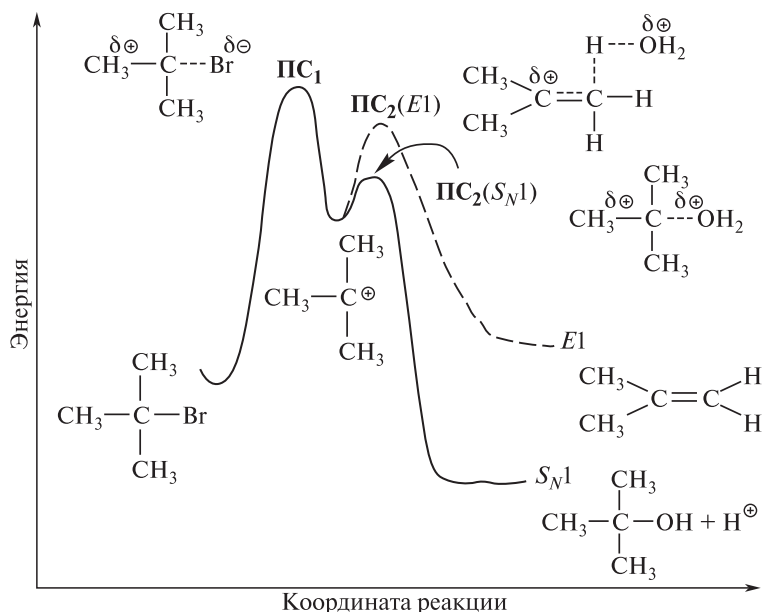
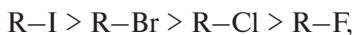


Рис. 13.5. Энергетическая диаграмма реакций $E1$ и S_N1

Природа уходящей группы одинаково влияет на скорость обеих реакций:

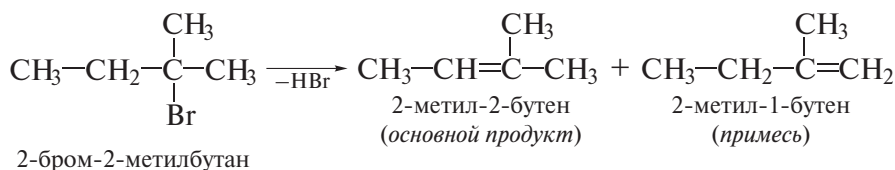


и поэтому не сказывается на соотношении продуктов элиминирования и замещения.

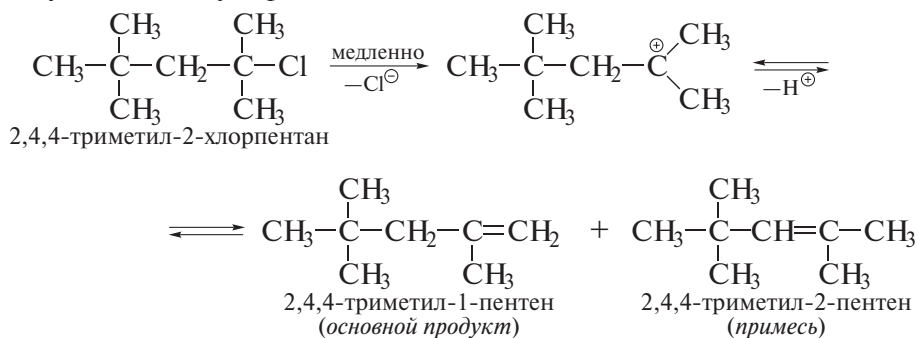
Связь $C_\beta-H$ разрывается в быстрой стадии реакции. Соответственно этому β -дейтерированные соединения в реакциях $E1$ не проявляют первичного кинетического изотопного эффекта.

Правило Зайцева в реакциях $E1$

Реакции $E1$ соединений, имеющих несколько доступных элиминированию β -атомов водорода, обычно протекают *по правилу Зайцева*, т. е. с преимущественным образованием более устойчивого алкена:

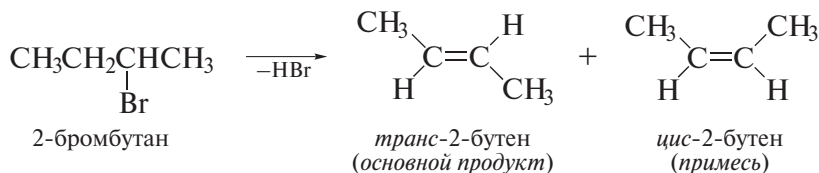


Вместе с тем наличие у C_β -атомов объемистых алкильных групп создает пространственные затруднения для отрыва β -протона и может привести к преимущественному образованию менее замещенного алкена:



Стереохимия реакций $E1$

Термодинамически более устойчивый *транс*-изомер образуется легче, чем *цис*-изомер:



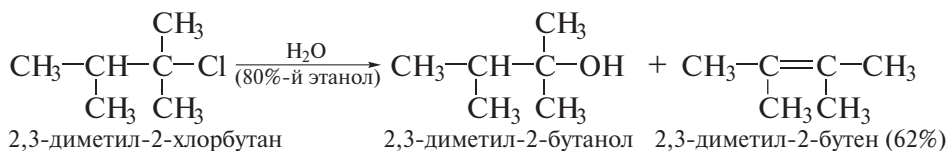
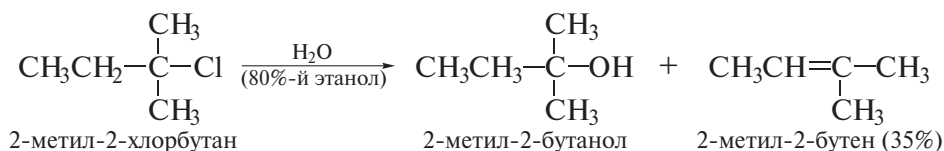
Влияние различных факторов на конкуренцию реакций $E1$ и S_N1

Влияние строения галогеналкана. Как и в реакция S_N1 , реакционная способность галогеналканов в реакциях $E1$ уменьшается в ряду:

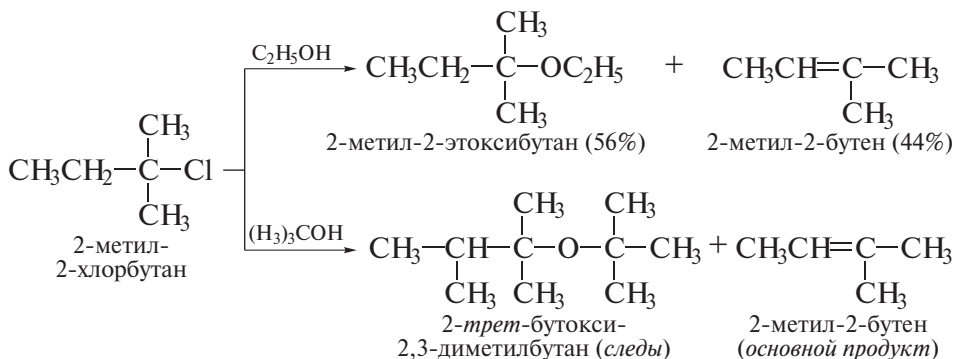
третичные > вторичные >> первичные.

Первичные галогеналканы, как правило, не вступают в реакции $E1$ и S_N1 , поскольку первичные карбокатионы крайне неустойчивы и образуются лишь в специфических условиях. Легче всего реакции $E1$ и S_N1 протекают с третичными галогеналканами, так как третичный карбокатион образуется легче других.

Увеличение числа и объема алкильных групп в субстрате создает стерические затруднения для реакций S_N1 , так что более выгодной становится реакция $E1$.

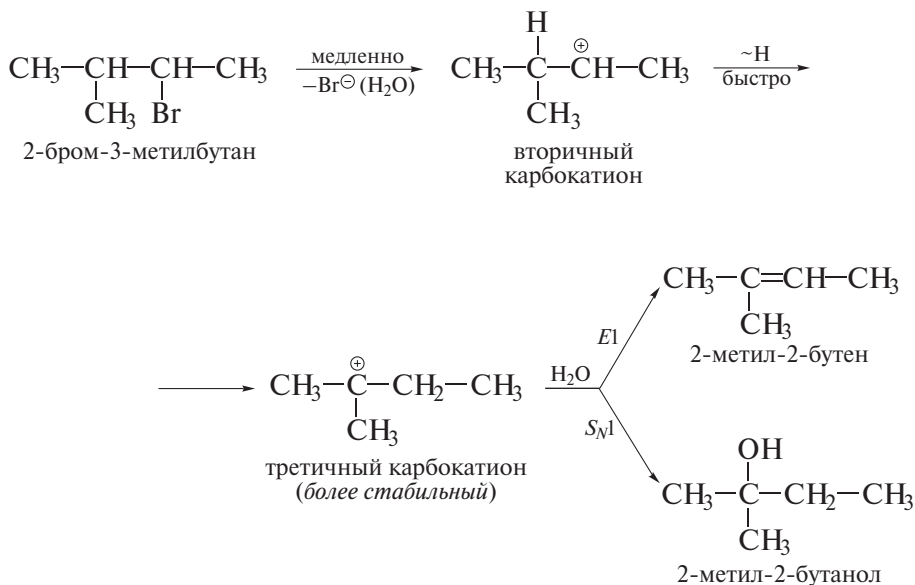


Влияние природы растворителя. Протонные растворители, обладающие высокой ионизирующей способностью (H_2O , CH_3OH , HCOOH , CH_3COOH), ускоряют реакции $E1$. Увеличение основности и пространственных затруднений в молекуле растворителя ведет к отщеплению протона от C_β -атома и образованию продуктов реакции $E1$. Например, замена этилового спирта на *трет*-бутиловый спирт отчетливо сдвигает соотношение реакций S_N1 и $E1$ в сторону элиминирования.



Влияние температуры. С повышением температуры доля продукта $E1$ также возрастает. Это связано с тем, что стадия 2 реакции $E1$ (депротонирование) в противоположность стадии 2 реакции S_N1 имеет более высокое значение энергии активации и поэтому более чувствительна к повышению температуры.

Перегруппировки в реакциях $E1$ и S_N1 . Карбокатион, образующийся в медленной стадии реакций $E1$ и S_N1 , как правило, перегруппировывается в более стабильный в результате миграции гидрид-иона (*гидридный сдвиг*) или алкильной группы в виде карбаниона от соседнего атома углерода (перегруппировки Вагнера—Меервейна, см. т. I, гл. 4, разд. «Для углубленного изучения»).



13.5. СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ

ПМР-спектры. В разд. 12.5.1 на примере простейших галогеналканов были рассмотрены основные закономерности, наблюдаемые в спектрах ПМР галогеналканов. Ниже приводятся некоторые выводы.

1. Сигналы протонов смещаются в слабое поле с увеличением электроотрицательности атома галогена и с увеличением числа соседних атомов галогенов.

| Галогеналкан | CH_3I | CH_3Cl | CH_3F | CH_2Cl_2 | CHCl_3 |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|
| Химический сдвиг δ , м. д. | 2,2 | 3,05 | 4,3 | 5,30 | 7,25 |

Хлороформ (трихлорметан) CHCl_3 получают хлорированием метана. Бесцветная жидкость, т. кип. $61,2^\circ\text{C}$. Слаборастворим в воде (0,3%), смешивается с органическими растворителями. Применяют в качестве растворителя, хладоагента в холодильных установках, как сырье в производстве фторопластов. Обладает сильным наркотическим и анестезирующим действием, применяется в медицине. ПДК 20 мг/м^3 .

Четыреххлористый углерод (тетрахлорметан) CCl_4 получают высокотемпературным хлорированием метана. Бесцветная жидкость, т. кип. $76,7^\circ\text{C}$, малорастворим в воде (0,08%), смешивается с органическими растворителями. Применяют в качестве растворителя (особенно хорошо растворяет жиры и масла). ПДК 20 мг/м^3 .

сим-Дихлорэтан (1,2-дихлорэтан) $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$ получают хлорированием этилена (мировое производство 20 млн т). Бесцветная жидкость, т. кип. $83,5^\circ\text{C}$, малорастворим в воде (0,87%), смешивается с органическими растворителями. Применяют в производстве винилхлорида, этилендиамина, трихлорэтилена, перхлорэтилена, а также в качестве растворителя. ПДК 10 мг/м^3 .

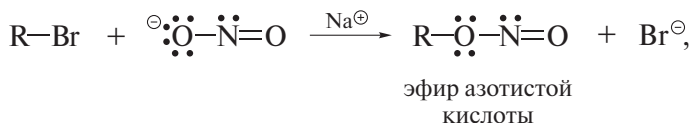
сим-Тетрахлорэтан (1,1,2,2-тетрахлорэтан) $\text{CHCl}_2-\text{CHCl}_2$ получают хлорированием ацетилен. Бесцветная жидкость, т. кип. 142°C , плохо растворим в воде (0,13%), смешивается с органическими растворителями. Применяют в производстве трихлорэтилена. Т. самовоспл. 474°C . ПДК 5 мг/м^3 .

Для углубленного изучения

АМБИДЕНТНЫЕ НУКЛЕОФИЛЫ

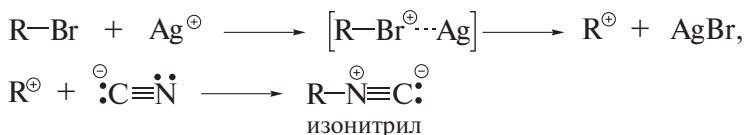
Соотношение механизмов S_N1 и S_N2 в том или ином процессе нуклеофильного замещения в ряде случаев существенно зависит от природы нуклеофила. Особенно это относится к применению так называемых **амбидентных нуклеофилов** — нуклеофильных реагентов, имеющих не менее двух атомов, которые могут быть донорами пары электронов при образовании ковалентной связи с молекулой субстрата [1].

В терминах *концепции мягких и жестких кислот и оснований* полагают, что в реакциях S_N1 атаку карбокатиона R^+ (жесткая кислота) осуществляет атом нуклеофила, на котором электронная плотность выше (жесткое основание). В нитрит-ионе жестким нуклеофильным центром в реакциях S_N1 выступает атом кислорода:



а в цианид-ионе — атом азота. Например, в реакции алкилирования цианида серебра ион серебра Ag^+ (или меди(I)) выступает в роли электрофильно-

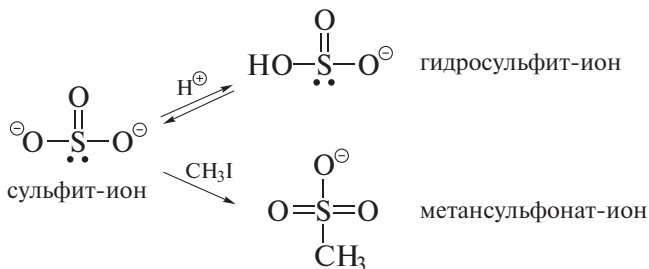
го катализатора, облегчая ионизацию связи C—Br и способствуя тем самым протеканию реакции S_N1 с образованием изонитрила:



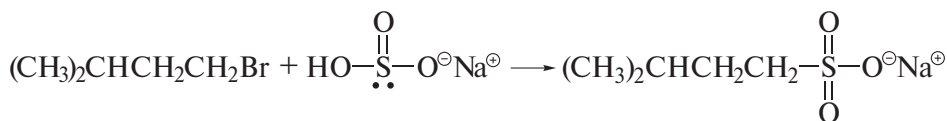
В реакциях S_N2 нитрит-ион и цианид-ион реагируют с субстратами своими мягкими реакционными центрами — соответственно атомами азота и углерода. В согласии с этим, применение диметилсульфоксида и диметилформамида в указанных реакциях способствует протеканию реакций S_N2 с образованием нитросоединений и алкилцианидов.



Амбидентными являются и некоторые другие ионы, например сульфит- и гидросульфит-ионы, цианат-ион NCO. В частности, сульфит-ион протонируется по более основному центру — атому кислорода, а в реакциях с галогеналканами реакция идет по более нуклеофильному центру — атому серы.



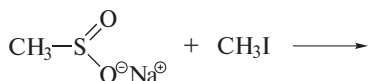
Аналогично проявляет себя и гидросульфит-ион:



3-метилбутансульфонат натрия

Общепринятые концепции амбидентности нуклеофилов в реакциях нуклеофильного замещения у алифатического атома углерода обсуждаются в [2].

Задача 13.8. Na-соль метилсульфиновой кислоты реагирует с метилиодидом в метаноле с образованием двух изомеров. Напишите их структурные формулы.



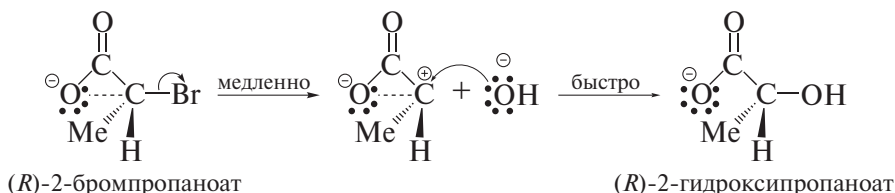
УЧАСТИЕ СОСЕДНИХ ГРУПП.

СОХРАНЕНИЕ КОНФИГУРАЦИИ В РЕАКЦИЯХ S_N

По смешанным S_N2/S_N1 -механизмам реагируют часто и субстраты, в которых в процессе нуклеофильного замещения возможно участие соседних групп. Речь идет о субстратах, в которых атом или группа, расположенные рядом с атакуемым атомом углерода, имеют свободную пару электронов и могут использовать эту пару, чтобы экранировать «с тыла» реакционный центр. Это экранирование обеспечивает стереоспецифичное протекание реакции. Атака субстрата нуклеофильным реагентом оказывается возможной только «спереди», что приводит к сохранению конфигурации. Такой эффект соседней группы, проявляющийся в скоростылимитирующей стадии, получил название *анхимерное содействие* [3, 4].

Одним из наиболее очевидных примеров анхимерного содействия является гидролиз аниона 2-бромпропаноата при низких концентрациях гидроксид-иона или в воде в присутствии иона серебра.

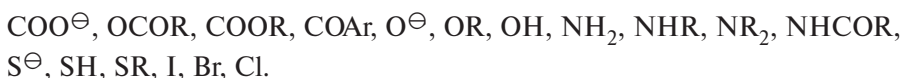
Отрицательно заряженный атом кислорода карбоксилатной группы приближается с тыльной стороны по отношению к разрывающейся связи C—Br и «выталкивает» бромид-ион. По существу, первая медленная стадия этой реакции представляет собой внутримолекулярное нуклеофильное замещение S_N2 с образованием трехчленного цикла в переходном состоянии



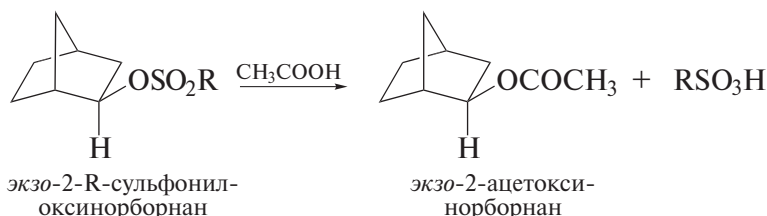
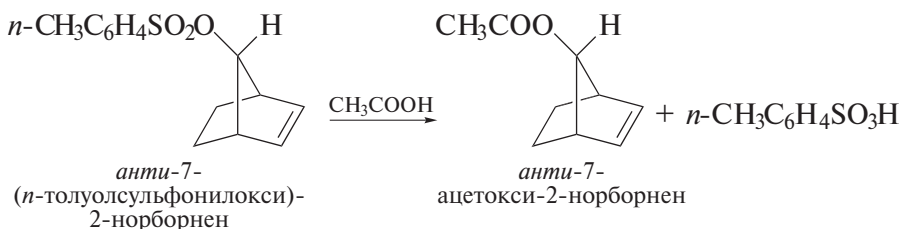
Во второй быстрой стадии гидроксид-ион атакует атом углерода «спереди» (т. е. со стороны ушедшего бромид-иона) и раскрывает промежуточно образовавшийся «эпоксидный» цикл. При этом имеет место еще один акт реакции S_N2 . Сохранение конфигурации в конечном продукте — карбоксилат-ионе молочной кислоты — оказывается, таким образом, результатом двух последовательных реакций S_N2 , в каждой из которых конфигурация обращается.

При увеличении концентрации гидроксид-иона увеличивается доля обычной атаки «с тыла» по механизму S_N2 с обращением конфигурации исходного субстрата.

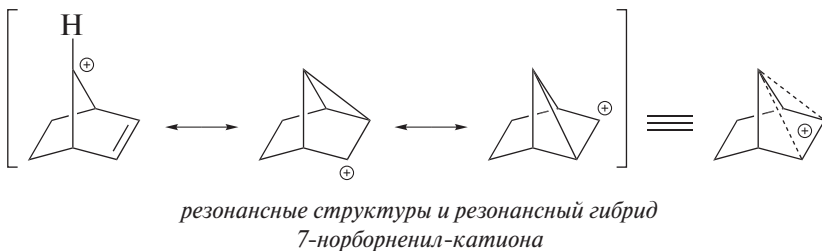
Анхимерное содействие нуклеофильному замещению способны оказывать и другие группы, ключевые нуклеофильные атомы в которых имеют НЭП. Ниже перечислены некоторые группы, способные к анхимерному содействию [3, 5].



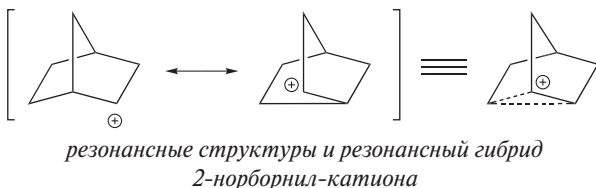
Способность к анхимерному содействию обнаруживают также и группы, не имеющие гетероатомов с неподеленными парами электронов, но содержащие π - и σ -связи: фенил, $C=C$, $C-C$ и $C-H$. Участие этих фрагментов в качестве соседних групп в ряде случаев сопровождается образованием необычных карбокатионов. Образование таких карбокатионов предполагается, в частности, в реакциях сольволиза норборнениловых и норборниловых эфиров ароматических карбоновых и сульфоновых кислот (эфиры норборнена, [6–8]; эфиры норборнана, [9, 10]):



Особенностью обеих реакций является сохранение конфигурации реакционного центра. Полагают, что такой результат оказывается возможным вследствие анхимерного содействия со стороны $C=C$ -связи



или $C-C$ -связи соответственно



Показанные выше 7-норборненильный и норборнильный карбокатионы относят к неклассическим. **Неклассическими карбокатионами** принято называть карбокатионы, стабилизируемые с участием двойной или тройной связи, положение которых отлично от аллильного, или с участием одинарной связи.

! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Делокализация электронов в неклассических карбокатионах изображается резонансными структурами.

Относительно реакций, ход которых обсуждается с привлечением концепции анхимерного содействия, необходимо сделать следующее пояснение. Реакции этого типа следует отличать от реакций, в которых соседняя группа принимает участие в стабилизации промежуточно образующегося карбокатиона нециклического строения. Одним из методов, позволяющих различать схемы механизмов такого рода реакций, является изучение их кинетики и стереохимии.

Непременными условиями реакций, протекающих с анхимерным содействием, рассматриваются следующие:

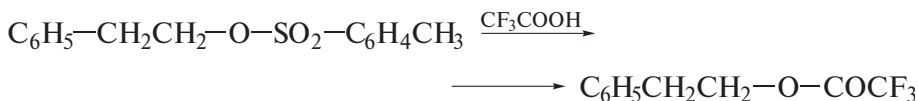
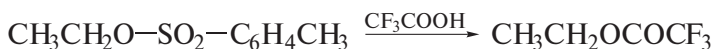
— такое содействие должно иметь место на скоростьлимитирующей стадии и должно увеличивать, таким образом, скорость реакции;

— эти реакции должны протекать с сохранением конфигурации углеродного атома, у которого имеет место замещение, поскольку она включает две последовательные реакции типа S_N2 .

Оба этих требования соблюдены в показанных выше реакциях. В частности, ацетоллиз *анти*-7-(*n*-толуолсульфонилокси)-2-норборнена протекает не только с сохранением конфигурации, но и в 10^{11} раз быстрее, чем ацетоллиз насыщенного производного — 7-(*n*-толуолсульфонилокси)норборнана.

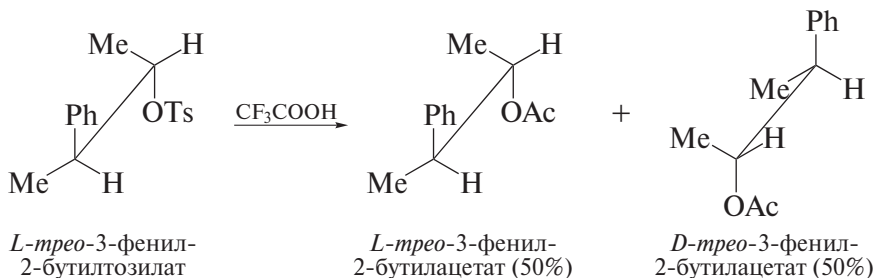
Примером соблюдения обоих указанных требований является также ацетоллиз фенилалкилтозилатов [11]:

— установлено, что в CF_3COOH скорость сольволиза 2-фенилэтилтозилата более чем в 3000 раз выше скорости сольволиза этилтозилата



$$k_2/k_1 > 3000;$$

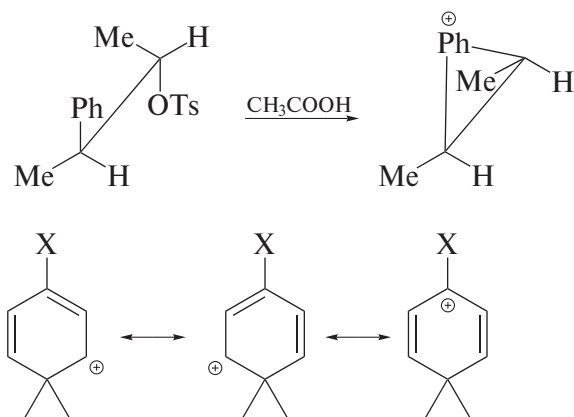
— ацетоллиз *L*-*трео*-3-фенил-2-бутилтозилата в уксусной кислоте на 96% идет с сохранением *трео*-конфигурации (*D* и *L*-энантиомеры при этом образуются в равных количествах); в трифторуксусной кислоте *трео*-конфигурация сохраняется на 100%:



❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

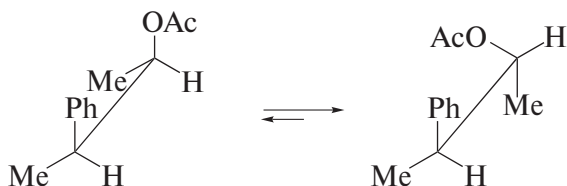
Эффекты анхимерного содействия наиболее часто проявляются в растворителях, обладающих *минимальной нуклеофильностью* (CH_3COOH , НСООН , CF_3COOH).

Указанные результаты получают адекватное объяснение только при предположении, что в ходе ацетоллиза показанных этил- и бутилтозилатов промежуточно образуются фенолиевые ионы мостиковой структуры:



Соответственно этому электроотрицательные заместители X в фениле замедляют реакцию сольволиза, затрудняя образование фенолиевого иона, а электронодонорные заместители, напротив, ускоряют эту реакцию, поскольку облегчают образование циклического интермедиата [12, 13].

Незначительное образование *эритро*-изомера



D-эритро-3-фенил-2-бутилацетат

при ацетоллизе *L*-трео-3-фенил-2-бутилтозилата объясняется малым содержанием открытой формой промежуточного карбокатиона, образующегося при ионизации субстрата.

! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Перегруппировки в ходе реакций нуклеофильного замещения, протекающие с участием карбокатионных интермедиатов, в том числе и обусловленные *анхимерным* содействием, относят к группе перегруппировок Вагнера–Меервейна (см. т. I, гл. 4, разд. «Для углубленного изучения»).

Дополнения

ИММУННАЯ СИСТЕМА ЖИВОГО ОРГАНИЗМА. АНТИГЕНЫ И АНТИТЕЛА

Иммунная система — важнейшая часть нормально развивающегося организма. Ее основная задача состоит в борьбе со всеми инородными телами — **антигенами**, попадающими в организм. Речь при этом не идет, конечно, о продуктах питания, для переработки которых в организме имеются генетически присущие ему надежные биохимические циклы.

Антигенами следует считать самые различные структуры — от уже знакомых нам ксенобиотиков до пересаженного в результате той или иной операции постороннего органа, содержащего «чужие» клетки.

Химическим оружием иммунной системы являются антитела. **Анти-тела** — это сложные биоорганические структуры белковой природы, которые производятся иммунной системой и которые имеют каталитические свойства, определяющие способность узнавать структуру антигена, специфически связывать его и удалять из организма. Например, антитела

образуются в организме животного в ответ на введение в него чужеродных клеток, которые в этом случае выступают в качестве антигенов. По механизму своего действия антитела похожи на ферменты.

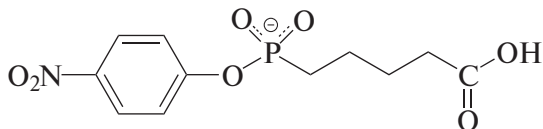
Вместе с тем в отличие от ферментов, производимых организмом для стандартных биохимических циклов, антитела синтезируются им для отдельных специфических органических реакций как ответ на антиген, попавший в организм.

Связывание каждого антитела с его мишенью (антигеном) является высокоспецифичным. Один из способов, который был применен для изучения «работы» антител, заключается в том, чтобы вызвать иммунный ответ на структуру, специально синтезированную для имитации переходного состояния (transition state analog) некоторой модельной реакции между антителом и антигеном. При этом исследователи полагали, что если антитело производится организмом для предпочтительного связывания со стабильной молекулой, имеющей структуру, подобную переходному состоянию соответствующей реакции, то другие молекулы, способные реагировать через такое переходное состояние, должны реагировать быстрее в результате связывания с произведенным таким способом антителом. Облегчая связывание реагирующих субстратов и формирование соответствующего переходного состояния, антитело действует, таким образом, подобно ферменту. Поразительно, но изложенная схема генерации антител показала свою эффективность на многих примерах.

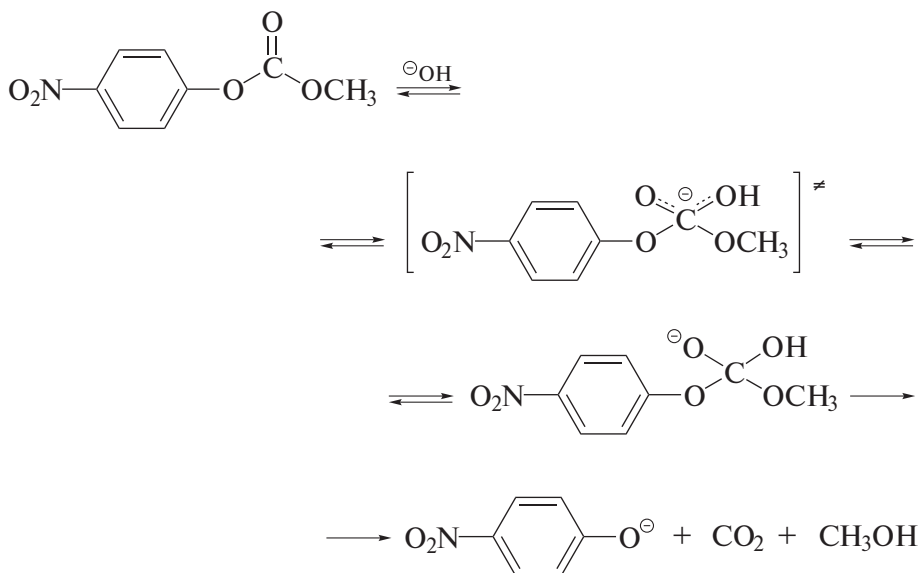
Химики «заставили» иммунную систему вырабатывать антитела для ряда реакций: некоторых реакций Дильса—Альдера, перегруппировок Клайзена, гидролиза сложных эфиров. Были синтезированы стабильные молекулы, которые имитировали переходные состояния перечисленных реакций. Их назвали имитаторами переходных состояний (английский термин «hapten»). Имитатор «сажали» на стандартный белок, например альбумин свиньи, и вводили его в живой организм, чтобы вызвать иммунную реакцию, после чего выделяли и изучали соответствующие вырабатываемые организмом антитела.

В качестве примера ниже приведены структура имитатора, моделирующего переходное состояние реакции гидролиза карбоната, и собственно реакция гидролиза, катализируемая антителом, полученным как указано выше.

Имитатор переходного состояния:



Гидролиз метил-4-нитрофенилкарбоната:



В общем, полагают, что в организме человека возможна генерация от 10^8 до 10^{12} различных антител, способных распознать от 10^{12} до 10^{14} разных молекул. Доказано, что в генерации антител важную роль играют иммуноглобулины. Антитела начинают вырабатываться, как только иммуноглобулин, связанный с мембраной клетки, «узнает» специфические структурные фрагменты антигена. Появление антигена и образование соответствующего комплекса с иммуноглобулином инициируют в клетке целый ряд биологических и биохимических процессов, которые способствуют развитию клеток, производящих антитело. В результате резко увеличивается количество этих антител в организме.

В заключение следует отметить, что принцип имитации переходного состояния в настоящее время лежит в основе нового направления конструирования эффективных лекарственных препаратов. Это направление определяется тем, что многие имитаторы оказались пригодными к специфическому связыванию с реакционноспособными участками ферментов и коферментов. Такое связывание препятствует ферментативной активности, существенно влияет на соответствующие биохимические реакции и оказывает, в конечном счете, выраженный фармакологический эффект.

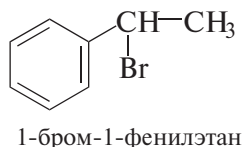
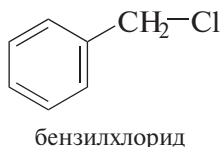
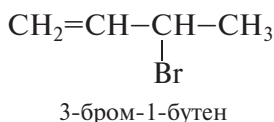
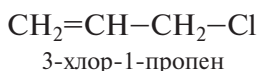
Глава 14. ГАЛОГЕНАЛКЕНЫ И ГАЛОГЕНАРЕНЫ

14.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

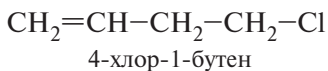
Различают две группы галогеналкенов и галогенаренов. Представители этих групп различаются взаимным расположением двойной связи (или π -системы арена) и атома галогена.

Галогенпроизводные со связью $C_{sp^3}-X$

К этой группе соединений относят *галогенпроизводные аллильного и бензильного типов*. В этих соединениях двойная связь и атом галогена разделены двумя простыми связями. Ниже приведены названия соединений по номенклатуре ИЮПАК.



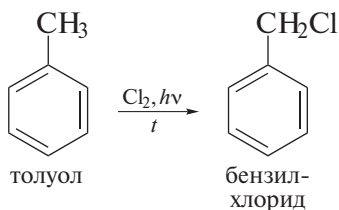
К этой же группе относятся галогеналкены, в которых двойная связь и атом галогена разделены более чем двумя простыми связями, как, например, в 4-хлор-1-бутене.



❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

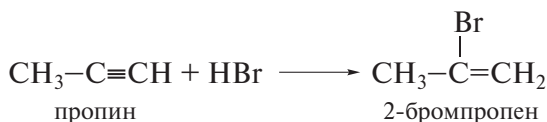
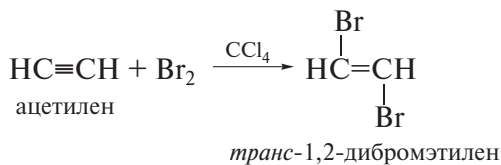
При составлении названия галогеналкена в нумерации цепи углеродных атомов предпочтение отдается двойной связи.

Также весьма доступны и бензилгалогениды.

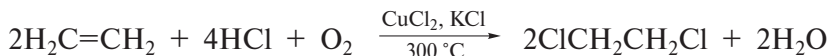


Получение винилгалогенидов

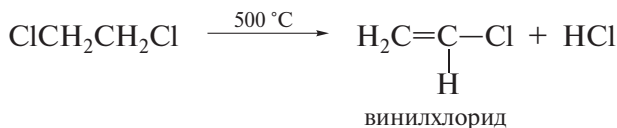
Винилгалогениды получают взаимодействием алкинов с галогенами и галогеноводородами (см. т. I, разд. 6.2):



Важный в промышленном отношении винилхлорид получают оксихлорированием этилена



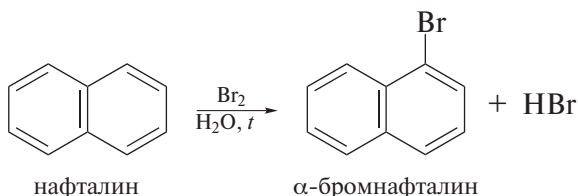
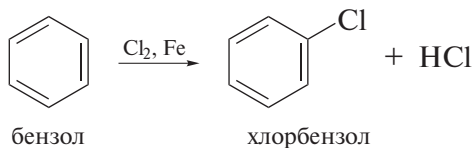
и последующим термолизом 1,2-дихлорэтана



Получение галогенаренов

Галогенарены получают прямым галогенированием ароматических углеводородов и их производных. Эти реакции протекают по схеме электрофиль-

ного ароматического замещения (см. разд. 9.2.1). Некоторые галогенарены производят в промышленности в значительных количествах.



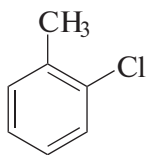
14.3. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРОЕНИЕ

14.3.1. Физические свойства

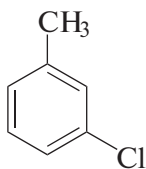
По физическим свойствам галогеналкены мало отличаются от галогеналканов.

Галогенбензолы представляют собой жидкости с «ароматическим» запахом. Они нерастворимы в воде, но смешиваются с органическими растворителями. Зависимость физических свойств галогенбензолов от их строения иллюстрируется данными о температурах плавления и кипения.

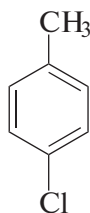
Температура плавления определяется симметрией молекулы. Более симметричные молекулы лучше «упаковываются» в кристаллическую решетку и имеют более высокие температуры плавления. Вследствие этого *п*-хлортолуол, например, имеет более высокую температуру плавления по сравнению с *орто*- и *мета*-изомерами.



о-хлортолуол



м-хлортолуол



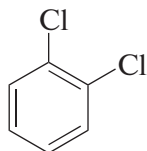
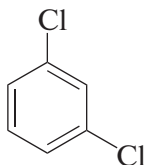
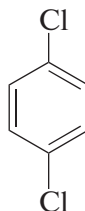
п-хлортолуол

Т. пл., °С: -35

-48

+8

Температуры кипения в большей мере зависят от дипольного момента молекулы: изомеры с более высоким дипольным моментом характеризуются более высокой температурой кипения. *o*-Дихлорбензол, имеющий наиболее полярную молекулу по сравнению с другими изомерами, кипит при более высокой температуре.

*o*-дихлорбензол*m*-дихлорбензол*p*-дихлорбензол μ , D

2,5

1,72

0

Т. кип., °C

181

173

170

14.3.2. Электронное строение

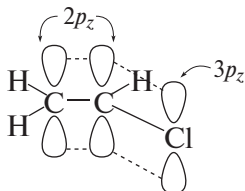
Как видно из данных табл. 14.1, связи $C_{sp^2}-Cl$ укорочены и менее полярны, а следовательно, и более прочны по сравнению со связями $C_{sp^3}-Cl$. То же самое относится и к связям атомов углерода с другими галогенами.

Причиной упрочения связи $C_{sp^2}-X$ является наличие сопряжения p -орбитали НЭП галогена и π -орбиталей двойной углерод-углеродной связи или ароматического ядра. Далее показаны электронные эффекты в винилхлориде и хлорбензоле.

Таблица 14.1. Характеристика связей $C-Cl$

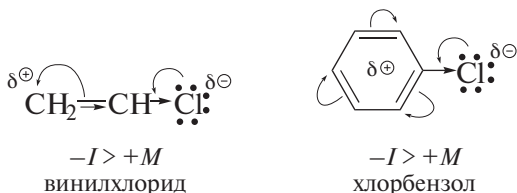
| Соединение | Длина связи, нм | Дипольный момент, D |
|-----------------------------|-----------------|---------------------|
| CH_3CH_2-Cl этилхлорид | 0,179 | 2,05 |
| $CH_2=CH-Cl$ винилхлорид | 0,169 | 1,44 |
| C_6H_5-Cl хлорбензол | 0,169 | 1,58 |

В терминах *гибридизации атомных орбиталей* показана возможность $p_{\pi}-p_{\pi}$ -сопряжения НЭП галогена и π -связи:

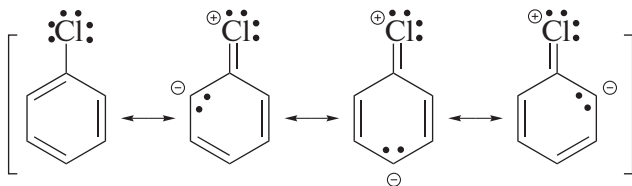
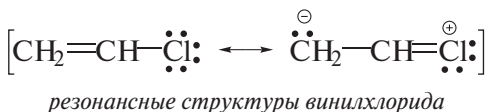


винилхлорид

В терминах *электронных эффектов* показаны индуктивный эффект галогена и эффект сопряжения:



В терминах *теории резонанса* ниже показан эффект сопряжения с участием НЭП галогена:



резонансные структуры хлорбензола

Введение атомов галогенов в молекулы аренов снижает значения их первых потенциалов ионизации и увеличивает электронное сродство:

| Соединение | C_6H_6 | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{F}$ | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{Cl}$ | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{Br}$ |
|------------|------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| A_1 , эВ | -1,15 | -0,89 | -0,75 | -0,70 |
| I , эВ | 9,24 | 9,20 | 9,10 | 9,02 |

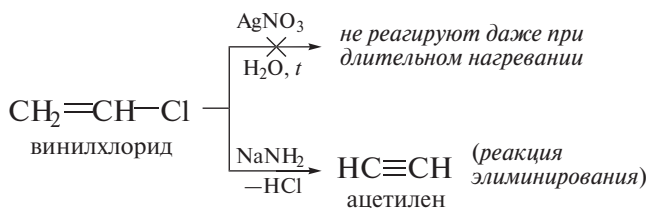
Рост электронного сродства галогенарена по сравнению с бензолом соответствует снижению уровня энергии его НСМО и способствует реакциям с нуклеофильными реагентами.

14.4. РЕАКЦИИ

В полном согласии с отмеченными выше характеристиками связей $C_{sp^2}-NaI$ винилгалогениды и галогенарены проявляют пониженную реакционную способность в реакциях, протекающих с разрывом этих связей.

14.4.1. Реакции винилгалогенидов

Характерной особенностью винилгалогенидов является их инертность в реакциях как S_N1 -, так и S_N2 -типа. Реакции винилгалогенидов с обычными нуклеофильными реагентами не идут. При повышении температуры в присутствии сильных оснований протекают реакции элиминирования, присоединения и полимеризации.



! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Иногда атом галогена в винилгалогенидах называют «мертвым», имея в виду низкую реакционную способность связи $C-NaI$ в этих соединениях. Химия металлоорганических соединений вносит в это определение поправку. Винилгалогениды оказались способными замещать атом галогена в реакциях с некоторыми металлоорганическими соединениями. Кроме того, винилгалогениды реагируют с магнием в тетрагидрофуране с образованием магнийгалогенидов винильного типа (**реакция Нормана**, 1954 г.), которые, в свою очередь, имеют разнообразное применение в синтетической практике (подробнее об этом см. в разд. 15.1.4).

14.4.2. Нуклеофильное замещение галогена в галогенаренах

По сравнению с галогеналканами характерная особенность галогенбензолов состоит в том, что они подвергаются нуклеофильному замещению с большим трудом: под действием очень сильных оснований — нуклеофилов (например $\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}\text{H}_2$, $\text{R}\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}\text{H}$) — или в очень жестких условиях (при температуре до 300–350 °С и под давлением до 100 атм).

Реакции нуклеофильного замещения в галогенаренах протекают по двум механизмам:

- по механизму присоединения—отщепления (S_NAr); так протекает нуклеофильное замещение в активированных галогенаренах;
- по механизму отщепления—присоединения (ариновый механизм); так протекает нуклеофильное замещение в неактивированных галогенаренах.

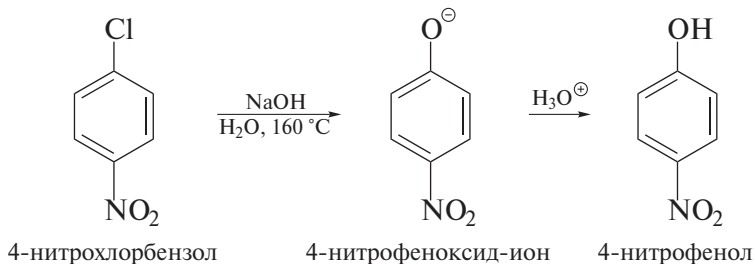
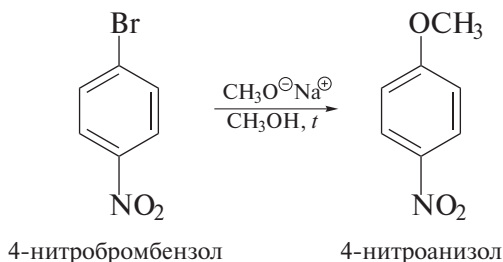
Нуклеофильное замещение галогена

в активированных галогенаренах (S_NAr)

Электроноакцепторные группы (NO_2 , COOH , $\text{C}\equiv\text{N}$ и др.), расположенные в *орто*- и *пара*-положениях относительно галогена, облегчают реакции галогенаренов с нуклеофильными реагентами. Такие галогенарены называют **активированными**. Их реакции с сильными нуклеофилами

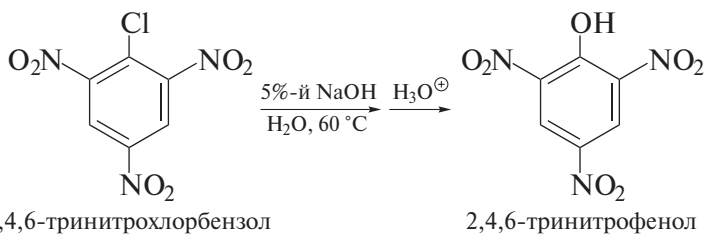
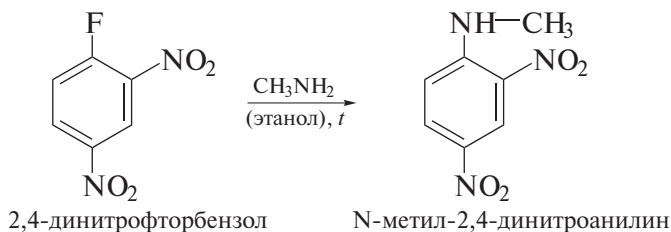
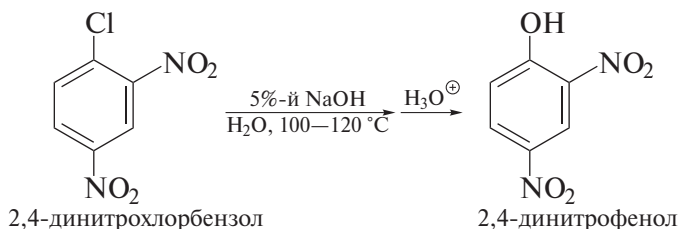


протекают в сравнительно мягких условиях.



По окончании этой и последующих реакций гидролиза хлорбензолов образующийся фенол присутствует в виде феноксид-иона; его переводят в нейтральную форму подкислением.

При наличии двух или трех электроноакцепторных групп в *орто*- и *пара*-положениях реакционная способность галогенбензола еще более возрастает.



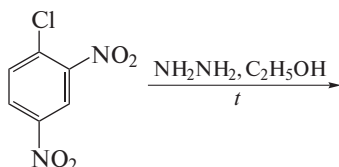
Реакции протекают без перегруппировок и описываются кинетическим уравнением второго порядка:

$$w = k_2[\text{Ar}-\text{X}][\text{Nu:}]^{\ominus}.$$

Это уравнение соответствует бимолекулярному характеру переходного состояния, отвечающего наиболее медленной стадии реакции.

Реакции нуклеофильного замещения галогена в активированных галоген-аренах обозначают символом $S_N\text{Ar}$.

Задача 14.1. Завершите следующую реакцию:

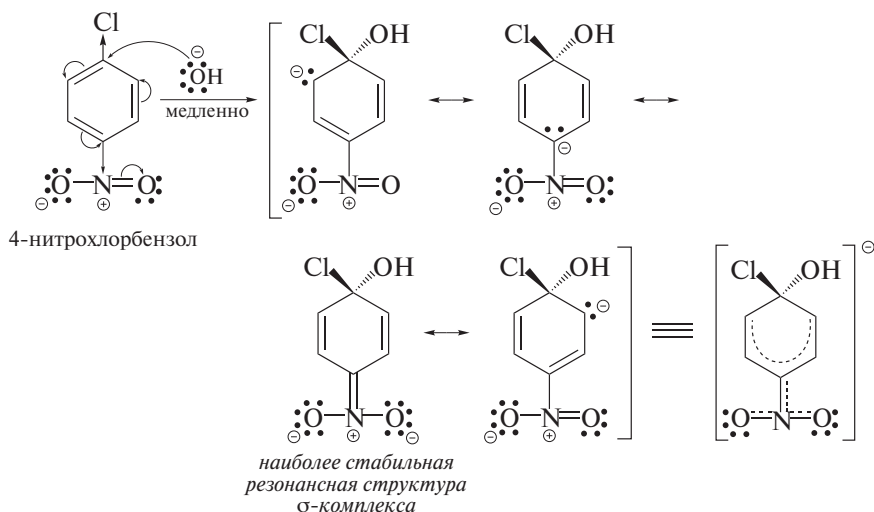


Назовите продукт реакции.

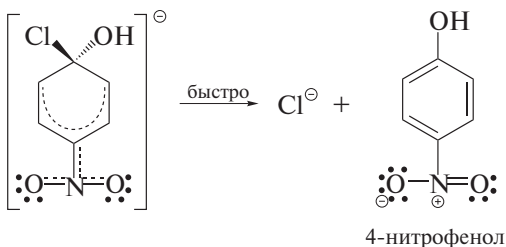
Механизм нуклеофильного замещения S_NAr

Стадия 1 — наиболее медленная стадия всей реакции — присоединение нуклеофильного реагента к атому углерода ароматического кольца, связанному с галогеном. Реакция идет через σ -комплекс, формально аналогичный тому, который образуется в реакциях электрофильного ароматического замещения. Однако в реакциях S_NAr этот комплекс имеет отрицательный заряд.

Электроноакцепторные заместители, находящиеся в *орто*- или *пара*-положении к атому галогена и способные к делокализации отрицательного заряда, увеличивают устойчивость промежуточного σ -комплекса и тем самым — скорость реакции замещения.



Стадия 2 — быстрая стадия — отщепление галогенид-иона и реароматизация ароматического ядра с образованием продукта реакции:



Согласно указанной последовательности стадий, реакции нуклеофильного замещения S_NAr протекают по **механизму присоединения—отщепления**: на первой стадии нуклеофил присоединяется к субстрату с образованием σ -комплекса, на второй стадии галогенид-ион отщепляется с образованием продукта замещения. Энергетическая диаграмма реакции представлена на рис. 14.1.

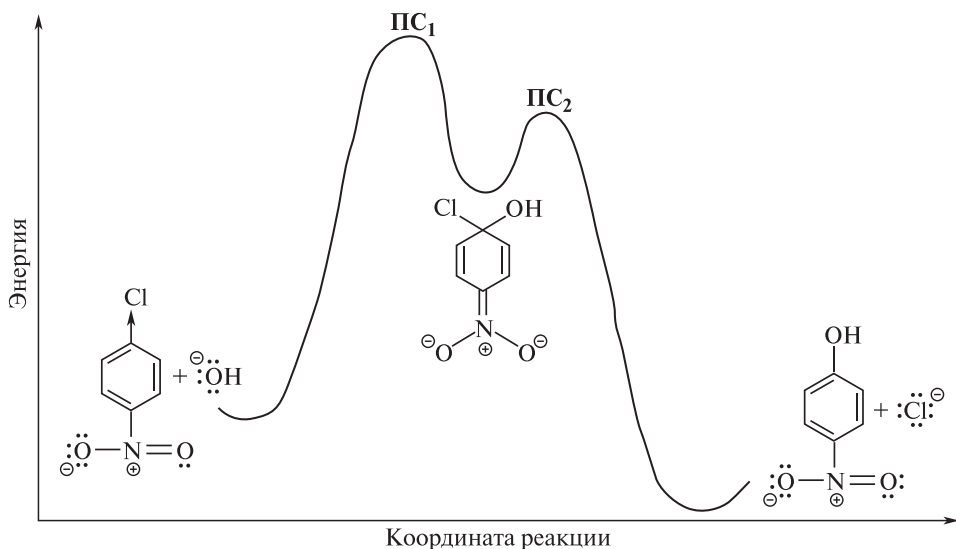
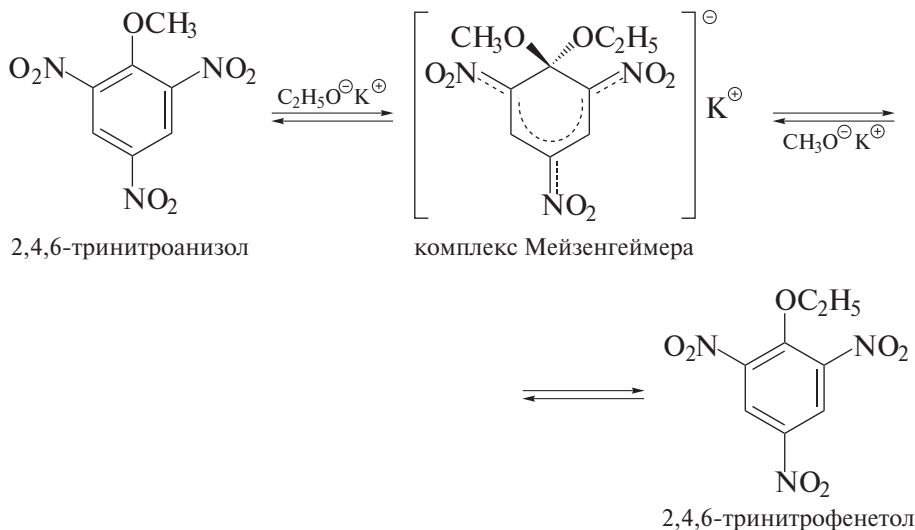


Рис. 14.1. Энергетическая диаграмма реакции нуклеофильного замещения S_NAr

Промежуточное соединение в этих реакциях (минимум на энергетической кривой) представляет собой типичный σ -комплекс, в котором ключевой атом углерода находится в состоянии sp^3 -гибридизации. В определенных условиях этот σ -комплекс может быть выделен и изучен. Например, Я. Мейзенгеймер выделил и доказал строение промежуточного соединения (*комплекс Мейзенгеймера*), которое образуется в реакции 2,4,6-тринитроанизола с этоксид-ионом.



Реакционная способность активированных галогенаренов

Активность галогенаренов в реакциях S_NAr , как правило, снижается в ряду:



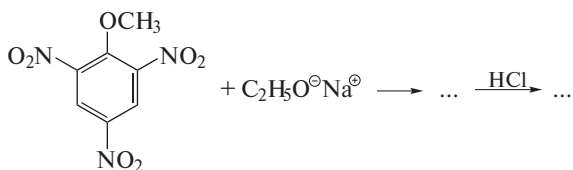
Это объясняется способностью галогена за счет $-I$ -эффекта стабилизировать промежуточный σ -комплекс и, следовательно, понижать энергию активации скоростьлимитирующей стадии.

Изучение реакций нуклеофильного ароматического замещения по механизму присоединения—отщепления иллюстрирует относительность определений «активирующий заместитель» и «дезактивирующий заместитель».

Нитрогруппа является сильным активирующим заместителем в нуклеофильном ароматическом замещении, поскольку стабилизирует отрицательно заряженный промежуточный σ -комплекс, находясь в *орто*- или *пара*-положении к атому галогена в молекуле субстрата.

В то же время нитрогруппа является сильным дезактивирующим *мета*-ориентантом в электрофильном ароматическом замещении, поскольку она в большей степени дестабилизирует промежуточные σ -комплексы, отвечающие атаке электрофильного реагента в *орто*- и *пара*-положения субстрата (подробнее об этом см. в разд. 9.3 и 9.4).

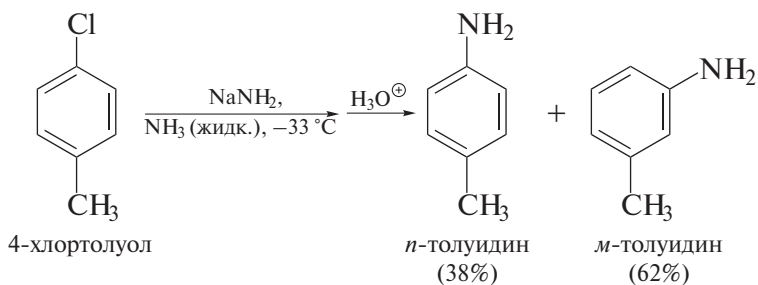
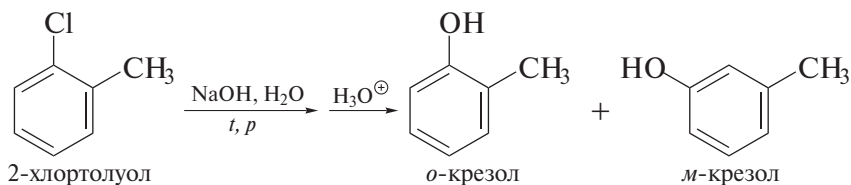
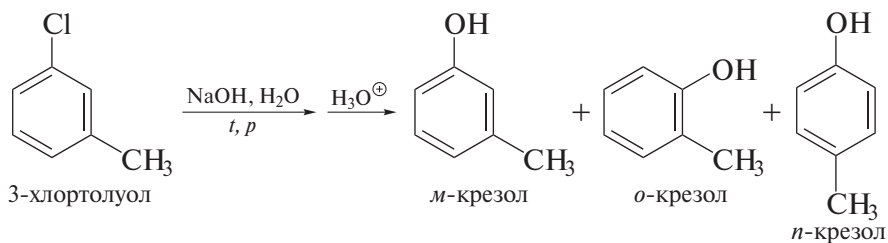
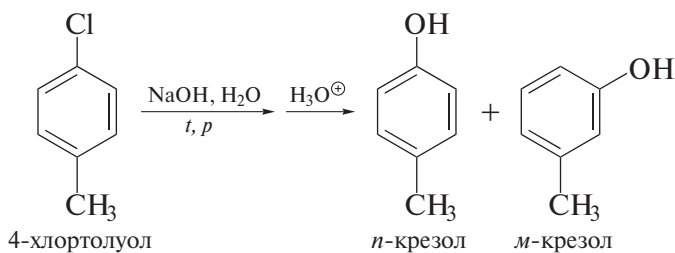
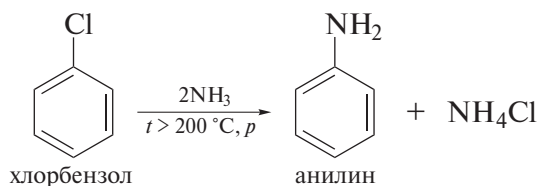
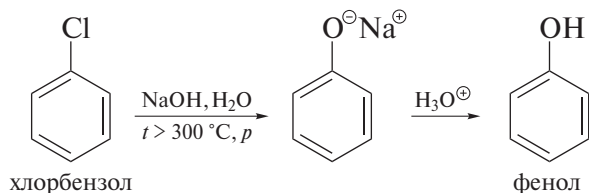
Задача 14.2. Завершите следующие реакции:



Нуклеофильное замещение галогена в неактивированных галогенаренах

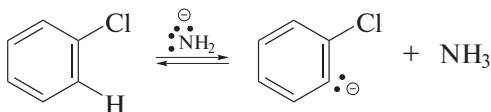
Галогенарены, не содержащие заместителей или содержащие электронодонорные заместители (*неактивированные* галогенарены), реагируют лишь с очень сильными нуклеофилами-основаниями ($^\ominus\text{NH}_2$) или в очень жестких условиях — с водными растворами щелочей при нагревании под давлением. Особенностью этих реакций является то, что соединения, содержащие электронодонорные заместители, реагируют с образованием двух или трех изомеров.

Ниже приведены примеры реакций нуклеофильного замещения галогена в неактивированных галогенаренах.

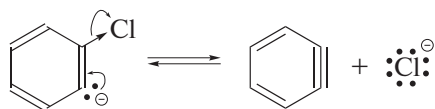


Замещение галогена в неактивированных галогенаренах начинается со стадий отщепления, а завершается стадиями присоединения. Этот механизм поэтому часто называют **механизмом отщепления–присоединения (аринный механизм)**. Он показан ниже на примере замещения хлора в хлорбензоле на аминогруппу. Его особенностью является образование дегидробензола (арин) в качестве ключевого промежуточного соединения.

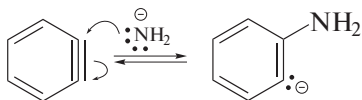
Стадия 1 — отщепление протона от молекулы хлорбензола под действием основания — амид-иона:



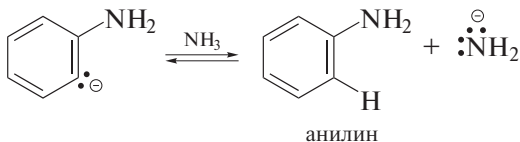
Стадия 2 — выброс хлорид-иона с образованием неустойчивого промежуточного соединения — дегидробензола:



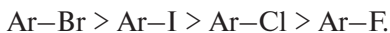
Стадия 3 — присоединение нуклеофила — амид-иона — к дегидробензолу:



Стадия 4 — протонирование промежуточного карбаниона:

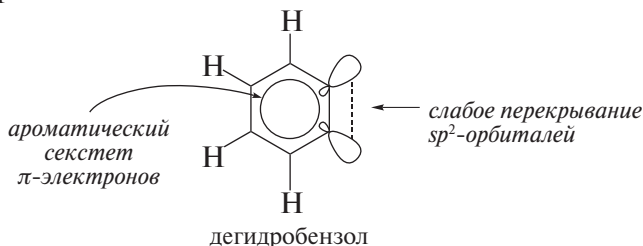


Для реакции галогенаренов с KNH_2 в жидком аммиаке обнаружен следующий ряд реакционной способности:

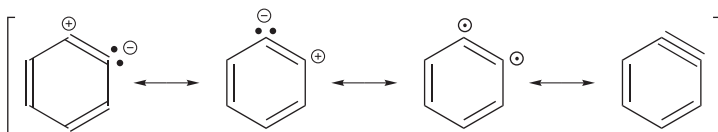


Дегидробензол — неустойчивое промежуточное соединение. В дегидробензоле между двумя атомами углерода кроме обычных σ - и π -связей имеется еще дополнительная связь за счет бокового перекрывания sp^2 -орбиталей. Эта дополнительная связь располагается в плоскости молекулы и перпендикулярна π -электронному облаку бензольного кольца. Она, однако, лишь в некоторой мере аналогична второй π -связи в молекуле алкина,

поскольку sp^2 -орбитали у соседних атомов углерода бензольного кольца не-параллельны.

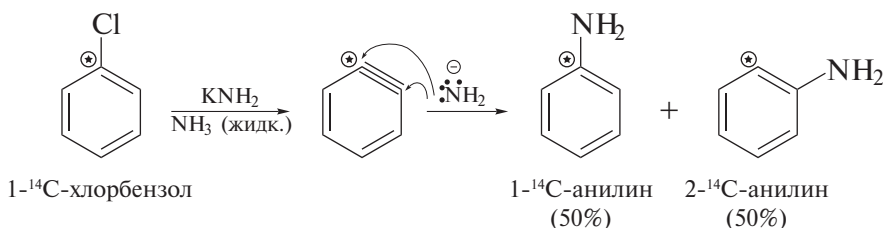


Тем не менее для таких промежуточных соединений принято название **арины** (ароматические углеводороды, содержащие тройную связь). Структуру дегидробензола можно представить набором следующих резонансных структур:

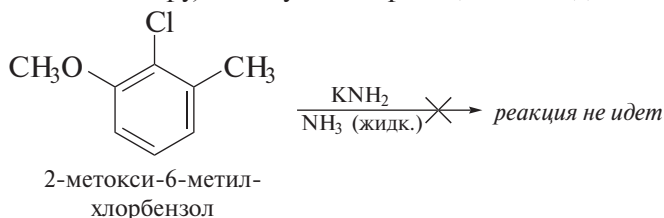


Промежуточное образование аринов в реакциях нуклеофильного замещения галогена в неактивированных арилгалогенидах подтверждается рядом экспериментальных доказательств.

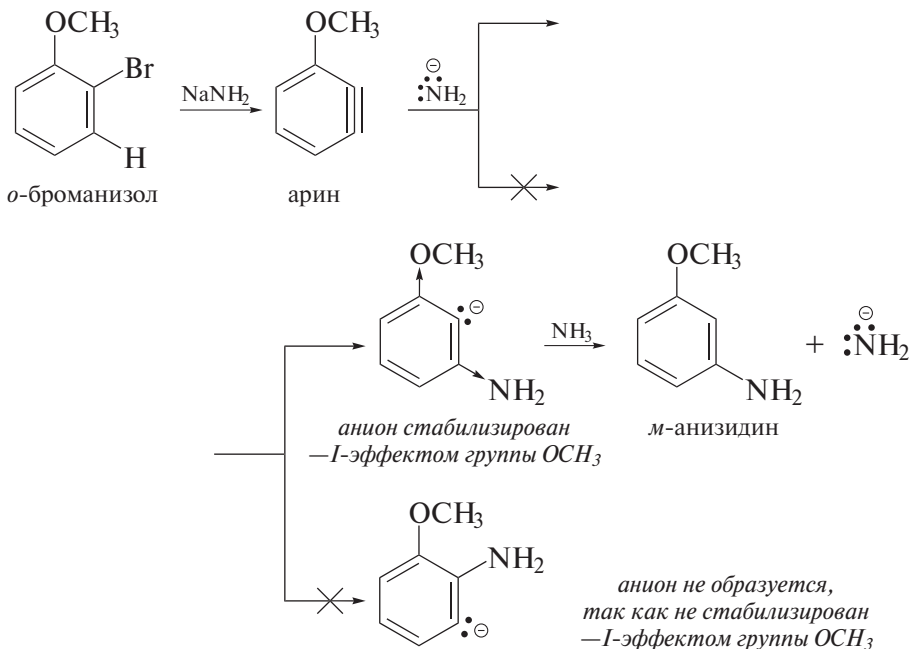
1. Меченый хлорбензол, в котором хлор связан с атомом ^{14}C , при взаимодействии с амидом калия в жидком аммиаке дает смесь почти равных количеств анилина с меткой ^{14}C у аминогруппы и у соседнего атома углерода. Этот результат объясняется равной вероятностью атаки нуклеофила по обоим концам тройной связи дегидробензола:



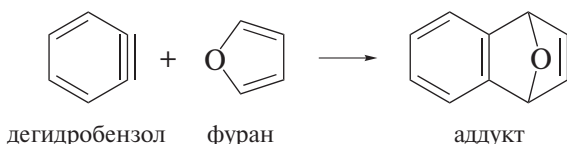
2. Соединения, содержащие две электронодонорные группы в положениях 2 и 6 к хлору, не вступают в реакцию с амидом калия:



3. *o*-Броманизол при взаимодействии с амидом натрия дает *м*-анизидин:



4. Известны и другие реакции, протекающие с промежуточным образованием аринов: дегалогенирование *орто*-дигалогенбензолов действием магния в тетрагидрофуране, диазотирование антраниловой кислоты (т. III, разд. 20.8). Когда такие реакции проводили в присутствии диенов, были выделены аддукты Дильса—Альдера.



Задача 14.3. Обработка 2-бром-1,3-диметилбензола амидом натрия в жидком аммиаке не приводит к какому-либо превращению галогенарена. Объясните этот факт.

Задача 14.4. Бромбензол реагирует при температуре 100 °С с *трет*-бутоксидом калия в 20 раз быстрее, чем фторбензол. Напишите механизм реакции с участием бромбензола.

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

Винилхлорид (хлорэтилен) $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ получают дегидрохлорированием *симм*-дихлорэтана. Винилхлорид — бесцветный газ, т. кип. 13,8 °С. Мало растворим в воде (0,25%), смешивается с органическими растворителями. Применяют в производстве

поливинилхлорида, сополимеров с винилацетатом, акрилонитрилом, метилметакрилатом. Т. самовосплам. 472 °С. ПДК 30 мг/м³.

Трихлорэтилен ClHC=CCl_2 получают дегидрохлорированием *симм*-тетрахлорэтана и высокотемпературным хлорированием *симм*-дихлорэтана. Трихлорэтилен — бесцветная жидкость, т. кип. 87 °С, малорастворим в воде (0,027%), смешивается с органическими растворителями. Применяют в производстве хлоруксусной кислоты, пентахлорэтана, а также в качестве растворителя для обезжиривания металлов, чистки одежды, экстрагента масел и жиров. ПДК 10 мг/м³.

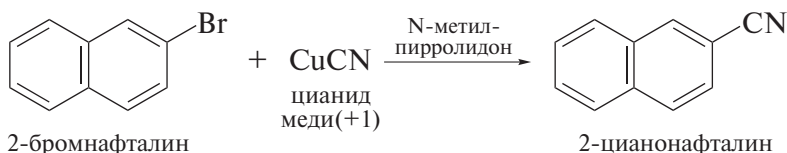
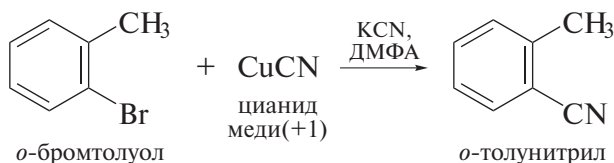
Тетрафторэтилен (перфторэтилен) $\text{CF}_2=\text{CF}_2$ получают пиролизом CF_3ClH . Тетрафторэтилен — бесцветный газ, т. кип. –76,3 °С. Применяют для синтеза политетрафторэтилена методом радикальной полимеризации, а также в производстве сополимеров с перфторпропиленом и этиленом. ПДК 20 мг/м³.

Хлорбензол $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ получают хлорированием бензола. Хлорбензол — бесцветная жидкость, т. кип. 132 °С, с водой образует азеотропную смесь, т. кип. 90,2 °С, содержащую 71,6% хлорбензола. Растворим в органических растворителях. Применяют в производстве 1,3-дихлорбензола, нитрохлорбензолов, 2-хлорантрахинона, фармацевтических препаратов, а также в качестве растворителя. ПДК 50 мг/м³.

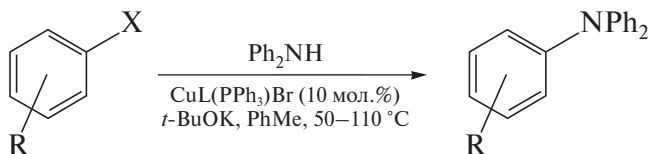
Для углубленного изучения

РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ ГАЛОГЕНА, КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ СОЕДИНЕНИЯМИ МЕДИ

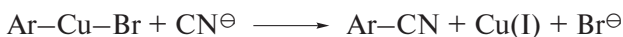
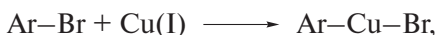
Наиболее известной среди этих реакций является реакция получения ароматических нитрилов из галогенаренов — **реакция Розенмунда–Брауна** (1919 г.). Реакция проводится при повышенной температуре (150–250 °С) в пиридине, хинолине или диметилформамиде [1, 2]. Предлагается вносить в реакционную смесь KCN для повышения растворимости цианида меди. Реакция гладко протекает при наличии как электронодонорных, так и электроноакцепторных заместителей во фрагменте арена. Ниже приведены примеры таких реакций в ряду бензола и нафталина.



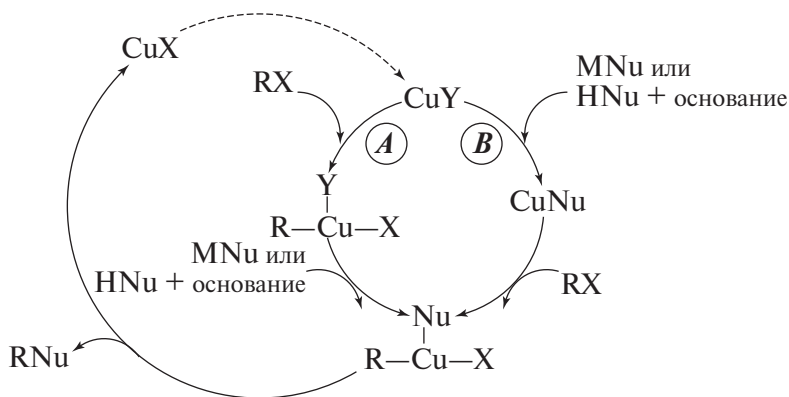
Многие другие нуклеофилы могут быть арилированы по аналогичной схеме: карбоксилат-ионы, алкоксид-ионы, амины, тиолат-ионы, ацетилениды [3, 4]:



Полагают, что эти реакции начинаются с окислительного присоединения арилбромидов к меди(+1) (путь **A**) и образования медьорганического соединения в качестве реакционноспособного интермедиата; при этом атом металла приобретает заряд (+2):



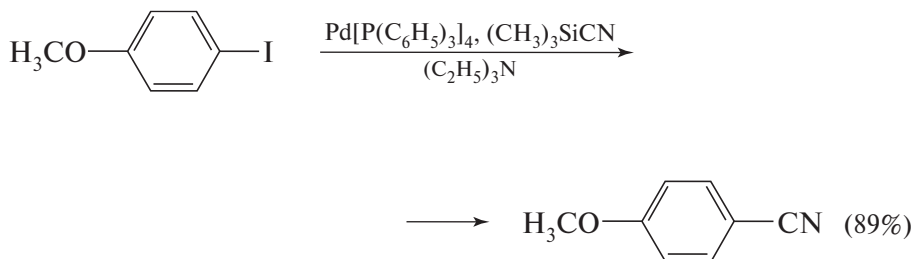
Завершаются реакции стадией восстановительного элиминирования, в которой образуется продукт замещения, а атом меди возвращает первоначальную степень окисления (+1). Реакция может протекать и по пути **B**, как показано на схеме.



Часто эти реакции проводят в гетерогенных условиях с применением порошка металлической меди, которая и оказывается источником каталитической меди(+1). Применение растворимых солей меди, например, трифлата меди(+1), позволяет проводить арилирование и в гомогенных условиях.

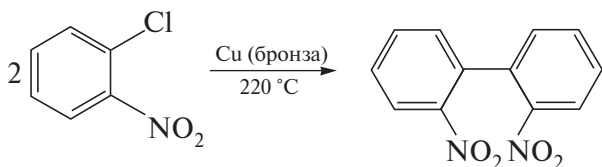
Палладий-фосфиновые комплексы найдены еще более эффективными катализаторами реакций нуклеофильного замещения в галогенаренах

(бром-, иод-, хлорарены как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными заместителями) [5, 6]:

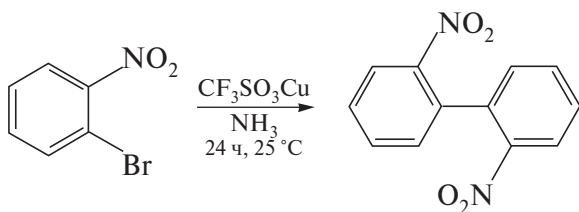


Эти реакции протекают как каталитический цикл, включающий Pd(0)- и Pd(+2)-интермедиаты.

Применение в синтезе производных ароматических углеводородов находит и **реакция Ульмана** (1901 г.) — конденсация галогенаренов под действием порошка металлической меди. И эта реакция проводится при высокой температуре (100–350 °С). В качестве растворителя применяют толуол, диметилформамид, нитробензол или проводят реакцию без растворителя.



Эту реакцию называют также реакцией **биарильной конденсации**. Хорошие выходы наблюдаются в реакциях галогенаренов, содержащих электроноакцепторные группы [7]. Трифлат меди позволяет проводить биарильную конденсацию при значительно более низких температурах и в гомогенных условиях [8].



Дополнения

ГАЛОГЕНУГЛЕВОДОРОДЫ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ

Галогенпроизводные углеводородов с большим трудом подвергаются в природе каким-либо превращениям и создают поэтому значительные экологические проблемы.

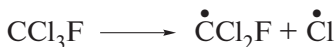
Например, простейшие галогенпроизводные метана обратили на себя пристальное внимание в начале 80-х годов прошлого века, когда весь мир заговорил о проблеме озонового слоя, а точнее — об «озоновой дыре». Именно в те годы было обнаружено, что озоновый слой, защищающий все живое на Земле от жесткого УФ-излучения, постепенно истощается. Поскольку речь идет об озоне, содержащемся в стратосфере, проблема его сохранения сразу превратилась в глобальную проблему всего человечества.

Среди различных путей разрушения озонового слоя химики обратили внимание на процессы, протекающие с участием фторхлоруглеродов.

CFCl_3
фтортрихлорметан
(хладон-11)

CF_2Cl_2
дифтордихлорметан
(хладон-12)

Эти соединения известны под названием «хладоны». Они негорючи и нетоксичны. В огромных количествах их производят в развитых странах всего мира и применяют в качестве хладоагентов в холодильных установках. Отличительное свойство этих соединений — термическая и окислительная устойчивость. Это положительное свойство фторхлоруглеродов является причиной и их отрицательных качеств. Они неспособны разлагаться в нижних слоях атмосферы (тропосфера) и поэтому достигают стратосферы. Под действием жесткого УФ-излучения фторхлоруглероды подвергаются в стратосфере гомолитической диссоциации:



Образовавшиеся радикалы вступают в реакцию с озоном — реакцию, которая и ведет к уничтожению озонового слоя:

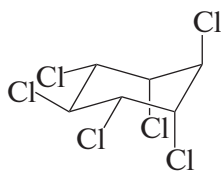


Согласно международным соглашениям, в последнее десятилетие развитые страны систематически сокращают производство и применение хладонов.

В качестве заменителей фторхлоруглеродов были предложены фторхлоруглеводороды. Они содержат связь С—Н, менее устойчивы и разрушаются еще в тропосфере. Однако соединения такого рода относятся к числу *парниковых газов*; они увеличивают *парниковый эффект*, который считают

ответственным за глобальное потепление климата. Изучению процессов в атмосфере, в том числе в озоновом слое, посвящены работы **П. Грутцена**, **М. Молины** и **Ф. Роуланда**, отмеченные в 1995 г. Нобелевской премией.

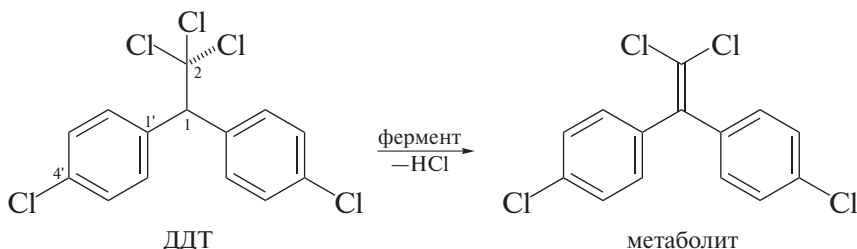
Значительные проблемы окружающей среды связаны и с применением продуктов галогенирования бензола и его производных. Например, бензол можно хлорировать в отсутствие катализатора — кислоты Льюиса, но при освещении УФ-светом. В этих условиях идет реакция присоединения хлора: к молекуле бензола присоединяются три молекулы хлора. Образуется смесь из шести стереоизомеров гексахлорциклогексана, различающихся ориентацией атомов хлора. γ -Изомер, в котором рядом расположены три аксиальных и три экваториальных атома хлора (*гексахлоран*) долгие годы применяли в качестве эффективного инсектицида.



гексахлорциклогексан
(гексахлоран, γ -изомер)

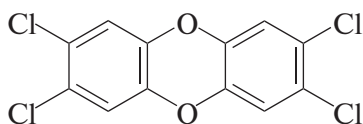
В последние годы применение гексахлорана запрещено. Он устойчив в физиологических условиях, способен накапливаться в живом организме и является весьма токсичным.

По тем же причинам запрещено применение 1,1-ди(4'-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтана (**ДДТ**). Его получают из хлорбензола и трихлоруксусного альдегида (хлораль). Это эффективный инсектицид, очень токсичный для насекомых и малотоксичный для млекопитающих. Он имеет, однако, тот же недостаток — слишком устойчив. ДДТ способен накапливаться в окружающей среде и через пищевые продукты попадать в организм человека. В развитых странах его производство и применение запрещено. Интересно, что некоторые насекомые выработали устойчивость к этому инсектициду. Имеющиеся у них ферменты способны переводить ДДТ в неактивную форму — 1,1-ди(4'-хлорфенил)-2,2-дихлорэтилен.



Сравнение структур молекул ДДТ и его метаболита еще раз показывает, что даже небольшие изменения в молекуле органического вещества достаточны, чтобы резко изменить его биологическую активность.

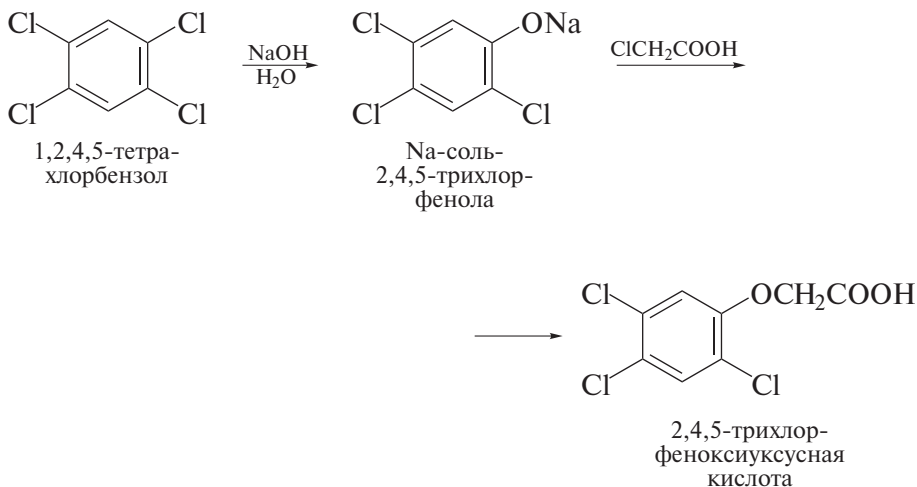
Обсуждая проблемы окружающей среды, связанные с применением га-логенуглеводородов, нельзя обойти вниманием *диоксин*.



диоксин

Это тривиальное название принадлежит 2,3,7,8-тетрахлор-*n*-диоксину, который образуется в качестве примеси при производстве гербицида 2,4,5-трихлорфеноксиуксусная кислота (2,4,5-Т). США применяли этот гербицид во время войны во Вьетнаме под названием “agent orange”.

Вероятнее всего, диоксин образуется в качестве побочного соединения на первой стадии производства 2,4,5-Т и оказывается в качестве примеси затем в конечном продукте.



Содержание диоксина в 2,4,5-Т невелико (не более 2 м. д. — частей на 1 млн), а сведения о его токсичности неоднозначны. По данным, полученным на мышах, диоксин в 2000 раз токсичнее стрихнина и в 15 000 раз токсичнее цианида натрия. Однако организм человека значительно устойчивее к действию диоксина. По крайней мере, неизвестны факты гибели людей из-за отравления этим соединением. Сообщается, вместе с тем, о его онкологической опасности. Среди серьезных заболеваний, определенно вызываемых диоксином, в настоящее время называют кожное забо-

ление «хлоракне». Получены данные и о его мутагенных свойствах (подробнее о мутагенезе см. в гл. 11, разд. «Дополнения»). По этим причинам с 1979 г. применение 2,4,5-Т в США запрещено.

Химики активно ищут замену галогеналканам (хлороформ, ди- и тетра-хлорэтаны), в огромных объемах применяемым в качестве растворителей в различных отраслях промышленности. Одной из перспективных находок считается этиловый эфир молочной кислоты — этиллактат, обладающий высокой растворяющей способностью по отношению ко многим продуктам. В противоположность галогеналканам, основу производства которых составляют продукты переработки нефти, сырьем для получения этиллактата являются сельскохозяйственные культуры — кукуруза и сахарная свекла. Это обстоятельство обуславливает его хорошую биоразлагаемость и как следствие безвредность для окружающей среды.

О перспективах применения молочной кислоты в решении проблем охраны окружающей среды см. также в т. I, гл. 5, разд. «Дополнения».

Глава 15.

ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИЕ
СОЕДИНЕНИЯ

Соединения, в которых атом углерода связан с атомом другого элемента, нежели водород, галоген, кислород, азот и сера, называют *элементоорганическими соединениями*.

Особенностью таких соединений является то, что электронная плотность ковалентной связи углерод—элемент смещена в сторону атома углерода. Такое смещение соответствует значениям электроотрицательности элементов (Э), наиболее часто встречающихся в элементоорганических соединениях (табл. 15.1).

Установлена зависимость между разностью значений электроотрицательности углерода и элемента

$$\Delta\chi = \chi_{\text{углерод}} - \chi_{\text{элемент}}$$

и степенью ионности ковалентной связи С—Э. Для некоторых связей данные о степени ионности приведены в табл. 15.2.

Из табл. 15.2 следует, что степень ионности связи С—Э меняется в широком интервале. Этот параметр условно выражает в процентах состояние ковалентной связи, промежуточное между неполярной ковалентной связью

Таблица 15.1. Электроотрицательность элементов по Полингу

| | Группа | | | | | | | | | | |
|------------------------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | I | | | II | | III | | IV | | | V |
| Элемент | Li | Na | K | Mg | Ca | B | Al | C | Si | Sn | P |
| Электроотрицательность | 1,0 | 0,9 | 0,8 | 1,2 | 1,0 | 2,0 | 1,5 | 2,5 | 1,7 | 1,7 | 2,1 |

| | Группа | | | | | | |
|------------------------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | I | | II | | | III | IV |
| Элемент | Cu | Ag | Zn | Cd | Hg | — | Ti |
| Электроотрицательность | 1,9 | 1,9 | 1,6 | 1,7 | 1,9 | — | 1,8 |

Таблица 15.2. Степень ионности некоторых связей углерод—элемент

| Связь | Ионность, % | Связь | Ионность, % | Связь | Ионность, % |
|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
| C—K | 51 | C—Mg | 35 | C—Sn | 12 |
| C—Na | 47 | C—Al | 22 | C—Pb | 12 |
| C—Li | 43 | C—Zn | 18 | C—Hg | 9 |
| C—Ca | 43 | C—Cd | 15 | | |

и чисто ионной связью. Он в значительной мере определяет свойства элементоорганических соединений.

Распространенность элементоорганических соединений в органическом синтезе неодинакова. Наибольшее применение в этой области находят металлоорганические, а также борорганические, кремнийорганические и фосфорорганические соединения. Ниже будут рассмотрены строение и свойства некоторых представителей этих соединений, а также комплексов переходных металлов, приобретающих все большее значение в органическом синтезе.

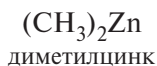
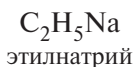
15.1. МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Среди элементоорганических соединений группа металлоорганических соединений наиболее многочисленна.

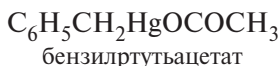
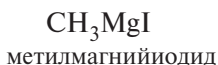
К *металлоорганическим соединениям* относят соединения, в которых в качестве атома элемента выступает атом металла (М), т. е. соединения, содержащие связь С—М. В этом разделе рассмотрение металлоорганических соединений ограничивается рядом металлов I и II групп Периодической системы элементов (лития, натрия, магния, меди и ртути).

15.1.1. Номенклатура

В основе названия металлоорганического соединения лежит название металла и связанных с ним углеводородных (функциональных) групп.



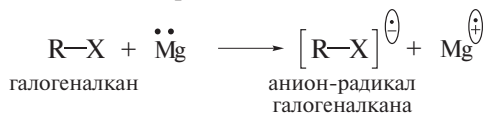
Перечисленные *металлоорганические соединения* называют *полными*, поскольку в этих соединениях атом металла связан только с атомами углерода. Металлоорганические соединения, в которых атом металла, кроме того, связан с атомами галогена или кислорода, называют *смешанными*.



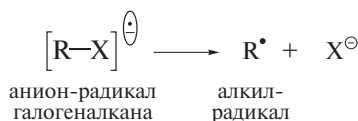
Альтернативный механизм, который известен для объяснения этой реакции, включает стадию одноэлектронного переноса с промежуточным образованием анион-радикала галогеналкана, который далее превращается в

Полагают, что эта реакция идет по следующему механизму.

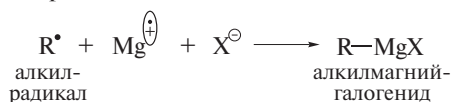
Стадия 1 — перенос электрона с атома металла на галогеналкан с образованием анион-радикала; в результате этого избыточный электрон оказывается на анти-связывающей орбитали галогеналкана:



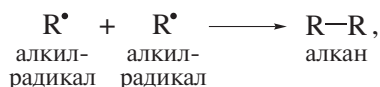
Стадия 2 — фрагментация неустойчивого анион-радикала:



Стадия 3 — реакция промежуточных чрезвычайно реакционноспособных частиц с образованием алкилмагнийгалогенида:

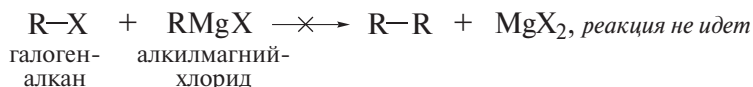


Промежуточное образование свободных радикалов в ходе реакции Гриньяра подтверждается, например, их димеризацией:



что особенно характерно, в частности, для бензил- и аллилгалогенидов.

Предположение о том, что образование R–R может быть результатом реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения, не подтверждается данными о реакционной способности реактивов Гриньяра (см. ниже):



По схеме, включающей стадию одноэлектронного переноса (стадия 1) и образование промежуточного анион-радикала, реагируют с органическими галогенидами и другие металлы, в том числе литий.

Аналогична и препаративная методика получения литийалканов, однако при этом нагревание реакционной массы исключено.

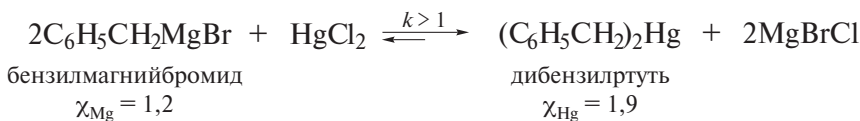
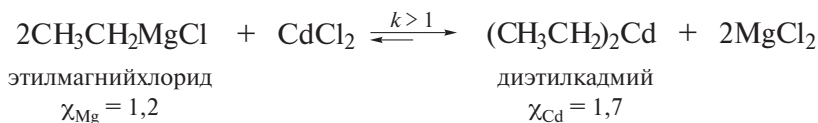
Бутиллитий. Раствор *n*-бутилбромид (68,5 г; 0,5 моль) в сухом эфире (300 мл) медленно прибавляют к тонконарезанному литию (8,6 г; 1,24 моль). Смесь размешивают при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч до полного растворения лития. Выход количественный.

Взаимодействие реактивов Гриньяра и литийорганических соединений с галогенидами металлов

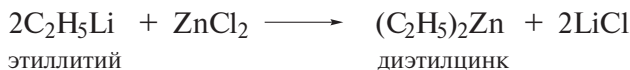
Эта реакция является весьма распространенным способом получения других металлоорганических соединений. Реакция протекает как обменный равновесный процесс и представляет собой *трансметаллирование*:



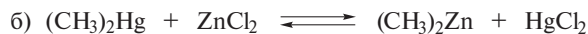
Поскольку галоген более электроотрицателен, чем углерод, он предпочтительнее образует связь с катионом более электроположительного металла:



При записи реакций, практически нацело смещенных вправо, обратная реакция может быть не обозначена. Например:

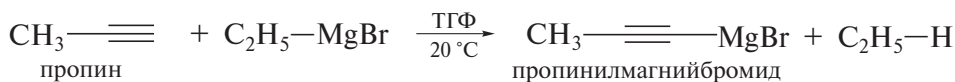
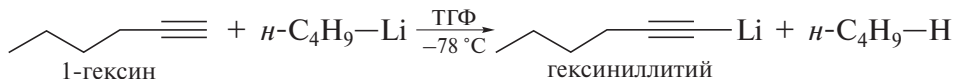


Задача 15.1. Определите, в какую сторону смещены следующие равновесия:



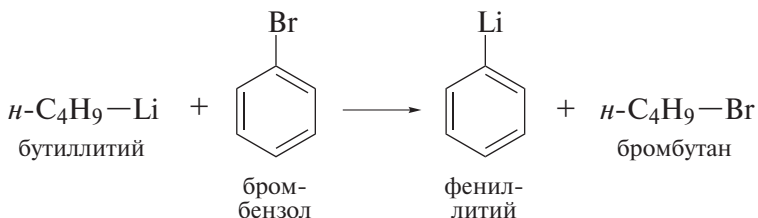
Депротонирование алкинов и аренов

Поскольку СН-кислотность алкинов и ароматических углеводородов выше СН-кислотности алканов, указанные углеводороды обнаруживают способность к металлизации при действии на них $R-MgX$ и $R-Li$. В ходе реакции атом металла, первоначально связанный с алкильной группой, образует связь с фрагментом алкина или арена



С реакциями депротонирования алкинов и аренов аналогична реакция обмена галоген—металл.

Известен препаративный способ получения фениллития по реакции:



15.1.3. Физические свойства и строение

Физические свойства

Физические свойства металлоорганических соединений в большей степени определяются их способностью к агрегации, нежели их молекулярной массой. Ниже в качестве примера сравниваются температуры плавления и кипения некоторых соединений.

| Соединение | Т. пл., °С | Т. кип., °С |
|---|------------|-------------|
| $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$, диметилцинк | — | 46 |
| $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$, триметилалюминий | 15 | 65 |
| $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$, диметилртуть | — | 92 |
| $(\text{CH}_3)_4\text{Sn}$, тетраметилолово | −55 | 77 |
| $(\text{CH}_3)_4\text{Pb}$, тетраметилсвинец | −27,5 | 110 |

Среди других свойств металлоорганических соединений следует отметить их высокую токсичность, особенно соединений бериллия и ртути.

Исключительно высокая реакционная способность многих металлоорганических соединений затрудняет оценку их физических свойств. Большинство металлоорганических соединений получают и применяют в последующих синтезах без предварительного выделения в индивидуальном виде.

Строение

Выше уже отмечалось (см. табл. 15.2), что полярность связи С—М меняется в широком интервале в зависимости от положения металла в Периодической системе элементов.

Согласно эмпирическому правилу, металлоорганические соединения рассматриваются как ионные, если

$$\Delta\chi = \chi_{\text{C}} - \chi_{\text{M}} = 1,5 \div 1,7.$$

Наиболее высокая ионность связей с углеродом характерна для соединений калия, натрия и лития, для которых величины $\Delta\chi$ равны соответственно 1,7, 1,6 и 1,5.

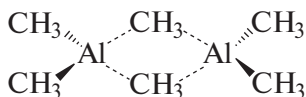
Если алкильная группа, связанная с атомом металла, невелика, высокий ионный характер связи С—М сообщает соответствующему металлоорганическому соединению физические свойства, аналогичные свойствам неорганических солей. Например, хлорид натрия и метиллитий



имеют одинаковую кристаллическую структуру. В таких металлоорганических соединениях атом металла обладает конфигурацией инертного газа.

Связи углерода с менее электроположительными атомами (Be, Mg, Al) являются преимущественно ковалентными, хотя и полярными. Атомы металлов в таких соединениях не имеют конфигурации инертного газа. Вследствие этого соответствующие металлоорганические соединения существуют преимущественно как димеры с *трехцентровыми двухэлектронными связями*.

Применяют несколько способов изображения трехцентровых двухэлектронных связей. Один из них показан ниже. Атомы углерода мостиковых метильных групп в димере триметилалюминия связаны трехцентровыми двухэлектронными связями с двумя атомами алюминия. Оба атома алюминия в димере триметилалюминия имеют электронные конфигурации инертного газа.

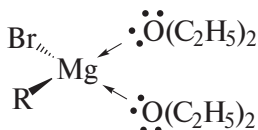


триметилалюминий (димер)

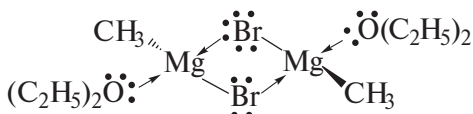
По тем же причинам диалкильные производные магния существуют как полимеры, содержащие трехцентровые двухэлектронные связи (о природе этих связей см. в т. I, гл. 2, разд. «Для углубленного изучения», стр. 158).



Электронная конфигурация инертного газа у атома металла может достигаться за счет взаимодействия с молекулами растворителя. Например, реактивы Гриньяра в разбавленном растворе диэтилового эфира существуют как мономеры, координированные с двумя молекулами растворителя (C_2H_5)₂O.



В более концентрированных растворах реактивы Гриньяра находятся в виде димеров с двумя мостиковыми атомами брома.



❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

В металлоорганических соединениях мы видим еще один пример ковалентного связывания — **трехцентровая двухэлектронная связь**. Этот тип ковалентной связи предполагает, что связывание между тремя соседними центрами обеспечивают два электрона аналогично тому, как это имеет место в карбониевых ионах (см. т. I, стр. 158).

Соединения R—Li также сильно ассоциированы в растворе, причем степень их ассоциации зависит как от растворителя, так и от строения R. Например, в растворах углеводородов $\text{C}_4\text{H}_9\text{—Li}$ присутствует в виде гексамера, а в диэтиловом эфире — в виде тетрамера. Бензиллитий в бензоле является димером, а в тетрагидрофуране — мономером. В димерах $(\text{R—Li})_2$ углерод пентакоординирован



Связь между атомами лития и углеродом является трехцентровой двухэлектронной связью.

15.1.4. Реакции

Вследствие значительной полярности связи С—М металлоорганические соединения вступают преимущественно в реакции, сопровождающиеся наведением отрицательного заряда на атоме углерода и последующим гетеролитическим разрывом его связи с атомом металла. Ниже представлены два основных типа этих реакций.

1. Реакции, в которых металлоорганические соединения выступают как сильные основания.

2. Реакции, в которых металлоорганические соединения выступают как нуклеофильные реагенты.

Большая часть реакций рассмотрена на примере реактивов Гриньяра и литийорганических соединений как наиболее часто применяемых в органическом синтезе. Возможности применения других металлоорганических соединений в аналогичных реакциях обсуждаются в последующих разделах курса.

Магний- и литийорганические соединения

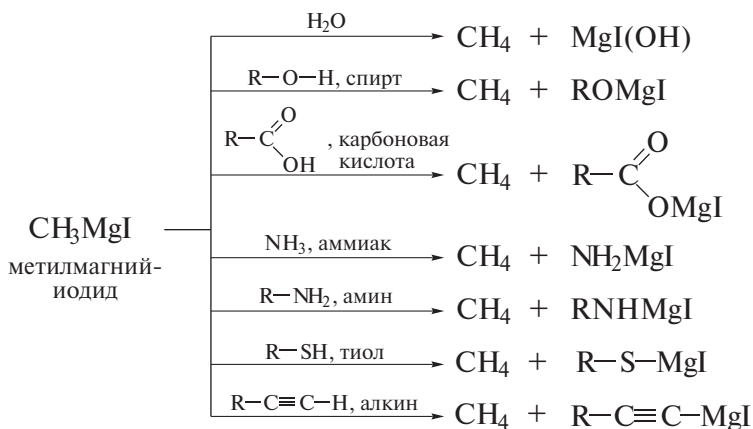
При проведении реакций с Mg- и Li-органическими соединениями важную роль играет выбор растворителя. Диэтиловый эфир и тетрагидрофур, почти исключительно применяемые для реакций с участием магнийорганических соединений, увеличивают их реакционную способность за счет снижения степени ассоциации и повышения ионизации связи углерод—магний. Такое же влияние простые эфиры оказывают и на литийорганические соединения, при этом, однако, медленно реагируют с ними. Оптимальными растворителями для получения и применения литийорганических соединений считаются бензол и петролейный эфир, иногда с добавлением незначительного количества простого эфира.

ОСНОВНЫЕ РЕАКЦИИ

Реактивы Гриньяра, как и другие металлоорганические соединения, являются сильными основаниями. Они способны отщеплять протон от любых соединений, кислотность которых выше кислотности углеводовородов согласно следующей общей схеме:

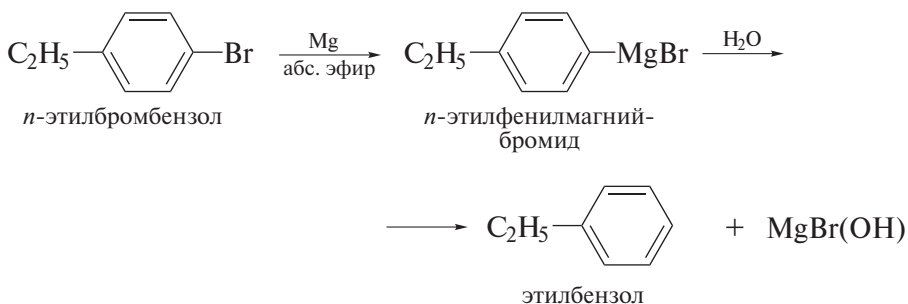
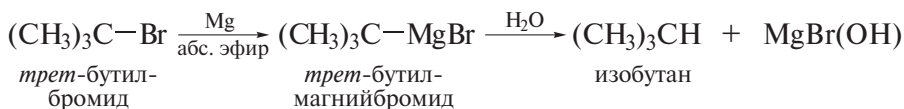


Далее даны примеры реакций метилмагнийиодида с различными OH-, NH-, SH- и CH-кислотами.

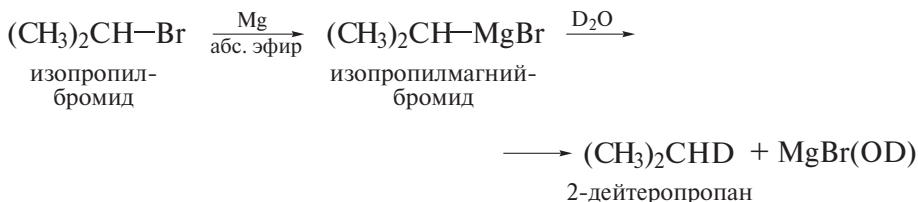


Каждая из этих реакций протекает количественно и имеет аналитическое применение для качественного (по выделению газообразного метана) и количественного определения подвижного водорода в органических соединениях (**метод Чугаева–Церевитинова**). Путем измерения объема метана, выделившегося при взаимодействии метилмагнийиодида с определенным количеством анализируемого соединения, вычисляют число молей *подвижного* водорода в образце.

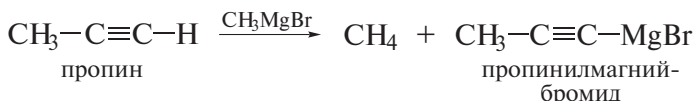
Реакции реактивов Гриньяра как сильных оснований имеют и синтетическое применение. Реакцию Гриньяра применяют, например, для восстановления галогеналканов и галогенаренов до углеводов:



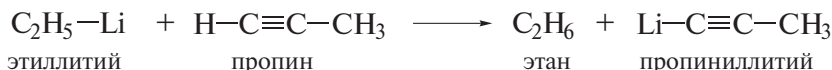
С использованием реактивов Гриньяра можно получать дейтерированные углеводороды



и металлические производные алкинов

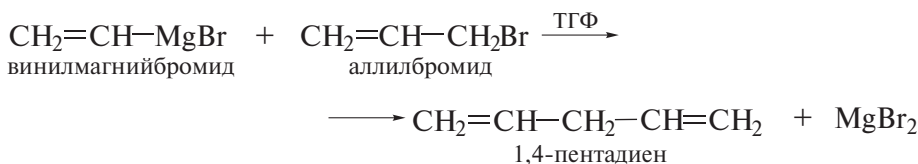
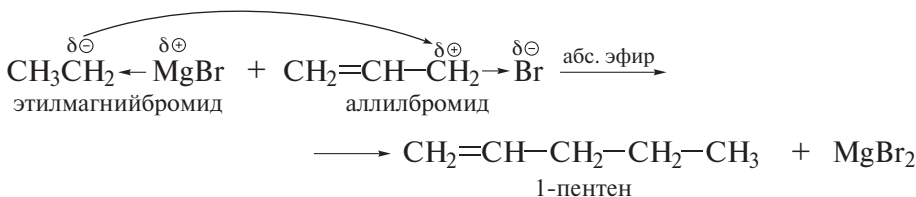


Аналогично проявляют основные свойства и литийорганические соединения. Как и реактивы Гриньяра, они реагируют со всеми кислотами, более сильными, чем насыщенные углеводороды:



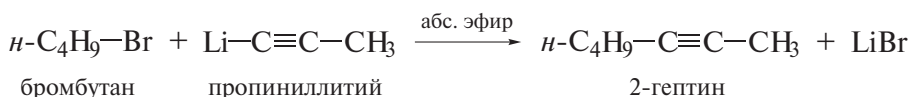
НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Реакции нуклеофильного замещения. В таких реакциях алкилмагнийгалогениды весьма инертны и реагируют с алкилгалогенидами по схеме реакций S_N2 очень медленно. Вместе с тем аллил- и бензилгалогениды легко реагируют с алкил- и винилмагнийгалогенидами:

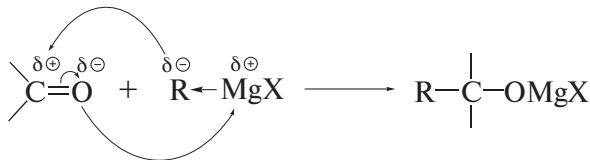


Аллилциклопентан. К реактиву Гриньяра, приготовленному из бромциклопентана (74,5 г; 0,5 моль) и магниевых стружек (12,5 г; 0,51 моль) в безводном эфире (300 мл), при кипении и по каплям прибавляют аллилбромид (60,5 г; 0,5 моль). Через 2 ч прибавляют к смеси холодную 6 н. HCl. Органический слой отделяют, промывают и сушат. Продукт выделяют перегонкой, т. кип. 121–125 °С. Выход 70%.

Собственно литийорганические соединения также малоактивны в реакциях с алкилгалогенидами, однако такие реакции активно протекают в присутствии солей меди (см. ниже). Напротив, ацетилениды лития весьма активно реагируют с первичными галогеналканами:



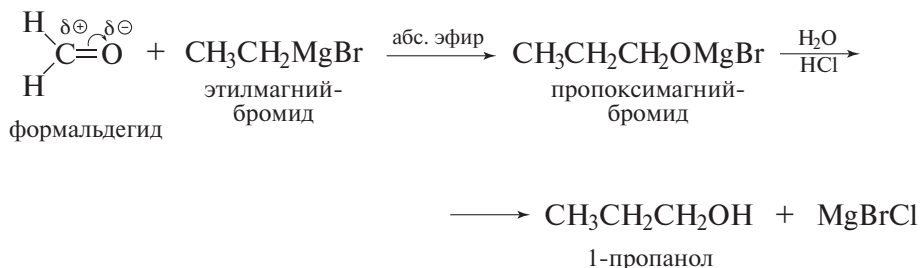
Реакции нуклеофильного присоединения. Вследствие значительной поляризации карбонильной группы карбонилсодержащие соединения, и прежде всего альдегиды и кетоны, активно реагируют с реактивами Гриньяра по схеме реакций Ad_N (подробнее см. в т. II, разд. 19.1.4, стр. 452):



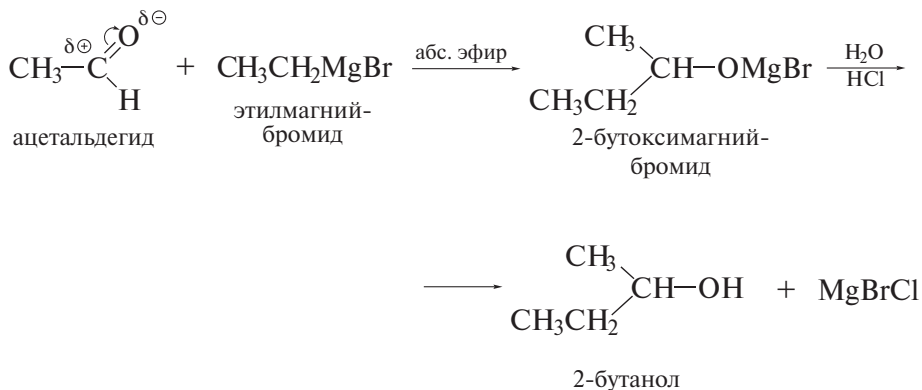
В результате реакций образуются смешанные магниевые соли, из которых путем кислотного гидролиза выделяют различные спирты.

Ниже даны примеры синтеза первичных, вторичных и третичных спиртов с применением реактивов Гриньяра.

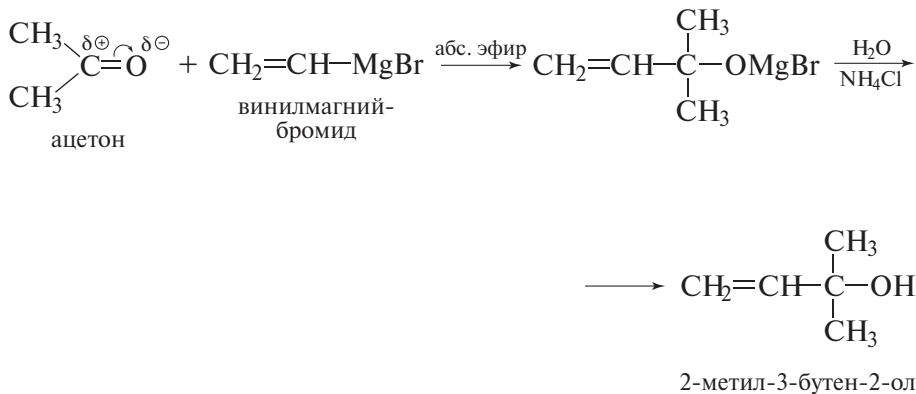
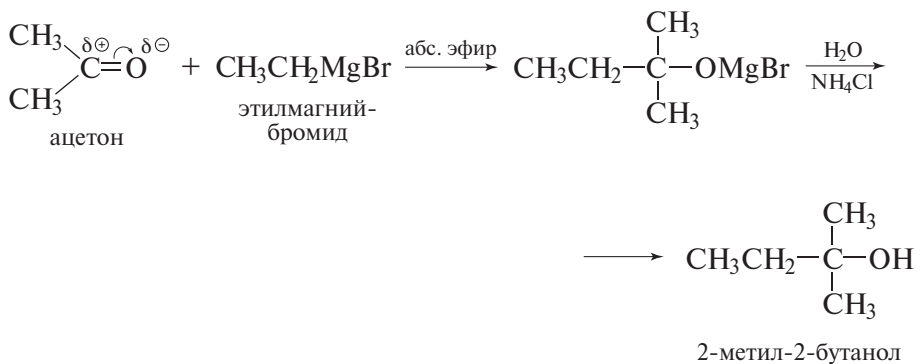
Реакции с формальдегидом дают первичные спирты:



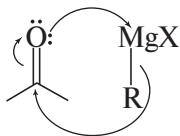
В реакциях реактивов Гриньяра с другими альдегидами образуются вторичные спирты:



Реакции реактивов Гриньяра с кетонами дают третичные спирты:



что атом металла как кислота Льюиса поляризует карбонильную группу, повышает электрофильность ее С-атома и активирует, тем самым, к взаимодействию с нуклеофильным фрагментом металлоорганического соединения, например, в таком четырехчленном переходном состоянии:



Магний- и литийорганические соединения заметно различаются и реакциями с α, β -ненасыщенными карбонильными соединениями (подробнее об этом см. в т. II, разд. 19.2.4).

Задача 15.2. Применив ретросинтетический анализ, предложите по две схемы получения каждого из следующих соединений с участием реактивов Гриньяра:

а) 2-гексанол; б) 2-фенил-2-пропанол.

ОКИСЛЕНИЕ

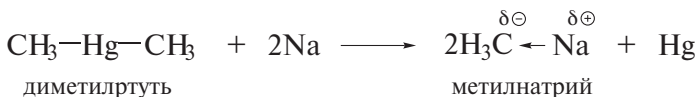
Большая часть металлоорганических соединений окисляется под действием кислорода воздуха. Соединения натрия и калия реагируют столь активно, что самовоспламеняются на воздухе. Окисление соединений менее активных металлов также затрудняет их препаративное применение.



По этим причинам все работы с металлоорганическими соединениями рекомендуется проводить в инертной атмосфере (азот или аргон). Полезно иметь в виду, что при получении реактивов Гриньяра «защитную подушку» создают пары кипящего эфира.

Натрийорганические соединения

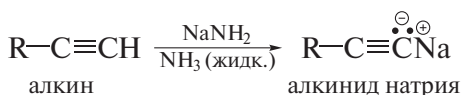
Одним из способов получения натрийорганических соединений является реакция натрия с ртутьорганическими соединениями:



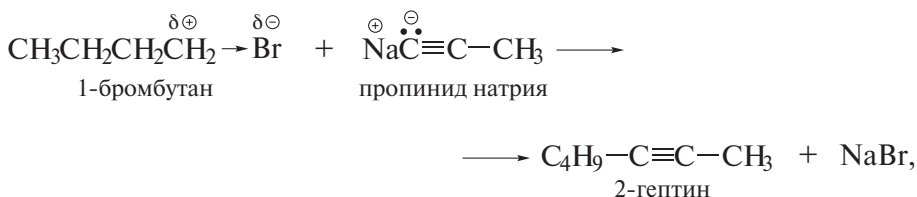
Поскольку связь натрия с углеродом является практически ионной, натрийорганические соединения могут быть изображены в виде ионных пар:



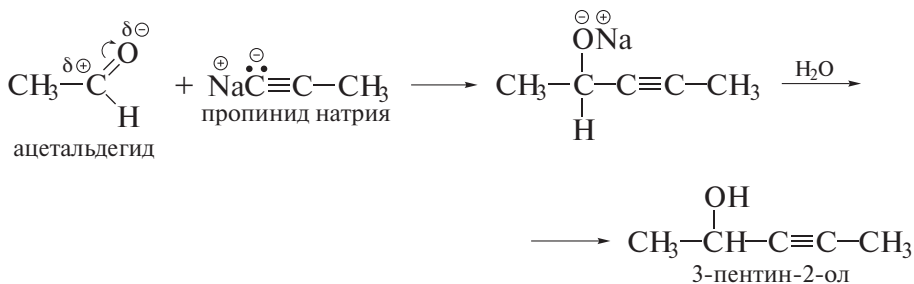
Натрийорганические соединения химически чрезвычайно активны: легко реагируют с влагой воздуха, на воздухе самовоспламеняются, а при низкой температуре разлагают даже простые эфиры. Вследствие чрезмерной реакционной способности натрийорганических соединений их применение ограничено соединениями натрия, полученными из углеводов с повышенной СН-кислотностью, в частности из алкинов.



Ацетилениды натрия широко применяют в органическом синтезе. Они активно вступают как в реакции нуклеофильного замещения по схеме реакций S_N2 :

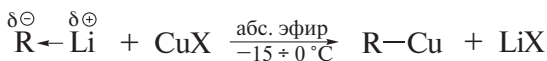


так и в реакции нуклеофильного присоединения:



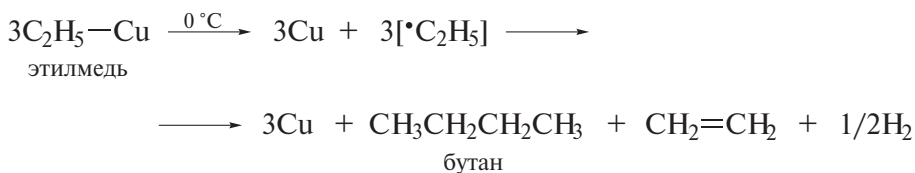
Медьорганические соединения

Медьорганические соединения получают из литийорганических соединений и галогенидов меди(I):

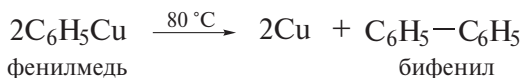


Известны только органические соединения одновалентной меди. Они представляют собой бесцветные (или желтоватые) малорастворимые твердые соединения.

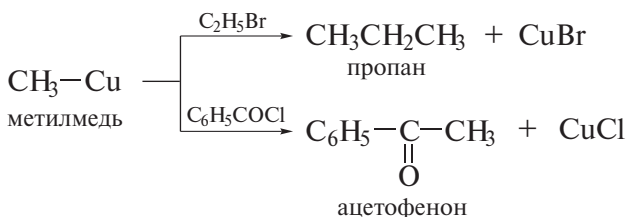
Медьорганические соединения термически нестабильны, легко разлагаются (особенно алкилмедь) по свободнорадикальному механизму с образованием меди и смеси углеводородов:



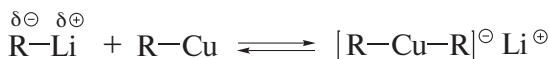
Фенилмедь более устойчива и разлагается лишь при нагревании:



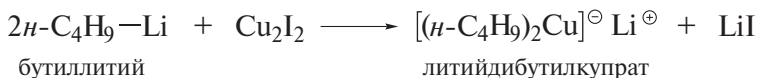
Медьорганические соединения чувствительны к действию кислорода воздуха, воды, спиртов и кислот. Они являются хорошими нуклеофилами, легко реагируют с галогеналканами и ацилгалогенидами:



Атом меди в медьорганических соединениях образует координационные связи с донорными частицами. Например, алкилмедь взаимодействует с литийорганическими соединениями с образованием литийдиалкилкупратов:



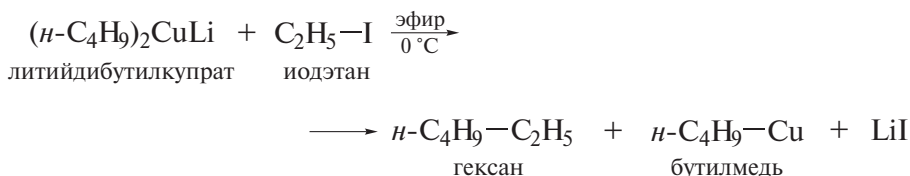
Литийдиалкилкупраты проявляют себя как исключительно активные малополярные реагенты и в ряде реакций имеют преимущество перед реагентами Гриньяра и литийорганическими соединениями. В синтетических целях их получают взаимодействием галогенида меди(I) с 2 моль алкиллития в эфире или тетрагидрофуране при низкой температуре:



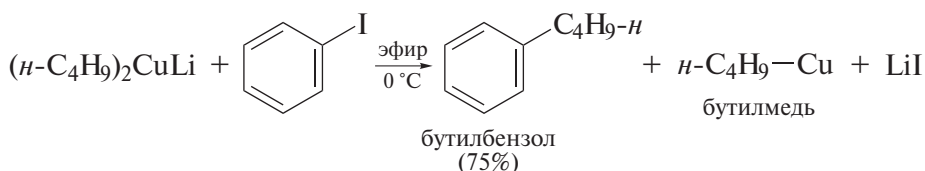
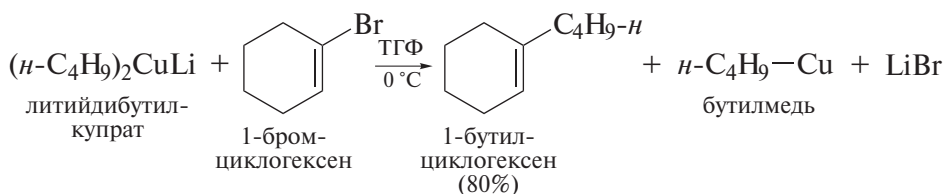
Литийдиалкилкупраты широко применяют для получения углеводородов. Ключевой стадией механизма является нуклеофильная атака молекулы алкилгалогенида отрицательно заряженным атомом углерода диалкилкупрата по схеме реакции S_N2 :



По этой причине литийдиалкилкупраты особенно гладко реагируют с первичными галогеналканами:



Реакции со вторичными и третичными галогеналканами осложняются процессами элиминирования (по механизму *E2*). Особенно важно, что литийдиалкилкупраты реагируют с арил- и винилгалогенидами, которые, как выше было отмечено, весьма инертны по отношению к реактивам Гриньяра.



Задача 15.3. Какой продукт образуется при взаимодействии (*R*)-2-бромбутана с литийдифенилкупратом? Изобразите его трехмерную структуру. Предскажите стереохимический результат реакции.

Ртутьорганические соединения

Ртутьорганические соединения с одним углеводородным остатком представляют собой бесцветные кристаллические соединения. Соединения диалкилртути являются бесцветными жидкостями. Все ртутьорганические соединения чрезвычайно ядовиты. Вследствие того, что полярность связи С—Hg невелика, ртутьорганические соединения стабильны в присутствии воды, инертны к полярным реагентам, однако медленно разлагаются сильными кислотами. В отличие от соединений магния и лития они не образуют прочных ассоциатов.



Наиболее распространены следующие способы получения ртутьорганических соединений.

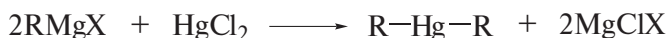
1. Из иодалканов и ртути при УФ-облучении:



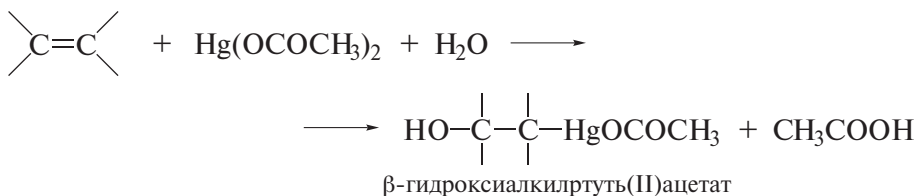
2. Из галогенпроизводных и амальгамы натрия:



3. Из реактивов Гриньяра и хлорида ртути(II):

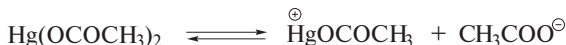


4. Взаимодействием ацетата ртути с алкенами (оксимеркурирование):

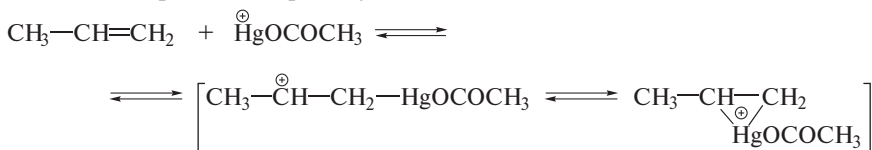


Механизм оксимеркурирования алкенов основан на ионизации ацетата ртути с образованием катиона $\text{CH}_3\text{COOHg}^+$. Этот катион реагирует с углерод-углеродной двойной связью как электрофил. В отличие от прямой гидратации алкенов (когда промежуточно образуются карбокатионы, склонные к перегруппировкам) в данной реакции образуется минимальное количество побочных продуктов. Полагают, что причиной этого является преобладание циклической формы промежуточного катиона — меркуриниевого иона.

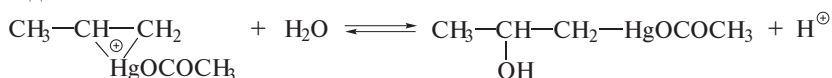
Стадия 1 — ионизация ацетата ртути:



Стадия 2 — образование промежуточного катиона:



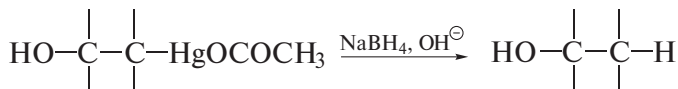
Стадия 3 — стабилизация промежуточного катиона присоединением молекулы воды:



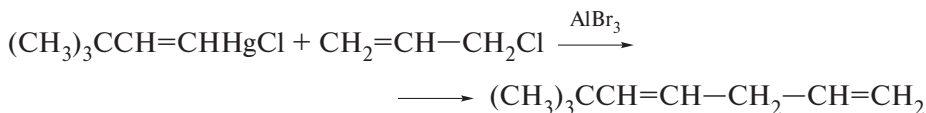
❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Образование трехчленного циклического интермедиата (меркуриниевого иона) в реакциях оксимеркурирования доказывается фактом *анти*-присоединения фрагментов электрофила к алкену (см. т. I, разд. 5.4.1).

Демеркурирование проводят обработкой ртутьорганического соединения восстановителем. Чаще всего, для этой цели применяют натрий-боргидрид:



В отличие от литий- и магнийорганических соединений ртутьорганические соединения реагируют с галогеналканами лишь в присутствии катализаторов (AlBr_3 или комплексы переходных металлов):



В присутствии AlBr_3 легко протекают реакции и с ацилгалогенидами:



15.2. КОМПЛЕКСЫ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ

Среди других металлоорганических соединений комплексы переходных металлов отличаются рядом специфических свойств. Многие из этих комплексов являются катализаторами важных в практическом отношении реакций, протекающих с высокой регио- и стереоселективностью. Некоторые комплексы встречаются в живых организмах, выполняя роль катализаторов биохимических реакций.

15.2.1. Строение

Переходные металлы характеризуются тем, что, находясь в 4-м и более высоких периодах, они обладают не полностью занятыми орбиталями, имеющими главное квантовое число, меньшее, нежели номер периода. Например, металлы V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, принадлежащие к 4-му периоду, имеют частично занятые $3d$ -орбитали, которые заполняются последовательно внутри периода по мере роста атомного номера металла.

В соответствии с принципом заполнения электронных оболочек элементов максимальное возможное число электронов в занятых электронных оболочках переходных металлов равно:

в 4-м периоде 36 (электронная оболочка криптона);

в 5-м периоде 54 (электронная оболочка ксенона);

в 6-м периоде 86 (электронная оболочка радона).

Стремясь к достижению электронной конфигурации инертного газа (аналогично тому, как элементы 2-го и 3-го периодов имеют тенденцию к достижению 8-электронной валентной оболочки), переходные металлы отличаются особой склонностью к комплексообразованию. Как правило, в комплексообразовании в качестве доноров электронов участвуют молекулы, имеющие НЭП на гетероатомах — молекулы воды $\text{H}_2\ddot{\text{O}}:$, простых эфиров $\text{R}_2\ddot{\text{O}}:$, аминов $\text{R}_3\ddot{\text{N}}:$, фосфинов $\text{R}_3\ddot{\text{P}}:$, оксида углерода(II) $:\text{C}=\ddot{\text{O}}:$. Такие молекулы называют *лигандами*.

Способность переходных металлов к заполнению своих электронных оболочек до электронной оболочки соответствующего инертного газа и лежит в основе их каталитического эффекта в органических реакциях. Ниже приведены примеры комплексов переходных металлов и их названий, а также подсчета числа электронов в электронных оболочках этих соединений.

! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

При записи формул комплексов переходных металлов придерживаются следующей последовательности в расположении лигандов Э:

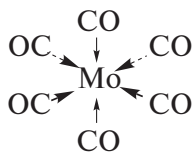


а в названиях комплексов лиганды перечисляют в обратной последовательности.

МОЛИБДЕНГЕКСАКАРБОНИЛ

Молибденгексакарбонил имеет пространственную конфигурацию октаэдра, а атом молибдена в нем — 54-электронную валентную оболочку (42 электрона атома молибдена и по 2 электрона от каждой из шести молекул оксида углерода), что соответствует электронной оболочке ксенона Хе, инертного газа 5-го периода.

При подсчете зарядов на атомах ни один из 12 «карбонильных» электронов, участвующих в образовании дативных связей (об их природе см. ниже), не считается принадлежащим атому молибдена, который в составе комплекса остается, таким образом, формально нейтральным.

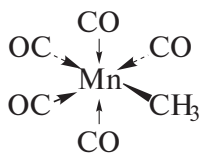


42 электрона атома Мо (5-й период)
+ 12 электронов шести СО-лигандов

Общее число электронов в электронной оболочке молибдена равно 54

МАРГАНЕЦМЕТИЛПЕНТАКАРБОНИЛ

В этом соединении атом металла образует с лигандами связи двух типов. Пять молекул CO присоединены дативными связями, а метильная группа присоединена к атому металла двухэлектронной ковалентной σ -связью.

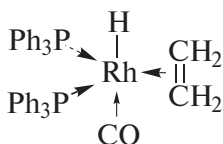


25 электронов атома Mn (4-й период)
 + 10 электронов пяти CO-лигандов
 + 1 электрон углерода ковалентной связи Mn—C

Общее число электронов в электронной оболочке марганца равно 36, что соответствует электронной оболочке криптона Kr, инертного газа 4-го периода

РОДИЙГИДРИДБИС(ТРИФЕНИЛФОСФИН)ЭТИЛЕНКАРБОНИЛ

В этом комплексе один из лигандов является π -донором.

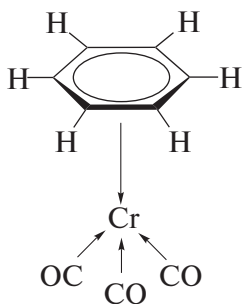


45 электронов атома Rh (5-й период)
 + 4 электрона двух Ph_3P -лигандов
 + 2 электрона CO-лиганда
 + 2 электрона π -связи этилена
 + 1 электрон водорода ковалентной связи Rh—H

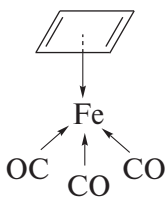
Общее число электронов в электронной оболочке родия равно 54

Связывание молекул алкенов в комплексах переходных металлов меняется от весьма слабого до довольно сильного.

В органических реакциях комплексов переходных металлов в качестве π -доноров часто выступают также молекулы сопряженных нейтральных углеводородов и их ионы.

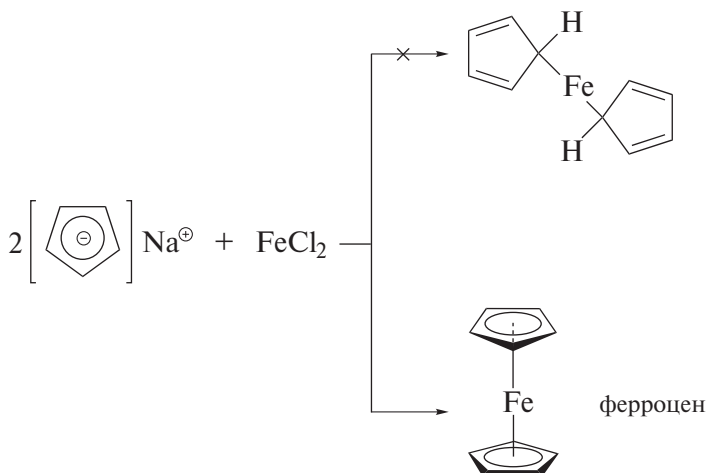


хром(бензол)трикарбонил



железо(циклобутadiен)трикарбонил

Предпочтительность π -связывания при образовании комплекса переходного металла видна из следующего примера. При попытке получить σ -связанное ди(циклопентадиенил)железо в приведенной ниже реакции в качестве продукта выделен лишь ферроцен.



Металлоорганические соединения, в которых в качестве лиганда выступают π -доноры, называют часто *соединениями сэндвичевого типа*. За изучение таких соединений **Э. Фишер** и **Дж. Уилкинсон** в 1973 г. были удостоены Нобелевской премии.

Во всех рассмотренных выше комплексах атом переходного металла достигает при комплексообразовании электронной конфигурации инертного газа и является координационно насыщенным. Полагают, что в комплексах переходных металлов между атомом металла и π -донором имеется *дативная связь*. Одна из моделей дативной связи предложена М. Дьюаром в 1951 г. Согласно этой модели, связь металла с алкеном осуществляется одновременно за счет связывающей и разрыхляющей орбиталей. Например, в комплексе иона Ag(I) с этиленом предполагается наличие дативной связи. Она включает донорно-акцепторное связывание двух видов: σ -связь — за счет занятой π -орбитали этилена и вакантной $5s$ -орбитали иона серебра; π -связь — за счет вакантной π^* -орбитали этилена и одной из заполненных $4d$ -орбиталей, например $4d_{xy}$, серебра.

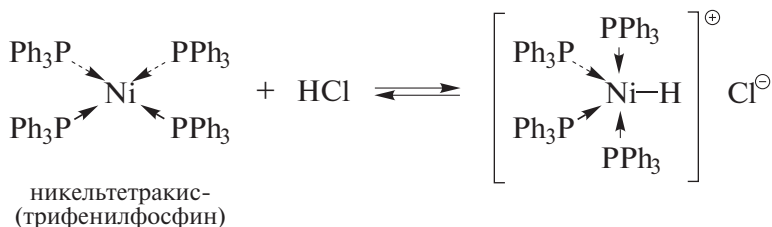
σ -Связь в дативном связывании часто обозначают как *прямое донирование*, а π -связь — как *обратное донирование*.

При координации алкенов с металлами снижается их склонность к электрофильному присоединению вследствие того, что преобладает смещение электронной плотности с π -орбитали алкена на вакантную орбиталь металла. Атомы углерода двойной связи приобретают частичный положительный заряд, что повышает способность алкеновых лигандов взаимодействовать с нуклеофильными реагентами.

15.2.2. Реакции

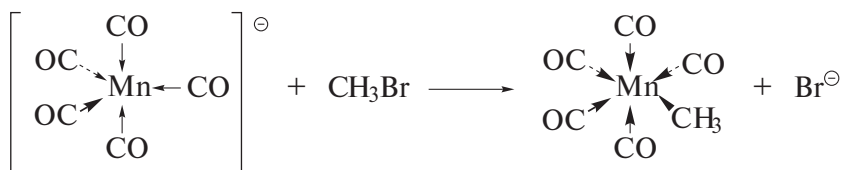
Многообразие химических реакций, катализируемых комплексами переходных металлов, ниже представлено наиболее типичными превращениями комплексов. Именно эти превращения выступают в качестве отдельных стадий в соответствующих каталитических реакциях.

Реакции с кислотами Льюиса (электрофилами)



В ходе этой реакции общее число электронов в координационной сфере атома никеля, равное 36 (28 электронов атома Ni + 8 электронов четырех Ph_3P -лигандов), не изменяется, но образование ковалентной связи Ni—H за счет электронов атома Ni вызывает появление на нем заряда +1.

Аналогично протекают реакции и с другими электрофильными агентами. Например, марганецпентакарбонил реагирует с CH_3Br с образованием марганецметилпентакарбонила. Вспомним, что Mn имеет порядковый номер 25 и находится в 4-м периоде.



В полученном комплексе марганец имеет электронную оболочку инертного газа (36 электронов) и положительный заряд (+1).

Реакции с основаниями Льюиса

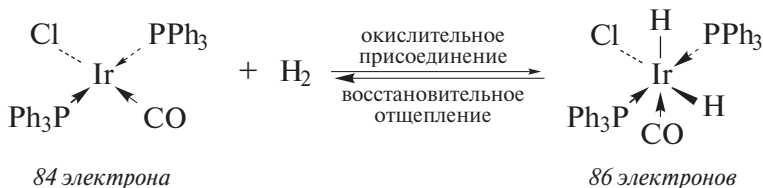
Пример этой реакции — взаимодействие никельтетракарбонила с трифенилфосфином с образованием никельтрикарбонил(трифенилфосфина). На первой стадии отщепляется молекула CO, давая никельтрикарбонил. В этой частице никель имеет 34 электрона, является, таким образом, координационно ненасыщенным и способным к присоединению лиганда:



Окислительное присоединение — восстановительное отщепление

Эта реакция иллюстрируется ниже взаимодействием иридийхлорид-бис(трифенилфосфин)карбонила с водородом.

В исходном комплексе иридий (атомный номер 77, 6-й период) имеет 84 электрона и является координационно ненасыщенным. Трифенилфосфиновые лиганды препятствуют включению большего числа громоздких лигандов в координационную сферу металла. Возможно, однако, присоединение менее громоздких лигандов, например водорода:

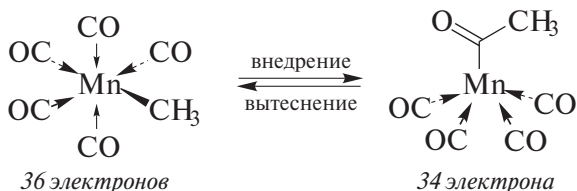


Эту стадию называют **окислительным присоединением**, так как степень окисления металла формально меняется от +1 до +3. Обратное окислительному присоединению отщепление молекулы водорода с регенерацией исходного комплекса иридия называется **восстановительным отщеплением**.

Степень окисления металла в металлоорганическом соединении оценивается следующим образом. Полагают, что атом металла является более электроположительным, чем любой из σ -лигандов (H, R, Cl, CN, OH и т. д.), и приобретает степень окисления, равную +1, для каждой из σ -связей. Донорные лиганды при этом игнорируют. Комплексы, содержащие π -лиганды, указанному упрощенному рассмотрению не подлежат.

Внедрение—вытеснение

Донорный лиганд может внедряться в σ -связь между металлом и другим атомом. Примером реакции внедрения—вытеснения может служить перегруппировка марганецметилпентакарбонила (в котором атом металла имеет 36 электронов) в марганеацетилтетракарбонил (в котором атом металла имеет 34 электрона).



Далее показано, как перечисленные выше превращения комплексов переходных металлов «работают» в механизмах ряда реакций алкенов.

Механизм гидроформилирования этилена

Эта реакция имеет важное промышленное значение:

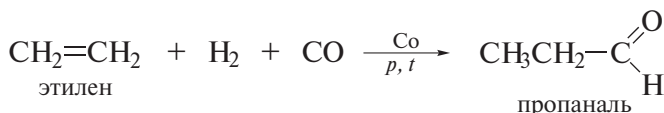
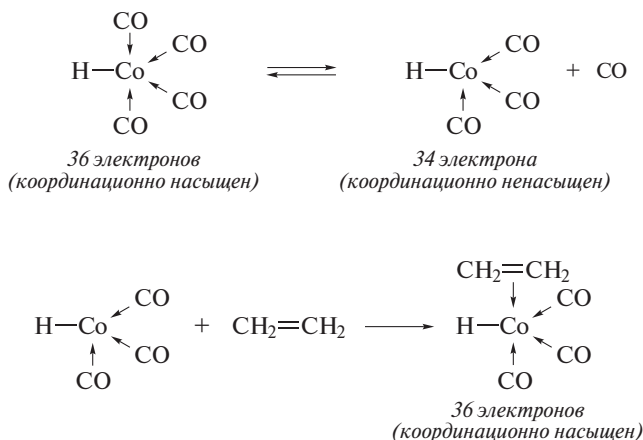


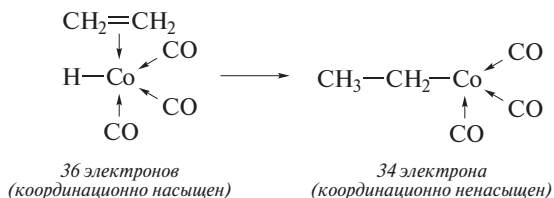
Схема ее механизма включает образование на начальном этапе дико-бальтоктакарбонила $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, который с водородом дает молекулу катализатора — кобальтгидридтетракарбонила:



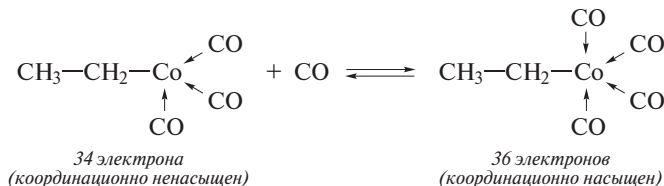
Стадия 1 — взаимодействие катализатора с алкеном как основанием Льюиса — начинается с диссоциации $\text{HCo}(\text{CO})_4$ и образования активной формы катализатора. Ниже под формулами указано число электронов у атома кобальта (вспомним, что кобальт находится в 4-м периоде Периодической системы элементов и имеет порядковый номер 27):



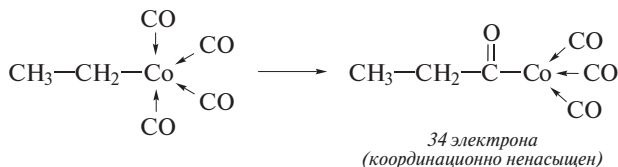
Стадия 2 — внедрение молекулы алкена как донорного лиганда в σ -связь $\text{Co}-\text{H}$. Комплекс на этой стадии снова становится координационно ненасыщенным:



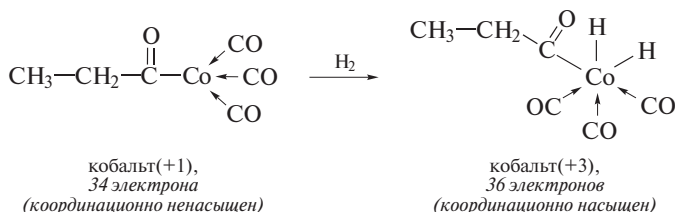
Стадия 3 — молекула CO присоединяется к комплексу как основание Льюиса:



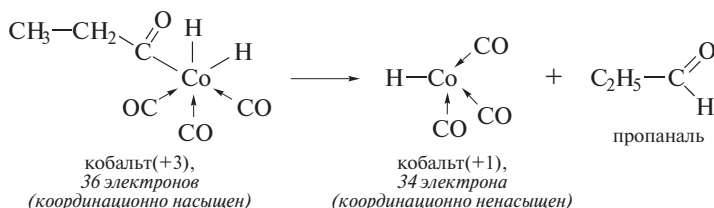
Стадия 4 — молекула CO внедряется в σ -связь Co—C:



Стадия 5 — комплекс претерпевает окислительное присоединение водорода:



Стадия 6 протекает как восстановительное отщепление молекулы альдегида с регенерацией активной формы катализатора $\text{HCo}(\text{CO})_3$:



15.3. БОРООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ. БОРАНЫ

15.3.1. Номенклатура

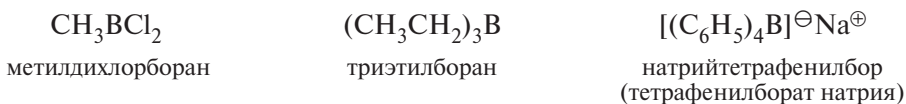
Борорганические соединения формально можно рассматривать как производные *бороводородов* (*боранов*).

Производными борана BH_3 являются соединения следующих типов:



где $\text{X} = \text{Hal}, \text{OH}, \text{OR}, \text{NR}_2$ и другие, M — металл.

В качестве примера ниже показан ряд боранов:



К производным диборана B_2H_6 относят соединения типа

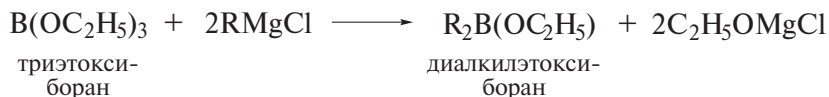
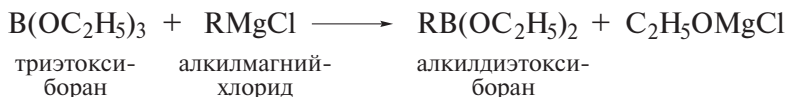


В качестве примера укажем два метилдиборана:

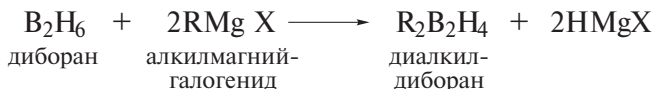
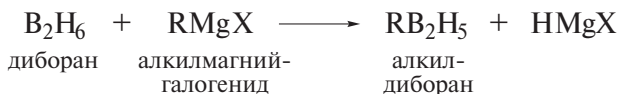


15.3.2. Способы получения

1. Производные борана (BH_3) получают из металлоорганических соединений магния, лития, алюминия и галогенидов бора или эфиров борной кислоты:

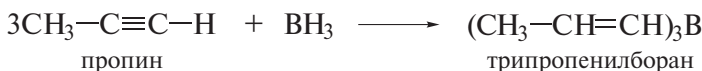
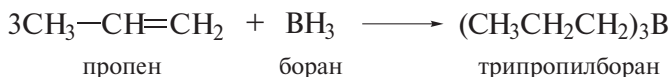
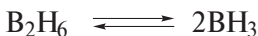


2. Производные диборана образуются при взаимодействии металлоорганических соединений магния и лития с дибораном:



Реакции сопровождаются замещением водорода на нуклеофил (что связано с полярностью связи В–Н) и отщеплением водорода в виде гидрид-иона.

3. Реакция гидроборирования — взаимодействие алкенов и алкинов с бораном. В свободном состоянии боран BH_3 существует, как правило, в димерной форме B_2H_6 . В условиях реакции диборан легко диссоциирует с образованием двух частиц мономерной формы:



Реакция представляет собой электрофильное присоединение к алкену последовательно BH_3 , его алкил- и диалкилпроизводных. Электрофильным центром является атом бора, имеющий незаполненную орбиталь и присоединяющийся к менее замещенному атому углерода алкена (механизм гидроборирования подробно обсуждается в т. I, разд. 5.4.1).

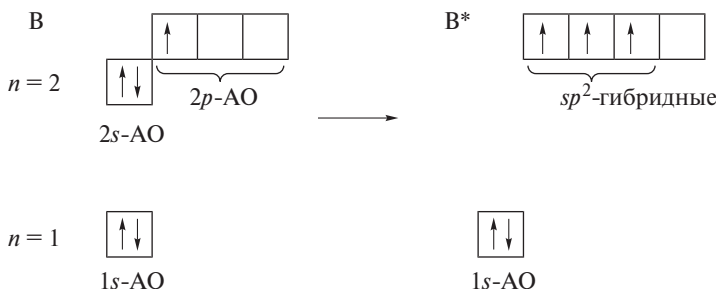
15.3.3. Физические свойства и строение

Борорганические соединения — бесцветные вещества. Триметилборан $(\text{CH}_3)_3\text{B}$ — летучая жидкость, т. кип. $28,1^\circ\text{C}$; триэтилборан $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{B}$ — жидкость, т. кип. 95°C ; трифенилборан $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{B}$ — твердое кристаллическое вещество, т. пл. 142°C . Борорганические соединения легко окисляются кислородом, низшие — самовоспламеняются на воздухе (т. е. являются пирофорными), горят блестящим зеленым пламенем.

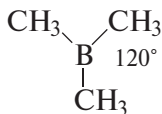
Строение боранов определяется электронодефицитностью трехкоординированного атома бора, который в соединениях R_3B имеет лишь шесть валентных электронов. В силу меньшей электроотрицательности бора по сравнению с углеродом и водородом электронная плотность в связях $B-H$ и $B-C$ частично смещена от атома бора:



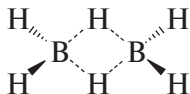
И галогениды бора BX_3 , и борная кислота, и органические соединения бора R_3B имеют плоское строение. Связи в этих соединениях образуются за счет sp^2 -гибридных орбиталей.



Вследствие этого триметилборан, например, представляет собой плоскую молекулу с углами $C-B-C$, равными 120° .



Как уже было отмечено выше, простейший гидрид бора, боран BH_3 , неустойчив и в свободном виде не существует. Более устойчивым является диборан B_2H_6 . Образование диборана как димера борана не может быть объяснено образованием обычной ковалентной связи между атомами бора путем спаривания двух электронов, так как число электронов недостаточно для образования таких связей. Образование диборана является результатом возникновения двух двухэлектронных трехцентровых связей, каждая из которых представляет собой пару электронов, связывающую два атома бора и мостиковый атом водорода:

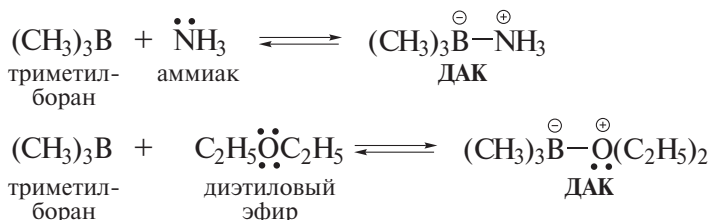


За изучение структуры боранов и природы химических связей в их молекулах **В. Липскомб** в 1976 г. отмечен Нобелевской премией.

15.3.4. Реакции

Реакции с основаниями Льюиса (нуклеофилами)

Соединения трехкоординированного бора являются кислотами Льюиса. Атом бора имеет вакантную орбиталь и способен образовывать донорно-акцепторные комплексы (ДАК) с аммиаком, аминами, простыми эфирами и другими основаниями Льюиса:



С металлоорганическими соединениями триалкил- и триарилбораны реагируют с образованием тетраалкил- и тетраарилборатов соответственно:



Реакции с разрывом связей В—Н и С—В

Борорганические соединения в отличие от гидридов бора более устойчивы к действию воды, спиртов и галогенов. Ди- и моноалкилбораны при гидролизе и алкоголизе реагируют с разрывом связи В—Н:

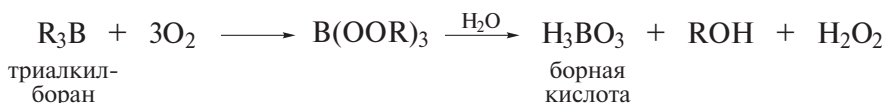


Триалкил- и триарилбораны устойчивы к действию воды. Только под действием галогеноводородов эти соединения реагируют с разрывом связи С—В. Особенно гладко такие реакции протекают при действии карбоновых кислот; при этом образуются алканы:

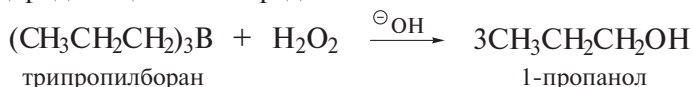


Окисление

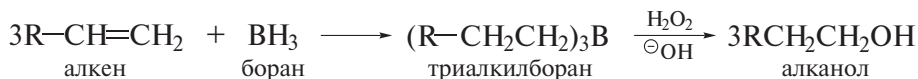
Бораны также подвергаются окислению с разрывом связи С—В. Контролируемое окисление кислородом воздуха приводит к образованию эфиров пероксиборной кислоты, гидролиз которых дает спирты и борную кислоту:



В препаративных целях алкилбораны окисляют действием пероксида водорода в щелочной среде:

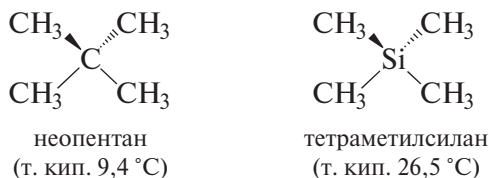


Эта реакция является хорошим способом получения первичных спиртов из алкенов. Гидроборирование алкенов приводит к триалкилборанам, которые не выделяют из реакционной смеси, а обрабатывают пероксидом водорода в растворе щелочи:



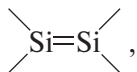
15.4. КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Углерод и кремний находятся в IV группе Периодической системы и имеют некоторое сходство в строении своих соединений. Например, и тетраметилсилан, и неопентан имеют строго тетраэдрическую структуру, сопоставимы по летучести и ряду других физических свойств.



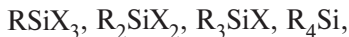
Отмеченное сходство объясняется прежде всего тем, что и углерод, и кремний участвуют в образовании связей своими sp^3 -гибридными орбиталями. Вместе с тем принадлежность кремния к 3-му периоду и наличие у него вакантных $3d$ -орбиталей сообщают кремнийорганическим соединениям ряд особенностей. Атом кремния способен акцептировать электроны на вакантные $3d$ -орбитали и склонен к образованию соединений, в которых он находится в состоянии пента- и гексакоординации.

Кремниевые аналоги алкенов



а также соединения с двойной связью $\text{C}=\text{Si}$ доступны лишь при получении в особых условиях и отличаются низкой устойчивостью. Напротив, связи кремния с галогенами и кислородом отличаются повышенной прочностью.

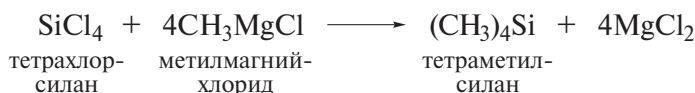
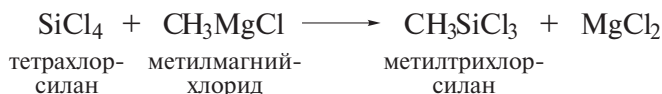
Кремнийорганические соединения, относящиеся к следующим рядам:



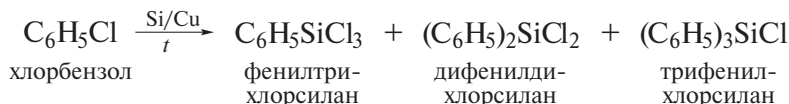
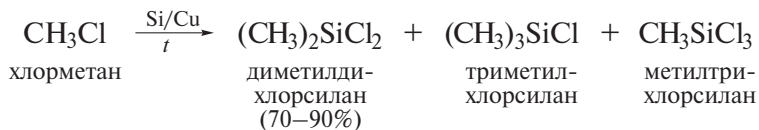
где $\text{X} = \text{Hal}, \text{H}, \text{OR}, \text{OCOR}', \text{NRR}'$ и другие, называют **силанами**.

15.4.1. Силаны

Общим способом получения алкилхлор- и тетраалкилсиланов является взаимодействие четыреххлористого кремния с магнийорганическими соединениями. В зависимости от соотношения реагентов получают различные алкилхлор- или тетраалкилсиланы:



Второй способ получения, применяемый главным образом в промышленности, основан на взаимодействии галогеналканов и галогенаренов со сплавом кремния и меди при нагревании. При этом, как правило, образуются смеси силанов:



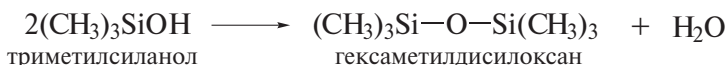
Тетраалкил- и алкилхлорсиланы — бесцветные жидкости или кристаллические вещества. В алкилхлорсиланах хлор легко замещается при дейст-

вии нуклеофильных реагентов: воды, спиртов, аминов, металлоорганических соединений:

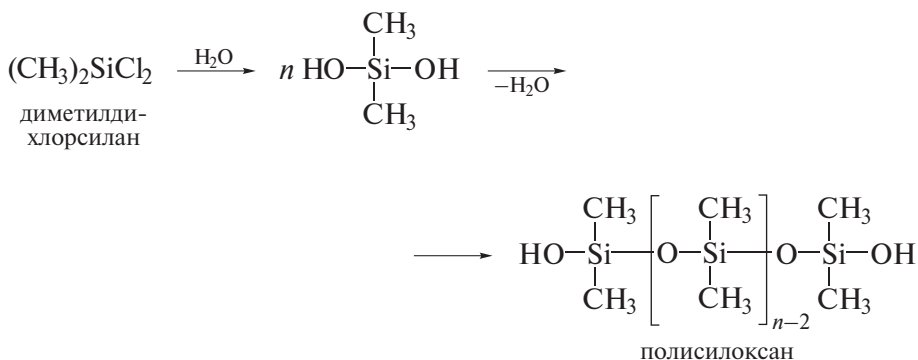


15.4.2. Силоксаны

Триметилсиланол легко отщепляет воду, превращаясь в гексаметилдисилоксан:



Диалкилдихлорсиланы гидролизуются до диалкилсиландиолов, которые также легко отщепляют воду, давая циклические и линейные олигомеры и полимеры:



Получаемые полимеры называют **полисилоксанами (силиконами)**. Они представляют собой вязкие жидкости или эластичные массы, термически и химически очень стабильны. Полисилоксаны имеют чрезвычайно широкое техническое применение в качестве смазочных масел, каучуков, теплоносителей.

15.5. ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

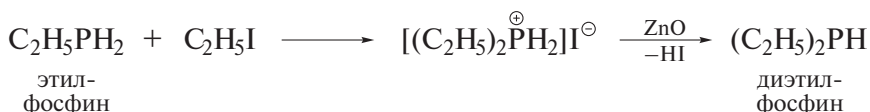
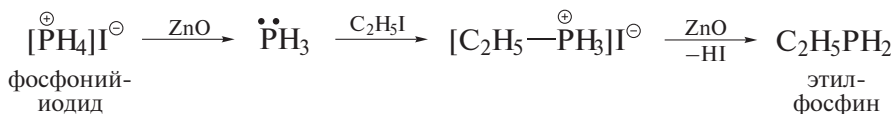
Фосфор расположен в 3-м периоде (V группа) Периодической системы элементов и формально является аналогом азота. Однако соединения азота и фосфорорганические соединения значительно различаются по свойствам. Фосфор менее электроотрицателен, чем азот, и образует с ки-

слородом и галогенами более прочные связи. Напротив, соединения фосфора с водородом менее устойчивы. Фосфор обладает малой склонностью к образованию двойных связей. Используя вакантные $3d$ -орбитали, он склонен к образованию соединений, в которых является пентакоординированным.

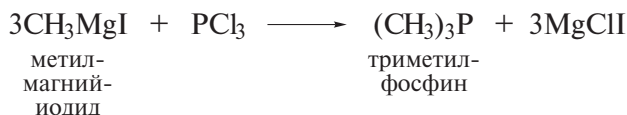
15.5.1. Фосфины

Соединения общей формулы R_3P , где $R = H, Alk$ или Ar , называют **фосфинами**. В зависимости от числа органических заместителей R у атома фосфора различают *первичные* RPH_2 , *вторичные* R_2PH и *третичные* R_3P фосфины.

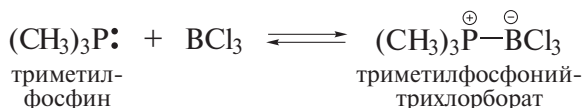
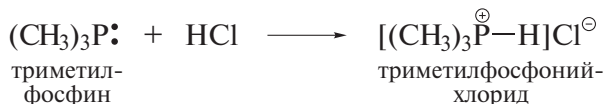
Первичные и вторичные фосфины получают алкилированием фосфина PH_3 , который реагирует в момент выделения из фосфонийиодида:



Третичные фосфины наиболее важны в органическом синтезе. Их получают из магнийорганических соединений и PCl_3 :



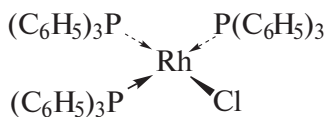
Фосфины представляют собой ядовитые бесцветные жидкости или кристаллические вещества с неприятным запахом, строение которых подобно строению аминов. Фосфины напоминают амины и по своим химическим свойствам. Они являются слабыми основаниями, с кислотами Брёнстеда образуют соли, а с кислотами Льюиса — комплексы:



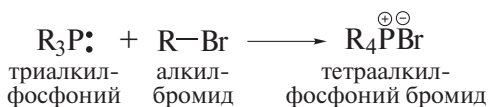
Третичные фосфины часто служат хорошими донорными лигандами при образовании комплексов переходных металлов



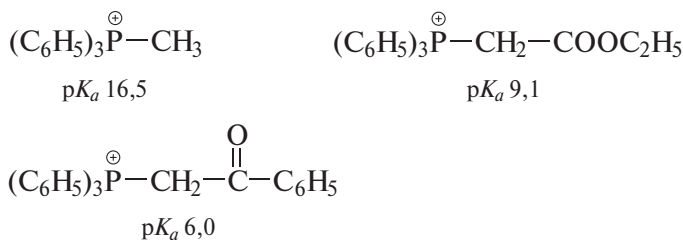
Ряд таких комплексов обладает уникальными каталитическими свойствами. Например, родий(I)хлоридтрис(трифенилфосфин) — прекрасный катализатор стереоспецифического гомогенного гидрирования алкенов.



Вследствие более высокой поляризуемости электронной оболочки фосфора по сравнению с азотом фосфины более нуклеофильны, чем соответствующие амины. Триалкилфосфины алкилируют галогеналканами с образованием *солей тетраалкилфосфония*:



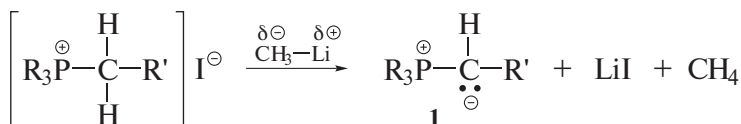
Соли тетраалкилфосфония — бесцветные кристаллические соединения, легко растворимые в воде. Соли фосфония, содержащие атом водорода у C_α -атома, являются сильными СН-кислотами.



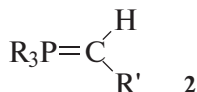
15.5.2. Фосфораны

Под действием сильных оснований соли фосфония превращаются в **фосфораны**, или **фосфониевые илidy**.

Илидами называют соединения, содержащие на атоме углерода отрицательный заряд, а на атоме фосфора (или другом гетероатоме) — положительный.



Вследствие наличия у атома фосфора вакантных $3d$ -орбиталей первоначально считали, что фосфораны содержат двойную связь.



Структура **2**, однако, была отвергнута в пользу структуры **1** на основе квантово-химических расчетов и многочисленных экспериментальных данных.

Фосфораны являются сильными нуклеофилами и широко применяются в органическом синтезе, например для получения алкенов по методу Виттига (подробнее об этом см. в т. II, разд. 19.1.4).

Для углубленного изучения

РЕАКЦИИ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ, КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ СОЕДИНЕНИЯМИ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ

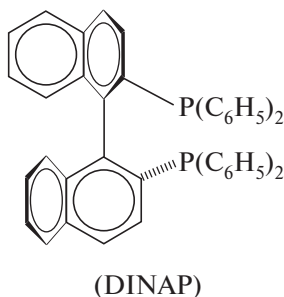
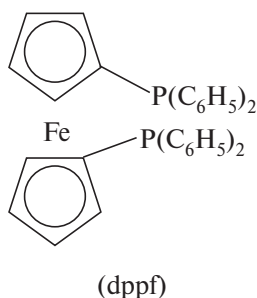
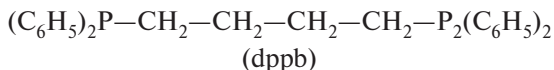
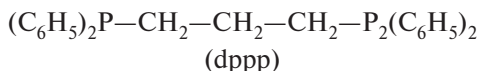
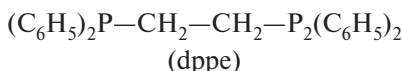
В разд. 15.1 была отмечена большая роль органических соединений лития и магния в органическом синтезе. Соединения ряда переходных металлов (в частности, палладия, меди и никеля) в последние годы также получили значительное распространение в синтетической органической химии. В противоположность реакциям, в которых соединения магния и лития применяются в эквимольных количествах, многие реакции с участием соединений переходных металлов идут как каталитические процессы. Существенно, что при этом атом переходного металла меняет свою степень окисления.

Наиболее значимые результаты при изучении реакций кросс-сочетания получены с применением соединений палладия. В этой главе мы подробнее остановимся на реакциях, в которых $\text{Pd}(0)$, находясь в составе комплекса, реагирует с галогенидом или сульфонатом с образованием реакционноспособного интермедиата. Эта стадия рассматривается как *стадия окислительного присоединения*, поскольку в образующемся интермедиате органический фрагмент оказывается связан σ -связью с атомом палладия(+II).

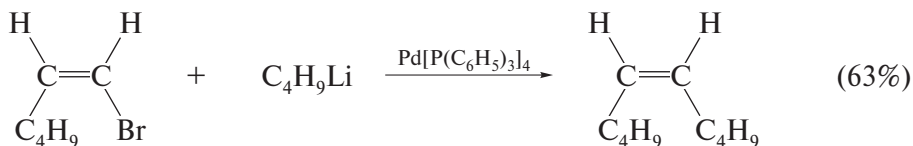
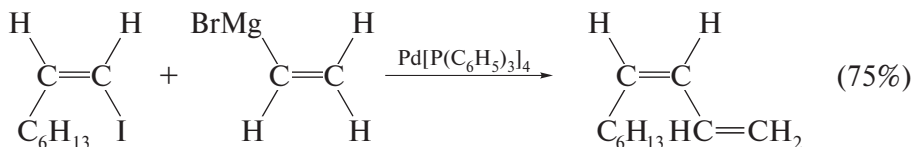
Дизамещенный $\text{Pd}(+II)$ -интермедиат затем претерпевает *восстановительное элиминирование* с образованием продукта, содержащего новую C—C-связь, и регенерацией металлического палладия $\text{Pd}(0)$.

Роль лигандов в этих превращениях чрезвычайно велика: контролируя формирование координационной сферы палладия, они определяют ско-

рости и равновесия отдельных стадий. В качестве лигандов в комплексах Pd(0), как правило, выступают фосфины. Часто это — трифенил- и три-(*o*-толил)фосфины. Некоторые из других фосфиновых лигандов показаны ниже.



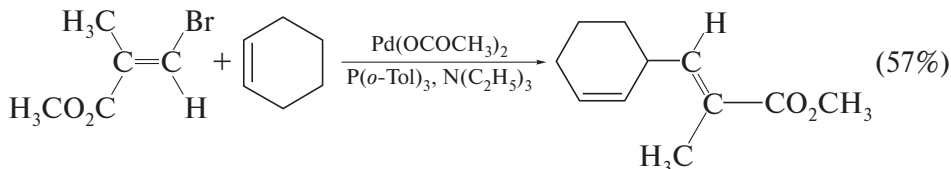
Типичным примером реакций кросс-сочетания, катализируемых комплексами Pd(0), являются реакции сочетания галогеналкенов с реактивами Гриньяра [1] и литийорганическими соединениями [2]:



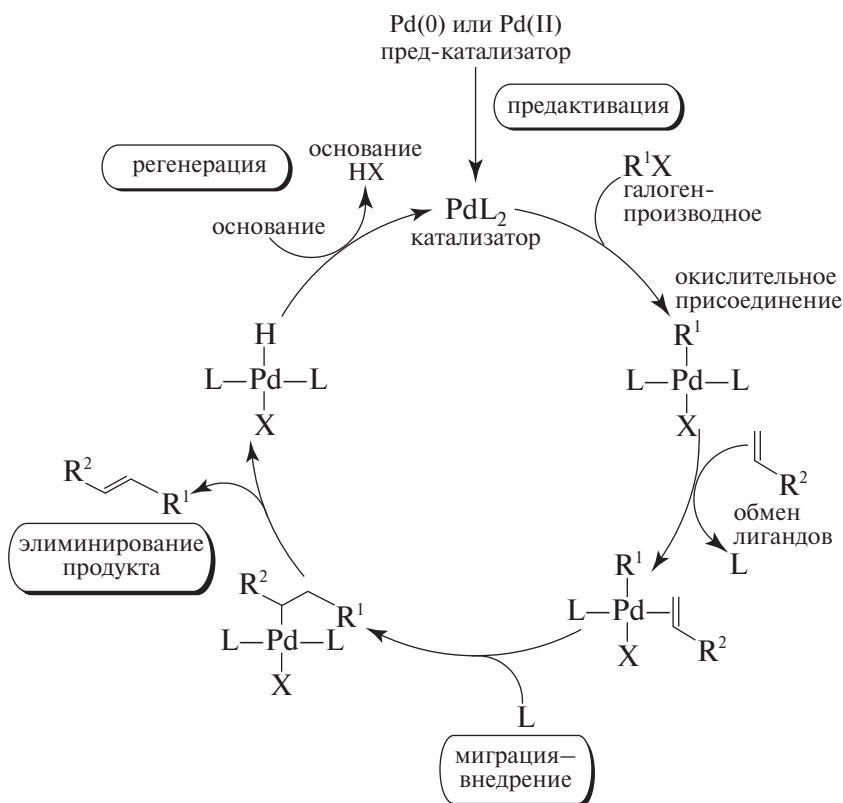
Окислительное присоединение к Pd(0) лежит в основе ряда реакций кросс-сочетания.

Реакция Хека заключается во взаимодействии галогенаренов и галогеналкенов с алкенами в присутствии каталитических количеств Pd(0). В ряде

методик применяют соли палладия, например $\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)_2$, которые оказываются источником $\text{Pd}(0)$ *in situ* [3, 4].

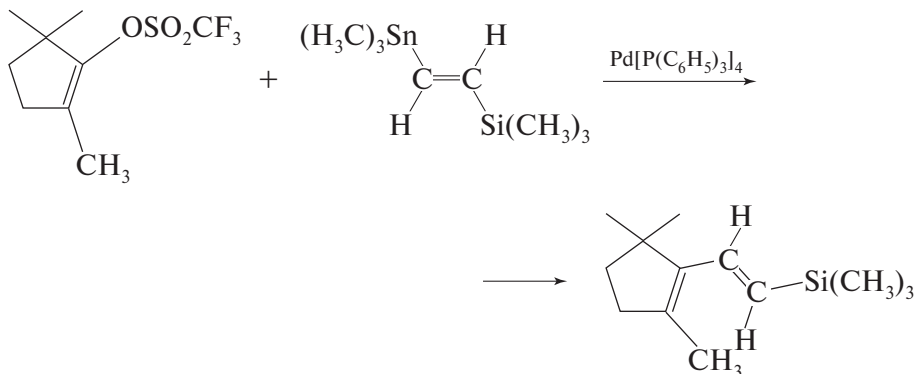


Реакция представляет собой типичный пример кросс-сочетания, протекающего как каталитический цикл, включающий основные стадии — окислительное присоединение галоген-производного к атому палладия, обмен лигандов в координационной сфере палладия, образование С—С-связи и восстановительное отщепление продукта реакции с регенерацией катализатора:

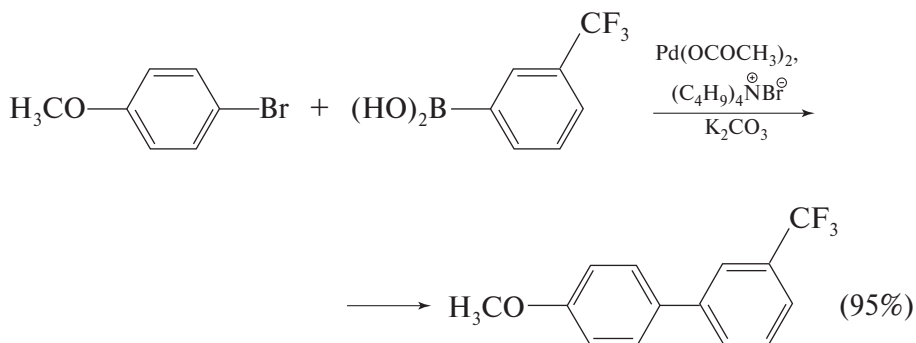


Реакция Стилле включает применение арил- и алкилстаннана в качестве металлоорганического компонента в палладий-катализируемых ре-

акциях кросс-сочетания с арил-, алкенил-, бензилгалогенидами и трифлатами [5–7]. Реакция протекает с сохранением конфигурации как алкенил-станнана, так и галогеналкена [8].



Реакция Сузуки протекает как кросс-сочетание арил- (или алкенил) борных кислот (или их производных) с галогенаренами (или галогеналкенами) или арил- (или алкенил) трифлатами [9, 10].



При применении алкенов реакция протекает с сохранением конфигурации алкенильных фрагментов обоих компонентов реакции.

В целом, механизм реакции Сузуки аналогичен механизмам других реакций кросс-сочетания. Галогенарен или арилтрифлат реагируют с катализатором Pd(0) по типу *окислительного присоединения*. Борорганическое соединение служит источником второго органического фрагмента процесса кросс-сочетания. Дизамещенный Pd(+2)-интермедиат затем подвергается *восстановительному элиминированию*. Важным участником реакции является основание, задачей которого является нейтрализация кислоты, образующейся в ходе процесса, и удачный выбор которого часто определяет успех всей реакции [11].

Дополнения

ФЕМТОСЕКУНДНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ. МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

Ранее, в гл. 12, мы познакомились с возможностями молекулярной спектроскопии для целей идентификации органических веществ. В этом разделе мы узнаем, как современные спектральные методы позволяют изучать механизмы органических реакций. Последние достижения спектральной техники позволяют регистрировать процессы, происходящие в нано- (10^{-9}), пико- (10^{-12}) и фемто- (10^{-15}) секундных интервалах времени. Применение соответствующих методик сделало возможным наблюдение процессов разрыва и образования ковалентных связей в режиме реального времени. Перемещения атомов при разрыве и образовании связей в реагирующих молекулах составляют всего лишь несколько ангстремов, а скорости, с которыми перемещаются атомы при их колебательных движениях, достигают 1 км/с. Необходимым разрешением, способным зарегистрировать соответствующие молекулярные движения, обладает в настоящее время лишь *фемтосекундная спектроскопия*.

В типичном фемтосекундном эксперименте на молекулы, находящиеся в вакуумной камере, лазером направляют два импульса. Первый, более мощный импульс переводит исходные молекулы в возбужденное состояние. Второй, более слабый импульс, быстро направляемый вслед за первым, регистрирует изменения, происходящие в молекулах. Метод является универсальным. Имеются данные о его применении для изучения реакций в газах, жидкостях, кластерах, на поверхностях, а также в сложных биологических системах типа белков и ДНК.

В частности, Р. Бергман, Ч. Харрис и Х. Фрей (1997 г.) методом фемтосекундной ИК-спектроскопии наблюдали не только промежуточные соединения, но и переходные состояния каждой стадии в реакции комплекса родия с алканами в условиях комнатной температуры и атмосферного давления. Особую ценность этому наблюдению придает то обстоятельство, что аспекты механизма активирования С—Н-связей в целом весьма трудны для изучения из-за низких значений квантовых выходов.

При активировании молекулы алкана комплексом родия обнаружена следующая схема превращений (рис. 15.1). На схеме под стрелками указаны интервалы времени, измеренные методом фемтосекундной ИК-спектроскопии. Возбуждение УФ-лучами комплекса родий(I)(трипиразолилборато)дикарбонила ведет к отщеплению молекулы СО. Уже через несколько пикосекунд после этого молекула алкана включается в координационную сферу родия.

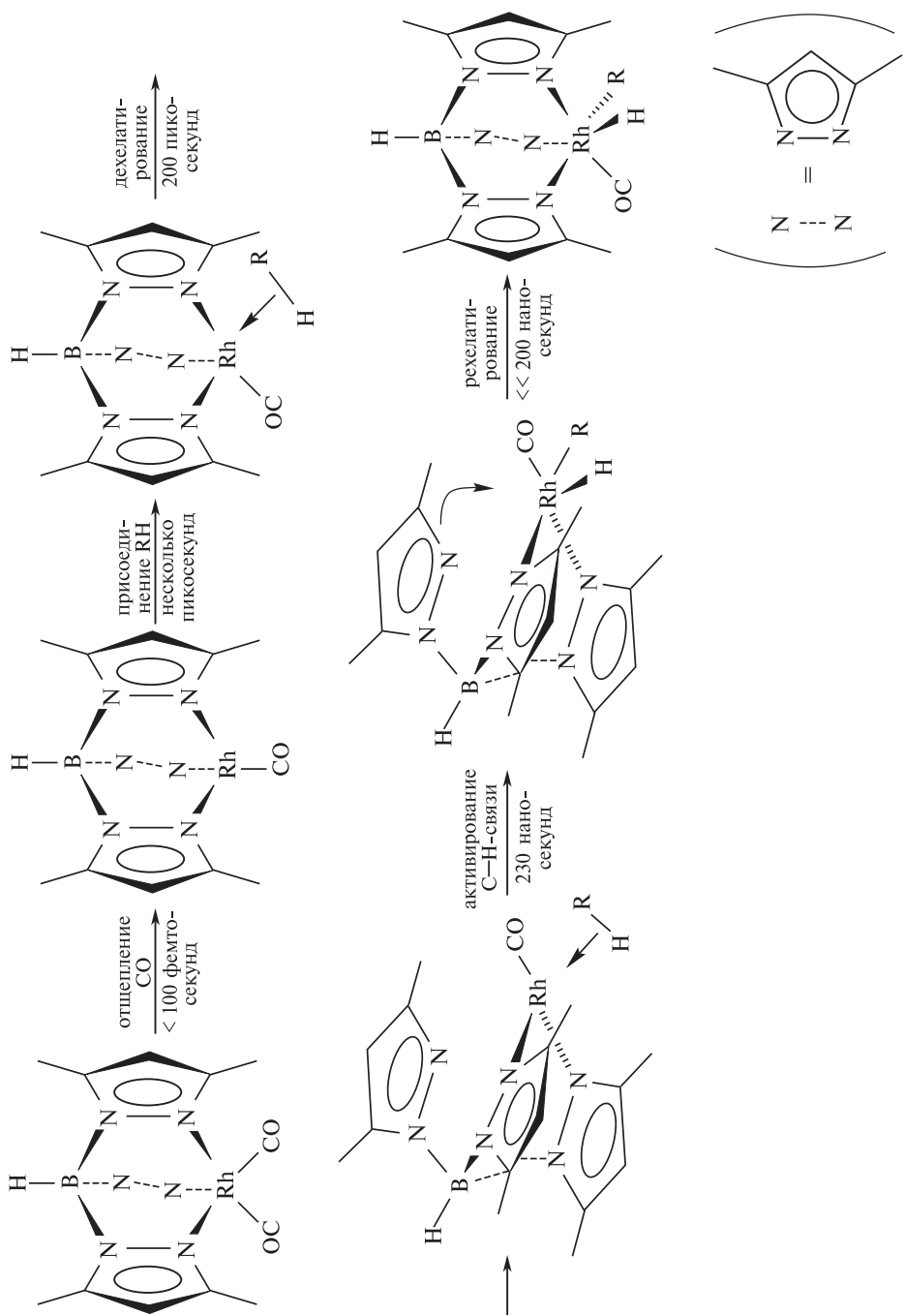


Рис. 15.1. Механизм активирования алкана комплексом родия в режиме реального времени

Вслед за этой стадией исследователи ожидали увидеть разрыв С—Н-связи в молекуле алкана. Однако, как видно из схемы, до этого одна из пиразольных групп разрывает свою связь с атомом родия. Затем следуют разрыв С—Н-связи и повторное образование связи пиразолильной группы с атомом родия.

Работа Бергмана и его коллег — лишь один из наглядных примеров, демонстрирующих принципиально новый этап в изучении механизмов химических, в том числе и органических, реакций.

Среди других работ в области фемтохимии следует упомянуть исследования **А. Зевейля** по наблюдению фундаментальных химических реакций в фемтосекундной шкале времени. Эти работы в 1999 г. были отмечены Нобелевской премией.

Глава 16. СПИРТЫ

Гидроксипроизводные углеводородов, в молекулах которых гидроксигруппа присоединена к насыщенному атому углерода, называют **спиртами**. По номенклатуре ИЮПАК насыщенные спирты называют **алканами**.

16.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

По числу гидроксильных групп в молекуле различают **одно-, двух- и многоатомные спирты**.

По типу атома углерода, с которым связана гидроксильная группа, спирты классифицируют как **первичные, вторичные и третичные**.

По строению углеводородной цепи различают **насыщенные, ненасыщенные и ароматические спирты**.

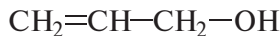
Ниже даны названия ряда спиртов по номенклатуре ИЮПАК. Для низших спиртов часто применяют тривиальные названия и радикало-функциональную номенклатуру. В скобках даны названия по радикало-функциональной номенклатуре или тривиальные названия.



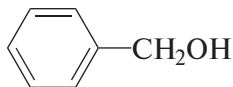
этанол
(этиловый спирт),
первичный спирт



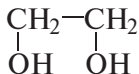
2-пропанол
(изопропиловый спирт),
вторичный спирт



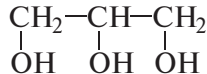
2-пропен-1-ол
(аллиловый спирт),
первичный спирт



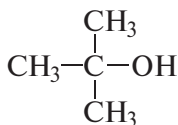
бензиловый спирт
(бензиловый спирт),
ароматический спирт



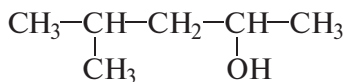
1,2-этандиол
(этиленгликоль),
двухатомный спирт



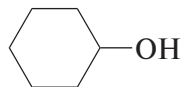
1,2,3-пропантриол
(глицерин),
трехатомный спирт



2-метил-2-пропанол
(*трет*-бутиловый спирт),
третичный спирт

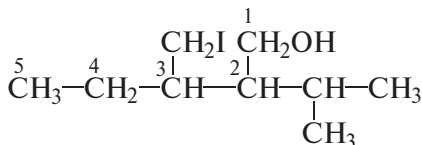


4-метил-2-пентанол,
вторичный спирт

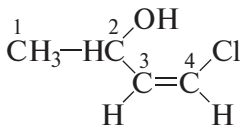


циклогексанол,
вторичный спирт

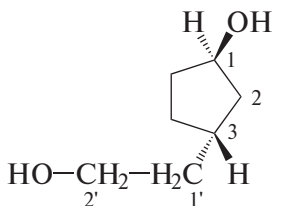
Далее приведены дополнительные примеры названий спиртов по номенклатуре ИЮПАК.



2-изопропил-3-иодметил-1-пентанол



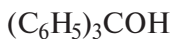
(*Z*)-4-хлор-3-бутен-2-ол



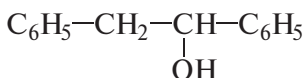
транс-3-(2'-гидроксиэтил)-
1-циклопентанол

Как видим, при нумерации атомов главной цепи гидроксигруппа имеет преимущество перед алкильными группами, атомами галогенов и кратной связью.

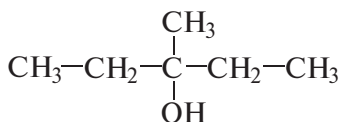
Вторичные и третичные спирты сложного строения называют по рациональной номенклатуре.



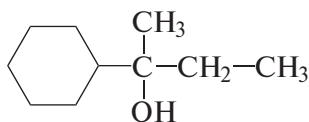
трифенилкарбинол



бензилфенилкарбинол

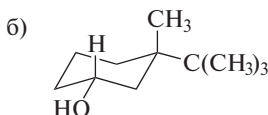
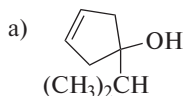


метилдиэтилкарбинол



метилэтилциклогексилкарбинол

Задача 16.1. Назовите по систематической номенклатуре следующие спирты:



Задача 16.2. Напишите структурные формулы следующих соединений:

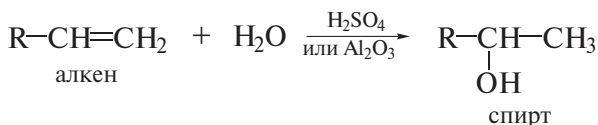
- а) (*Z*)-2-пентен-1-ол; б) 2-хлор-3-пентин-1-ол.

16.2. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

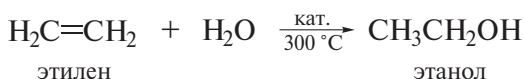
В предыдущих разделах уже были рассмотрены реакции, которые являются наиболее важными способами получения спиртов.

Гидратация алкенов

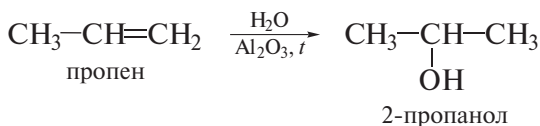
Алкены присоединяют воду в присутствии протонных кислот (H_2SO_4 , H_3PO_4) или гетерогенного катализатора, например, Al_2O_3 (см. т. I, разд. 5.4.1).



В частности, гидратация этилена лежит в основе промышленного производства этанола, в качестве катализатора в котором служит Al_2O_3 или силикагель, обработанный H_3PO_4 :

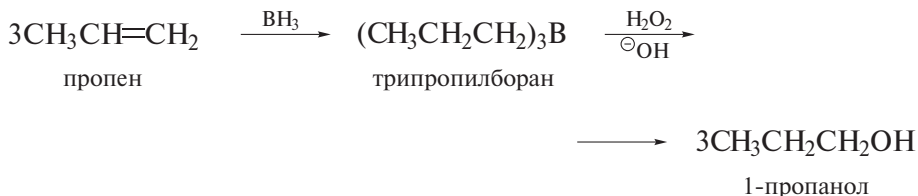


2-Пропанол (изопропиловый спирт) получают в промышленности гидратацией пропена:



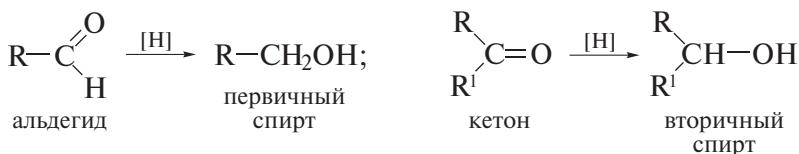
Гидроборирование алкенов

Гидроборирование алкенов и последующее окисление алкилборанов ведут к получению спиртов через присоединение гидроксигруппы к несимметричному алкену против правила Марковникова. Реакция, в целом, протекает как электрофильное *син*-присоединение по двойной углерод-углеродной связи (см. т. I, разд. 5.4.1):



Восстановление карбонильных соединений

Альдегиды, кетоны, сложные эфиры карбоновых кислот гладко восстанавливаются до спиртов. В качестве восстановителей применяют H_2/Ru , Ni , Pd , Pt ; NaBH_4 (спирт) или LiAlH_4 в абс. эфире (см. разд. 19.1.4 и т. III, разд. 20.2.3).



Задача 16.3. Напишите уравнения реакций с указанием реагентов, необходимых для получения 2-пентанола по каждому из следующих методов:

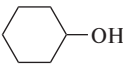
- оксимеркурирование алкена — демеркурирование;
- с применением реактива Гриньяра (два варианта).

16.3. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРОЕНИЕ

16.3.1. Физические свойства

Низкомолекулярные спирты являются жидкостями с характерными запахом и вкусом. Температуры кипения и температуры плавления некоторых спиртов приведены в табл. 16.1.

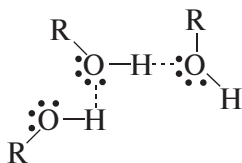
Таблица 16.1. Физические свойства спиртов

| Соединение | Формула | Т. пл., °С | Т. кип., °С |
|--------------------|---|------------|-------------|
| Метанол | CH_3OH | −97,9 | 64,5 |
| Этанол | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ | −114,2 | 78,4 |
| 1-Пропанол | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | −127 | 97,2 |
| 2-Пропанол | $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$ | −90 | 82,4 |
| 1-Бутанол | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | −80 | 117,5 |
| 2-Бутанол | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ | −115 | 100 |
| 2-Метил-1-пропанол | $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ | −108 | 108,5 |
| 2-Метил-2-пропанол | $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ | 26 | <82,9 |
| 1-Пентанол | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$ | −79 | 138 |
| 1-Гексанол | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$ | −52 | 157 |
| 1-Додеканол | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{OH}$ | 26 | 259 |
| Циклогексанол |  | 25 | 161 |

Температуры кипения спиртов значительно выше, чем температуры кипения эфиров или углеводородов, имеющих ту же молекулярную массу.

| Соединение | $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—OH}$ этанол | $\text{CH}_3\text{—O—CH}_3$ диметиловый эфир | $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_3$ пропан |
|-------------|---|---|---|
| Мол. масса | 46 | 46 | 44 |
| Т. кип., °C | 78,4 | –24 | –42 |

Причиной этого являются межмолекулярные водородные связи, характерные для спиртов. Хотя их энергии и не так велики (~21 кДж/моль, или 5 ккал/моль), водородные связи обуславливают значительную ассоциацию молекул спиртов, что и ведет к росту теплоты испарения, а следовательно, и температуры кипения.



Только низшие спирты — CH_3OH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, *изо*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$ и *трет*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ — смешиваются с водой в любых соотношениях. Средние спирты лишь ограниченно смешиваются с водой. Например, 1-гексанол $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{OH}$ растворяет лишь 0,6 % воды.

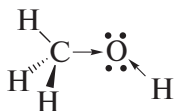
В табл. 16.2 приведены некоторые параметры связей C—O и O—H в молекулах спиртов. Вследствие более высокой электроотрицательности кислорода по сравнению с углеродом и водородом, C—O - и O—H -связи обладают выраженной полярностью.

Таблица 16.2. Параметры связей C—O и O—H в молекулах спиртов

| Связь | Длина, нм | Энергия, кДж/моль (ккал/моль) | Полярность, D | Поляризуемость, см ³ |
|--------------|-----------|----------------------------------|---------------|---------------------------------|
| C—O | 0,144 | 355,5 (85) | 1,30 | 1,54 |
| O—H | 0,096 | 460 (110) | 1,51 | 1,66 |

16.3.2. Пространственное и электронное строение

Валентный угол у атома кислорода в спиртах близок к тетраэдрическому, что соответствует его sp^3 -гибридизации:



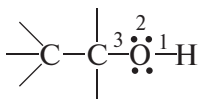
| Соединение | Угол |
|------------|-----------------------------|
| H_2O | $\angle HON\ 104^\circ$ |
| CH_3OH | $\angle CON\ 107-109^\circ$ |

По сравнению с водой первые потенциалы ионизации спиртов заметно ниже, что указывает на бóльшую доступность НЭП атома кислорода спирта в химической реакции.

| Соединение | H_2O вода | CH_3OH метанол | C_2H_5OH этанол | $(CH_3)_2CHOH$ 2-пропанол | $(CH_3)_3COH$ 2-метил-2-пропанол |
|------------------|----------------|---------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| $I_1, \text{эВ}$ | 12,6 | 10,8 | 10,5 | 10,3 | 10,1 |

Замена атома водорода гидроксигруппы на алкильную группу у атома кислорода и увеличение алкильной группы отчетливо снижают первый потенциал ионизации спирта, повышая тем самым его электронодонорные свойства.

В общем, молекула спирта характеризуется, по крайней мере, тремя реакционными центрами:



1) $O-H$ -связь (реакции с разрывом $O-H$ -связи определяют кислотность спирта);

2) НЭП атома кислорода (определяет основность и нуклеофильность молекулы спирта);

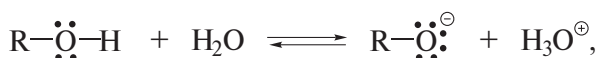
3) $C-O$ -связь (разрыв $C-O$ -связи характерен для реакций нуклеофильного замещения и β -элиминирования).

16.4. РЕАКЦИИ

16.4.1. Кислотность и основность

Спирты являются *амфотерными соединениями*. Они способны выступать в роли как кислот, так и оснований.

Диссоциируя по связи О—Н, спирты проявляют себя как типичные кислоты Брёнстеда:



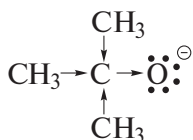
поэтому все структурные изменения в их молекулах, которые способствуют делокализации отрицательного заряда (а тем самым, и повышению стабильности) в сопряженном основании — алкоксид-ионе $\text{R}-\ddot{\text{O}}:^{\ominus}$ — увеличивают кислотность спиртов.

В табл. 16.3 приведены данные, иллюстрирующие зависимость кислотности спиртов от их строения. Там же представлены данные о силе некоторых минеральных кислот. Эти данные интересны для сравнения, поскольку, как будет показано далее, многие реакции спиртов катализируются минеральными кислотами.

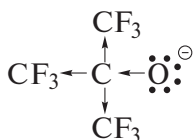
Таблица 16.3. Значения pK_a спиртов и минеральных кислот

| Соединение | pK_a | Соединение | pK_a |
|-------------------------------------|--------|-------------------------|--------|
| H_2O | 15,7 | HCl | −2,2 |
| CH_3OH | 15,5 | H_2SO_4 | −5,0 |
| $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ | 15,9 | H_3PO_4 | 2,15 |
| $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ | 18,0 | HF | 3,17 |
| $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | 14,3 | H_2S | 6,97 |
| $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ | 12,4 | HOCl | 7,53 |
| $(\text{CF}_3)_3\text{COH}$ | 5,0 | H_2O_2 | 11,64 |

Как видно из данных таблицы, разветвленность алкильной группы снижает кислотность спиртов, а введение в их молекулы атомов галогенов, напротив, повышает ее.

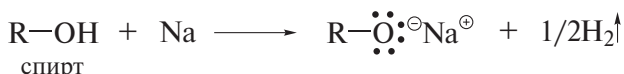


трет-бутоксид-ион
(менее стабилен)

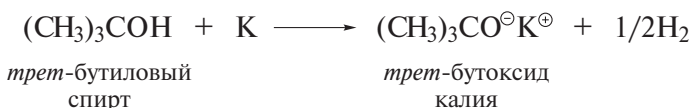


перфтор-*трет*-бутоксид-ион
(более стабилен)

Кислотные свойства спиртов позволяют сравнительно легко получать алкоголяты, способные выступать в качестве сильных оснований и хороших нуклеофилов. Чаще всего спирты переводят в алкоголяты действием натрия или гидрида натрия NaNH . Алкоксид-ион можно получить и при обработке спирта реактивом Гриньяра.



трет-Бутиловый спирт, имеющий значительно более низкую кислотность, реагирует и с натрием, и с гидридом натрия очень вяло. Поэтому для генерации *трет*-бутоксид-иона применяют калий:

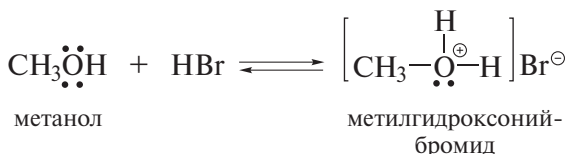


! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

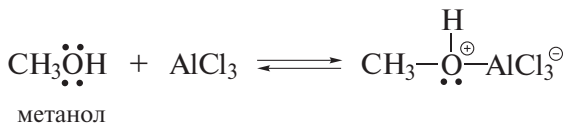
Калий значительно более активен, чем натрий. Поэтому в реакцию с метанолом и этанолом его вводить не рекомендуется, чтобы избежать чрезвычайно бурного взаимодействия (взрыв, пожар).

Свойства оснований спирты проявляют по отношению как к кислотам Брёнстеда, так и к кислотам Льюиса. Донорным атомом в молекуле спирта является атом кислорода.

В частности, кислоты Брёнстеда протонируют атом кислорода гидроксигруппы:



Кислоты Льюиса образуют со спиртами донорно-акцепторные комплексы, в которых атом кислорода выступает в роли донора НЭП:



В общем, спирты являются сравнительно слабыми основаниями: значения $\text{p}K_a$ их сопряженных кислот $\text{R}-\overset{\oplus}{\text{O}}\text{H}_2$ составляют около -2 . Разветв-

ление алкильной группы в молекуле спирта увеличивает его основность, что соответствует и данным о снижении первого потенциала ионизации (см. выше):



рост основности

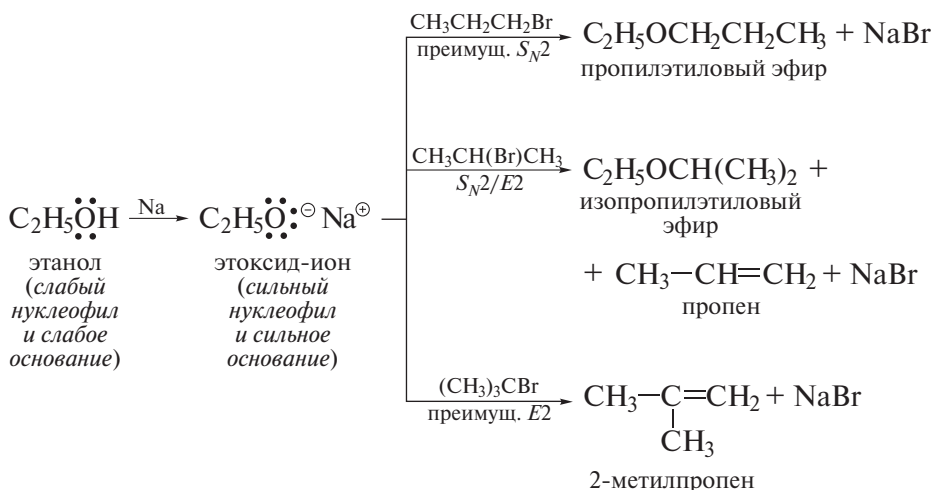
снижение потенциала ионизации НЭП кислорода

16.4.2. Спирты и алкоксид-ионы как нуклеофильные реагенты

Реакции с галогеналканами

Спирты являются слабыми нуклеофилами и практически не реагируют с галогеналканами по механизму S_N2 . Вместе с тем вследствие высокой ионизирующей способности низшие спирты способствуют протеканию реакций по механизму S_N1 аллил- и бензилгалогенидов, а также третичных галогенидов. Значительно труднее идут эти реакции со вторичными алкил- и циклоалкилгалогенидами.

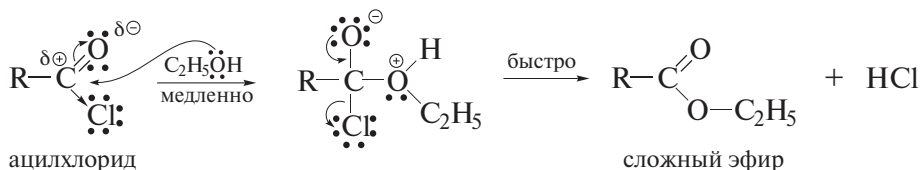
Алкоксид-ионы являются сильными нуклеофилами и основаниями и реагируют с галогеналканами по механизмам S_N2 и $E2$. Особенности этих реакций подробно рассмотрены в гл. 13. Схема напоминает лишь о некоторых закономерностях.



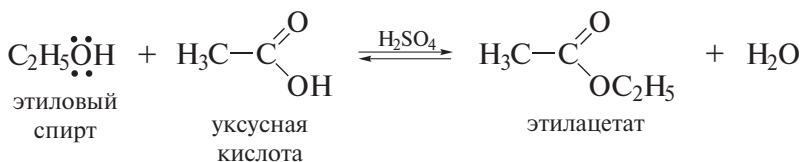
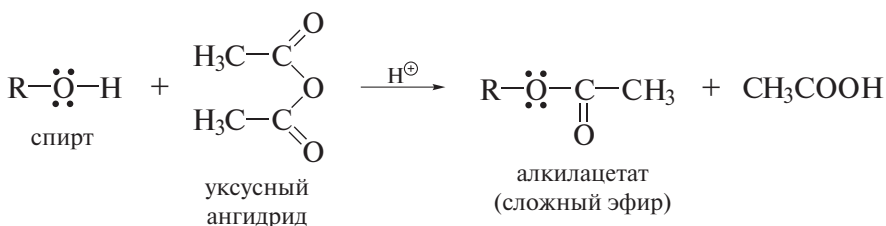
Реакции, в которых преобладают процессы элиминирования, рекомендуется проводить с *трет*-бутоксидом калия. Будучи очень сильным основанием, *трет*-бутоксид калия стерически затруднен и поэтому обладает лишь слабыми нуклеофильными свойствами.

Реакции с карбонильными соединениями

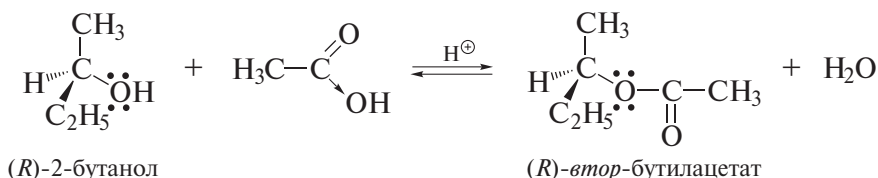
Спирты легко реагируют с сильными ацилирующими реагентами, например с хлорангидридами карбоновых кислот, с образованием сложных эфиров:



С другими карбонильными соединениями (альдегиды, карбоновые кислоты и их ангидриды) спирты реагируют в присутствии кислотных катализаторов, которые увеличивают поляризацию, а следовательно, и реакционную способность карбонильной группы:



Реакция спирта с карбоновой кислотой, приводящая к получению сложного эфира, называется **реакцией этерификации**. Эта реакция обратима. Молекула воды образуется за счет отщепления ОН-группы от карбоновой кислоты и протона от молекулы спирта. Таким образом, взаимодействие оптически активных спиртов с карбонильными соединениями происходит без разрыва связей у хирального центра, вследствие чего образующиеся продукты имеют конфигурацию исходного спирта:



Реакционная способность спиртов в реакциях с карбонильными соединениями уменьшается в ряду:

первичные > вторичные > третичные,

что объясняется пространственными затруднениями, возникающими при присоединении молекулы спирта к тригональному атому углерода карбонильной группы в скоростylimитирующей стадии реакции.

Реакции с аренсульфохлоридами

Спирты взаимодействуют с аренсульфохлоридами в присутствии оснований (пиридин, раствор NaOH) с образованием эфиров сульфокислот:

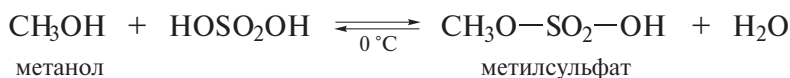


Алкиловые эфиры аренсульфоновых кислот часто применяют вместо галогеналканов в качестве алкилирующих реагентов (см. с. 352).

Реакции с неорганическими кислотами

Взаимодействие спиртов с кислородсодержащими неорганическими кислотами является общим способом получения сложных эфиров неорганических кислот. Многоосновные кислоты дают как кислые, так и средние эфиры.

Кислые метил- и этилсульфаты получают при проведении реакции при низкой температуре:

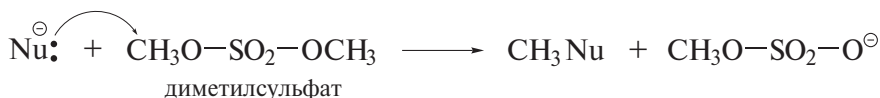


При нагревании метил- и этилсульфаты превращаются в средние эфиры (обычно при перегонке в вакууме):

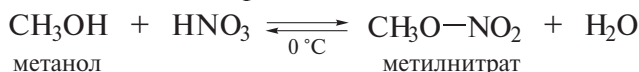


Этот метод непригоден для получения эфиров высших спиртов, особенно вторичных и третичных, которые под действием серной кислоты легко дают алкены. Кислые эфиры многоосновных неорганических кислот являются сильными кислотами — они растворимы в воде, а в водном растворе гидролизуются. Средние эфиры низших спиртов в воде растворимы плохо, имеют относительно низкие температуры кипения и перегоняются без разложения.

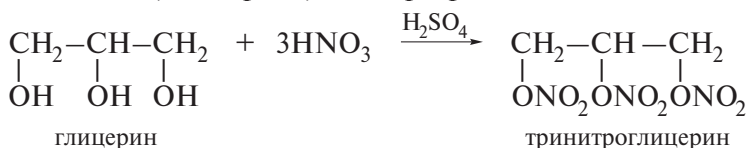
Диметилсульфат является хорошим метилирующим реагентом и легко реагирует с нуклеофилами по механизму S_N2 :



Метилнитрат получают взаимодействием метилового спирта с азотной кислотой. Реакция обратима:



Для синтеза нитратов, особенно двух- и многоатомных спиртов, применяют смесь азотной и серной кислот. Таким способом получают нитраты этиленгликоля, глицерина, пентаэритрита:



Полинитраты многоатомных спиртов термодинамически неустойчивы. В частности, тринитроглицерин в чистом виде обладает исключительно высокими бризантными свойствами. При ударе или нагревании он взрывается. Тринитроглицерин, адсорбированный на инертном твердом носителе, менее опасен и применяется под названием «динамит».

Здесь уместно отметить важное практическое применение эфиров азотистой и азотной кислот и в совершенно иной области. В частности, изопентилнитрит и тринитроглицерин обладают выраженным фармакологическим действием против ангины и приступов стенокардии.

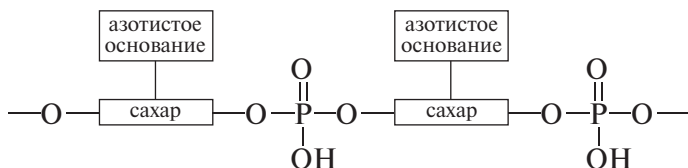


Вследствие высокой летучести эти эфиры легко попадают через органы дыхания в кровь, где превращаются с выделением оксида азота NO. Оксид азота способствует релаксации стенок кровеносных сосудов и тем самым улучшает условия кровообращения (подробнее о фармакологии оксида азота см. в т. III, гл. 22, разд. «Дополнения»).

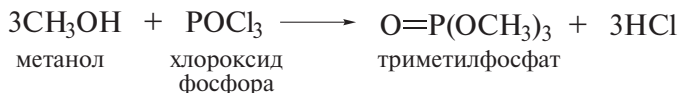
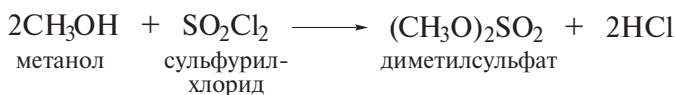
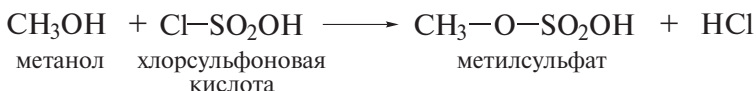
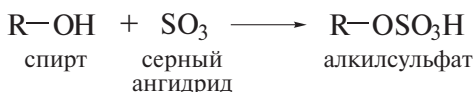
Ортофосфорная кислота образует со спиртами моно-, ди- и триэфиры. Некоторые моноэфиры фосфорной кислоты широко распространены в природе, например фосфаты углеводов и глицерофосфорная кислота $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$. Они играют важную роль в биохимических процессах распада сахаров в организмах, в спиртовом брожении углеводов.

Дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) и рибонуклеиновые кислоты (РНК) построены из чередующихся фрагментов нуклеозидов и остатков фосфорной кислоты, т. е. являются полимерными эфирами фосфорной

кислоты. Ниже показан фрагмент такого полимера (подробнее о строении нуклеиновых кислот см. в т. III, гл. 28).

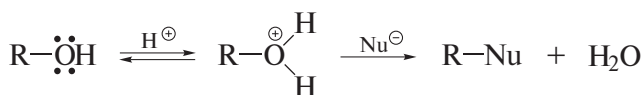


Эфиры неорганических кислот получают также взаимодействием спиртов с производными неорганических кислот — ангидридами и хлорангидридами:



16.4.3. Нуклеофильное замещение гидроксигруппы

Реакции нуклеофильного замещения гидроксигруппы в спиртах, т. е. с разрывом связи C—OH, протекают только в присутствии сильных кислот. Роль сильной кислоты состоит в превращении плохой уходящей группы — гидроксид-иона $\ominus\text{OH}$ — в хорошую уходящую группу — молекулу воды H_2O :

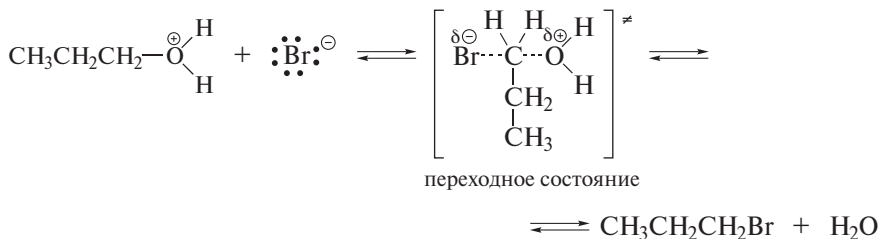


В зависимости от строения исходного спирта и условий, образовавшийся алкилгидроксоний-ион реагирует далее по схеме реакции $\text{S}_{\text{N}}1$ или $\text{S}_{\text{N}}2$.

Реакции с галогеноводородами

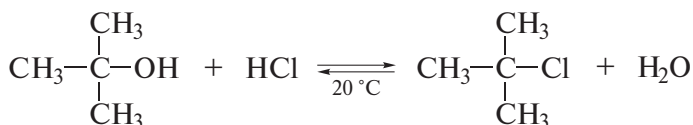
Спирты реагируют с галогеноводородами с образованием галогеналканов и воды. Так, спирты легко могут быть превращены в бром- и иод-алканы. Реакцию проводят, пропуская газообразный галогеноводород в

Стадия 2 — замещение молекулы воды (как уходящей группы) в образовавшемся алкилгидроксониевом ионе на атом брома:



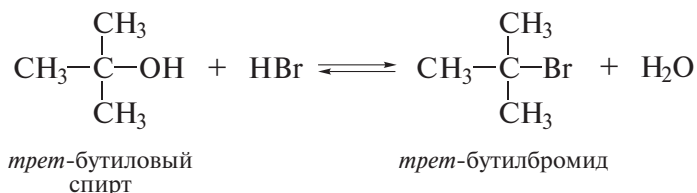
В реакциях S_N2 реакционная способность первичных спиртов $\text{R}-\text{CH}_2\text{OH}$ ниже, чем таковая метанола. Это связано с ростом пространственных затруднений для атаки алкилгидроксониевого иона галогенид-ионом при замене H на R.

По механизму S_N1 реагируют все спирты, кроме метанола и большинства первичных спиртов. Третичные спирты активно реагируют с галогеноводородами уже при комнатной температуре. Продуктом реакции и в этом случае является галогеналкан:



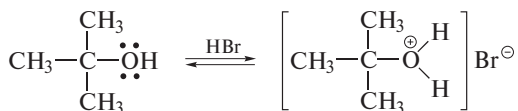
трет-Бутилхлорид. Смесь трет-бутилового спирта (74 г; 1 моль) и конц. HCl (247 мл) встряхивают в делительной воронке при комнатной температуре в течение 20 мин. Верхний слой отделяют, промывают разбавленным раствором гидрокарбоната натрия до нейтральной реакции. Продукт выделяют перегонкой, т. кип. 50–51 °С. Выход 78 г (84%).

Механизм взаимодействия третичных спиртов с галогеноводородами ниже дается на примере реакции трет-бутилового спирта с бромоводородом:

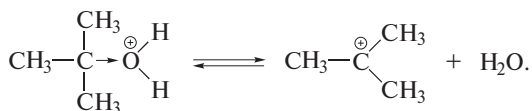


Реакция обратима, поэтому положение равновесия зависит от концентрации HBr.

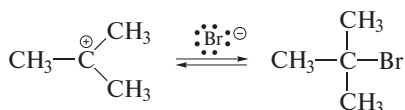
Стадия 1 — образование алкилгидроксониевой соли:



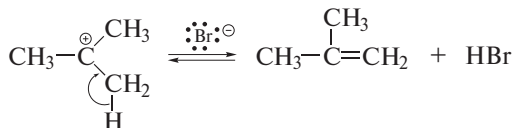
Стадия 2 — диссоциация алкилгидроксониевого иона с отщеплением воды и образованием карбокатиона (эта стадия является скоростylimитирующей):



Стадия 3 — присоединение бромид-иона к карбокатиону (протекает быстро):



Последняя стадия осложняется побочной реакцией *E1* — отщеплением протона с образованием алкена:



Согласно кинетическому уравнению

$$w = k_1[(\text{CH}_3)_3\text{COH}],$$

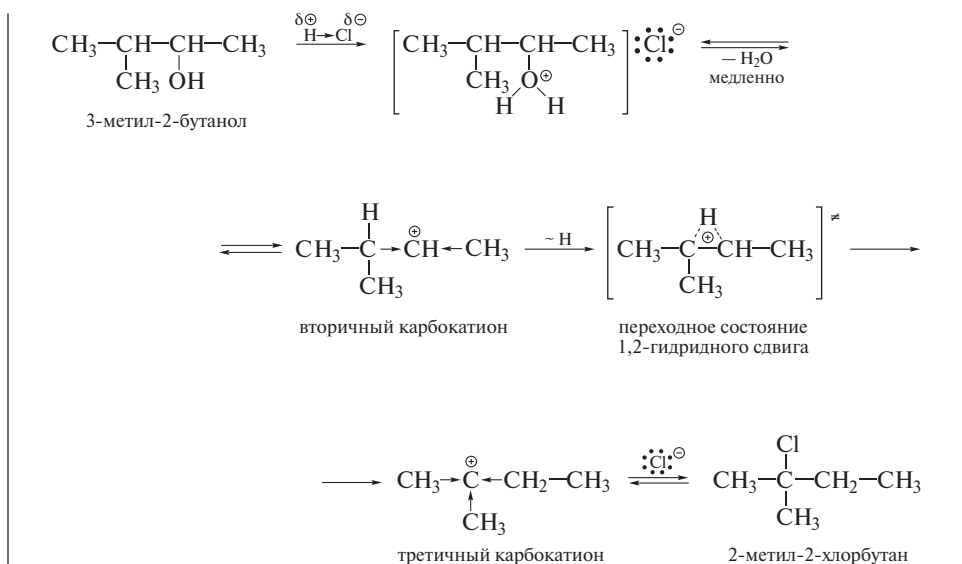
скорость реакции образования *трет*-бутилбромида зависит только от концентрации спирта и не зависит от концентрации галогеноводорода, что характерно для реакций мономолекулярного нуклеофильного замещения S_N1 .

В реакциях спиртов, протекающих по механизму S_N1 , реакционная способность уменьшается в следующем ряду:

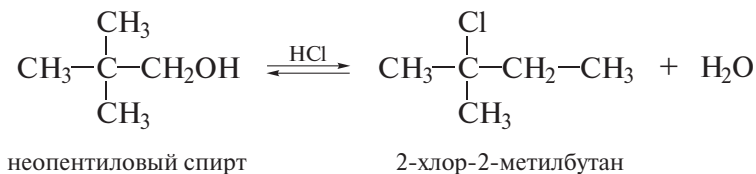
аллиловый спирт \approx бензиловый спирт $>$ третичные $>$ вторичные

Этот ряд соответствует ряду снижения термодинамической устойчивости карбокатионов, образующихся в медленной стадии процесса. Первичные карбокатионы и метил-катион наименее устойчивы и из первичных спиртов образуются крайне медленно. Поэтому первичные спирты по механизму S_N1 реагируют лишь в исключительных случаях (см. ниже пример изомеризации неопентилового спирта в присутствии HCl).

Перегруппировка является результатом быстрого превращения промежуточно образующегося вторичного карбокатиона в более стабильный третичный карбокатион вследствие быстрой миграции атома водорода с парой электронов — гидрид-иона. Факт перегруппировки обычно рассматривают как серьезное доказательство реакции спирта по механизму S_N1 . Как уже отмечалось в разд. 13.4.2, миграцию гидрид-иона называют *гидридным сдвигом*. Например, гидридный сдвиг наблюдается при обработке 3-метил-2-бутанола хлороводородом. В этом случае механизм реакции включает *1,2-гидридный сдвиг*.

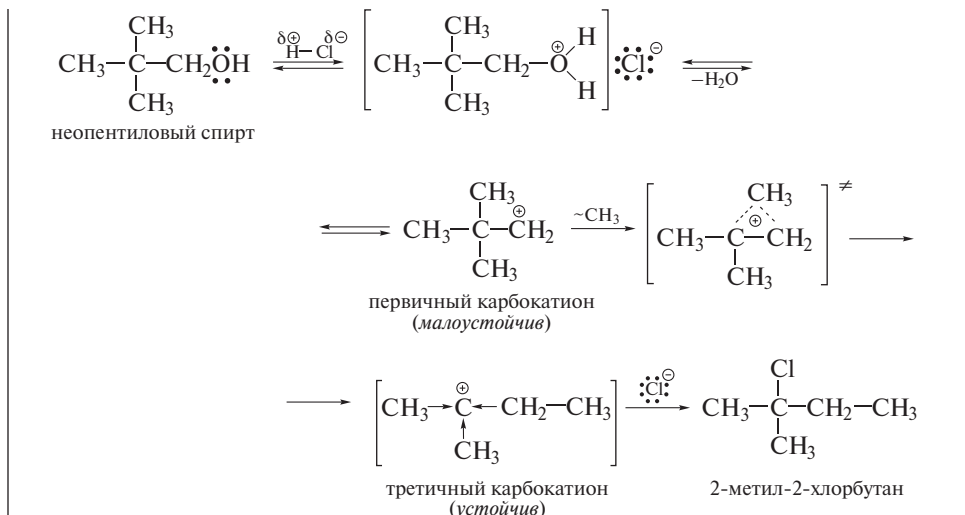


Стабилизация карбокатиона может достигаться не только путем гидрид-ного сдвига, но и перемещением алкильной группы в виде карбаниона. Классическим примером такой перегруппировки является превращение неопентилового спирта в присутствии HCl:

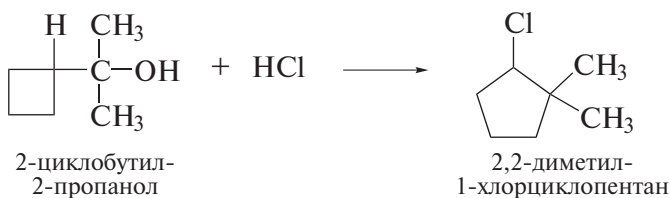


Неопентиловый спирт является первичным спиртом. Из-за стерических затруднений он не вступает в реакции S_N2 , но медленно реагирует по механизму S_N1 . Образующийся при этом первичный карбокатион быстро перегруппировывается в более стабильный третичный карбокатион за счет

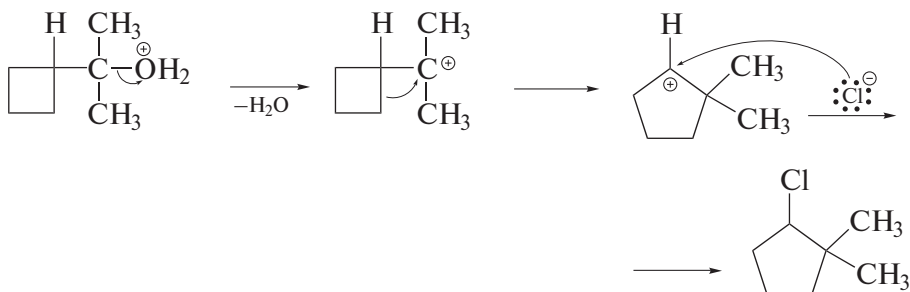
1,2-сдвига метильной группы с парой электронов. Такой сдвиг изменяет углеродный скелет молекулы.



Спирты с циклоалкильной группой, находящейся у того же атома углерода, что и гидроксигруппа, часто подвергаются перегруппировкам с расширением цикла:



Реакция включает промежуточное образование карбокатиона, который перегруппировывается в цикlopентильный катион:

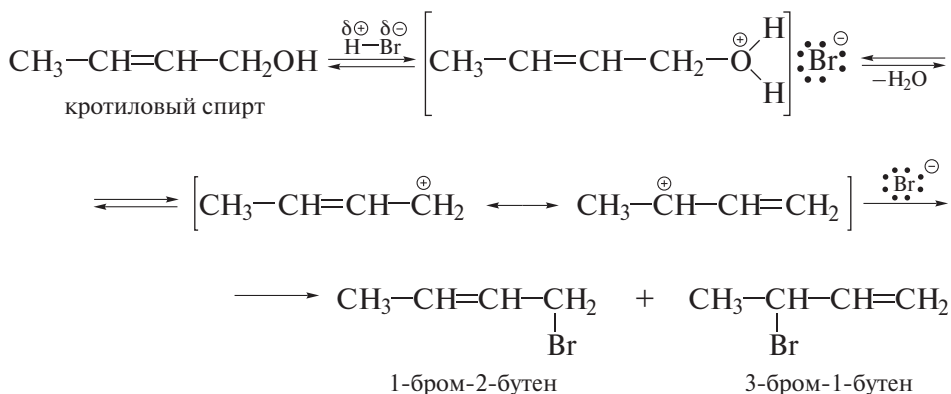


Движущей силой такой перегруппировки является снятие напряжения C_4 -цикла при превращении его в C_5 -цикл.

Пере­груп­пиров­ки ациклических и алициклических соединений, протекающие с участием карбокатионных интер­ме­диатов, получили название **пере­груп­пиров­ок Вагнера–Меервейна**. Кроме миграции алкильных и арильных групп, эти пере­груп­пиров­ки могут протекать с миграцией атома водорода, ацильной и алкоксикарбонильной групп (см. об этих пере­груп­пиров­ках и в т. I, гл. 4, стр. 215).

Аллильные пере­груп­пиров­ки

Реакции S_N1 спиртов аллильного типа часто протекают с образованием двух изомеров в результате **аллильной пере­груп­пиров­ки**:

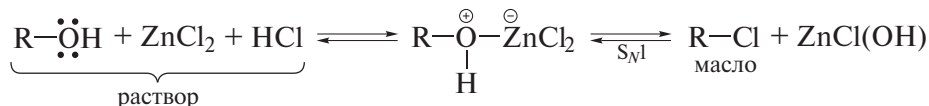


Образование в медленной стадии реакции устойчивого карбокатиона, стабилизированного резонансом, объясняет образование двух изомеров и высокую реакционную способность спиртов аллильного и бензильного типа в реакциях S_N1 .

Проба Лукаса

Для препаративного получения хлоралканов реакция спиртов с соляной кислотой мало­пригодна. Для этого необходим более жесткий реагент. Таким реагентом является **реагент Лукаса** — смесь концентрированной соляной кислоты и хлорида цинка.

При растворении спирта в реагенте Лукаса протекает реакция, приводящая к хлоралкану, который выделяется в виде тяжелой маслянистой жидкости:



Эта реакция ранее часто применялась как аналитический метод для установления типа спирта: является ли спирт первичным, вторичным или третичным.

Третичные спирты реагируют почти мгновенно с выделением тепла и образованием маслянистого слоя.

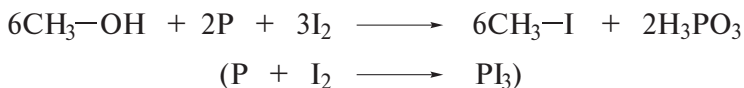
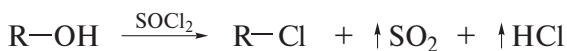
Вторичные спирты реагируют в течение 5 мин; при этом также образуется маслянистый слой.

Первичные спирты при комнатной температуре не реагируют (маслянистый слой не образуется и в течение 1 ч), однако вступают в реакцию при нагревании.

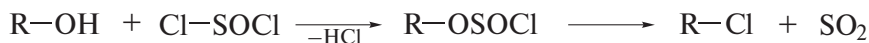
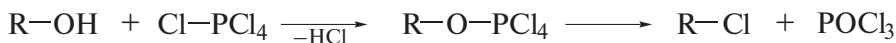
Реагент Лукаса часто применяют для препаративного получения хлоралканов. 1-Хлорбутан при этом получают с выходом ~80%, а 2-хлорбутан и *трет*-бутилхлорид — с выходами до 90%.

Реакции с галогенидами фосфора и серы

Эти реакции являются лучшим методом получения галогеналканов из спиртов, так как протекают быстро, с высоким выходом и без побочных продуктов:



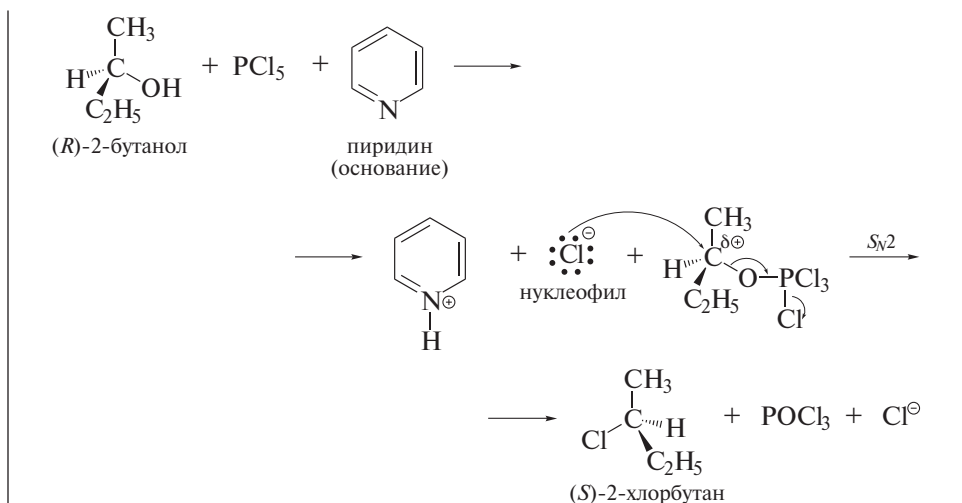
В каждом случае указанные реакции идут с промежуточным образованием соответствующего эфира. Например:



Далее эфиры первичных и вторичных спиртов реагируют по механизму S_N2 , а третичных — по S_N1 . Тип механизма зависит от ряда факторов и подтверждается стереохимией соответствующей реакции.

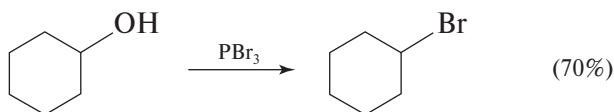
РЕАКЦИИ С ГАЛОГЕНИДАМИ ФОСФОРА

Оптически активные вторичные спирты реагируют с PCl_5 в присутствии пиридина с обращением конфигурации у хирального реакционного центра, что согласуется с механизмом S_N2 .

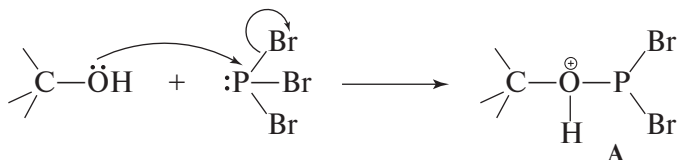


Оптически активные третичные спирты реагируют в этих условиях с преимущественной рацемизацией, что согласуется с механизмом S_N1 , т. е. с промежуточным образованием карбокатиона.

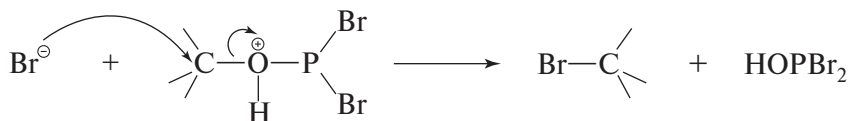
Реакция спиртов с PBr_3 — один из лучших способов получения бромалканов. Если реакция проводится при температуре не выше 0°C , она не осложнена перегруппировочными процессами, отмеченными для реакций спиртов с HBr , и протекает с высоким выходом продукта:



Эта реакция начинается с нуклеофильной атаки спирта по атому фосфора:

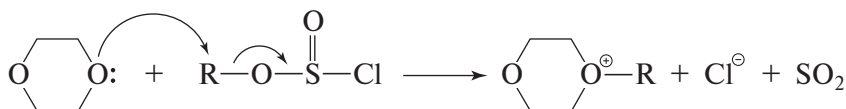


В зависимости от строения спирта интермедиат **A** — протонированный алкилдибром-фосфит далее реагирует по типу S_N2 (т. е. с обращением конфигурации у атома углерода) с бромид-ионом

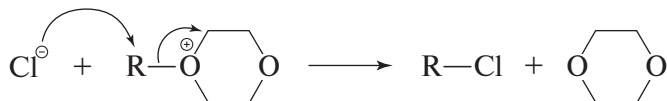


этом не образуется. Этот факт объясняют тем, что карбокатион экранирован уходящей группой в составе *тесной ионной пары*. Внутри ионной пары хлорид-ион атакует углеродный атом карбокатиона «с фронта», т. е. со стороны уходящей группы.

Схема S_Ni , по-видимому, реализуется в отсутствии достаточно активного внешнего нуклеофила. Однако при проведении реакции спирта с SOCl_2 в присутствии диоксана предполагается альтернативный механизм сохранения исходной конфигурации спирта — двойное обращение. Полагают, что промежуточно образующийся хлорсульфит подвергается нуклеофильной атаке молекулой диоксана с тыла, т. е. по типу S_N2 :



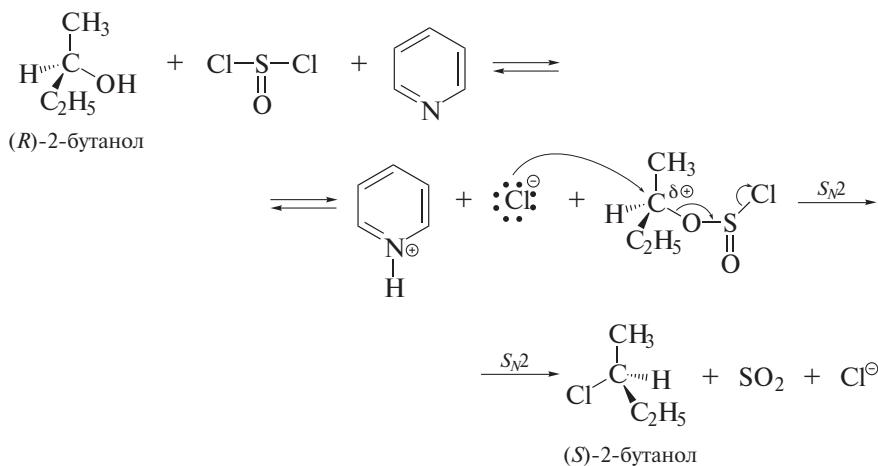
На следующей стадии образовавшийся оксониевый ион реагирует с хлорид-ионом как нуклеофилом также по типу S_N2 , в результате чего образовавшийся хлоралкан имеет конфигурацию исходного спирта:



С механизмом двойного обращения мы неоднократно встречались ранее при рассмотрении реакций нуклеофильного замещения, протекающих с анхимерным содействием (см. гл. 13, стр. 255).

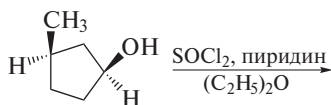
Реакция спиртов с SOCl_2 в присутствии пиридина протекает иначе, а именно по механизму S_N2 .

Механизм реакции в пиридине включает следующие стадии:



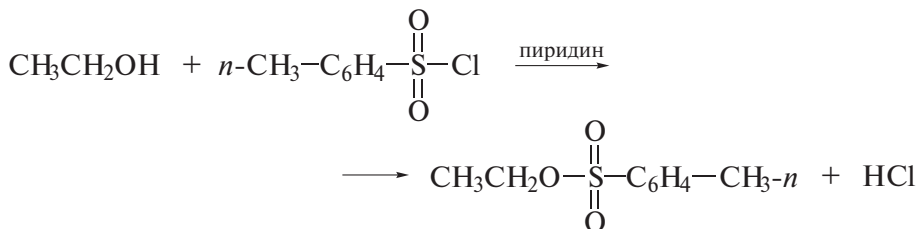
1-Хлорпентан. В смесь *n*-амилового спирта (441 г; 5 моль) и сухого пиридина (396 г; 5 моль) при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ приливают по каплям SOCl_2 (774 г; 6,5 моль). В течение 6 ч реакционную массу нагревают до $104\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выдерживают 1,5 ч при этой температуре. Продукт выделяют перегонкой, т. кип. $106\text{--}106,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (741 мм рт. ст.). Выход 426 г (80%).

Задача 16.6. Завершите следующую реакцию:

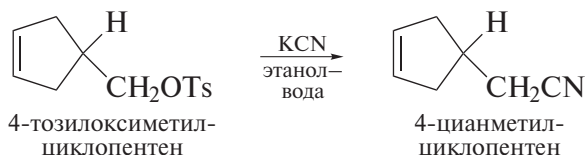


Роль тозилатов в нуклеофильном замещении гидроксигруппы

Рассмотренные выше реакции получения галогеналканов из спиртов протекают значительно более гладко, если спирты предварительно обрабатывают *n*-толуолсульфонилхлоридом в присутствии пиридина.



Образующиеся алкил-*n*-толуолсульфонаты (тозилаты) — устойчивые соединения. Они способны реагировать по механизму S_N2 как с галогенид-ионами, так и с самыми разнообразными другими нуклеофильными реагентами. Поскольку *n*-толуолсульфонат-ион является легко уходящей группой, названные реакции протекают гладко и не осложнены какими-либо перегруппировками и другими побочными процессами. Это относится как к первичным, так и ко вторичным алкилтозилатам.



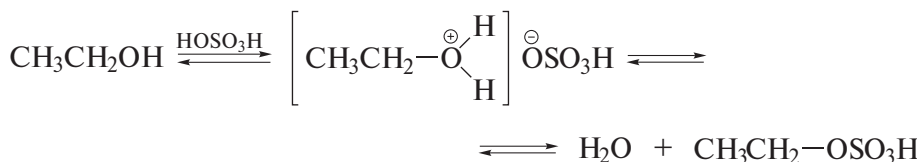
Дегидратация спиртов

Дегидратация спиртов протекает под действием сильных минеральных кислот (например, H_2SO_4 и H_3PO_4) при нагревании.

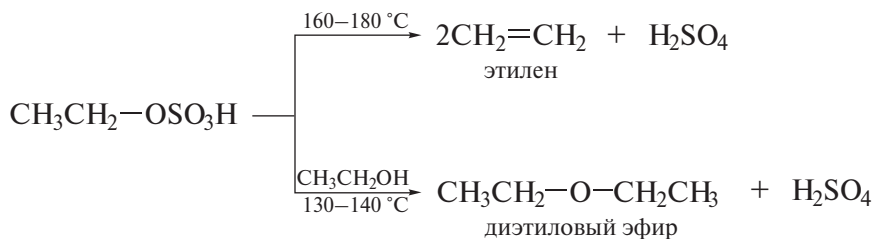
Первичные спирты подвергаются дегидратации при нагревании с H_2SO_4 . При этом в зависимости от соотношения спирта и H_2SO_4 (1 : 1 или 2 : 1), а также температуры получают преимущественно продукты внутримолекулярной дегидратации — алкены — или продукты межмолекулярной дегидратации — простые эфиры.

Например, дегидратация этилового спирта протекает по следующей схеме.

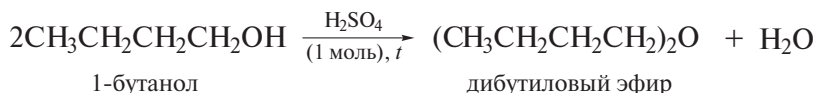
1. Образование этилсульфата (при низкой температуре, например 0°C , реакция останавливается на этой стадии):



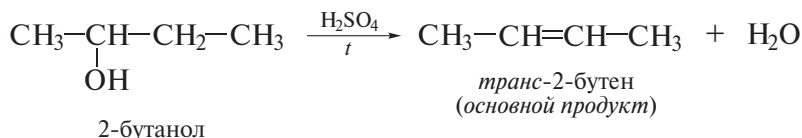
2. Отщепление молекулы серной кислоты, которое может протекать как внутримолекулярно (образуется алкен), так и межмолекулярно (образуется эфир):

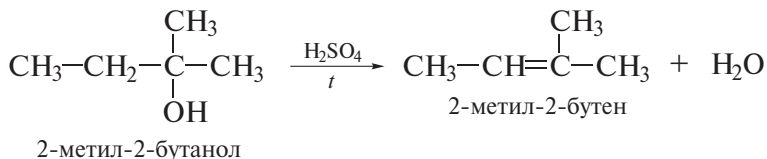


Первичные спирты нормального строения дегидратируются по такой же схеме и, как правило, не перегруппировываются:



Вторичные и третичные спирты отщепляют воду с образованием алкенов в присутствии менее концентрированных кислот. Реакции протекают преимущественно по правилу Зайцева, т. е. образуется термодинамически наиболее устойчивый алкен.

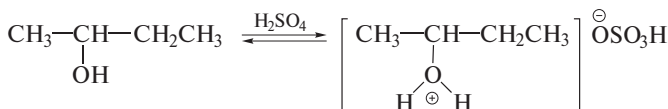




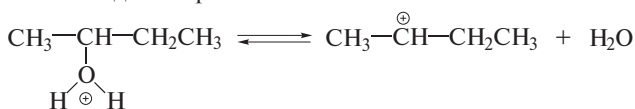
Циклогексен. Смесь циклогексанола (1 кг; 10 моль) и 85%-й фосфорной кислоты (200 г) нагревают при 165–170 °С в течение 4–5 ч и при 200 °С в течение 30 мин. Верхний слой отделяют, сушат. Продукт выделяют перегонкой, т. кип. 81–83 °С. Выход 673 г (82%).

Дегидратация вторичных и третичных спиртов протекает по механизму *E1* и включает следующие стадии.

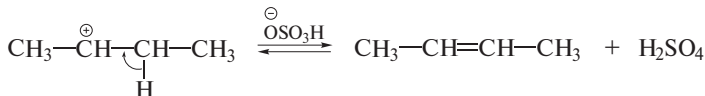
Стадия 1 — быстрое протонирование молекулы спирта:



Стадия 2 — медленная стадия диссоциации алкилгидроксониевого иона с отщеплением воды и образованием алкил-катиона:



Стадия 3 — быстрая стадия отщепления протона с образованием алкена:



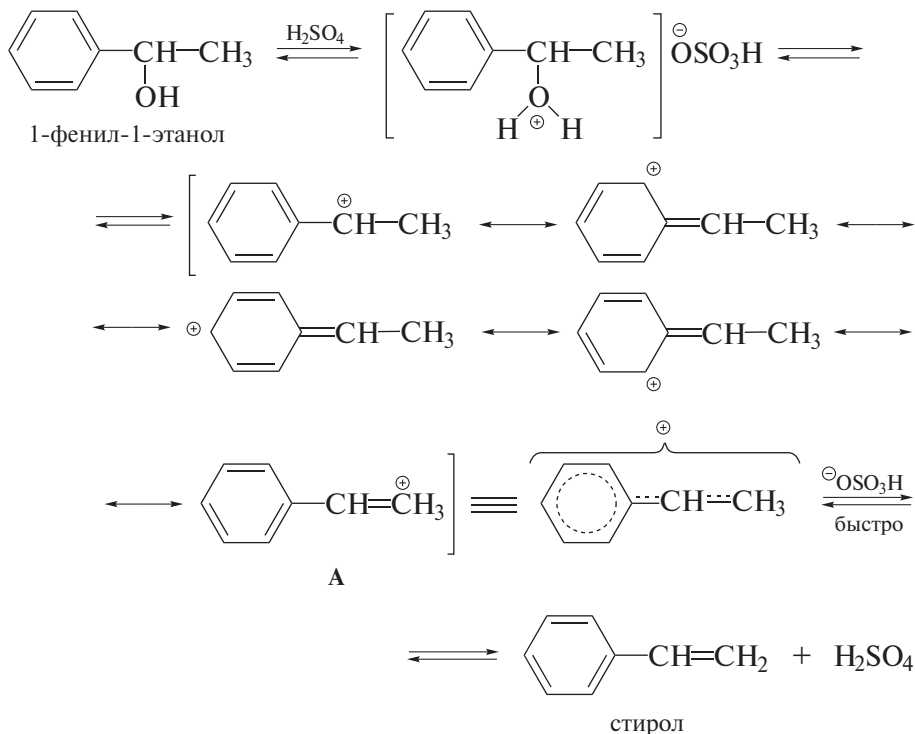
Скоростьлимитирующей стадией реакции является стадия образования карбокатиона. Чем устойчивее карбокатион, тем ниже энергия активации его образования, тем быстрее протекает элиминирование по механизму *E1*. Как и в других реакциях, устойчивость карбокатионов при дегидратации уменьшается в ряду

бензильный > третичный > вторичный,

что и определяет скорость дегидратации соответствующего спирта.

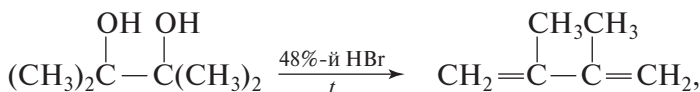
Вторичные и третичные спирты бензильного типа очень легко дегидратируются, так как образующиеся из них карбокатионы наиболее устойчивы

вследствие резонансной стабилизации, а также эффекта гиперконъюгации (структура А).

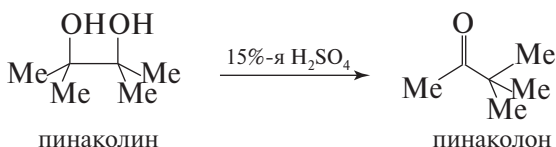


Спирты в отличие от галогеналканов не могут подвергаться элиминированию по чистому механизму $E2$, так как для реакций $E2$ требуется сравнительно сильное основание, способное отщеплять протон от C_β -атома. Сильное основание и кислая среда несовместимы: сильное основание гораздо быстрее, чем спирт, протонируется минеральной кислотой или спиртом.

Дегидратация двухатомных спиртов, содержащих соседние гидроксигруппы, в присутствии 48%-го HBr ведет к получению 1,3-диенов:

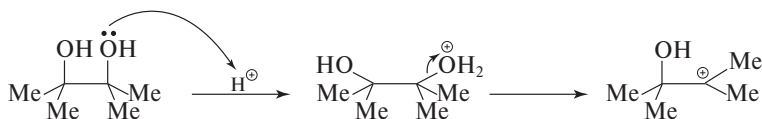


а в присутствии серной кислоты, n -толуолсульфокислоты и кислот Льюиса — сопровождается **пинаколиновой перегруппировкой**:

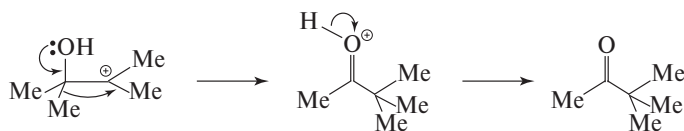


Пинаколиновая перегруппировка также относится к группе перегруппировок Вагнера—Мейервейна (см. т. I, гл. 4, стр. 215) и протекает по следующему механизму.

Стадия 1 — протонирование молекулы пинаколина и отщепление молекулы воды (как хорошей уходящей группы) с образованием стабильного третичного карбокатиона:



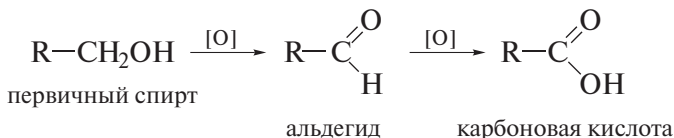
Стадия 2 — изомеризация (перегруппировка) третичного карбокатиона в еще более стабильный оксониевый ион, сопровождаемая изменением углеродного скелета молекулы:



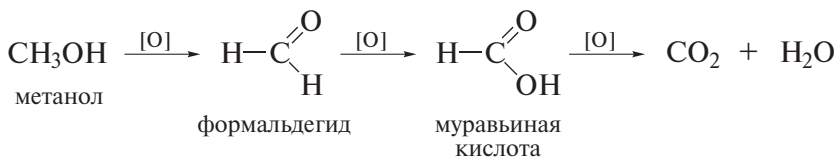
Пинаколиновая перегруппировка нашла значительное применение в синтезе спироциклических и конденсированных бициклических систем.

16.4.4. Окисление

Первичные спирты окисляются до альдегидов и далее до карбоновых кислот:

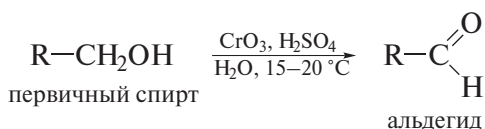


Например, метиловый спирт при окислении дает формальдегид, затем муравьиную кислоту, которая содержит альдегидную функцию и легко окисляется до диоксида углерода и воды:



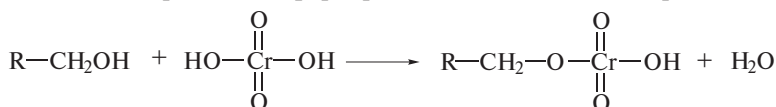
Окисление реагентом Джонса

Часто для окисления первичных спиртов применяют хромовую кислоту или разбавленный раствор триоксида хрома в разбавленной серной кислоте (**реагент Джонса**):

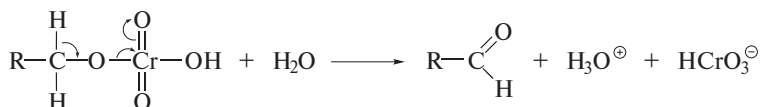


Реакция в этом случае включает следующие стадии.

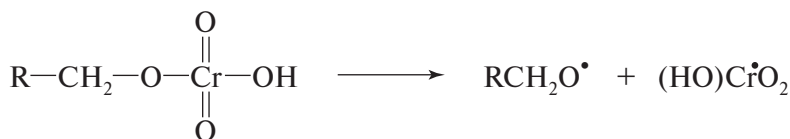
Стадия 1 — образование эфира хромовой кислоты — алкилхромата:



Стадия 2 — расщепление алкилхромата под действием воды (эта стадия протекает по схеме β -элиминирования):



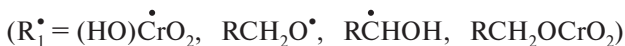
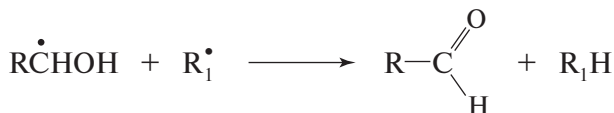
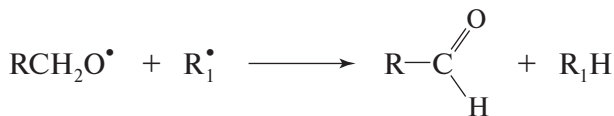
Эту схему следует рассматривать как весьма упрощенную. В действительности окисление спиртов соединениями хрома (как и солями других тяжелых металлов, в частности, марганца и церия) не ограничивается ионными превращениями и представляет собой значительно более сложный процесс. Известно, в частности, что эфиры хромовой кислоты легко распадаются гомолитически и могут вызывать цепной радикальный процесс окисления:



При этом алкоксильный радикал может перегруппировываться в гидроксильный радикал:



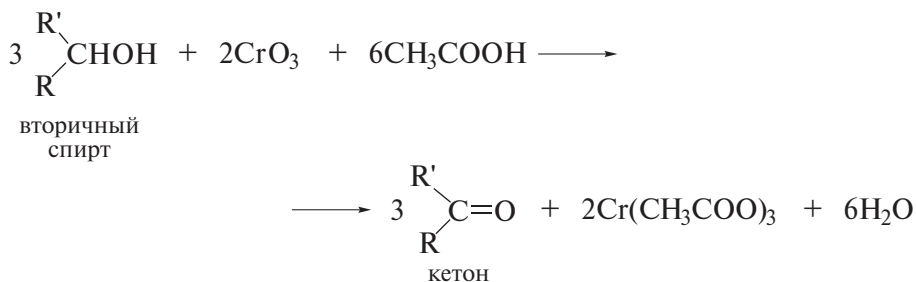
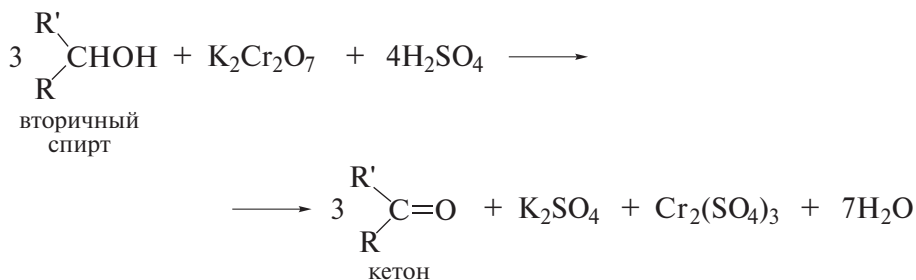
Оба образовавшиеся радикала способны взаимодействовать с другими свободными радикалами с образованием карбонильных соединений:



Полученный альдегид далее может окисляться до карбоновой кислоты. Подробнее об окислении первичных спиртов хромовой кислотой см. далее в разд. «Механизм окисления спиртов соединениями хрома» (стр. 369).

Процесс окисления можно остановить на стадии получения альдегида, если образующийся альдегид отгонять из реакционной массы. Соответствующие альдегиды, как правило, кипят при более низкой температуре, чем спирты. Такой прием пригоден, однако, лишь для окисления низкомолекулярных спиртов.

Вторичные спирты более устойчивы к действию окислителей. Их окисляют до кетонов действием бихромата калия в разбавленной серной кислоте или хромовым ангидридом в уксусной кислоте:



Селективное окисление комплексами хромового ангидрида

Сложный химизм процессов окисления с применением соединений тяжелых металлов затрудняет проведение избирательного окисления спиртов. В первую очередь это относится к окислению первичных спиртов до альдегидов. Чтобы избежать дальнейшего окисления образующихся альдегидов до карбоновых кислот, в качестве окислителей были предложены соединения хромового ангидрида с пиридином — комплекс CrO_3 с двумя молями пиридина $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ (реагент Саррета) и комплекс CrO_3 с пиридином и HCl — хлорохромат пиридиния $\text{CrO}_3\text{Cl}^\ominus\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^\oplus$ (реагент Кори).



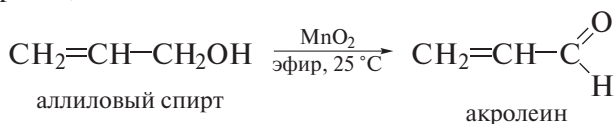
Окислительная активность хромового ангидрида в этих комплексах снижена вследствие комплексообразования с пиридином, что делает процесс окисления более селективным. Еще одна причина повышенной селективности комплексов CrO_3 с пиридином заключается в том, что они растворяются в органических растворителях и поэтому могут применяться в неводных средах. Устранение воды из сферы реакции является важным, поскольку гидратация альдегида до *гем*-диола как раз и является первой стадией его окисления до карбоновой кислоты.

Пиридиний хлорохромат получают взаимодействием эквимольных количеств пиридина, триоксида хрома CrO_3 и HCl . Он представляет собой желто-оранжевые кристаллы, т. пл. 205°C . Растворим в метиленхлориде и хлороформе. В практической работе удобно пользоваться этим реагентом, нанесенным на оксид алюминия.

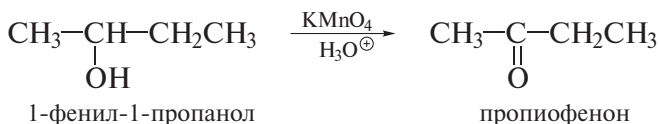
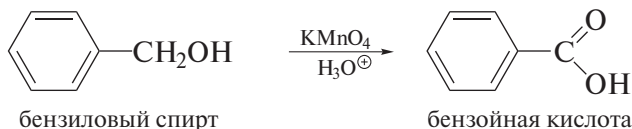
Пиридиний хлорохромат на оксиде алюминия. К раствору оксида хрома(VI) (25 г; 0,25 моль) в 45 мл 6 М соляной кислоты при перемешивании прибавляют в течение 10 мин при 40°C пиридин (19,8 г; 0,25 моль) и охлаждают до 10°C . Смесь выдерживают при этой температуре до образования оранжевого осадка, а затем снова нагревают до 40°C (при этом осадок переходит в раствор). К теплому раствору прибавляют при перемешивании 208 г оксида алюминия марки «нейтральный, для колоночной хроматографии». После этого воду удаляют под вакуумом на роторном испарителе, а остаток сушат при 100°C в течение 2 ч. Получают реагент, в котором среднее эквивалентное количество окислителя составляет 1 ммоль/г.

Окисление соединениями марганца

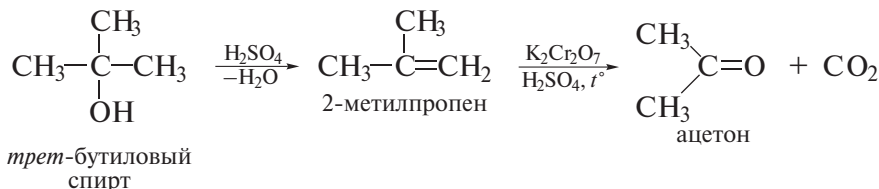
Аллиловые спирты окисляют до альдегидов свежесажженным диоксидом марганца:



Щелочные растворы перманганата калия на холоду не окисляют спирты. В кислой среде KMnO_4 окисляет первичные спирты до карбоновых кислот, а вторичные — до кетонов:



Третичные спирты устойчивы к действию окислителей: они не окисляются ни в нейтральной, ни в щелочной среде. Третичные спирты, способные к дегидратации, окисляются в кислой среде. В качестве промежуточного продукта образуется алкен, который затем подвергается деструктивному окислению:

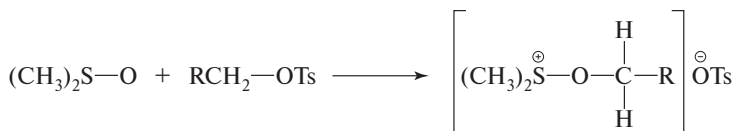


Окисление действием диметилсульфоксида

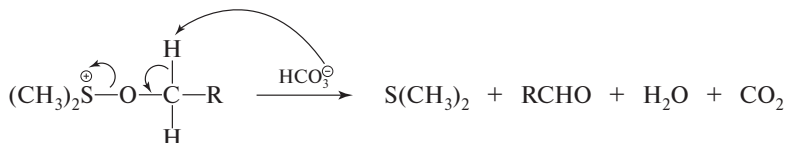
Первичные и вторичные спирты могут быть гладко окислены соответственно до альдегидов и кетонов с помощью диметилсульфоксида и его комплексов. При этом спирты предварительно переводят в тозилаты, которые и нагревают при 120–130 °С в ДМСО в течение 10–30 мин в присутствии гидрокарбоната натрия.

Реакция протекает по следующему механизму.

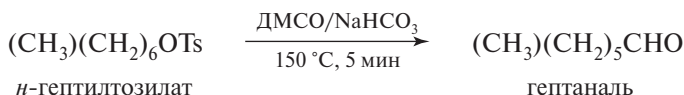
Стадия 1 — диметилсульфоксид как нуклеофил замещает тозилксигруппу по механизму S_N2 с образованием алкоксисульфониевой соли:



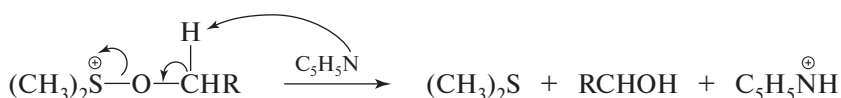
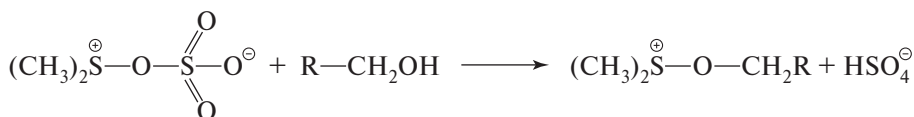
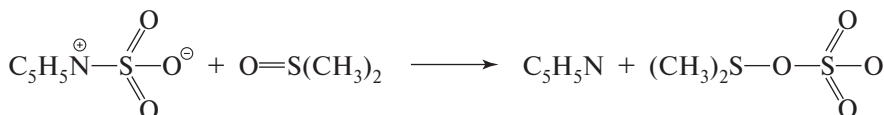
Стадия 2 — катион алкоксисульфония под действием бикарбонат-иона далее подвергается β-элиминированию аналогично тому, как алкилхромат расщепляется по схеме E2 под действием воды:



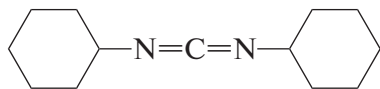
Таким методом гептаналь получают с выходом 70%:



Предварительного превращения спирта в тозилат можно избежать так же при применении активированного диметилсульфоксида. В этом случае ДМСО активируют, например, действием серного ангидрида, связанного в комплексе с пиридином. Реакция при этом идет по схеме:



Вместо SO_3 в качестве электрофильного активатора ДМСО применяют трифторуксусный ангидрид $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ или N,N-дициклогексилкарбодиимид.



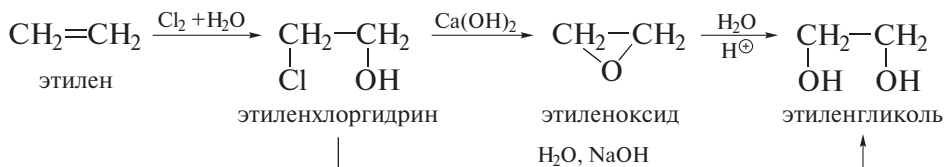
N,N-дициклогексилкарбодиимид

Дегидрирование спиртов

При пропускании паров первичного или вторичного спирта над медным катализатором при 300°C протекает реакция дегидрирования спиртов (отщепление водорода): из первичных спиртов образуются альдегиды, из вто-

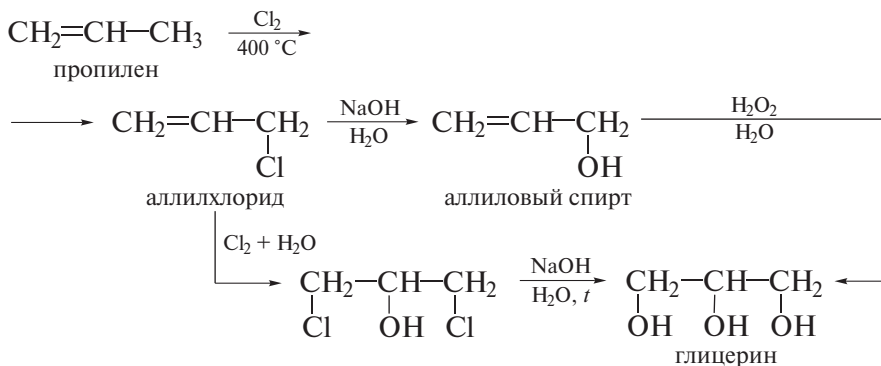
16.5. МНОГОАТОМНЫЕ СПИРТЫ

Выше мы уже говорили, что при гидроксировании алкенов получают *виц*-диолы. Простейший *виц*-диол — *гликоль* (**этиленгликоль**, 1,2-этандиол) — получают в промышленности из этилена по следующей схеме:



Этиленгликоль применяют для получения простых эфиров и диоксана, которые, в свою очередь, используют в качестве растворителей (монометиловый эфир этиленгликоля известен как «метилцеллозольв», а диметиловый — как «моноглим») и в производстве полиэфиров — синтетических волокон. Смесь равных частей воды и этиленгликоля применяют как антифриз.

Другой многоатомный спирт, также имеющий важное практическое значение, — **глицерин** (1,2,3-пропантриол) — получают гидролизом жиров (см. подробнее об этом в т. III, гл. 20) или из пропилену по одной из следующих схем:



Некоторые реакции, в которых глицерин выступает в качестве нуклеофильного реагента, были обсуждены в разд. 16.4.2.

16.6. СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СПИРТОВ

ИК-спектры. Валентные колебания О—Н наблюдаются в ИК-спектрах спиртов в области 3200–3650 см^{−1} в форме уширенной полосы средней интенсивности, а валентные колебания С—О — при 1025–1200 см^{−1} в форме полосы от средней до высокой интенсивности.

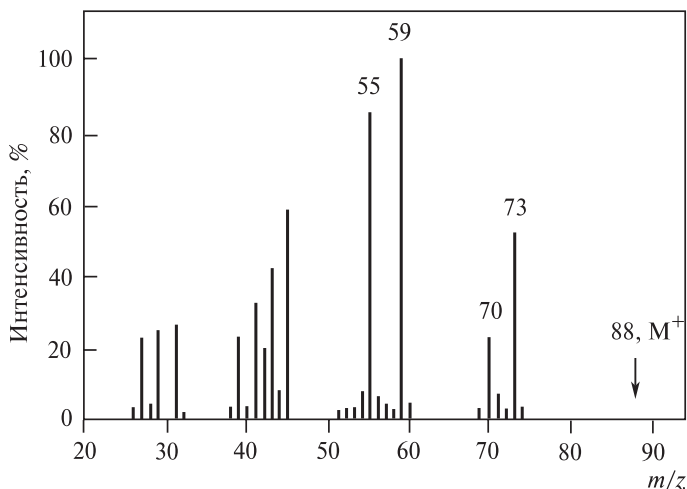


Рис. 16.1. Масс-спектр 2-метил-2-бутанола

ЯМР-спектры. Химический сдвиг протона гидроксильной группы в спектре ПМР зависит от растворителя, температуры и концентрации. Как правило, это одиночный синглет, принадлежность которого легко выявить. В спектре ПМР 2-фенилэтанола, например, сигнал ОН-протона наблюдается при δ 2,2 м. д. Правильность идентификации подтверждается добавлением дейтериевой D_2O . При этом ОН-протон быстро замещается на дейтерий, а соответствующий сигнал в спектре ПМР исчезает.

По сравнению с химическими сдвигами атомов углерода в алканах сигнал углерода, связанного с гидроксильной группой в спиртах, наблюдается в спектре ^{13}C ЯМР в более слабом поле.

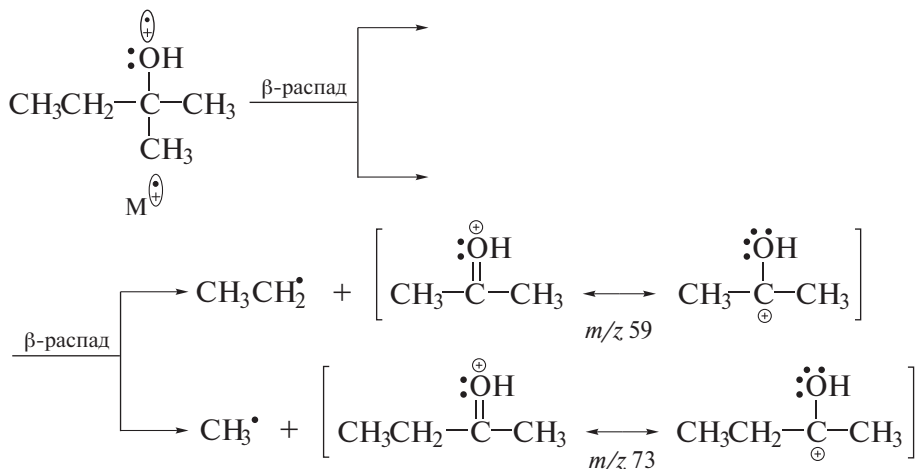


Масс-спектры. Интенсивность молекулярных пиков первичных и вторичных спиртов мала, у третичных спиртов пик молекулярного иона обычно отсутствует. Для спиртов α -распад молекулярного иона нехарактерен, так как связь $C-O$ прочнее связи $C-Hal$.

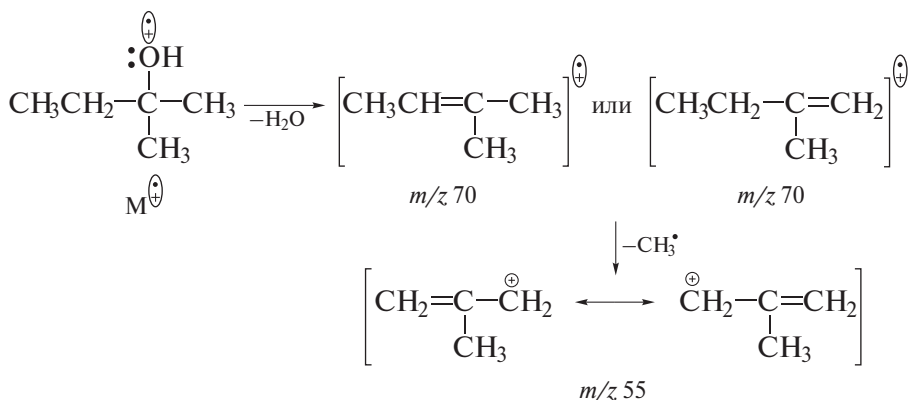
В масс-спектрах спиртов наблюдаются пики $M - 18$, соответствующие отщеплению воды, и пики ионов, образующихся при β -распаде, т. е. при разрыве $C-C$ -связи молекулярных ионов, причем от молекулярных ионов вторичных и третичных спиртов легче отщепляется заместитель с большим числом атомов углерода.

На рис. 16.1 приведен масс-спектр третичного спирта — 2-метил-2-бутанола. Молекулярный ион M^+ (m/z 88) в спектре не проявляется, но наблюда-

ются пики m/z 73 ($M - CH_3$) и m/z 59 ($M - C_2H_5$), соответствующие β -распаду молекулярного иона с образованием стабильных оксониевых ионов.



Второе направление фрагментации — элиминирование молекулы воды с образованием иона m/z 70 ($M - H_2O$) и дальнейший распад этого катион-радикала с образованием замещенного катиона аллильного типа с m/z 55, стабилизированного резонансом.



НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

Метанол CH_3OH получают из синтез-газа в присутствии катализатора на основе соединений хрома и цинка (мировое производство достигает 20 млн т). Бесцветная жидкость, т. кип. $64,5^\circ\text{C}$, со слабым своеобразным запахом. В любых соотношениях смешивается с водой, бензолом, ацетоном, этанолом. Применяют для производства формальдегида, уксусной кислоты, а также в качестве алкилирующего агента (диметилтерефталат, метилметакрилат, метилацетат, метиланилин), растворителя в производстве лаков и красок. Сильный яд. ПДК 5 мг/м^3 .

Этанол $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ получают гидратацией этилена, брожением зерна и картофеля, гидролизом растительных остатков (древесины, стеблей кукурузы). Бесцветная жидкость, т. кип. $78,4^\circ\text{C}$, со специфическим запахом. Смешивается с водой и органическими растворителями. Применяют в производстве ацетальдегида, хлороформа, диэтилового эфира, этилацетата, уксусной кислоты, 1,3-бутадиена. При выделении спирта ректификацией получают спирт-ректификат с т. кип. $78,15^\circ\text{C}$, который содержит $\sim 95,57\%$ этанола и $4,43\%$ воды.

n-Пропанол $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ получают гидрированием пропионового альдегида и омылением пропилгалогенидов. Бесцветная жидкость, т. кип. $97,2^\circ\text{C}$, смешивается с водой, этанолом, диэтиловым эфиром, бензолом. Применяют в производстве пестицидов и лекарств, а также в качестве растворителя для восков, природных и синтетических смол.

Изопропиловый спирт (2-пропанол) $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$ получают гидратацией пропилена. Бесцветная жидкость, т. кип. $82,4^\circ\text{C}$, смешивается с водой и органическими растворителями. Применяют в производстве ацетона, H_2O_2 , метилизобутилкетона, изопропилацетата, изопропиламина, косметических и лекарственных средств, а также в качестве растворителя ацетатов целлюлозы, этилцеллюлозы, эфирных масел.

n-Бутиловый спирт (1-бутанол) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ получают гидрированием масляного альдегида (который получают оксосинтезом), конденсацией ацетальдегида в кротоновый альдегид с последующим гидрированием. Бесцветная жидкость, т. кип. $117,5^\circ\text{C}$, растворим в воде ($5,66\%$ при 20°C), смешивается с этанолом, диэтиловым эфиром. Применяют в производстве бутилацетата, 2-этилгексанола, гербицидов, а также в качестве растворителя при производстве лаков и красок. Т. самовоспл. 345°C . ПДК 10 мг/м^3 .

Изобутиловый спирт (2-метилпропанол) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ получают гидрированием изомасляного альдегида. Бесцветная жидкость, т. кип. $108,5^\circ\text{C}$, растворим в воде, этаноле, диэтиловом эфире. Применяют в синтезе пластификаторов, гербицидов, в качестве растворителя при производстве лаков и красок. Т. самовоспл. 390°C .

трет-Бутиловый спирт (2-метил-2-пропанол) $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ получают взаимодействием $40\text{--}65\%$ -й H_2SO_4 с изобутиленом и последующим гидролизом *трет*-бутилсерной кислоты. Бесцветная жидкость, т. кип. $82,9^\circ\text{C}$, неограниченно растворим в воде, хорошо растворим в органических растворителях. Применяют в качестве антисептика, алкилирующего агента, растворителя. ПДК 100 мг/м^3 .

Аллиловый спирт (2-пропен-1-ол) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$ получают гидролизом аллилхлорида, изомеризацией оксида пропилен. Бесцветная жидкость, т. кип. $96,9^\circ\text{C}$, смешивается с водой и органическими растворителями. Применяют в производстве глицерина, акролеина, аллиловых эфиров. Раздражает кожу, слизистые оболочки дыхательных путей. ПДК 2 мг/м^3 .

Пропаргильный спирт (2-пропин-1-ол) $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$ получают оксиметилированием ацетилен. Бесцветная жидкость, т. кип. 115°C , растворяется в воде и в органических растворителях. Применяют для получения аллилового спирта и пропаргилбромида, а также в качестве растворителя полиамидов, ацетатов целлюлозы. Обладает наркотическим действием, раздражает кожу. ПДК 1 мг/м^3 .

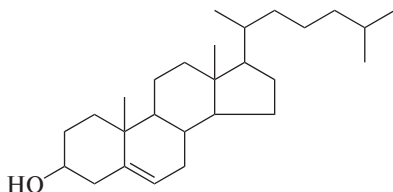
Циклогексанол (циклогексильный спирт) $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OH}$ получают каталитическим гидрированием фенола и окислением циклогексана. Бесцветная жидкость, т. кип. $161,1^\circ\text{C}$, растворим в воде и в органических растворителях. Применяют в производстве адипиновой кислоты, циклогексанона, ϵ -капролактама, дициклогексилфталата; в качестве растворителя для масел, восков, красителей; является стабилизатором эмульсий и кремов. В высокой концентрации обладает наркотическим действием. ПДК $10\text{--}15\text{ мг/м}^3$.

L-Ментол [(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метил-1-циклогексанол] $C_{10}H_{20}O$ выделяют из масла перечной мяты в виде индивидуального энантиомера, получают гидрированием тимола с последующим расщеплением рацемата. Бесцветные кристаллы, т. пл. 43 °С, $[\alpha]_D^{25}$ от –45 до –51°, мало растворим в воде, растворим в этаноле.



Применяют в качестве душистого вещества (запах мяты, охлаждающий вкус) в пищевой, кондитерской, ликеро-водочной, парфюмерной и табачной промышленности; входит в состав многих лекарств (валидол, борментол).

Холестерин $C_{27}H_{46}O$ — наиболее важный и распространенный в природе стероид; образует сложные эфиры с высшими жирными кислотами, входящими в состав кислотных мембран. Биосинтез — из сквалена. Получают из ненасыщенной фракции липидов спинного мозга и других органов рогатого скота. Бесцветные кристаллы, т. пл. 149 °С, $[\alpha]_D^{25}$ –39°; растворим в жирах и органических растворителях.



Нормальное содержание холестерина в крови человека составляет 0,18–0,26%; избыток холестерина способствует развитию атеросклероза, ксантоматоза. Применяют для производства стероидных лекарственных препаратов. Сложные эфиры холестерина и некоторых карбоновых кислот обладают жидкокристаллическими свойствами, их используют для изготовления экранов дисплеев.

Бензиловый спирт (фенилкарбинол) $C_6H_5CH_2OH$ получают щелочным гидролизом бензилхлорида, а также конденсацией бензальдегида и формальдегида в присутствии NaOH. Содержится во многих природных бальзамах и эфирных маслах. Бесцветная жидкость, т. кип. 205,8 °С; мало растворим в воде, растворим в этаноле. Применяют в производстве душистых веществ (бензилацетат, бензилбензоат); в качестве растворителей красителей, чернильных паст, эфиров целлюлозы, казеина, восков.

Этиленгликоль (1,2-дигидроксиэтан) $CH_2(OH)CH_2(OH)$ получают гидратацией этиленоксида. Бесцветная вязкая жидкость, т. кип. 197,6 °С; смешивается с водой и органическими растворителями, имеет сладкий вкус. Из этиленгликоля получают диэтиленгликоль, диоксан, простые эфиры, глимы (используемые в качестве растворителей). Применяют в производстве полиэтилентерефталата, целлофана, полиуретанов; входит в состав антифризов, тормозных и закалочных жидкостей. Т. самовоспл. 380 °С.

Глицерин (1,2,3-тригидроксипропан) $CH_2(OH)CH(OH)CH_2OH$ получают омылением природных глицеридов пальмитиновой, стеариновой и олеиновой кислот; синтетически — из пропилена через пропиленхлоргидрины, а также из аллилового спирта. Бесцветная вязкая жидкость, т. кип. 290 °С, растворим в воде и органических растворителях. Применяют в производстве взрывчатых веществ (тринитроглицерин), алкидных смол, полиуретанов, акролеина; в качестве умягчителя тканей, кожи, бумаги; в качестве компонента эмульгаторов, антифризов, смазок, кремов, парфюмерных и косметических препаратов, масел, ликеров, кондитерских изделий.

Для углубленного изучения

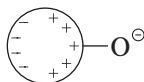
КИСЛОТНОСТЬ АЛИФАТИЧЕСКИХ СПИРТОВ В РАЗЛИЧНЫХ ФАЗАХ

В разд. 1.11.4 (т. I) мы уже отмечали значительное влияние эффектов сольватации на свойства кислот и оснований в различных растворителях. Еще более наглядной роль эффектов сольватации оказывается при сравнении относительной кислотности простых алифатических спиртов в растворе и в газовой фазе.

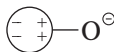
Методом спектроскопии ионного циклотронного резонанса установлено, что в газовой фазе кислотность простых алифатических спиртов изменяется в ряду [1]:

| | $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{OH}$ | $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{OH}$ | $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{OH}$ | CH_3-OH | H_2O |
|---------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| $\text{p}K_a$ | 268 | 269 | 271 | 273 | 281 |

Этот ряд противоположен тому, что наблюдается в воде и ДМСО. При обсуждении причин такого факта следует иметь в виду, что в газовой фазе эффекты сольватации исключены, так что максимальная стабильность *трет*-бутоксид-иона в ряду аналогичных алкоксид-ионов может быть объяснена только внутримолекулярными эффектами заместителей. Доминирующим эффектом в этом случае следует признать повышенную поляризуемость объемного алкильного фрагмента у отрицательно заряженного атома кислорода. Такая поляризуемость ведет к более эффективному экранированию отрицательного заряда, локализуемого на атоме кислорода при кислотной диссоциации спирта.



более стабилен



менее стабилен

Каждая дополнительная метильная группа у α -углеродного атома в молекуле спирта увеличивает поляризуемость алкильного фрагмента и тем самым повышает устойчивость соответствующего алкоксид-иона [2].

Такой же положительный эффект на стабилизацию образующегося алкоксид-иона оказывают метильные группы, находящиеся у β -углеродного атома в молекуле спирта: неопентиловый спирт в газовой фазе оказывается более кислым, чем *трет*-бутиловый спирт.



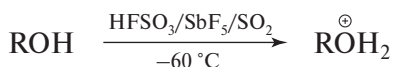
Следует отметить, что обращение кислотности простых алифатических спиртов в растворе и в газовой фазе является уникальным фактом. Для

сильных OH-кислот кислотности в газовой фазе и в воде уменьшаются в одном и том же направлении:



ПРЕВРАЩЕНИЯ СПИРТОВ В «СУПЕРКИСЛОТАХ»

«Суперкислоты» способны протонировать и вызывать последующие превращения даже простых алканов (см. т. I, гл. 2, стр. 156–157). Неудивительно, что все спирты в «суперкислоте» $\text{HSO}_3\text{F} \cdot \text{SbF}_5 \cdot \text{SO}_2$ подвергаются протонированию [4–6]. Последующие превращения протонированных форм определяются строением спирта: первичные и вторичные протонируются, но при температурах не выше -60°C не подвергаются ионизации:



Напротив, третичные спирты в этих условиях ионизируются с образованием карбокатионов. По мере повышения температуры вторичные спирты также образуют карбокатионы. При этом 2-бутанол, например, ионизируется и перегруппировывается до *трет*-бутил-катиона. Протонированный 1-бутанол стабилен до 0°C , после чего также образует *трет*-бутил-катион [4]:



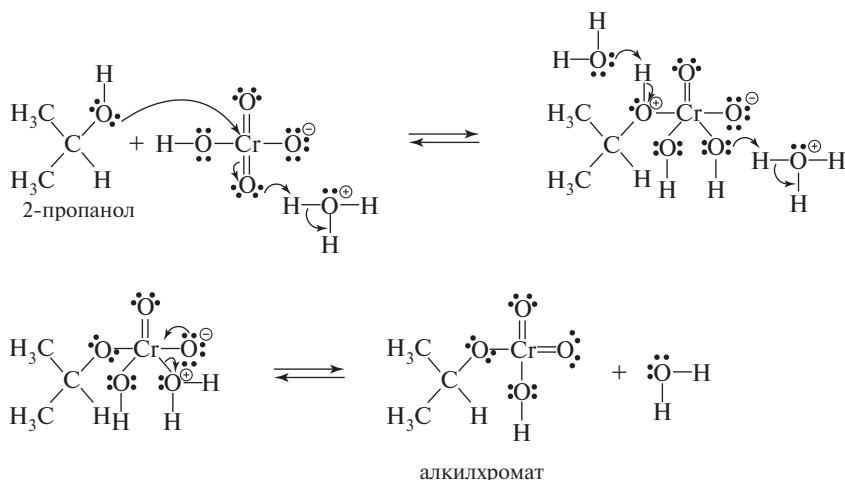
Обе перегруппировки относятся к числу перегруппировок Вагнера–Меервейна (см. т. I, гл. 4, стр. 215).

Оказалось, что ионизация любого спирта в «суперкислоте» идет до образования наиболее стабильного карбокатиона, который может образоваться из соответствующего алкильного фрагмента. Этот факт объясняется крайне низкой нуклеофильностью растворителя, вследствие чего первоначально образующиеся карбокатионы живут достаточно долго, но претерпевают при этом многократные скелетные перегруппировки.

МЕХАНИЗМ ОКИСЛЕНИЯ СПИРТОВ СОЕДИНЕНИЯМИ ХРОМА

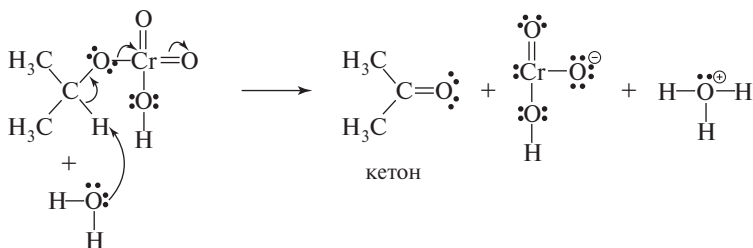
Механизм окисления спиртов хроматами подробно изучен [7–9]. Интересно познакомиться с его схемой более подробно, поскольку она объясняет, каким образом окислительные превращения органического субстрата сопровождаются восстановлением неорганического вещества. Ниже эта схема показана на примере окисления 2-пропанола хромовой кислотой.

Стадия 1 — образование алкилового эфира хромовой кислоты:



В этой стадии электронная пара от атома кислорода передается для образования связи с атомом хрома, однако в образовавшемся алкилхромате окислительное состояние хрома (+6) остается без изменения.

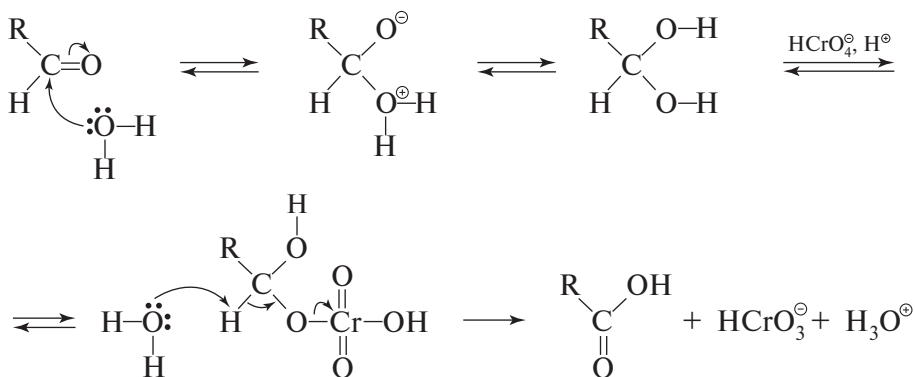
Стадия 2 — окислительно-восстановительное превращение, в ходе которого атом хрома уходит с парой электронов, первоначально принадлежавшей атому кислорода, и восстанавливается, а молекула спирта — окисляется:



Суммарный результат второй стадии — восстановление HCrO_4^- до HCrO_3^- и двухэлектронное изменение состояния атома хрома, из Cr(+6) в Cr(+4). В то же самое время спирт принимает два электрона, претерпевая двухэлектронное окисление до кетона. Стадии механизма, в ходе которых соединение Cr(+4) превращается в соединение Cr(+3), здесь не рассматриваются (см. для примера [9]).

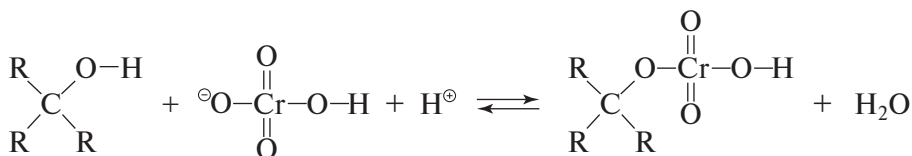
Образование хромата на первой стадии превращения помогает понять, почему альдегиды, образующиеся из первичных спиртов, легко окисляются далее до карбоновых кислот и почему окисление комплексами Кори и Саррета завершается на стадии образования альдегида.

Дело в том, что альдегид, первоначально образующийся при окислении первичного спирта, легко реагирует с водой с образованием гидрата. Гидрат альдегида, в свою очередь, может реагировать с HCrO_4^- и H^+ с образованием хромата, который и окисляется затем до карбоновой кислоты:



В отсутствие влаги при окислении комплексами Кори и Саррета альдегид не может превратиться в гидрат и не способен, следовательно, к окислению.

Стадия 2, протекающая как элиминирование *E2*, объясняет, почему третичные спирты не окисляются соединениями хрома (+6). Третичные спирты, безусловно, могут образовывать соответствующие хроматы:

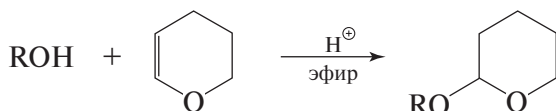


Однако образовавшийся алкилхромат не имеет у углерода атома Н, который должен отщепляться в ходе элиминирования. Элиминирование, таким образом, становится невозможным.

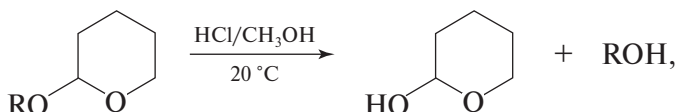
ЗАЩИТА ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ В СПИРТАХ

При выполнении многостадийных синтезов органических соединений химику часто приходится решать задачу защиты одной из реакционноспособных функциональных групп, чтобы осуществить требуемую реакцию с другой группой. Например, для получения реактива Гриньяра из галогенсодержащего спирта $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ необходимо «защитить» (т. е. перевести в инертное производное) гидроксильную группу.

Эффективным методом защиты гидроксильной группы в спиртах является ее алкилирование 2,3-дигидропираном:



Получаемые при этом дигидропиранильные эфиры инертны к действию нуклеофильных реагентов, оснований, окислителей и восстановителей. Вместе с тем, такая защитная группа легко отщепляется (снимается) под действием кислот:

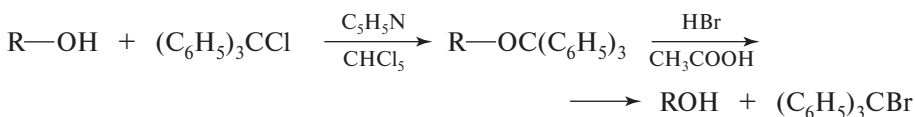
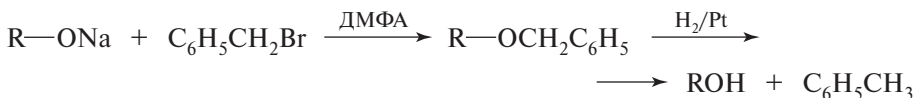


а исходный спирт регенерируется с количественным выходом.

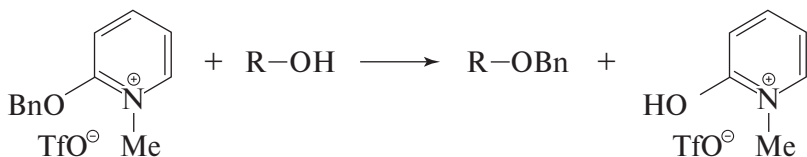
Гидроксильную группу можно защитить и реакцией силилирования действием $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$. Триметилсилильная защита легко удаляется действием фторид-иона:



Две другие защитные группы вводятся при взаимодействии спирта с бензилбромидом или трифенилхлорметаном в присутствии основания. Снятие этих защитных групп достигается каталитическим гидрогенолизом или действием HBr :



Недавно бензильную защиту гидроксигруппы предложено вводить действием 2-бензилокси-1-метилпиридиний трифлата [10]. В этом случае бензилирование протекает простым нагреванием спирта с указанным реагентом:



Таким способом гидроксигруппа может быть защищена в первичных и вторичных спиртах (выход продуктов бензилирования $>80\%$), а также в третичных спиртах и фенолах (с выходами $\leq 80\%$).

Дополнения

РОЛЬ ЭТАНОЛА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

В биомедицине этанол считают депрессантом центральной нервной системы. Он относится к группе наркотических веществ. Этанол подавляет активность нервной системы и тем самым помогает расслабиться, снять напряжение, ослабить стресс. Каков же механизм его биохимического действия?

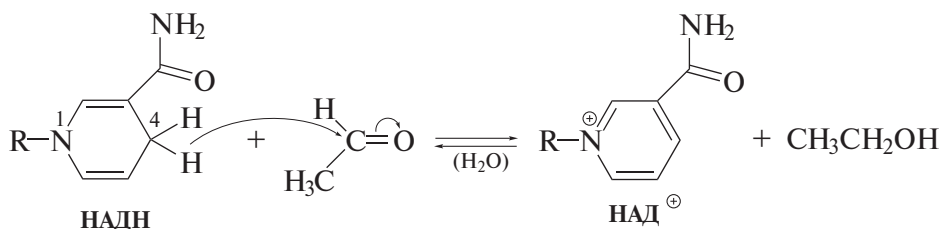
Нервная система человека состоит из двух частей: центральной нервной системы (мозг, спинной мозг) и периферической нервной системы.

Основу нервной системы образуют нервные клетки — *нейроны*, которые связаны между собой *синапсами*. Благодаря такому строению нервная система способна передавать нервные импульсы. *Нервный импульс* — это электрический сигнал, который двигается по клетке пока не достигнет *нервного окончания*, где под действием электрического сигнала высвобождаются молекулы, называемые *нейромедиаторами*. Они и переносят сигнал (информацию) через синапс, достигая другой нервной клетки.

Один из нейромедиаторов — γ -аминомасляная кислота (ГАМК). Она способна вызывать торможение нервных клеток.

Действие этанола заключается в том, что его молекулы присоединяются к нервной клетке там, где находится рецептор ГАМК, и усиливают тем самым действие этого нейромедиатора. Этанол вызывает, таким образом, торможение нейронной активности и препятствует работе нервной системы. Поэтому небольшие количества этанола не противопоказаны человеческому организму. Более того, наш организм и сам способен производить этанол, который, кстати, присутствует постоянно в теле человека. Эти количества, однако, совсем незначительны.

В организме человека действует надежная система поддержания концентрации этанола на требуемом уровне. При необходимости фермент алкогольдегидрогеназа превращает ацетальдегид в этанол. Кофермент НАДН (никотинамидадениндинуклеотид) при этом действует как восстановитель, перенося гидрид-ион из положения 4 на карбонильную группу. Этот процесс энергетически выгоден, поскольку сопровождается ароматизацией дигидропиридинового цикла. Восстановленная форма кофермента НАДН при этом превращается в окисленную форму НАД⁺:



Роль фермента в этом взаимодействии заключается в формировании соответствующего реакционного комплекса с обеспечением электрофильного активирования карбонильной группы.

Эта реакция обратима. Когда в организм попадает избыточное количество этанола, фермент алкогольдегидрогеназа начинает детоксикацию спирта: этанол окисляется до ацетальдегида с отщеплением гидрид-иона.

Пока количества потребленного этанола невелики, система его переработки в организме действует исправно. Проблемы начинаются, когда в организме оказывается повышенное содержание этанола. При содержании этанола в крови 100–300 мг на 100 мл крови нарушается двигательная координация и возникает ощущение боли. Эти симптомы сопровождаются потерей равновесия, сбивчивой речью и амнезией. При концентрации 300–400 мг на 100 мл крови могут наступить тошнота со рвотой и потеря сознания. Содержание этанола в крови выше 600 мг ведет к нарушению дыхания, сердечной деятельности и к смерти.

После попадания в желудок этанол быстро всасывается в кровь и распространяется по всему организму. В желудке этанол вызывает резкое повышение кислотности. Из-за притока крови к поверхности тела на коже появляется покраснение. В итоге это ведет не к согреванию организма, а к потере организмом значительных количеств тепла. Прием спиртных напитков в холодную погоду с целью согревания не является, таким образом, лучшим решением.

Печень более других органов страдает от неумеренного потребления алкоголя, поскольку именно в печени с участием НАД⁺ подвергается метаболизму его основная масса. При систематическом злоупотреблении алкоголем развивается цирроз печени.

Быстрое распределение этанола по организму человека облегчает задачу контроля за его содержанием в крови. Решение такой задачи является особенно актуальным для повышения безопасности транспорта. Широкое применение нашли два метода:

- определение концентрации этанола в выдыхаемом воздухе по изменению яркой желто-оранжевой окраски окислителя ($K_2Cr_2O_7$) до голубовато-зеленой окраски $Cr(III)$;

- ИК-спектрофотометрический анализ крови на содержание этанола.

В большей части стран содержание этанола в крови выше 100 мг на 100 мл крови (0,10%) считается недопустимым для водителей автомобилей.

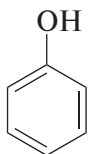
В заключение необходимо отметить роль, которую никотинамидадениндинуклеотид (НАД) играет в живых системах. Это один из наиболее важных коферментов. Он регулирует не только содержание этанола, но и другие окислительно-восстановительные процессы в организме. Среди важнейших биохимических процессов, в которых участвует НАД⁺, можно назвать процесс ферментативного расщепления глюкозы и сопряженное с ним превращение лимонной кислоты, регулирующее клеточное дыхание.

Глава 17. ФЕНОЛЫ

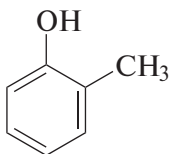
Соединения, в которых гидроксильная группа связана с ароматическим ядром, называют **фенолами**.

17.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

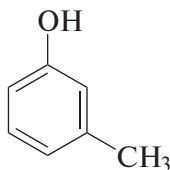
Тривиальное название «фенол» принято и в номенклатуре ИЮПАК. По числу гидроксильных групп фенолы классифицируют как **одно-**, **двух-**, **трех-** и **многоатомные фенолы**. Ниже приведены примеры названий (тривиальные названия даны в скобках).



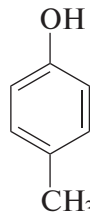
фенол



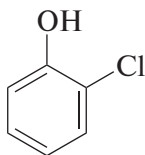
o-метилфенол
(*o*-крезол)



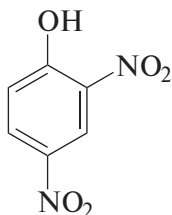
m-метилфенол
(*m*-крезол)



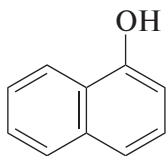
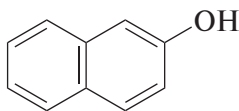
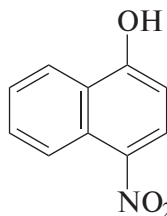
p-метилфенол
(*p*-крезол)



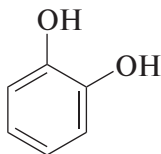
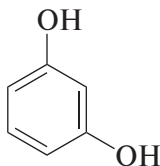
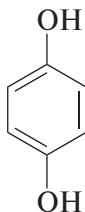
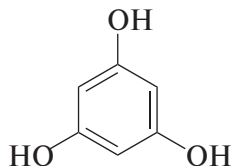
2-хлорфенол
(*o*-хлорфенол)



2,4-динитрофенол

1-нафтол
(α-нафтол)2-нафтол
(β-нафтол)

4-нитро-1-нафтол

1,2-дигидрокси-
бензол
(пирокатехин)1,3-дигидрокси-
бензол
(резорцин)1,4-дигидрокси-
бензол
(гидрохинон)1,3,5-тригидрокси-
бензол
(флороглюцин)

Фенолы сложного строения называют как производные соответствующего простейшего фенола.

Задача 17.1. Напишите структурные формулы следующих соединений:

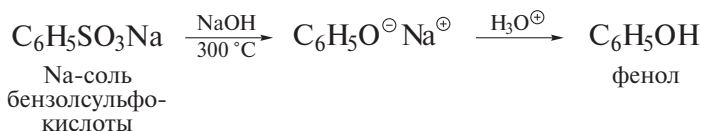
- o*-гидроксibenзиловый спирт (салициловый спирт);
- 4-гидрокси-3-метоксибензальдегид (ванилин).

17.2. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Реакция щелочного плавления

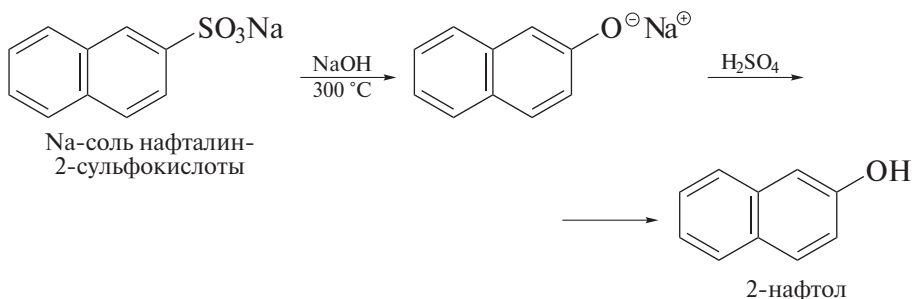
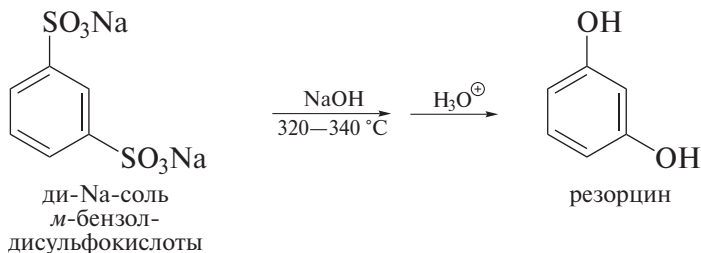
Эта реакция лежит в основе одного из наиболее старых промышленных процессов органического синтеза. Впервые этот процесс был проведен в Германии еще в 1890 г., но и до настоящего времени применяется в промышленности.

Реакцию щелочного плавления проводят сплавлением натриевых солей сульфокислот со щелочью:



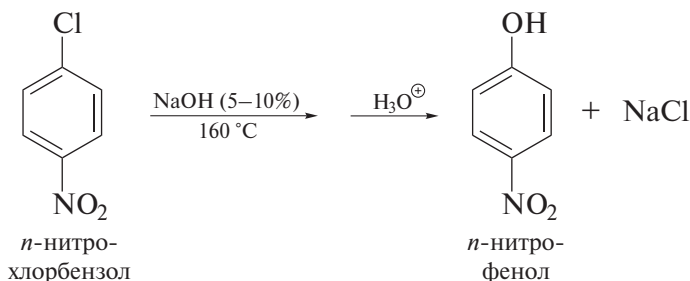
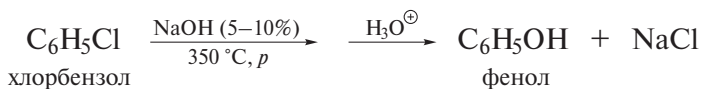
Реакция идет по механизму нуклеофильного ароматического замещения $S_N\text{Ar}$, т. е. по механизму присоединения—отщепления (см. разд. 14.4.2 и т. III, разд. 21.4.3).

Для выделения фенола по окончании процесса щелочной плав обрабатывают кислотой. Реакцию щелочного плавления применяют и для получения многоатомных фенолов и нафтолов:



Замещение галогена в галогенаренах

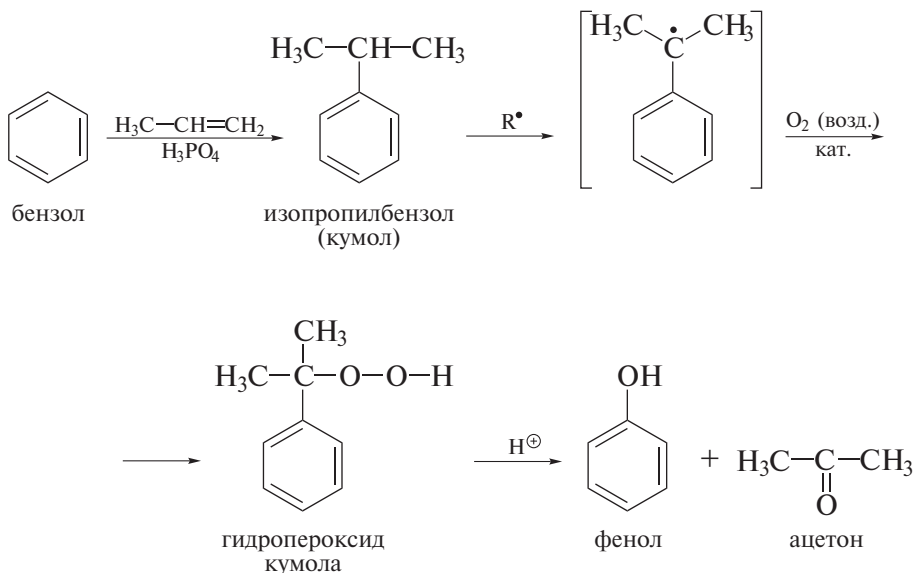
В *неактивированных галогенаренах* галоген замещается на гидроксильную группу в жестких условиях, в *активированных* — при более низкой температуре:



Получение фенола из хлорбензола действием разбавленного раствора щелочи в жестких условиях известно как *Даву-процесс* (1928 г.), см. разд. 14.4.

Окисление изопропилбензола (кумольный метод)

Кумольный метод — один из основных промышленных методов производства фенола. Исходным соединением в этом методе является кумол, который получают алкилированием бензола пропиленом. Окисление кумола проводят кислородом воздуха в присутствии солей кобальта в качестве катализатора. Реакция имеет радикальный механизм, поэтому окислению подвергается α -C—H-связь с образованием радикала бензильного типа. Конечным продуктом окисления является гидропероксид кумила. Его разлагают под действием разбавленной серной кислоты, получая при этом фенол и ацетон:

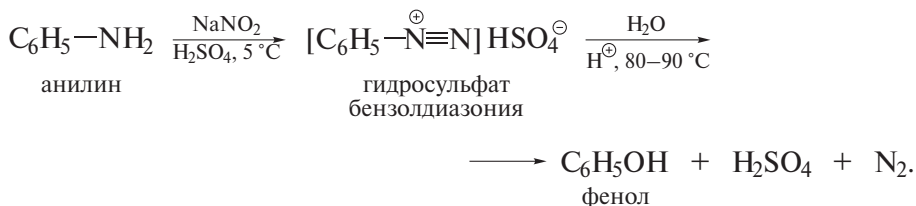


Преимуществом метода являются высокий выход фенола, достигающий 85% в сумме по трем стадиям (получение кумола, получение гидропероксида кумола и его разложение до фенола и ацетона), и относительно невысокая энергоемкость (о недостатках метода см. далее, в разд. «Методы прямого введения гидроксигруппы в ароматическое кольцо»). Кумольный метод был разработан в нашей стране Р.Ю. Удрисом, Б.Д. Кружаловым, М.С. Немцовым и П.Г. Сергеевым в 1949 г.

В аналогичную реакцию вступают и другие алкилбензолы. При этом получают соответствующие гидропероксиды, которые также разлагаются минеральной кислотой с образованием фенола. В частности, конечными продуктами окисления этилбензола по кумольному методу являются фенол и ацетальдегид.

Превращение солей диазония

Нагревание соли арендиазония в разбавленной серной кислоте ведет к ее гидролизу и замене диазогруппы на гидроксигруппу (см. т. III, разд. 24.2.3):



Реакция является удобным способом получения гидроксифенолов в лабораторных условиях.

17.3. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРОЕНИЕ

17.3.1. Физические свойства

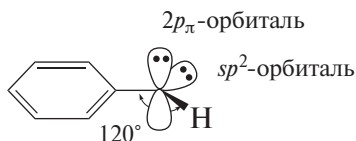
Простейшие фенолы — высококипящие жидкости или низкоплавкие твердые соединения. Фенол заметно растворим в воде. Растворимость гомологов фенола ниже, а двух- и трехатомных фенолов — выше. Фенолы — бесцветные вещества (за исключением нитрофенолов, имеющих желтый оттенок), однако обычно окрашены за счет примесей продуктов их окисления кислородом воздуха. Физические свойства некоторых фенолов представлены в табл. 17.1.

Таблица 17.1. Физические свойства фенолов

| Соединение | Формула | Т. пл., °C | Т. кип., °C | Растворимость в воде, г/100 мл H ₂ O |
|---------------------|--|------------|-------------|--|
| Фенол | C ₆ H ₅ OH | 43 | 182 | 9,3 |
| 2-Метилфенол | <i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ OH | 30 | 191 | 2,5 |
| 3-Метилфенол | <i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ OH | 11 | 201 | 2,6 |
| 4-Метилфенол | <i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ OH | 35,5 | 201 | 2,3 |
| 2-Хлорфенол | <i>o</i> -ClC ₆ H ₄ OH | 8 | 176 | 2,8 |
| 3-Хлорфенол | <i>m</i> -ClC ₆ H ₄ OH | 33 | 214 | 2,6 |
| 4-Хлорфенол | <i>n</i> -ClC ₆ H ₄ OH | 43 | 220 | 2,7 |
| 2-Нитрофенол | <i>o</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ OH | 45 | 217 | 0,2 |
| 3-Нитрофенол | <i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ OH | 96 | — | 1,4 |
| 4-Нитрофенол | <i>n</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ OH | 114 | — | 1,7 |
| 2,4,6-Тринитрофенол | (O ₂ N) ₃ C ₆ H ₂ OH | 122 | — | 1,4 |

17.3.2. Пространственное и электронное строение

Молекула фенола является плоской. Атом кислорода, который формально в феноле находится в состоянии sp^3 -гибридизации, претерпевает регибридизацию атомных орбиталей в направлении sp^2 -гибридизации. Поэтому угол $C-O-H$ в фенолах равен 120° , а одна из НЭП атома кислорода ориентирована перпендикулярно плоскости бензольного цикла и поэтому способна к эффективному сопряжению с его π -орбиталями. Другая НЭП кислорода ориентирована в плоскости бензольного кольца и занимает, по существу, sp^2 -гибридную орбиталь.



Поскольку в молекуле фенола орбиталь одной из НЭП атома кислорода сопряжена с π -орбиталями бензольного кольца, повышенная электронная плотность наблюдается в его *орто*- и *пара*-положениях. Дипольный момент фенола составляет 1,55 D.

Результаты расчетов по методу МОХ подтверждают наличие эффективного p_π - π -сопряжения. Уровни энергии молекулярных орбиталей фенола показаны на рис. 17.1. ВЗМО фенола располагается выше по энергии, чем ВЗМО бензола, и имеет более высокие значения собственных коэффициентов в *орто*- и *пара*-положениях.

Эффективное сопряжение НЭП атома кислорода с π -орбиталями бензольного кольца оказывает влияние на все реакции фенолов.

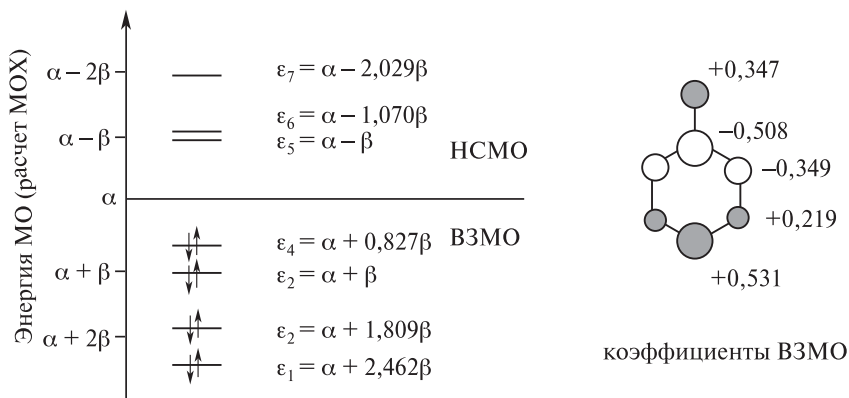


Рис. 17.1. Энергетическая диаграмма молекулярных π -орбиталей и коэффициенты ВЗМО фенола

Введение гидроксигруппы в углеводород значительно повышает электронодонорные свойства соединения, в том числе его способность отдавать электрон. Ниже сравниваются значения первых потенциалов ионизации бензола и фенола.

| Соединение | C_6H_6 бензол | C_6H_5OH фенол |
|------------|--------------------|---------------------|
| I_1 , эВ | 9,24 | 8,70 |

Эти значения характеризуют простейшие одноэлектронные реакции указанных субстратов, протекающие в газовой фазе. В качестве примера реакций фенолов в жидкой фазе, включающих стадии одноэлектронного переноса, можно указать реакции электрофильного ароматического замещения (см. разд. 17.4.4) и реакции окисления (см. разд. 17.4.5).

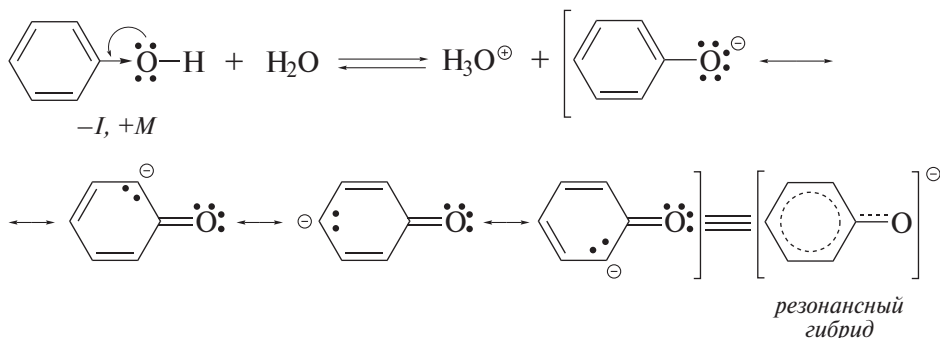
17.4. РЕАКЦИИ

17.4.1. Кислотность

Реакции гидроксильной группы фенолов по сравнению с реакциями спиртов имеют значительные особенности. В частности, кислотность фенолов существенно выше кислотности спиртов и воды.

| Соединение | C_2H_5OH этанол | H_2O вода | C_6H_5OH фенол | H_2CO_3 угольная кислота | CH_3COOH уксусная кислота | HCl соляная кислота |
|------------|----------------------|----------------|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| pK_a | 15,9 | 15,7 | 9,98 | 7,0 | 4,76 | -7,0 |

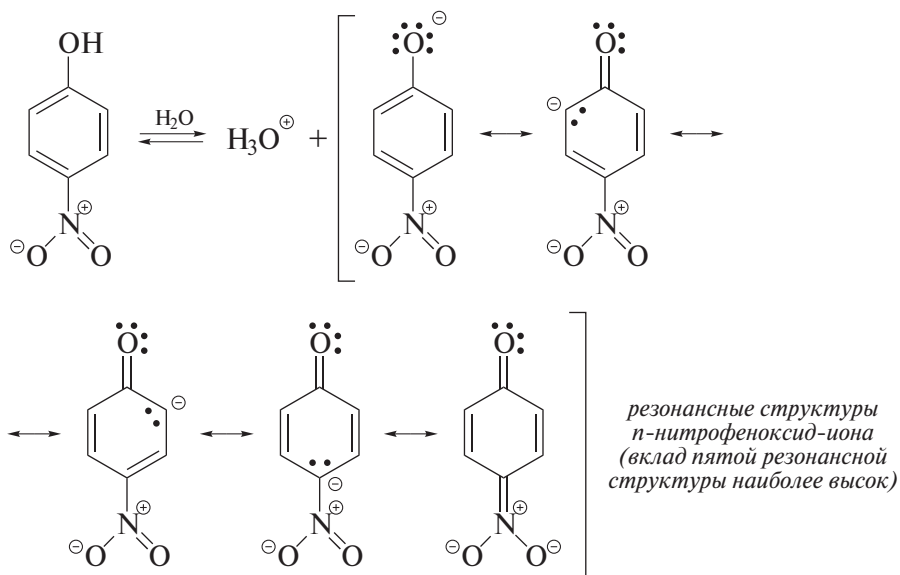
Более высокая кислотность фенолов по сравнению с кислотностью спиртов объясняется резонансной стабилизацией их сопряженных оснований — феноксид-ионов:



Заместители в бензольном кольце в значительной мере влияют на кислотность фенолов. Электронодонорные группы уменьшают кислотность, так как затрудняют делокализацию отрицательного заряда в феноксид-ионе и уменьшают его устойчивость. В *пара*-положении электроноакцепторные группы повышают кислотность в большей степени, чем в *мета*-положении, так как способствуют делокализации отрицательного заряда в феноксид-ионе за счет $-M$ -эффекта и увеличивают его устойчивость. Ниже представлены различные фенолы и значения их pK_a .

| | | | | | | |
|-----------------------------|------------------|------------------|-------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | | | | | |
| <i>n</i> -метокси- фенол | <i>n</i> -крезол | <i>m</i> -крезол | фенол | <i>n</i> -циано- фенол | <i>m</i> -нитро- фенол | <i>n</i> -нитро- фенол |
| pK_a : 10,26 | 10,21 | 10,01 | 9,98 | 7,97 | 8,30 | 7,15 |

Введение нитрогруппы в *пара*-положение повышает кислотность особенно сильно (почти на три порядка) вследствие эффективной резонансной стабилизации соответствующего феноксид-иона:



Введение двух и трех нитрогрупп в *орто*- и *пара*-положения приводит к еще большему повышению кислотности: значение pK_a 2,4-динитрофенола

равно 4,03, а значение pK_a 2,4,6-тринитрофенола (пикриновая кислота) равно 0,25.

Особого внимания заслуживает ряд кислотности *n*-галогенфенолов $n\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$:

| X | F | Cl | Br | I |
|--------|------|------|------|------|
| pK_a | 9,95 | 9,38 | 9,36 | 9,31 |

Несмотря на то, что электроотрицательность галогенов (а следовательно, и их — *I*-эффект) снижается в ряду: $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$, кислотность *n*-галогенфенолов уменьшается в обратном направлении — таким образом, что *n*-фторфенол имеет наименьшую кислотность. Этот факт объясняется тем, что атом фтора обладает также и наиболее высоким положительным эффектом сопряжения. +*M*-эффект *para*-заместителя дестабилизирует сопряженное основание и тем самым снижает кислотность соответствующего фенола (подробнее о количественном соотношении *I*- и *M*-эффектов заместителей, присоединенных к бензольному циклу, см. в т. I, гл. 1, разд. «Для углубленного изучения»).

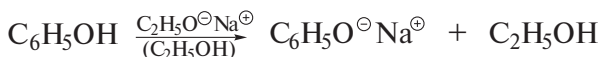
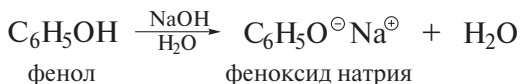
Заместители в *орто*-положении оказывают на кислотные свойства гидроксильной группы не только электронное, но и стерическое влияние. Некоторые *орто*-заместители образуют внутримолекулярные водородные связи с гидроксигруппой. Указанные эффекты могут привести как к увеличению, так и к уменьшению кислотности («*орто*-эффект»).

Задача 17.2. Расположите следующие соединения в порядке повышения кислотности:

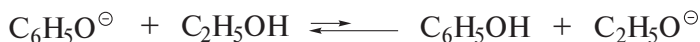
- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| а) этиловый спирт; | г) <i>n</i> -крезол; |
| б) 2,4,6-тринитрофенол; | д) <i>n</i> -хлорфенол; |
| в) фенол; | е) <i>n</i> -нитрофенол. |

17.4.2. Нуклеофильные свойства фенолов и феноксид-ионов

Повышенная кислотность фенолов по сравнению со спиртами проявляется в способности фенолов образовывать с водными растворами щелочей и спиртовыми растворами алкоголятов соли, называемые **фенолятами**:

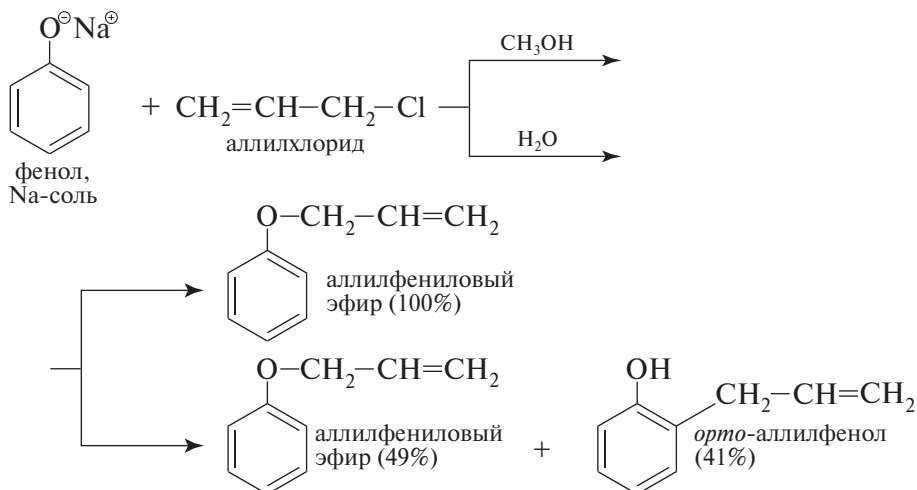


Как и в других реакциях S_N2 , в реакции Вильямсона активнее других галогеналканов проявляют себя галогенметаны и первичные галогеналканы. В качестве растворителя в реакции применяют ацетон, диметилформамид и даже спирт. Реакция с этоксид-ионом не оказывается в этом случае сколько-нибудь заметным побочным превращением галогеналкана, поскольку различие величин кислотности фенола и спирта слишком велико:



При этом следует иметь ввиду, что феноксид-ионы являются амбидентными нуклеофилами, поскольку отрицательный заряд в них распределен не только на атоме кислорода, но и в *орто*- и *пара*-положениях бензольного кольца. Еще раз убедиться в этом можно, обратившись к резонансным структурам феноксид-иона, показанным в разд. 17.4.1. Потенциально эти ионы могут реагировать по двум реакционным центрам — по атому кислорода и по одному из атомов углерода.

В связи с этим отметим, например, что алкилирование феноксид-иона с участием аллилхлорида, склонного реагировать в протонном растворителе (например, в метаноле) по механизму S_N1 , нацело протекает по атому кислорода: жесткая кислота (аллил-катион) реагирует с жестким основанием — нуклеофильным центром, каким является О-атом в феноксид-ионе. Затруднение О-алкилирования наблюдается лишь в присутствии воды в составе растворителя, что, по-видимому, связано с повышенной сольватацией феноксидного О-атома молекулами воды. В таких условиях при алкилировании аллил- и бензилгалогенидами отмечается появление продуктов С-алкилирования (подробное обсуждение амбидентности нуклеофилов в реакциях нуклеофильного замещения см. на стр. 250).



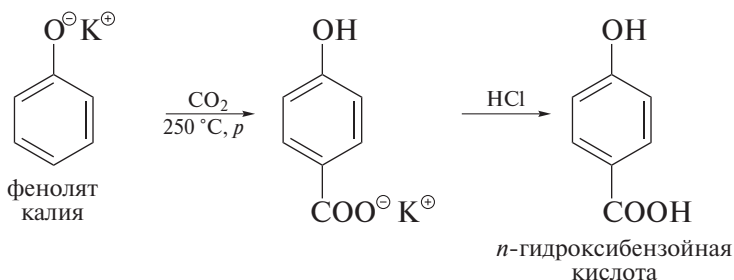
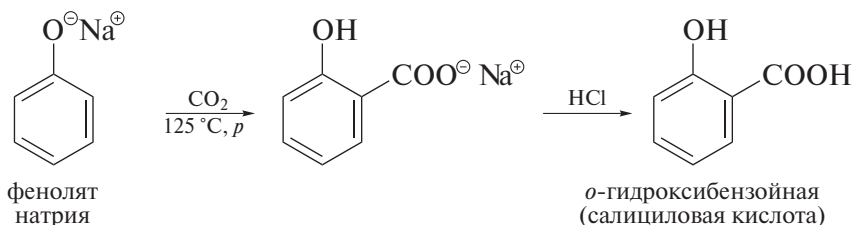
Затруднение О-алкилирования не отмечено при получении метиловых эфиров фенолов их реакций с эфирами сульфокислот.

Электрофильное замещение в феноксид-ионе

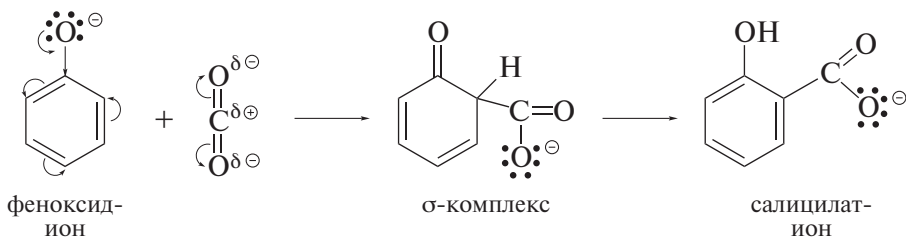
Как сказано выше, феноксид-ион является высокореакционноспособной частицей и реагирует даже с самыми слабыми электрофильными реагентами.

РЕАКЦИЯ КОЛЬБЕ–ШМИТТА. СИНТЕЗ ФЕНОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Феноляты натрия и калия взаимодействуют с диоксидом углерода. Реакции протекают при нагревании и под давлением. В зависимости от температуры образуются *орто*- или *пара*-изомеры фенолкарбоновых кислот (*реакция Кольбе–Шмитта*, 1860 г.; 1884 г.).

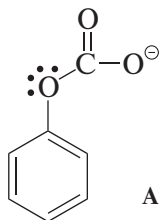


Причины высокой региоселективности не вполне ясны. В качестве субстрата в реакции, вероятнее всего, выступает феноксид-ион, а диоксид углерода является электрофильным агентом. Реакция в таком случае должна протекать как процесс $S_E\text{Ar}$:



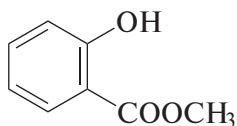
Чтобы попытаться понять влияние температуры на результаты карбонизации фенолов, следует остановиться на этой схеме более подробно. Полагают, что ряд реакций $S_E\text{Ar}$ ароматических субстратов, содержащих электронодонорные заместители (и прежде всего заместители, имеющие НЭП), может включать на одной из предкинетических стадий комплексобразова-

ние электрофильного агента по соответствующему атому заместителя, например по атому кислорода (комплекс А).

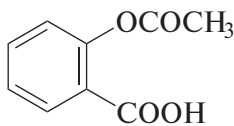


Логично предположить, что такой комплекс по пространственным причинам и при прочих равных условиях легче будет перегруппировываться в *орто*-σ-комплекс, нежели в *пара*-σ-комплекс. Возможно, что при низкой температуре содержание комплекса А достаточно велико, чтобы объяснить предпочтительное образование *о*-гидроксibenзойной кислоты. При более высокой температуре комплекс А, вероятно, не столь прочен. Его содержание недостаточно, чтобы заметно влиять на изомерный состав продуктов карбонизации. Преобладание *п*-гидроксibenзойной кислоты в этих условиях может определяться ее большей термодинамической стабильностью.

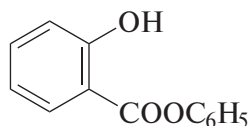
Салициловую кислоту и ряд ее производных применяют в качестве лекарственных препаратов.



метилсалицилат

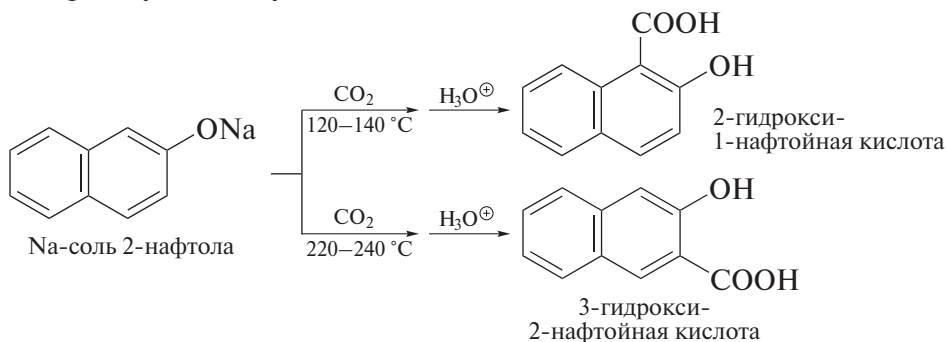


ацетилсалициловая
кислота (аспирин)



фенилсалицилат
(салол)

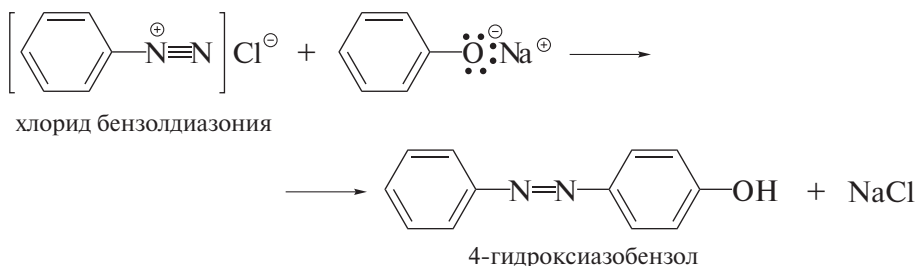
Реакцию Кольбе—Шмитта применяют в промышленности также для получения *п*-аминосалициловой и гидроксинафтойных кислот. Например, Na-соль 2-нафтола с диоксидом углерода в отсутствии воды при 120–140 °С дает 2-гидрокси-1-нафтойную кислоту, а при 220–240 °С — 3-гидрокси-2-нафтойную кислоту:



СОЧЕТАНИЕ С СОЛЯМИ ДИАЗОНИЯ. ОБРАЗОВАНИЕ АЗОСОЕДИНЕНИЙ

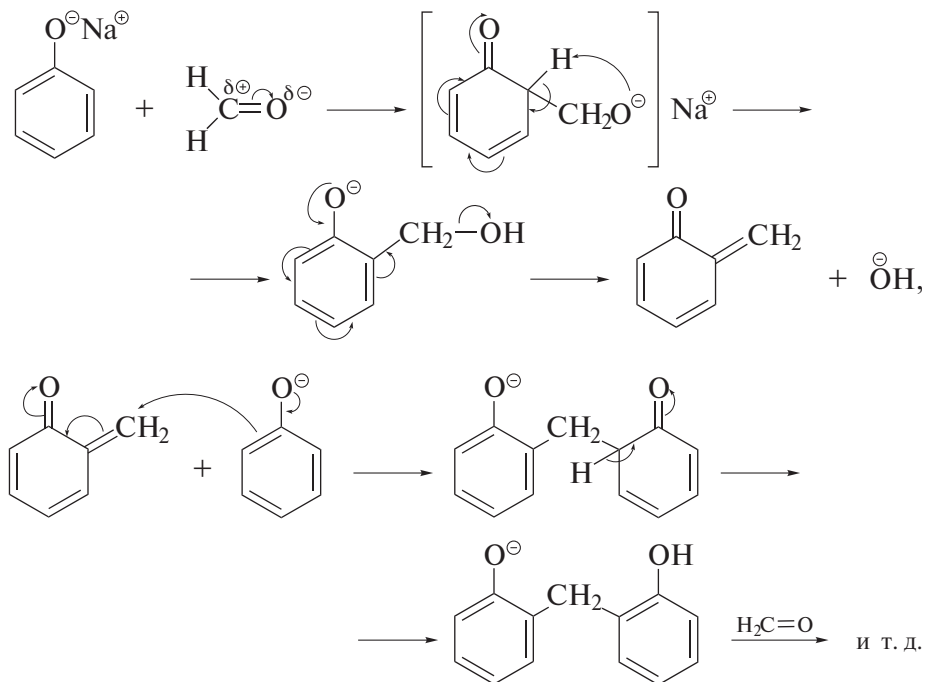
Реакции азосочетания с феноксид-ионами также протекают по механизму электрофильного ароматического замещения и широко применяются в производстве азокрасителей.

Реакция с феноксид-ионом идет преимущественно в *пара*-положение; *орто*-изомер образуется лишь в незначительном количестве.



РЕАКЦИИ С ФОРМАЛЬДЕГИДОМ

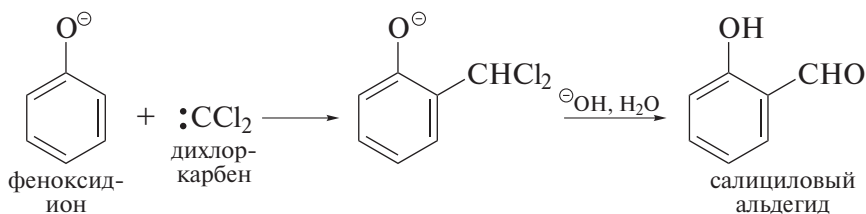
Так же легко протекает реакция феноксид-иона в присутствии разбавленной щелочи с формальдегидом. Эта реакция составляет основу производства фенолоформальдегидных смол.



К этим смолам принадлежит и *бакелит* — один из первых коммерческих полимерных материалов.

РЕАКЦИЯ РАЙМЕРА–ТИМАНА

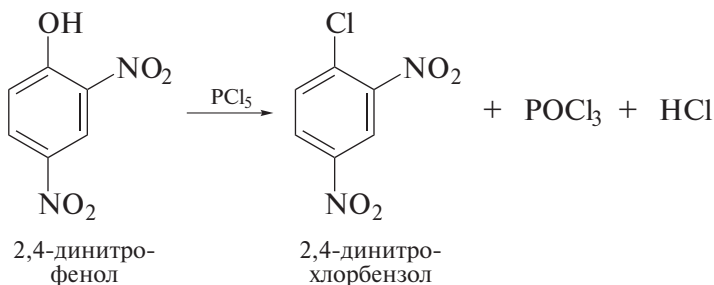
Получение альдегидов бензольного ряда взаимодействием фенолов с хлороформом в щелочном растворе известно как **реакция Раймера–Тимана** (1876 г.). Электрофильным агентом в реакции с феноксид-ионом выступает дихлоркарбен (см. разд. 5.4.6). Замещение преимущественно идет в *орто*-положение.



Реакция идет также с полициклическими углеводородами и гетероароматическими соединениями.

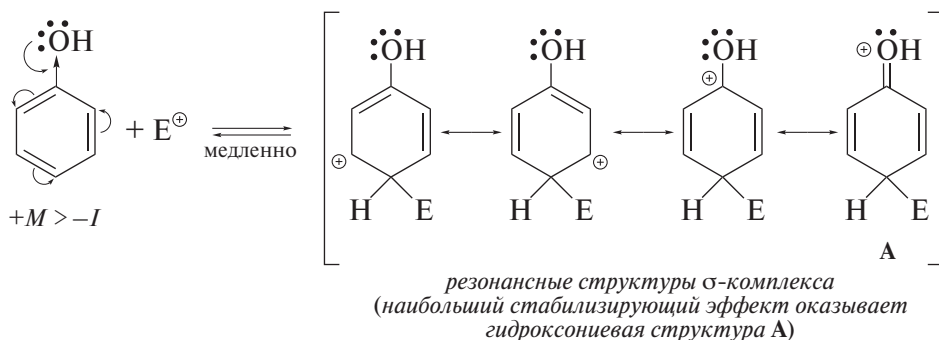
17.4.3. Замещение гидроксигруппы в нитрофенолах

Связь кислорода с ароматическим атомом углерода обладает высокой прочностью из-за сопряжения орбитали НЭП кислорода с π -орбиталями кольца. Фенолы в отличие от спиртов не превращаются в арилгалогениды при нагревании с концентрированными галогеноводородными кислотами и при действии галогенидов серы и фосфора. Только фенолы, содержащие нитрогруппы в *орто*- и *пара*-положениях к гидроксильной группе, взаимодействуют с PCl_5 :



17.4.4. Электрофильное ароматическое замещение в фенолах

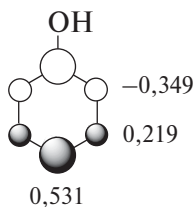
Неионизированная гидроксильная группа является *орто*, *пара*-ориентантом, значительно активирующим реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре:



Вследствие $+M$ -эффекта гидроксигруппа эффективно стабилизирует σ -комплекс, промежуточно образующийся в реакциях S_EAr .

Концепция граничных орбиталей также дает надежное объяснение результатов реакций фенолов с электрофильными агентами. Повышение уровня энергии ВЗМО фенола заметно уменьшает энергетическую щель между ВЗМО фенола как донора в реагирующей системе и НСМО электрофила как акцептора, поэтому такая система может быть отнесена к *мягким реагирующим системам*. В этом случае повышенные значения собственных коэффициентов ВЗМО в *орто*- и *пара*-положениях обуславливают преимущественную атаку фенола электрофилами именно в эти положения.

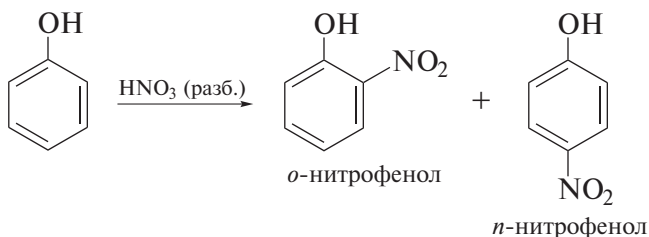
Ниже сравниваются значения собственных коэффициентов ВЗМО фенола в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях.



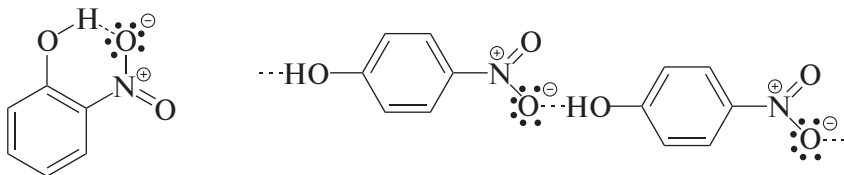
Галогенирование

Реакции фенолов с галогенами проводят без катализаторов. В частности, в водном растворе фенолы очень быстро реагируют с бромом. Реакцию не удается остановить на стадии монобромирования, так что при взаимодействии

Мононитрофенолы образуются при нитровании фенола разбавленной HNO_3 (при комнатной температуре). Иногда в качестве растворителя применяют уксусную кислоту.



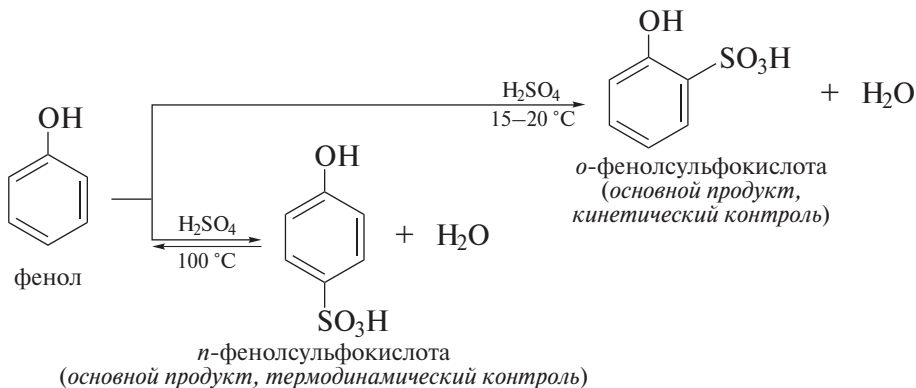
Полученные изомеры легко разделяются. Например, *o*-нитрофенол имеет более низкую растворимость в воде, заметно более низкую температуру кипения и, кроме того, легко перегоняется с водяным паром. Эти свойства *o*-нитрофенола объясняются сильной внутримолекулярной водородной связью в его молекуле.



Напротив, *para*-изомер образует только межмолекулярные водородные связи, лучше растворяется в воде, имеет более высокую температуру плавления и не перегоняется с водяным паром.

Сульфирование

Фенол очень легко сульфруется концентрированной H_2SO_4 . При этом в зависимости от температуры преимущественно получают *орто*- или *пара*-изомер:

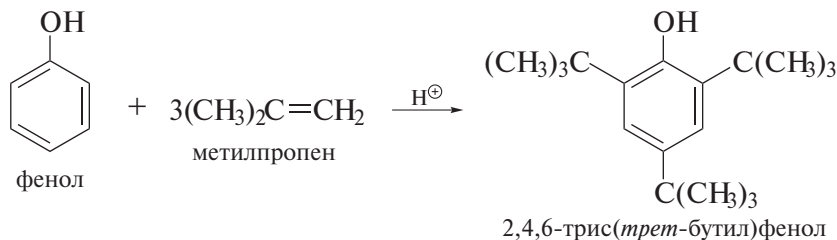


Влияние температуры на региоселективность сульфирования фенола объясняется конкуренцией кинетического и термодинамического факторов аналогично тому, что имеет место при сульфировании нафталина (см. разд. 11.2.2). При низкой температуре реакция сульфирования необратима (*кинетический контроль*) и сопровождается преимущественным образованием *орто*-изомера. Этому способствует статистический фактор (в молекуле фенола имеется два *орто*-положения и лишь одно *пара*-положение), а также возможная координация сульфирующего агента по гидроксигруппе (см. выше обсуждение причин изомерного состава продуктов реакции Кольбе—Шмитта). При высокой температуре реакция сульфирования фенола протекает обратимо с преимущественным образованием более устойчивого *пара*-изомера (*термодинамический контроль*).

Фенол-*п*-сульфокислота. Фенол (200 г; 2,12 моль) нагревают 6–8 ч при 90–100 °C с 95%-й H₂SO₄ (200 г). Реакционную массу охлаждают до 70–75 °C, смешивают с водой (50 мл) и охлаждают до комнатной температуры. Получают свободную фенол-*п*-сульфокислоту. Выход 268 г (80%).

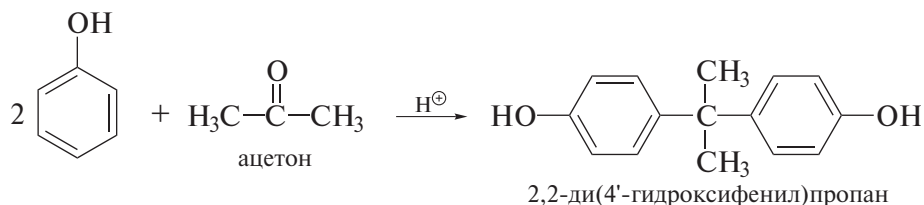
Алкилирование

Фенолы легко подвергаются алкилированию в ядро. Чаще всего для этого применяют спирты или алкены в присутствии минеральных кислот:



Алкилирование фенолов можно проводить также альдегидами и кетонами в присутствии минеральных кислот. Фенолоформальдегидные смолы, получение которых выше было рассмотрено с участием феноксид-иона, образуются и в условиях кислотного катализа.

Конденсация фенола с ацетоном в присутствии минеральной кислоты ведет к получению бисфенола А, применяемого в производстве полимеров (эпоксидных смол):



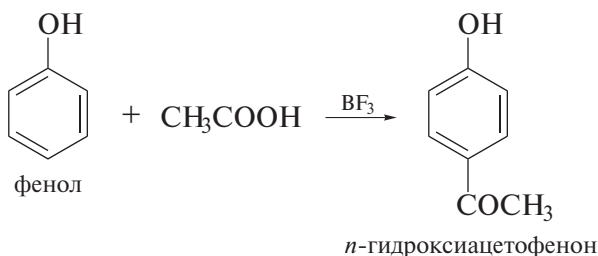
Задача 17.4. Завершите следующие реакции:



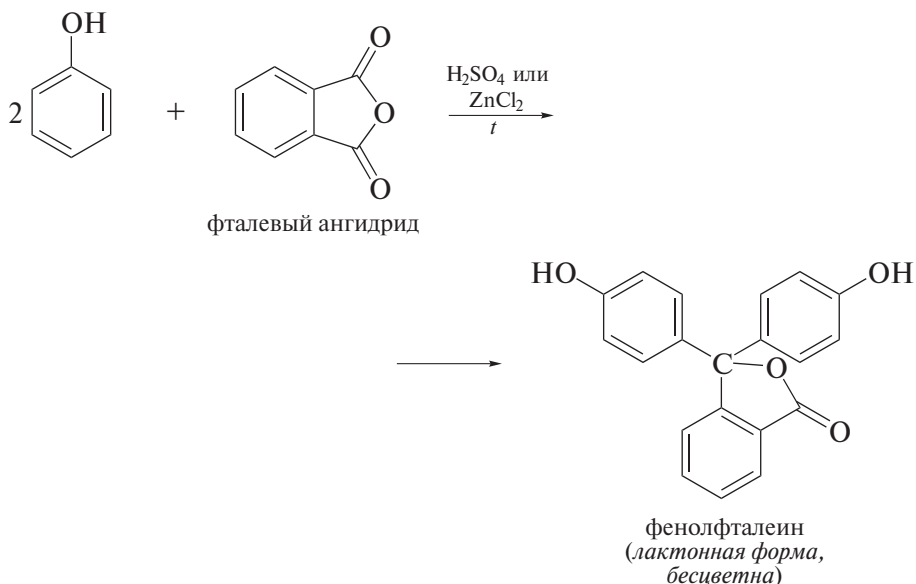
Напишите структурные формулы промежуточных соединений и продукта реакции.

Ацилирование

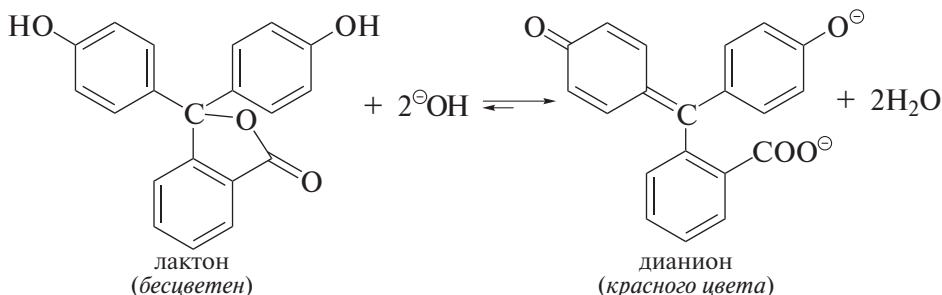
Реакции Фриделя—Крафтса в присутствии хлорида алюминия с фенолом не проводят. Причиной этого служат комплексообразование AlCl_3 по гидроксигруппе и потеря каталитической активности катализатора. Тем не менее имеются примеры С-ацилирования фенола и его производных в присутствии других катализаторов. Например, обработка фенола уксусной кислотой в присутствии BF_3 дает *n*-гидроксиацетофенон с выходом, близким к количественному:



Нагревание фенолов со фталевым ангидридом в присутствии серной кислоты ведет к получению триарилметановых *красителей*, называемых *фталейновыми*:



Фенолфталеин в водных растворах, имеющих $\text{pH} < 8,5$, бесцветен, поскольку находится в лактонной форме. С ростом щелочности выше 9,0 гидроксигруппы ионизируются, а лактонный цикл раскрывается с образованием дианиона, интенсивно окрашенного в красный цвет:

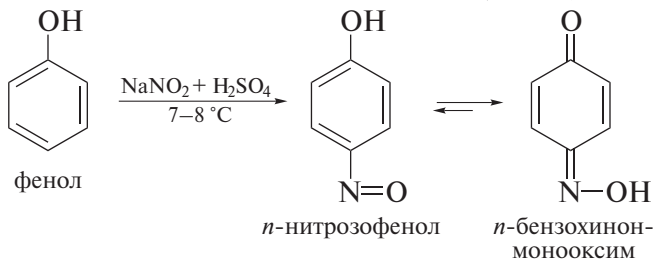


Эти свойства фенолфталеина позволяют использовать его в качестве одного из самых надежных индикаторов щелочной среды.

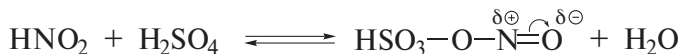
Задача 17.5. Напишите структурную формулу продукта реакции тимола со фталевым ангидридом в присутствии H_2SO_4 или ZnCl_2 . Предложите механизм этого взаимодействия.

Нитрозирование

Фенол реагирует с азотистой кислотой в присутствии H_2SO_4 с образованием *n*-нитрозофенола (*орто*-изомер образуется лишь в незначительном количестве). *n*-Нитрозофенол существует в двух таутомерных формах: нитрозо- и хинонмонооксимной форме (преимущественно):



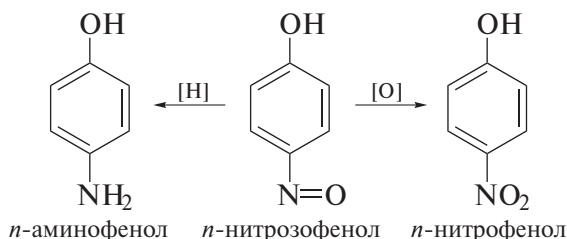
Нитрозирование фенола идет как типичная реакция электрофильного замещения. Электрофил — нитрозилгидросульфат — образуется при взаимодействии азотистой и серной кислот и является их смешанным ангидридом:



Нитрозилгидросульфат — слабый электрофильный агент и атакует только те ароматические соединения, которые активированы сильными электронодонорными группами: OH и $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Учитывая недостаточную активность электрофильного агента при нитрозировании, фенол при препаративном проведении этой реакции часто заменяют феноксид-ионом.

***p*-Нитрозофенол.** К раствору фенола (60 г; 0,64 моль), NaOH (27 г; 0,68 моль) и NaNO₂ (54 г; 0,78 моль) в воде (1,5 л) постепенно прибавляют при 7–8 °С смесь конц. H₂SO₄ (150 г) и воды (400 мл). Через 2 ч продукт отфильтровывают, промывают холодной водой, растворяют в эфире и обрабатывают активированным углем. Из фильтрата после отгонки эфиря получают светло-желтые иглы, т. пл. 125 °С. Выход 55 г (80%).

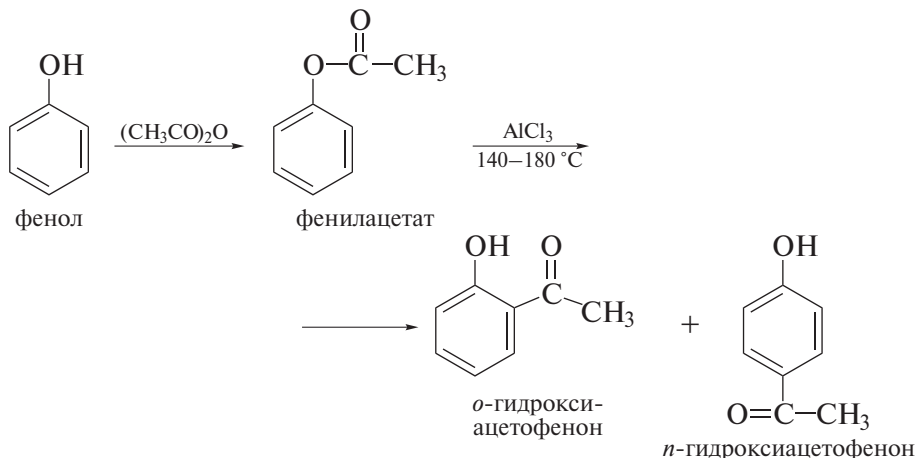
При окислении *p*-нитрозофенола образуется *p*-нитрофенол, а при восстановлении — *p*-аминофенол:



Перегруппировка Фриса. Получение ацилфенолов

Как уже выше отмечено, реакции алкилирования и ацилирования по Фриделю—Крафтсу в их традиционном варианте (т. е. в присутствии хлорида алюминия) с фенолами не проводят из-за крайне низких выходов целевых продуктов.

Ароматические *o*- и *p*-гидроксикетоны легко получить, однако, с помощью перегруппировки, которая проходит при нагревании фенилацетатов в присутствии значительного избытка AlCl₃. Эта реакция известна как **перегруппировка Фриса** (1908 г.):



Перегруппировка, по-видимому, включает отщепление ацилий-иона $\text{CH}_3-\overset{\oplus}{\text{C}}=\text{O}$ в качестве кинетически независимой частицы, которая далее атакует ароматическое кольцо фенола как электрофильный агент. Такие *перегруппировки* называют *межмолекулярными*.

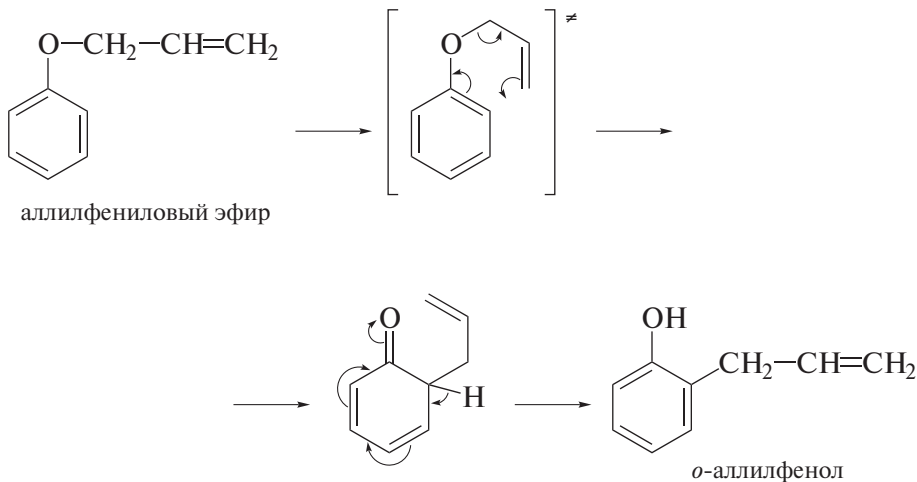
Задача 17.6. Завершите следующие превращения *n*-крезола:



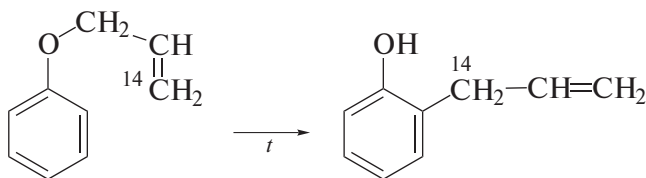
Перегруппировка Кляйзена

Иной механизм имеет *перегруппировка Кляйзена* (1912 г.). Она проводится при нагревании аллилфениловых эфиров до 190–220 °С и ведет к получению *o*-аллилфенолов. Для реакции применяют высококипящие растворители: дифениловый эфир, тетралин, *N,N*-диалкиланилины.

Полагают, что реакция имеет синхронный механизм, включающий образование циклического шести- π -электронного переходного состояния:



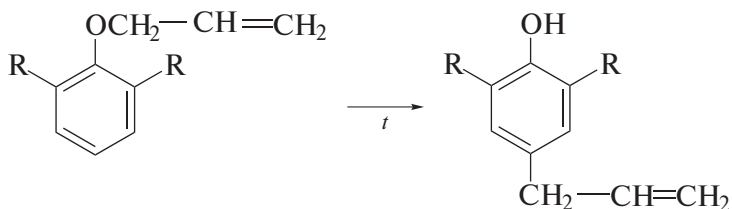
В пользу такого механизма говорит, в частности, результат перегруппировки с меченым ^{14}C -аллилфениловым эфиром:



Считают, что такое переходное состояние имеет псевдоароматический характер, поскольку 6 π -электронов в этом состоянии делокализованы в шестичленном цикле.

Как видим, переходное состояние перегруппировки Кляйзена имеет много общего с переходным состоянием перициклических реакций (см. т. I, разд. 7.4.6). Перегруппировка Кляйзена относится к числу **сигматропных перегруппировок** и является **внутримолекулярной**. В общем случае сигматропная перегруппировка характеризуется переходным состоянием, в котором σ -связь мигрирует от одного конца сопряженной системы к другому. В перегруппировке Кляйзена в синхронном процессе σ -связь у атома кислорода на одном конце аллильного фрагмента разрывается и образуется на другом конце у кольцевого атома углерода. Аллильный фрагмент в качестве кинетически независимой частицы при этом не выступает.

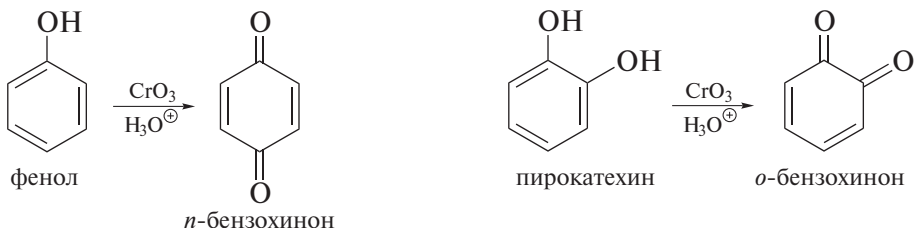
Вместе с тем следует иметь в виду, что аллильная группа может мигрировать и в *пара*-положение по отношению к гидроксигруппе, если оба *орто*-положения в исходном эфире фенола заняты. Иногда наблюдается вытеснение *орто*-заместителя:



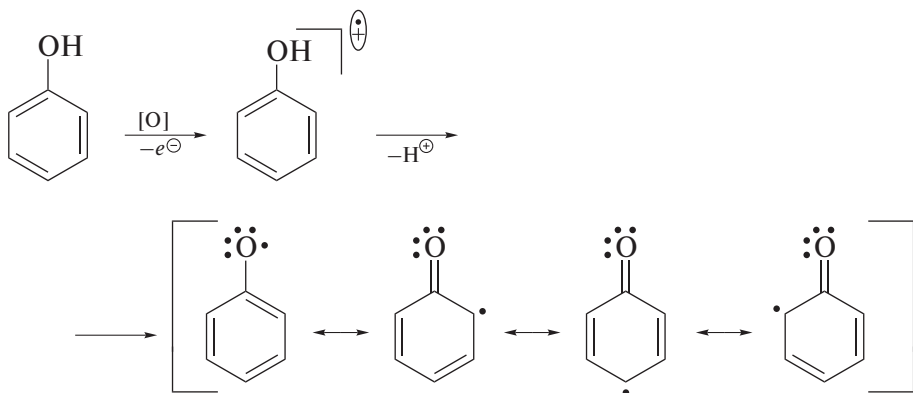
17.4.5. Окисление

Фенолы чувствительны к действию окислителей. Под действием хромовой кислоты фенол и гидрохинон окисляются до *п*-бензохинона, а пирокатехин — до *о*-бензохинона.

м-Дигидроксипроизводные, а также фенолы сложного строения окисляются с образованием сложных смесей в результате димеризации, диспропорционирования и других процессов окислительного характера:

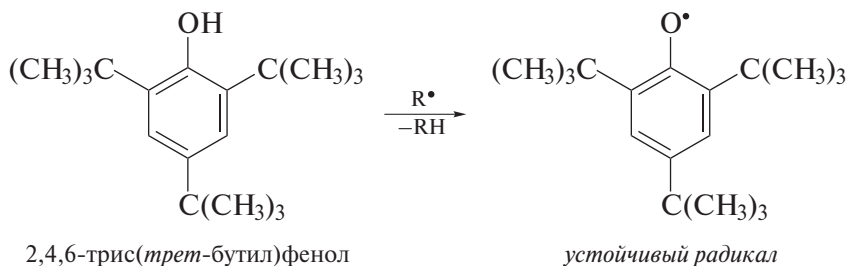


Несмотря на то, что окисление фенола представляет собой сложный процесс, состоящий из ряда стадий, первоначально, вероятнее всего, реализуется одноэлектронный перенос:



Последующий выброс протона ведет к образованию фенокисильного радикала, стабилизированного резонансом. Устойчивость такого радикала еще более возрастает при наличии заместителей в *орто*-положении к атому кислорода.

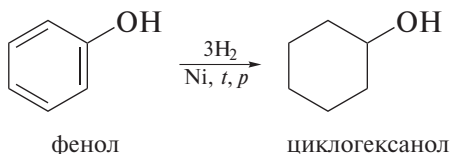
Фенолы, содержащие разветвленные алкильные группы в *орто*-положении к группе OH, применяют в качестве антиоксидантов, стабилизаторов полимерных материалов. Такие фенолы легко образуют очень устойчивые (малореакционноспособные) радикалы, вызывая, тем самым обрыв радикально-цепных окислительных реакций. В качестве примера ниже показано образование 2,4,6-трис(*трет*-бутил)фенокисильного радикала.



17.4.6. Восстановление

Фенолы не восстанавливаются химическими восстановителями, но гидрируются водородом над никелевым катализатором в соответствующие циклогексанола. В значительных количествах в промышленности гидрированием фенола получают, в частности, циклогексанол, применяемый в

производстве полимерных материалов, например полиамида «наилон-6,6» (см. т. III, разд. 20.4.4).



НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

Фенол $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ получают щелочным плавлением натриевой соли бензолсульфокислоты и окислением кумола. Бесцветные кристаллы, т. пл. 43°C , растворим в воде и органических растворителях. Применяют в производстве фенолоформальдегидных смол, ϵ -капролактама, бисфенола А, нитро- и хлорфенолов. ПДК 5 мг/м^3 , в водоемах — $0,001 \text{ мг/л}$.

1-Нафтол (1-гидроксинафталин) получают гидролизом 1-нафтиламина и окислением тетралина с последующим дегидрированием. Желтоватые кристаллы, т. пл. $96,1^\circ\text{C}$, мало растворим в воде, растворяется в органических растворителях и растворах щелочей. Применяют в производстве нафтолсульфокислот и азокрасителей.

2-Нафтол (2-гидроксинафталин) получают щелочным плавлением натриевой соли 2-нафталинсульфокислоты. Бесцветные кристаллы, т. пл. 122°C , не растворяется в воде, растворим в органических растворителях и растворах щелочей. Применяют в производстве нафтолсульфокислот и азокрасителей. Слабо раздражает кожу и слизистые оболочки дыхательных путей и глаз. ПДК $0,1 \text{ мг/м}^3$.

Гидрохинон (1,4-дигидроксibenзол) $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ получают восстановлением *n*-бензохинона. Бесцветные кристаллы, т. пл. 170°C , растворяется в воде и органических растворителях. Применяют в качестве проявителя в фотографии, антиоксиданта жиров и масел, а также ингибитора полимеризации. Раздражает кожу и слизистые оболочки глаз и дыхательных путей.

Резорцин (1,3-дигидроксibenзол) $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ получают щелочным плавлением динатриевой соли 1,3-бензолдисульфокислоты. Бесцветные кристаллы, т. пл. 111°C , растворяется в воде и органических растворителях. Применяют в производстве красителей, резорциноформальдегидных смол, стабилизаторов и пластификаторов полимеров. Раздражает кожу и слизистые оболочки глаз и дыхательных путей.

Пирокатехин (1,2-дигидроксibenзол) $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ получают гидролизом *o*-хлорфенола, при сухой перегонке лигнина. Бесцветные кристаллы, т. пл. 105°C , растворяется в воде и органических растворителях. Применяют в производстве адреналина, а также как проявитель в фотографии и краситель для меха. Раздражает кожу и слизистые оболочки дыхательных путей.

Пирогаллол (1,2,3-тригидроксibenзол) $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_3$ получают декарбоксилированием галловой (3,4,5-тригидроксibenзойной) кислоты. Бесцветные кристаллы, т. пл. $132,8^\circ\text{C}$, растворяется в воде, этаноле, диэтиловом эфире, ацетоне. Применяют в производстве красителей для меха и волос, в качестве восстановителя в органическом синтезе, проявителя в фотографии, а также как поглотитель кислорода в газоанализаторах.

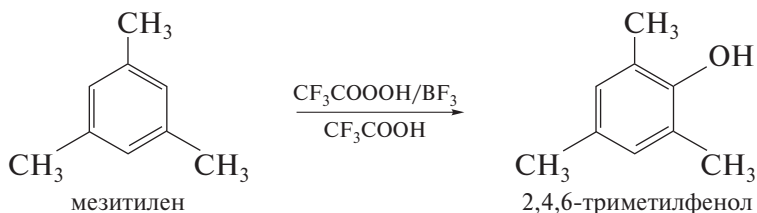
Для углубленного изучения

МЕТОДЫ ПРЯМОГО ВВЕДЕНИЯ ГИДРОКСИГРУППЫ В АРОМАТИЧЕСКОЕ КОЛЬЦО

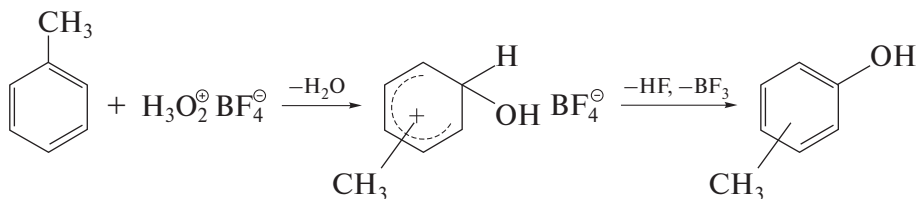
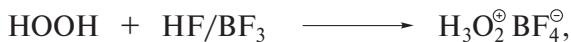
Как было показано в разд. 17.2, традиционные способы введения гидроксигруппы в молекулу арена включают несколько химических стадий. Учитывая огромные объемы промышленного производства фенола, неудивительно, что значительное внимание уделяется поиску методов прямого введения гидроксигруппы в бензольное кольцо. Можно выделить несколько путей решения этой задачи:

- электрофильное гидроксилирование производных бензола;
- каталитическое окисление бензола до фенола многоатомными донорами кислорода;
- трансформации функциональных групп в аренах, сопровождаемые гидроксилированием.

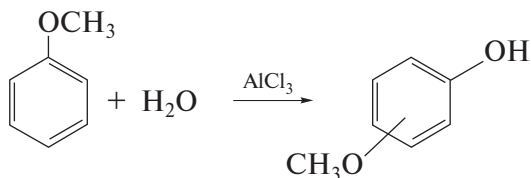
Пример *электрофильного гидроксилирования* был рассмотрен в т. I, гл. 9, стр. 90. Такую реакцию можно провести, применив кислородсодержащие электрофилы. Например, перфторпероксиуксусная кислота в присутствии трифторида бора в мягких условиях (при 0 °С) гидроксилирует мезитилен с выходом 88,5% [1]:



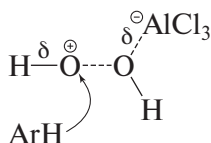
Пероксид водорода в присутствии трифторида бора также способен к электрофильному гидроксилированию аренов. Реакции проводят действием 30%-го H_2O_2 в смеси HF-BF_3 при $-78 \div -60$ °С. Предлагаемая схема реакции $S_E\text{Ar}$ подтверждается, в частности, изомерным составом крезолов, образующихся в реакции с толуолом: 70% — *орто*-, 9% — *мета*- и 21% — *пара*-изомера (суммарный выход — 52%) [2]:



В качестве кислотного катализатора при гидроксировании пероксидом водорода применены также фторсульфоновая кислота и AlCl_3 [3]. В случае AlCl_3 реакцию с производными бензола, содержащими электронодонорные заместители, проводят действием 90%-го H_2O_2 при температуре 0–5 °С. Например, анизол в этих условиях гидроксится с образованием 44% *орто*-, 1% *мета*- и 55% *пара*-изомера (суммарный выход составляет 70%).



Предлагается следующая схема образования электрофильного агента при гидроксировании аренов пероксидом водорода в присутствии AlCl_3 :



Схемы **каталитического окисления** разрабатываются, прежде всего, для получения фенола непосредственно из бензола с целью создания нового промышленного процесса. Среди других методов в разд. 17.2 мы познакомились и с наиболее эффективным кумольным методом. Следует отметить, что, несмотря на прекрасно отлаженную технологию и длительный опыт эксплуатации, кумольный метод имеет ряд недостатков. Прежде всего, это наличие взрывоопасного промежуточного гидропероксида кумола и многостадийность метода, что требует повышенных капитальных затрат. Но самый важный и принципиально неустранимый недостаток кумольного метода связан с тем, что в качестве побочного продукта по этому методу образуется ацетон.

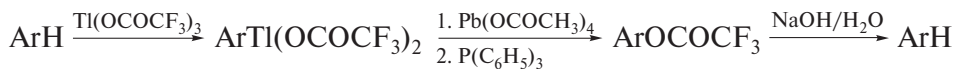
Это обстоятельство, которое первоначально рассматривалось как сильная сторона метода, становится все более серьезной проблемой, поскольку ацетон в современной химической промышленности не находит эквивалентного рынка сбыта. Поэтому во многих научных лабораториях и фирмах всего мира прилагаются значительные усилия для поиска более простых, желательно одностадийных способов синтеза фенола. Заявлено значительное число патентов на прямое каталитическое окисление бензола до фенола кислородом, однако подавляющая часть из них неприменима для промышленности вследствие низких конверсий бензола и недостаточных выходов по фенолу. По-видимому, о наилучших результатах в этом направлении сообщается в [4]: прямое гидроксирование бензола до фенола при 150 °С совместным действием кислорода и водорода, разделенных Pd-мембраной, обеспечивает конверсию бензола до 13,25% и селективность по фенолу до 85,3%.

Начиная с 1980-х годов, интерес исследователей прикован к различным комплексам переходных металлов в качестве катализаторов, среди которых

наибольшую активность проявляют соединения Pd и Cu. Ближе всего к реализации в промышленных условиях в настоящее время находятся схемы, основанные на применении в качестве окислителей так называемых многоатомных доноров кислорода.

- *Пероксид водорода* показал особенно хорошие результаты при окислении фенола до дигидроксibenзолов; окисление проводят в присутствии солей и комплексов переходных металлов, в том числе инкапсулированных в матрице цеолита.
- Более вероятным с практической точки зрения окислителем для бензола представляется *азотная кислота*, которая впервые была использована для этой цели еще в 1925 г. В более поздних работах было показано, что эффективными катализаторами этой реакции являются оксидные системы на основе V_2O_5 и MoO_3 : окисление протекает в газовой фазе в присутствии паров воды при температуре 300–400 °C. Конверсия бензола достигает 52% при селективности по фенолу более 90%. Образующийся диоксид азота может быть окислен до HNO_3 и вновь использован для окисления бензола.
- В 1983 г. Ивамото с сотрудниками впервые использовали *оксид азота(I) N_2O* для окисления бензола в фенол [5]. В 1988 г. три группы исследователей — Харитонов [6], Сузуки [7], Губельманн и Тирель [8] — независимо показали, что лучшими катализаторами для этой реакции являются цеолиты ZSM-5. На цеолитах реакция протекает при значительно более низкой температуре и, что особенно важно, с селективностью по фенолу, близкой к 100%. В настоящее время на основе этих исследований фирмой “Solutia” (бывшая фирма “Monsanto”, США) и Институтом катализа СО РАН доводится до совершенства новый фенольный процесс, который уже прошел пилотные испытания и принят фирмой к промышленному освоению.

Среди других методов введения гидроксигрупп в ароматическое ядро следует отметить путь с использованием *трансформаций функциональных групп* в аренах, сопровождаемый гидроксилированием. В гл. 9 (стр. 90) был рассмотрен синтез бис-трифторацетатов арилталлия. Найдено, что последовательная обработка этих производных бензола тетраацетатом свинца, трифенилфосфином и разбавленным раствором NaOH при комнатной температуре ведет к получению замещенных фенолов с выходами от 40 до 80% [9]:



| ArH | Продукт | Выход |
|------------|------------------|-------|
| толуол | <i>n</i> -крезол | 62% |
| анизол | 4-гидроксианизол | 41% |
| хлорбензол | 4-хлорфенол | 56% |

Для тех же целей применены и трифторацетаты диарилталлия [10].

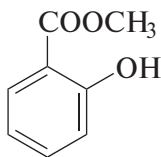
Ряд молекулярных перегруппировок также сопровождается введением гидроксигруппы в ароматическое ядро: перегруппировка N-фенилгидроксиламинов в 4-аминофенолы под действием кислот (*перегруппировка Бамбергера*, 1894 г.), перегруппировка α -ацилоксикетонов в β -дикетоны в присутствии оснований (*перегруппировка Бейкера—Венкатарамана*, 1933 г.), превращение азоксибензола в *n*-гидроксиазобензол под действием кислот (*перегруппировка Валлаха*, 1880 г.), кислотно-катализируемая перегруппировка 4,4-дизамещенных циклогексadiens в 3,4-дизамещенные фенолы (*диенон-фенольная перегруппировка*).

Дополнения

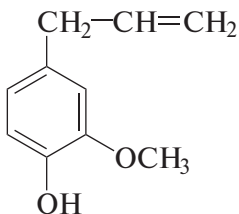
ПРИРОДНЫЕ ФЕНОЛЫ — ЭФФЕКТИВНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ

Химические соединения, способные тормозить окислительные процессы, называют *антиоксидантами* (т. I, гл. 2, разд. «Дополнения»). Поскольку реакции окисления относятся к радикальным процессам, то под термином «антиоксиданты» чаще всего понимают ингибиторы радикальных реакций. Структуры некоторых ингибиторов были рассмотрены в т. I.

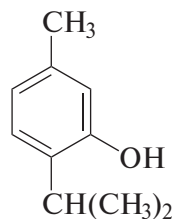
Значительные количества антиоксидантов содержатся в пищевых растениях — это многоатомные фенолы. Попадая в наш организм с пищей, они проявляют свои ингибирующие свойства в радикальных биохимических процессах, что исключительно важно для организма человека. Как известно, многие формы онкологических заболеваний инициируются активными свободными радикалами. Образуя устойчивые, а потому малореакционноспособные радикалы, многоатомные фенолы обрывают цепи в радикальных реакциях и тем самым тормозят развитие радикальных реакций, в том числе тех, которые сопровождают рост злокачественных опухолей.



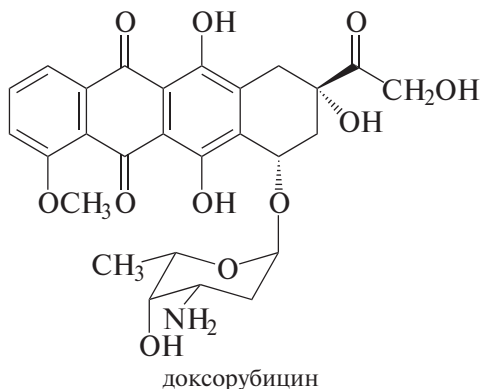
метилсалицилат
(душистое вещество
хвойных деревьев)



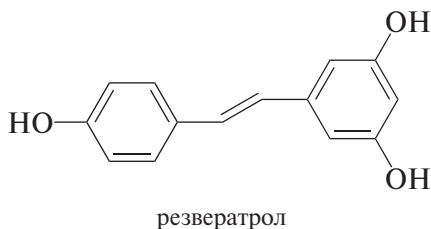
эвгенол
(душистое вещество
гвоздичного масла)



тимол
(душистое вещество
испанского вервенового масла)

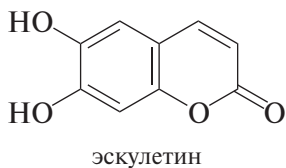


Некоторые многоатомные фенолы являются эффективными фармакологическими средствами. *Тетрациклин* — один из важных представителей тетрациклиновых антибиотиков. *Доксорубицин* относится к группе антрациклиновых антибиотиков, обладает широким спектром фармакологического действия и является эффективным средством против рака. *Резвератрол* — гидроксилированный стильбен — найден во фруктах (виноград) и орехах.

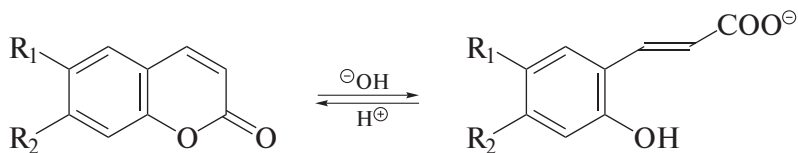


Он также обнаруживает отчетливые противораковые свойства. В опытах *in vitro* это соединение ингибирует образование свободных радикалов в клетках, пораженных лейкемией (рак крови), а также мутагенные процессы, стимулирует хинонредуктазу — фермент, который способствует детоксификации различных канцерогенов.

Фармакологические (в том числе и антиоксидантные) свойства присущи и гетероциклическим аналогам фенолов. Среди них несомненный приоритет принадлежит кумаринам и флавонам. Например, известно, что *эскулетин* обладает бактерицидными свойствами, а *эскулин* ингибирует ряд онкологических реакций в организме.

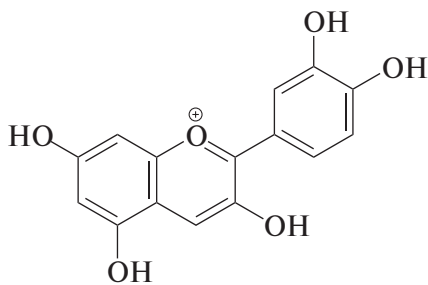


Предполагают, что в ряде физиологических реакций биологических систем гидроксикумарины раскрывают лактонный цикл. Вследствие этого действующим началом оказывается производное *o*-гидроксикоричной кислоты:

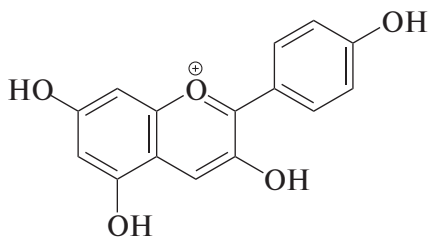


Некоторые гидроксикумарины входят в пищевой рацион человека (овощи, фрукты, зелень). При этом антиоксидантные свойства этих соединений играют ведущую роль в молекулярных механизмах взаимодействия производных кумарина с животным организмом. В этом отношении кумарины наиболее близки к витаминам С и Е.

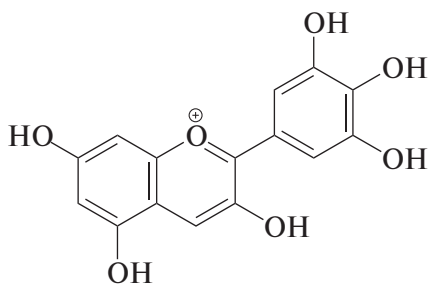
К природным аналогам многоатомных фенолов следует отнести и антоцианидины — класс красителей, ответственных за цвета растительного мира. Ниже показаны формулы *антоцианидинов*, встречающихся в природе в виде глюкозидов (называемых *антоцианами*), которые имеют особенно широкое распространение.



цианидин



пеларгонидин



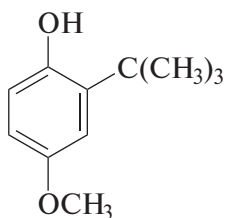
дельфинидин

Все три красителя относятся к классу флавонов и являются *пирилевыми солями*.

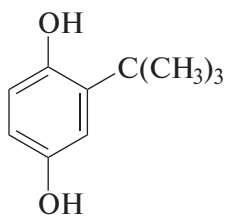
В некоторых случаях окраска цветка растения определяется значением рН его физиологического раствора. Так, в зависимости от рН цианидин придает либо голубой, либо красный оттенок соцветию.

Антоцианы ответственны за окраску также плодов растений. Именно с плодами они и попадают в наш организм. Желтый и красный перец, вишня, виноград, апельсины, как и другие ярко окрашенные плоды, содержат значительные количества антоцианов.

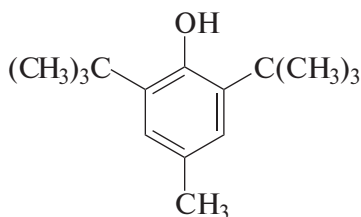
Производные фенолов используют не только как пищевые добавки. В качестве эффективных антиоксидантов они нашли применение для стабилизации при хранении многих пищевых веществ (растительные и животные масла), моторных масел, нефтяных продуктов.



2-*трет*-бутил-
4-метоксифенол



2-*трет*-бутил-
гидрохинон



2,6-ди(*трет*-бутил)-
4-метилфенол

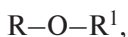
Эти синтетические антиоксиданты оказались значительно более эффективными, чем природные α -токоферол и β -каротин.

Глава 18. ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЭФИРЫ

18.1. ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ

Производные углеводородов, в которых атомы водорода замещены на алкоксигруппу $R-O$, называют *простыми эфирами*.

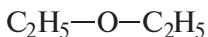
Простые эфиры имеют общую формулу



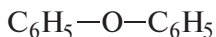
в которой R и R^1 — углеводородные радикалы: насыщенные, ненасыщенные или ароматические. Если оба радикала одинаковы, то эфир называют *симметричным*; если радикалы разные — эфир называется *несимметричным*. Простые эфиры могут иметь и циклическое строение (*циклические эфиры*); в этом случае фрагмент $C-O-C$ входит в состав цикла.

18.1.1. Классификация и номенклатура

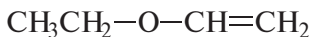
Низшие простые эфиры называют по радикало-функциональной номенклатуре:



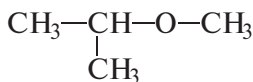
диэтиловый эфир



дифениловый эфир

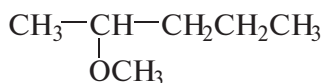


винилэтиловый эфир

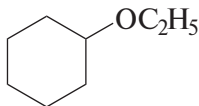


метилизопропиловый эфир

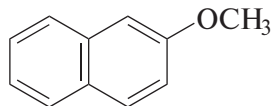
Простые эфиры сложного строения называют по номенклатуре ИЮПАК как алкоксиалканы или алкоксиарены:



2-метоксипентан

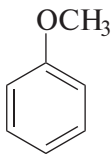


этоксикиклогексан

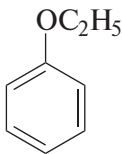


2-метоксинафталин

Для некоторых ароматических эфиров часто применяют и тривиальные названия (даны в скобках):

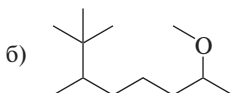
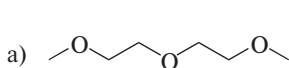


метоксибензол
(анизол)



этоксibenзол
(фенетол)

Задача 18.1. Назовите следующие соединения по радикало-функциональной номенклатуре.



Где необходимо, определите хиральность соединения.

18.1.2. Способы получения

Межмолекулярная дегидратация спиртов

По этой реакции с хорошим выходом из первичных спиртов могут быть получены симметричные простые эфиры (см. разд. 16.4.2).

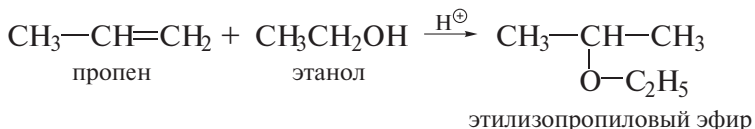


В отличие от других вторичных и третичных спиртов изопропиловый спирт в условиях кислотно-катализируемой конденсации также дает неплохой выход диизопропилового эфира:



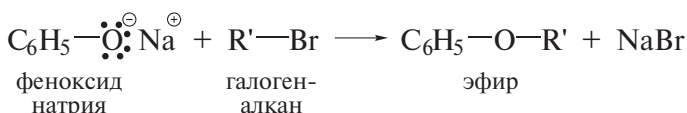
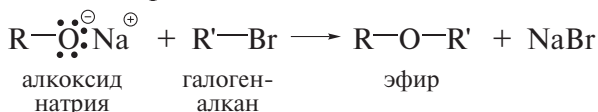
Получение из алкенов

Действием спиртов на алкены в присутствии кислотных катализаторов в промышленности успешно получают несимметричные простые эфиры (см. т. I, разд. 5.4.1):



Получение по Вильямсону

В лабораторных условиях простые эфиры получают по Вильямсону взаимодействием галогенпроизводных, способных вступать в реакции S_N2 с алкоксид- и феноксид-ионами (см. разд. 16.4.2). Реакция гладко протекает с галогенметанами и первичными галогеналканами. В случае вторичных галогеналканов реакция Вильямсона может быть осложнена побочной реакцией элиминирования:



Здесь R — первичный, вторичный или третичный галогеналкан; R' — первичный или вторичный.

При применении алкилтозилатов получение простых эфиров проходит еще более гладко:



Фенетол. Раствор фенола (19 г; 0,2 моль) в 3 н. растворе NaOH (65 мл) смешивают с этил-*п*-толуолсульфонатом (40 г; 0,2 моль) и нагревают при перемешивании на водяной бане в течение 1 ч. Добавляют 6 н. раствор NaOH (10 мл) и нагревают еще 30 мин. После охлаждения реакционную массу экстрагируют эфиром. Экстракт промывают разбавленным раствором NaOH, водой и сушат. Продукт очищают перегонкой, т. кип. 172 °С. Выход 19,6 г (80%).

18.1.3. Физические свойства и строение



Физические свойства

Простые эфиры являются бесцветными жидкостями (кроме диметилового эфира, который в обычных условиях является газообразным) и имеют своеобразный запах. Температуры кипения и температуры плавления некоторых эфиров приведены в табл. 18.1.

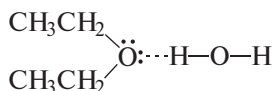
Простые эфиры имеют более низкие температуры кипения, чем спирты, так как в эфирах отсутствуют межмолекулярные водородные связи.

| | | |
|-------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Соединение | CH_3OCH_3 | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ |
| Мол. масса | 46 | 46 |
| Т. кип., °С | −24 | 78,5 |

Таблица 18.1. Физические свойства эфиров

| Соединение | Формула | Т. пл., °С | Т. кип., °С |
|-------------------------------------|---|------------|-------------|
| Диметиловый эфир | CH_3OCH_3 | –138,5 | –24 |
| Диэтиловый эфир | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ | –116,3 | 34,5 |
| Дипропиловый эфир | $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ | –122,0 | 90,1 |
| Диизопропиловый эфир | $(\text{CH}_3)_2\text{CHOCH}(\text{CH}_3)_2$ | –60,0 | 68,5 |
| 1,2-Диметоксиэтан | $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ | – | 83,0 |
| Диметиловый эфир диэтиленгликоля | $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ | – | 161,0 |
| Этиленоксид |  | –111,7 | 10,7 |
| Тетрагидрофуран |  | –108,5 | 65,0 |

По той же причине простые эфиры (кроме диметилового эфира) плохо растворимы в воде. В частности, растворимость диэтилового эфира в воде составляет ~10%. Низкая растворимость объясняется образованием сравнительно слабых водородных связей за счет НЭП атома кислорода эфира и протонов молекулы воды.



Интересно, что тетрагидрофуран, так же как и диэтиловый эфир, является широко применяемым растворителем и обладает значительно более высокой растворимостью в воде. Благодаря циклической структуре молекулы тетрагидрофурана НЭП его атома кислорода более доступны для образования водородных связей по сравнению с НЭП атома кислорода диэтилового эфира.

Простые эфиры менее полярны, чем спирты, и имеют меньший дипольный момент (1,2–1,3 D).

Строение

В целом, пространственное строение простых эфиров подобно строению спиртов и воды. Величина валентного угла $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ в молекулах эфиров, однако, несколько больше, чем величина валентного угла у атома кислорода в молекулах спиртов и воды.



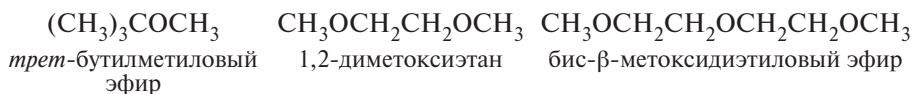
Как видно, значение угла $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ в эфирах мало отличается от тетраэдрического и соответствует sp^3 -гибридизации атома кислорода.

По сравнению со спиртами простые эфиры обладают более высокой основностью и легче ионизируются. Ниже сравниваются значения первых потенциалов ионизации воды, этанола и диэтилового эфира.

| Соединение | H_2O | $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ | $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ |
|----------------|----------------------|---------------------------------|---|
| $I, \text{эВ}$ | 12,6 | 10,6 | 9,6 |

18.1.4. Реакции

Простые эфиры отличаются низкой реакционной способностью. Они устойчивы к действию сильных оснований, восстановителей, окислителей и разбавленных кислот. В частности, эфиры не вступают в реакции с различными основаниями: $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$, CH_3MgI , Na , LiAlH_4 . Вследствие этого факт отсутствия реакций с CH_3MgI и Na применяют для качественного отличия простых эфиров от их структурных изомеров — спиртов. Химическая инертность простых эфиров обуславливает их широкое применение в качестве растворителей в химических реакциях. Кроме упомянутых выше диэтилового эфира и тетрагидрофурана, хорошими растворителями для органических реакций являются диоксан, *трет*-бутилметилловый эфир, 1,2-диметоксиэтан (глим) и бис- β -метоксидиэтиловый эфир (диглим).

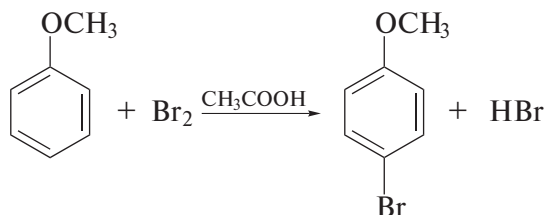


Несмотря на химическую инертность, простые эфиры характеризуются, по крайней мере, двумя реакционными центрами:

1) НЭП атома кислорода, которые определяют основность и нуклеофильность эфира;

2) полярными связями $\text{C}-\text{O}$, разрыв одной из которых приводит к расщеплению простого эфира.

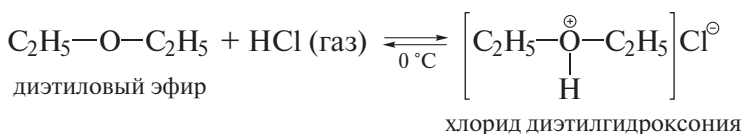
Конечно, в случае арилалкиловых простых эфиров следует иметь в виду возможность их реакций по бензольному кольцу. С этими эфирами гладко протекают типичные реакции электрофильного ароматического замещения, в частности реакции бромирования и нитрования:



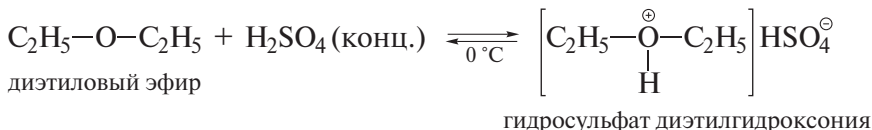
4-Броманизол. В охлажденный раствор анизола (200 г; 1,86 моль) в ледяной уксусной кислоте (750 мл) при перемешивании пропускают воздух, насыщаемый в отдельной колбе парами брома (310 г; 1,94 моль). Бледно-желтый раствор выливают в воду (4 л). Продукт отделяют и очищают перегонкой, т. кип. 120 °C (12 мм рт. ст.). Выход 289 г (83%).

Основность

Простые эфиры являются довольно слабыми основаниями. Например, сила сопряженной кислоты диэтилового эфира оценивается величиной $pK_a(\text{BH}^+)$, равной $-3,6$. Тем не менее с сильными кислотами Брэнстеда в безводной среде простые эфиры реагируют как основания с образованием солей диалкилгидроксония:

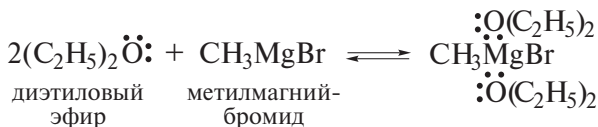


Способность простых эфиров растворяться в концентрированной H_2SO_4 при 0 °C применяется для их отделения от алканов и галогеналканов:

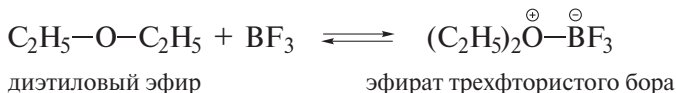


Нуклеофильные свойства

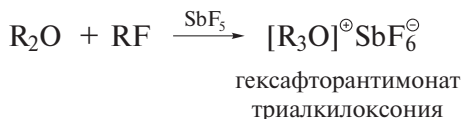
Простые эфиры образуют комплексы со многими металлоорганическими соединениями, в том числе с реактивами Гриньяра (см. разд. 15.1.3):



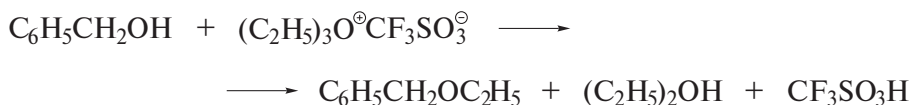
С сильными кислотами Льюиса эфиры образуют донорно-акцепторные комплексы. Наибольшее применение среди таких комплексов получил эфират трехфтористого бора:



Простые эфиры проявляют нуклеофильные свойства и при взаимодействии с сильными алкилирующими агентами; при этом образуются соли триалкилоксония:

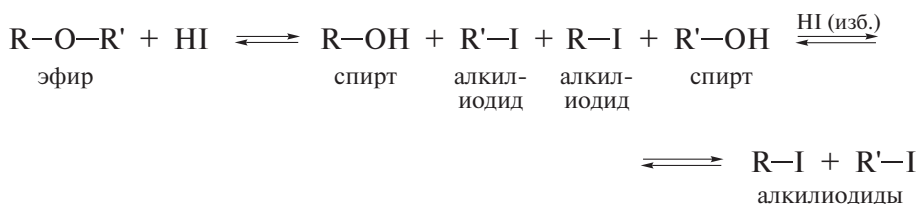


Соли триалкилоксония, в свою очередь, являются сильнейшими алкилирующими агентами. В настоящее время их получают реакцией простых эфиров с алкилтрифторсульфонатами (трифлатами):



Расщепление

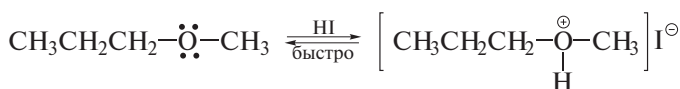
При действии иодоводородной кислоты или раствора бромоводорода в уксусной кислоте при нагревании до 120–150 °С простые эфиры расщепляются. Реакция ведет к образованию смеси спиртов и алкилиодидов:



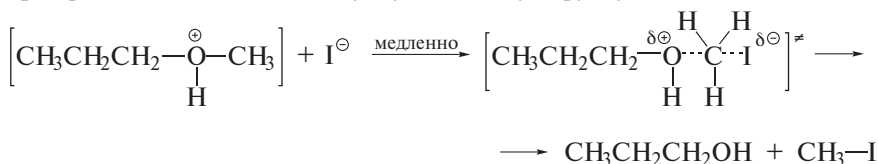
На первой стадии образуется иодид диалкилгидроксония. Это приводит к увеличению полярности связей С–О и облегчению гетеролитического разрыва одной из них с образованием хорошей уходящей группы — молекулы спирта. В общем случае возможен разрыв любой из связей С–О, что ведет к образованию указанной сложной смеси.

Преимущественное направление и механизм реакции расщепления зависят от строения алкильных групп. Реакции расщепления эфиров, содержащих первичные и вторичные алкильные группы, протекают по реакции S_N2 и включают следующие стадии.

Стадия 1 — образование иодида диалкилгидроксония:

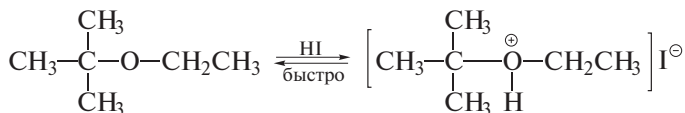


Стадия 2 — наиболее медленная стадия реакции, в которой иодид-ион атакует пространственно наиболее доступную алкильную группу:

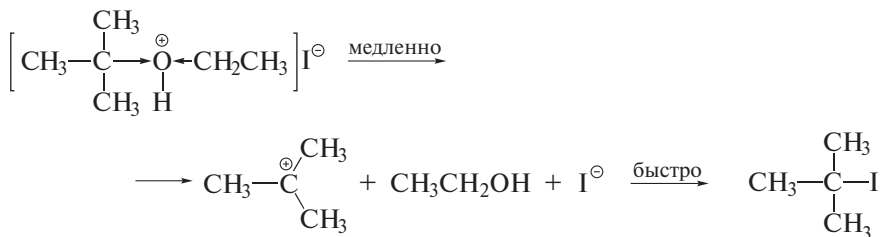


Простые эфиры, содержащие третичную алкильную группу, расщепляются преимущественно по механизму S_N1 .

Стадия 1 — протонирование эфира:

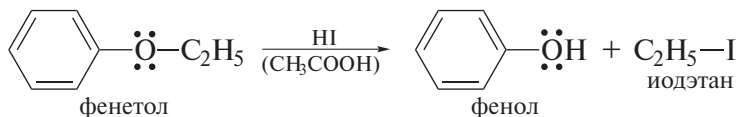


Стадия 2 — медленная стадия ионизации диалкилгидроксония с образованием устойчивого третичного карбокатиона:



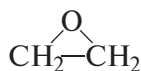
Расщепление эфира может протекать и одновременно по двум механизмам — S_N1 и S_N2 , что приводит к смеси двух алкилиодидов и двух спиртов. При проведении реакции в избытке иодоводородной кислоты спирты превращаются в алкилиодиды. Этот способ расщепления применяется для определения строения простых эфиров.

Расщепление ариалкиловых эфиров всегда протекает только по связи O—Alk с образованием алкилиодида и фенола:

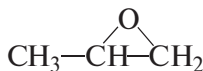


Основу названия трехчленного циклического эфира с одним атомом кислорода в цикле составляет наименование углеводорода. Наличие кислородного мостика обозначают префиксом **эпокси-**. Название такого эфира может быть образовано и как производное **оксирана**.

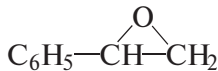
Названия по радикало-функциональной номенклатуре основаны на названии оксидов соответствующих алкенов; их примеры даны в скобках.



оксиран,
эпоксизтан
(этиленоксид)



метилоксиран,
эпоксипропан
(пропиленоксид)



фенилоксиран,
эпоксистирол
(оксид стирола)

Кроме того, трехчленные циклические эфиры часто называют **эпоксидами**.

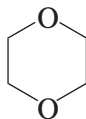
Ниже даны примеры названий циклических эфиров с большим размером цикла.



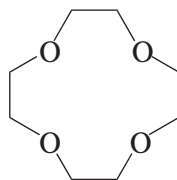
оксетан



тетрагидро-
фуран (ТГФ)



1,4-диоксан



[12]-краун-4

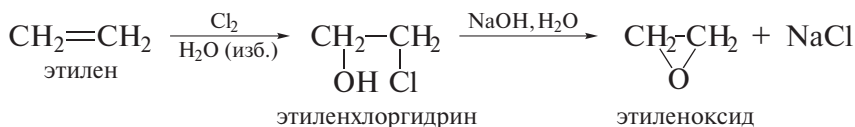
Краун-эфирами называют макроциклические полиэфиры с четырьмя и более кислородными атомами в цикле. Большинство из них получают из этиленгликоля. В названиях краун-эфиров цифра в квадратных скобках указывает число атомов в макроцикле, а вторая цифра — число атомов кислорода.

18.2.2. Оксираны

Способы получения

ЦИКЛИЗАЦИЯ β -ГАЛОГЕНОСПИРТОВ

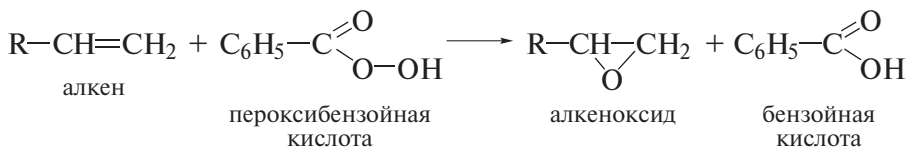
В присутствии оснований β -галогеноспирты претерпевают внутримолекулярное алкилирование. По существу, при этом протекает внутримолекулярная реакция Вильямсона:



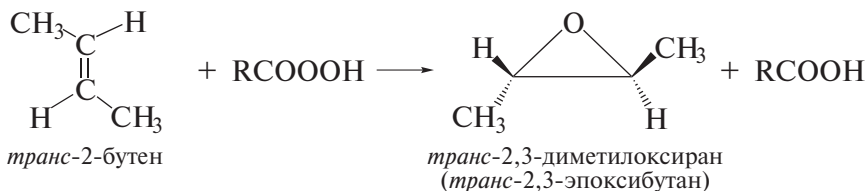
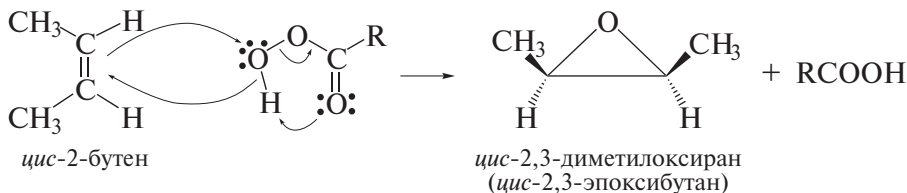
Механизм этой реакции заключается в том, что на первом этапе основание превращает галогеноспирт в алкоксид-ион, в котором отрицательно за-

ОКИСЛЕНИЕ АЛКЕНОВ

Окисление алкенов гидропероксидами карбоновых кислот (надкислотами) известно как **реакция Прилежаева** (1909 г.).

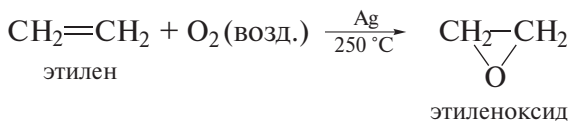


Это одностадийная реакция. Обе С—О-связи в ходе этой реакции образуются одновременно, обеспечивая стереоспецифичность формирования цикла:



КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЭТИЛЕНА КИСЛОРОДОМ ВОЗДУХА

Окислением этилена кислородом воздуха в присутствии серебра в промышленности получают этиленоксид:

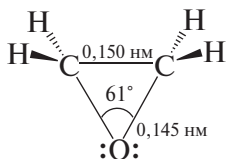


Другие эпоксиды этим методом не получают.

Строение этиленоксида

Эпоксидный цикл представляет собой правильный треугольник с валентными углами, равными 60° , и характеризуется значительным угло-

вым напряжением. Величина этого напряжения оценивается энергией в 105 кДж/моль (25 ккал/моль).



Эпоксиды являются более полярными соединениями, чем простые эфиры. Дипольный момент этиленоксида составляет значительную величину (1,88 D), что связано с полярностью связей C—O и небольшим углом C—O—C. Как и простые эфиры, эпоксиды характеризуются двумя реакционными центрами:

- 1) НЭП атома кислорода;
- 2) двумя полярными C—O-связями, разрыв одной из которых приводит к раскрытию эпоксидного цикла.

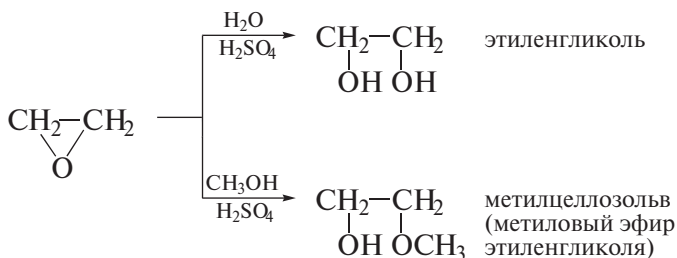
В общем, реакции эпоксидов аналогичны реакциям простых диалкиловых эфиров. Различие заключается в значительно более высокой реакционной способности эпоксидов, обусловленной напряжением трехчленного цикла.

Реакции

При действии на оксираны нуклеофильных реагентов протекают реакции с раскрытием эпоксидного цикла.

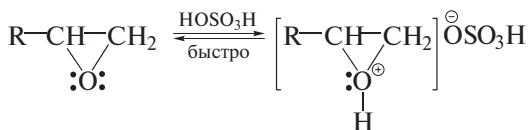
РЕАКЦИИ СО СЛАБЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ

Реакции оксиранов со слабыми нуклеофилами — водой и спиртами — легко протекают в присутствии кислотных катализаторов (H_2SO_4 , H_3PO_4):

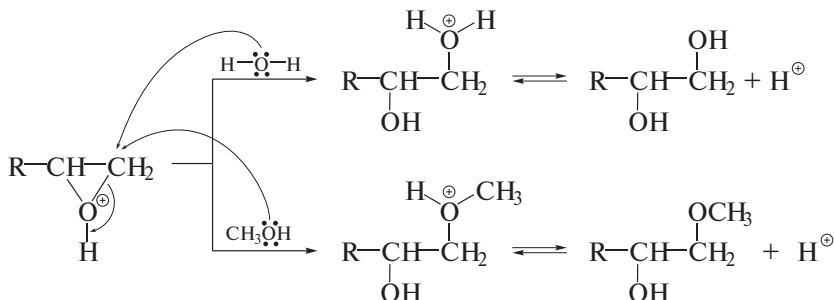


Механизм раскрытия эпоксидного цикла зависит от строения оксирана. С этиленоксидом и моноалкилэтиленоксидами реакция идет по механизму S_N2 и включает следующие стадии.

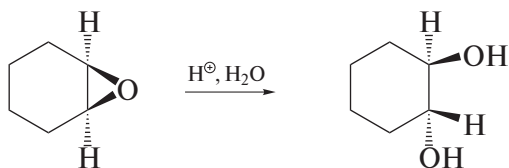
Стадия 1 — протонирование оксирана:



Стадия 2 — медленная нуклеофильная атака (S_N2) на менее замещенный атом углерода оксирана, завершающаяся быстрым депротонированием продукта:



Стереохимически реакция протекает как обращение у реакционного центра, т. е. по механизму S_N2 . Например, циклогексеноксид реагирует с водной кислотой с образованием только *транс*-1,2-циклогександиола:

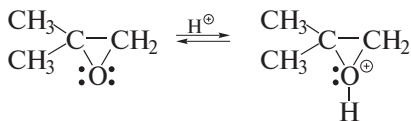


циклогексеноксид

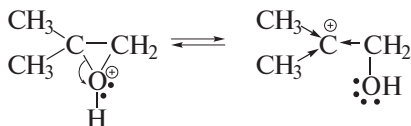
транс-1,2-циклогександиол

По механизму S_N1 реагируют преимущественно те эпоксиды, оксониевые соли которых имеют возможность расщепляться с образованием устойчивого карбокатиона. Так раскрывается, например, цикл изобутиленоксида.

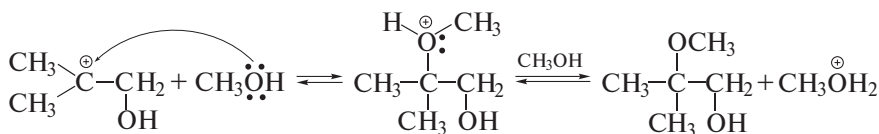
Стадия 1 — протонирование эпоксида:



Стадия 2 — раскрытие эпоксидного цикла с образованием устойчивого карбокатиона:

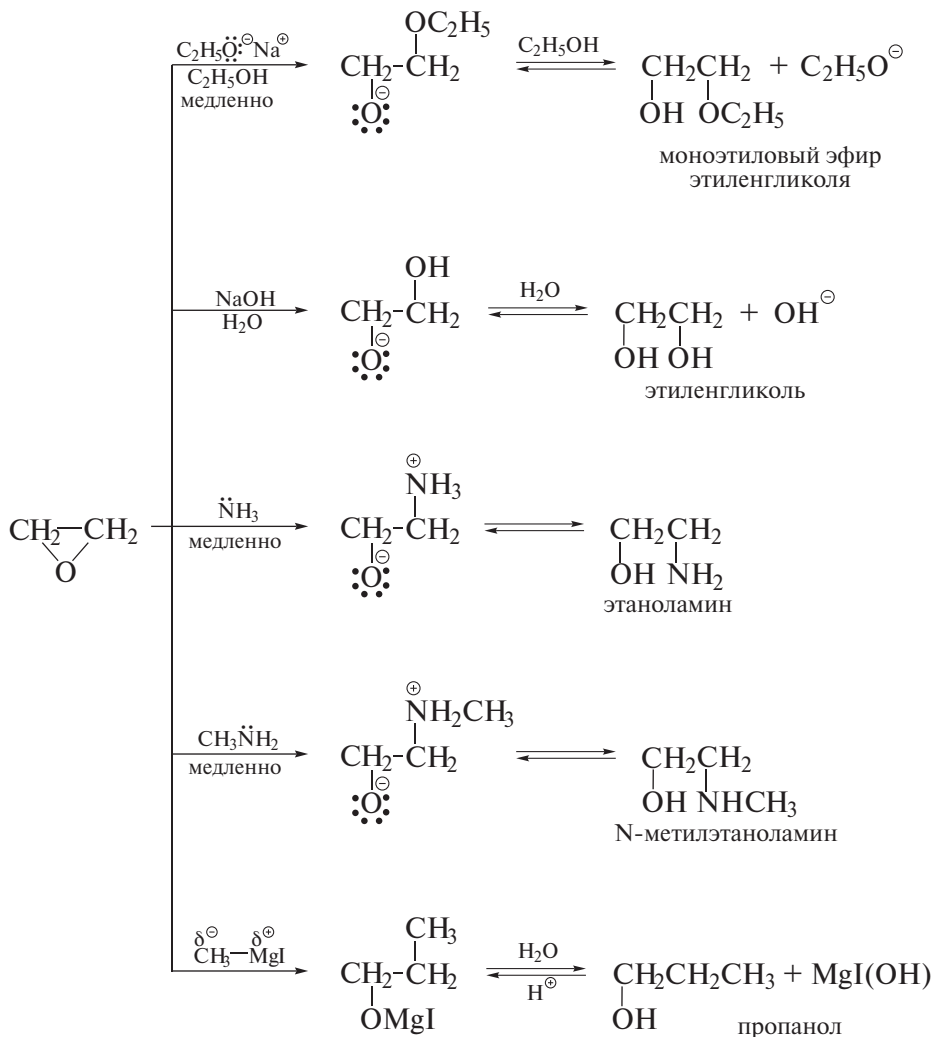


Стадия 3 — атака карбокатиона нуклеофилом и последующее депротонирование продукта:

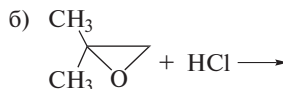
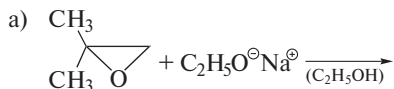


РЕАКЦИИ С СИЛЬНЫМИ НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Такие реакции оксиранов легко протекают по механизму S_N2 и в отсутствии катализаторов.

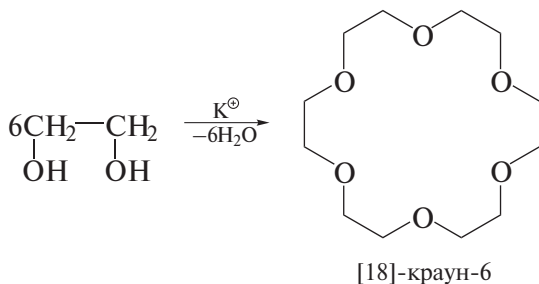


Задача 18.4. Завершите следующие реакции. Назовите продукт каждой из них по систематической номенклатуре.



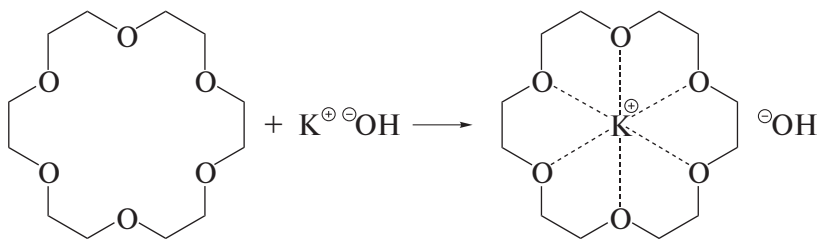
18.2.3. Краун-эфиры

Краун-эфиры получают дегидратацией этиленгликоля или реакцией α,ω -диола с α,ω -дихлоридом в присутствии основания:



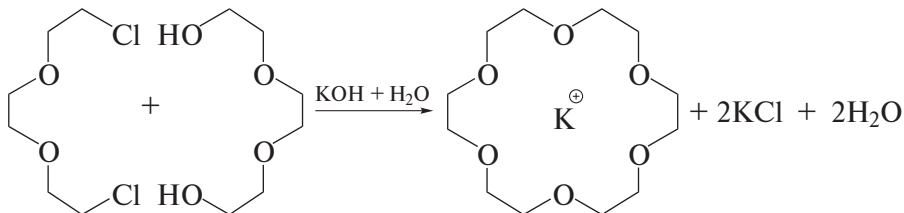
Наиболее важным свойством краун-эфиров является их способность образовывать комплексы с ионами металлов, причем различные краун-эфиры образуют комплексы с различными ионами.

Возможность комплексообразования с тем или иным ионом определяется размером цикла краун-эфира. Краун-эфир высокоизбирательно вступает в комплексообразование с ионом металла, соответствующим своими размерами размеру внутренней полости молекулы данного эфира. Например, [18]-краун-6 имеет размер внутренней полости ($d \approx 2,6\text{—}3,2 \text{ \AA}$), пригодный для катиона калия ($d_{\text{иона}} \approx 2,7 \text{ \AA}$).



Вследствие такого комплексообразования иона калия его гидроксид, а также различные соли (например, перманганат калия) приобретают растворимость в неполярных органических растворителях, в том числе и в бензоле. В чистом бензоле как гидроксид калия, так и неорганические соли калия нерастворимы.

Уникальная способность иона калия к комплексообразованию с [18]-краун-6 лежит в основе схемы его синтеза. Например, по одной из схем синтеза [18]-краун-6 получают взаимодействием триэтиленгликоля и соответствующего дихлорида в присутствии КОН:



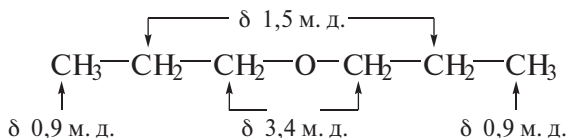
Как правило, макроциклы получают при высоком разбавлении реакционной смеси. Этого не требует показанная выше реакция, поскольку синтез [18]-краун-6 проводят в присутствии иона калия. Последний ориентирует реагирующие концевые функции двух цепей вблизи друг друга и обеспечивает тем самым их эффективное взаимодействие. Эта реакция представляет собой пример *темплатного синтеза* и может рассматриваться как простейший пример *молекулярного узнавания* (подробнее об этом см. в разд. 28.3).

Химия краун-эфиров развивается в течение последних 30 лет. Получены самые разнообразные краун-эфиры и их аналоги, различающиеся в том числе и размерами цикла. Оказалось, что диаметр внутренней полости [15]-краун-5 (1,7–2,2 Å) соответствует диаметру иона натрия Na^+ (1,8 Å), а диаметр [12]-краун-4 (1,2–1,5 Å) — диаметру иона лития (1,2 Å). Указанные краун-эфиры также применяют для улучшения растворимости соответствующих неорганических солей в органических растворителях, в качестве межфазных катализаторов, экстрагентов и т. д.

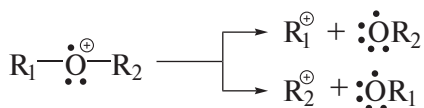
18.3. СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФИРОВ

ИК-спектры. В ИК-спектрах в области $1070\text{--}1150\text{ см}^{-1}$ простые эфиры имеют интенсивную (и весьма широкую) полосу поглощения. Например, в спектре дипропилового эфира эта полоса наблюдается при 1120 см^{-1} .

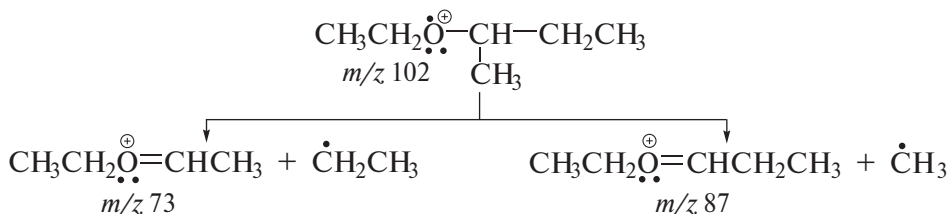
ПМР-спектры. В спектре ПМР химический сдвиг протона, находящегося во фрагменте H-C-O-C , практически не отличается от химического сдвига аналогичного протона в молекуле спирта и наблюдается при $\delta 3,3\text{--}4,0$ м. д. По мере удаления от атома кислорода сигналы CH -протонов смещаются в сильное поле.



Масс-спектры. В масс-спектрах простых эфиров интенсивность пика молекулярного иона незначительна. При α -разрыве С-О-связи молекулярного иона наблюдаются малоинтенсивные пики алкильных фрагментов R_1 и R_2 , которые расщепляются далее по типу алканов с образованием осколочных ионов m/z 29 ($C_2H_5^+$), 43 ($C_3H_7^+$), 57 ($C_4H_9^+$) и т. д.



Наиболее интенсивные пики в масс-спектрах простых эфиров образуются при β -распаде молекулярного иона, причем в виде радикала легче отщепляется наиболее объемная группа. Например, в масс-спектре этилвтор-бутилового эфира наиболее интенсивные пики m/z 73 и m/z 87 соответствуют отщеплению соответственно этильного и метильного радикалов от молекулярного иона:



НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

Диэтиловый эфир (этиловый эфир, серный эфир) $C_2H_5OC_2H_5$ получают дегидратацией этанола. Бесцветная высоколетучая жидкость, т. кип. $34,5^\circ C$, растворим в органических растворителях и воде (6,5% при $20^\circ C$). Применяют в качестве растворителя нитратов целлюлозы и жиров, а также в качестве экстрагента ионов редких металлов. Наркотическое средство, ПДК 300 мг/м^3 . Огнеопасен, т. самовоспл. $180^\circ C$.

Этиленоксид CH_2OCH_2 получают окислением этилена и щелочной обработкой этиленхлоргидрина. Бесцветный газ, т. кип. $10,7^\circ C$. Применяют в органическом синтезе для получения мономеров (акрилонитрил), ценных растворителей и ПАВ.

Целлозолвы (моноэфиры этиленгликоля) $ROCH_2CH_2OH$ получают взаимодействием этиленоксида со спиртами. Бесцветные жидкости, растворимы в воде и органических растворителях. Применяют в качестве растворителей эфиров целлюлозы и в синтезе пластификаторов.

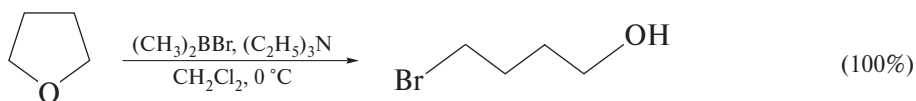
Диглим (диметилловый эфир диэтиленгликоля) $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ получают из метилцеллозольва и этиленоксида. Бесцветная вязкая жидкость, мало растворима в воде, растворяется в органических растворителях. Применяют в качестве растворителя, экстрагента ионов редких металлов.

Тетрагидрофуран (оксолан) $(CH_2)_4O$ получают гидрированием фурана при $80\text{--}140^\circ C$. Бесцветная жидкость, т. кип. $65,6\text{--}65,8^\circ C$, смешивается с водой и органическими растворителями. Применяется в производстве γ -бутиролактона, а также в качестве растворителя в процессах органического синтеза и для полимерных материалов (поливинилхлорида и винилхлорида). Т. самовоспл. $250^\circ C$.

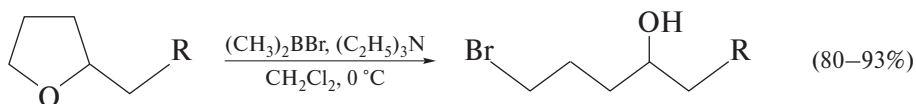
Для углубленного изучения

НОВЫЕ МЕТОДЫ РАСЩЕПЛЕНИЯ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

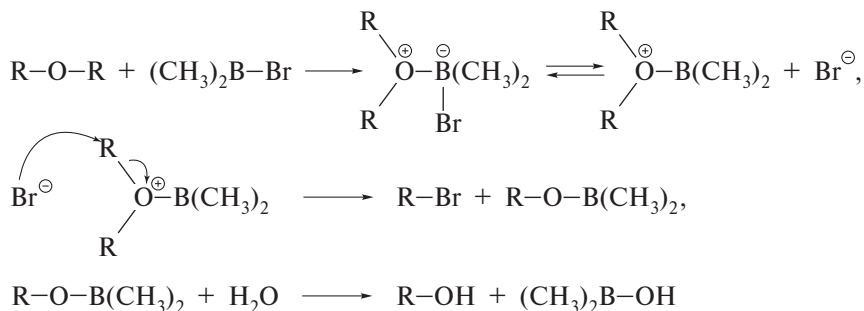
Традиционные условия расщепления простых эфиров в присутствии концентрированных галогеноводородных кислот оказываются слишком жесткими для большинства полифункциональных молекул. Предложены новые, более мягкие реагенты: BBr_3 [1a, б], $(CH_3)_2BBr$ [2], $(CH_3)_3SiI$ [3], BF_3-RSH [4]. В частности, диметил(бром)бор оказался особенно мягким и эффективным реагентом для расщепления циклических эфиров: тетрагидрофуран, например, количественно расщепляется до 4-бром-1-бутанола при температуре $0^\circ C$ в течение 2 ч [2]:



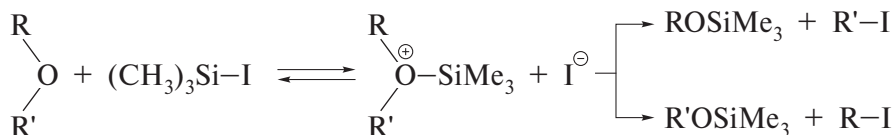
При этом реагент не затрагивает многие функциональные группы ($R = OAc, OTs, NHCOC_6H_5, COCH_3$).



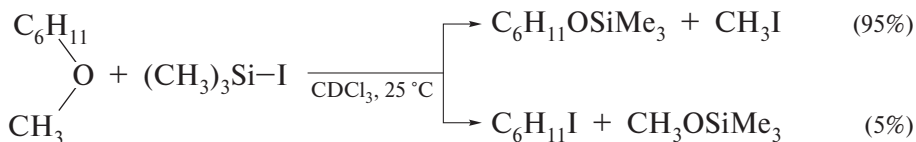
Предполагается, что расщепление простых эфиров бромборанами идет с промежуточным образованием иона борилоксония:



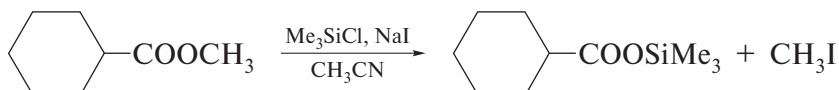
Триметилсилилиодид гладко расщепляет простые эфиры при комнатной температуре [3, 5]. Реакция протекает с промежуточным образованием силилоксониевого иона, который далее реагирует по механизму S_N2 для $R = CH_3$ или S_N1 для $R = C(CH_3)_3$:



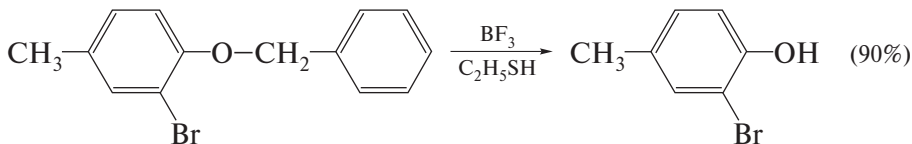
Ниже приведены данные, полученные при расщеплении циклогексилметилового эфира [3]



Поскольку иодсиланы являются весьма дорогими реагентами, предложены схемы их применения *in situ*, а также активирование иодом. В этом случае гладко расщепляют не только простые, но и сложные эфиры [5–8]:



Комбинация трифторида бора и алкилтиола также эффективно «работает» при расщеплении простых эфиров [4].



Дополнения

МАКРОЛИДЫ. ТРАНСПОРТ ИОНОВ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ

В разд. 18.2.3 были рассмотрены комплексообразующие свойства краун-эфиров. Результаты соответствующих исследований **Ч. Педерсена**, опубликованные в 1967 г., были позднее отмечены Нобелевской премией (1987 г.). Интересно, что в этих исследованиях, как и во многих других, химики моделировали природные структуры и их функции. В живых организмах функции, аналогичные краун-эфирам, выполняют так называемые *ионофоры* — соединения, предназначенные в организме для переноса катионов через оболочку (мембрана) внутрь клетки.

В продолжении изучения биохимических процессов, происходящих в клетке, рассмотренных уже в нескольких главах, мы познакомимся подробнее с организацией клеток и их функциями.

Основой клеточной теории является утверждение о том, что все живые существа — животные, растения, простейшие организмы — состоят из клеток. Именно клетка является основной единицей живой материи. В клетках протекают многие жизненно важные биохимические процессы, синтезиру-

ются многие белки и ферменты. Клетки высших животных очень разнообразны по форме, строению и функциям. Вследствие функциональной специализации разные категории клеток приобретают особые, характерные для них свойства. Однако имеются признаки, общие для всех клеток.

Прежде всего, это размер клеток. Диаметр типичной клетки составляет 1 мкм, а объем $5 \cdot 10^{-16}$ л. Концентрация химических частиц в клетке изменяется от миллимолярной до микромолярной, что соответствует содержанию этих частиц от $5 \cdot 10^{-19}$ до $5 \cdot 10^{-22}$ моль.

Клетка состоит из протоплазмы, в которой находится ядро, и плазматической мембраны. Непременным условием нормальной работы клетки является проницаемость стенки клетки (которая образована плазматической мембраной) для химических соединений, участвующих в биосинтезе. Материалом плазматической мембраны служат липиды и белки. О белках более подробно будет изложено в гл. 27. Что касается липидов, то прежде всего удивительно большое разнообразие классов соединений, которые относят к этой группе природных веществ, — жиры, масла, стероиды, терпены; они гидрофобны и растворяются в неполярных растворителях, а поэтому легко проникают через мембрану клетки.

С неорганическими катионами дело обстоит сложнее. В физиологических условиях катионы окружены молекулами воды, т. е. гидратированы. Чтобы проникнуть через мембрану — липофильную структуру — внутрь клетки, ионы должны сменить оболочку с гидрофильной на гидрофобную. Для этой цели и служат ионофоры. В химическом отношении ионофоры относятся к группе макролидов — макроциклических соединений, в которых макроцикл включает несколько десятков атомов (рис. 18.1). В составе этих макроциклов имеются фрагменты простых и сложных эфиров. Попадая внутрь макролида (аналогично тому, что имеет место в случае краун-эфиров), катион металла приобретает гидрофобные свойства. Нонактин обеспечивает транспорт через мембраны ионов калия, а монактин помогает и ионам калия, и ионам натрия.

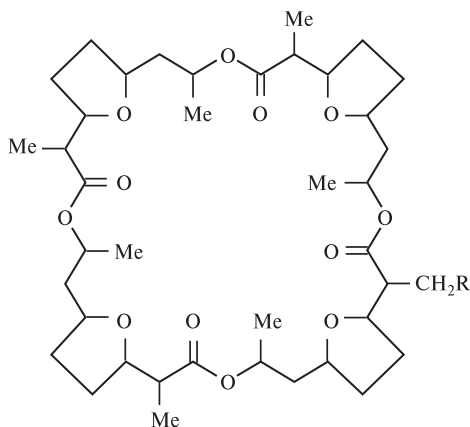
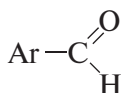
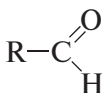
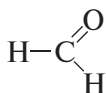


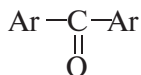
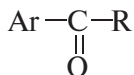
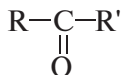
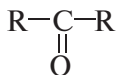
Рис. 18.1. Структура нонактина ($R = H$) и монактина ($R = CH_3$)

Глава 19. АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

Соединения, в которых карбонильная группа связана с двумя атомами водорода или одним атомом водорода и одним углеводородным заместителем, называют **альдегидами**.



Соединения, в которых карбонильная группа связана с двумя углеводородными заместителями, одинаковыми или различными, называют **кетонами**.

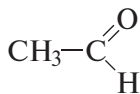


Углеводородные заместители могут быть алифатическими, алициклическими (насыщенными или ненасыщенными) или ароматическими.

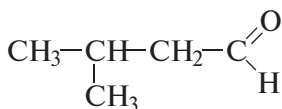
19.1. НАСЫЩЕННЫЕ И АРОМАТИЧЕСКИЕ АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

19.1.1. Номенклатура

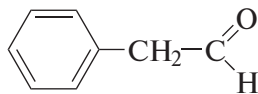
По правилам номенклатуры ИЮПАК при составлении названия альдегида или кетона за основу выбирают наиболее длинную углеродную цепь, которая включает карбонильную группу. Эта группа получает наименьший номер. К названию углеводорода, соответствующего главной цепи, прибавляют суффикс **-аль** для альдегидов или суффикс **-он** для кетонов.



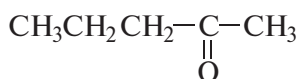
этаналь



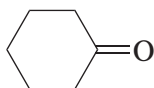
3-метилбутаналь



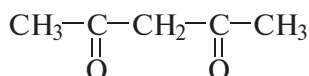
фенилэтаналь



2-пентанон

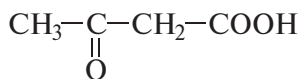


циклогексанон

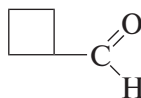


2,4-пентандион

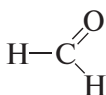
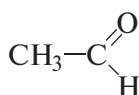
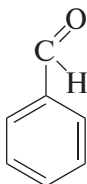
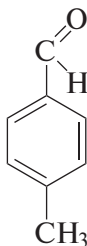
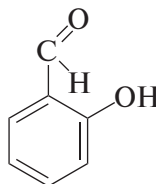
В префиксе кетогруппа называется **оксо-**, а альдегидная группа — **формил-**:



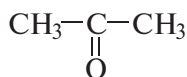
3-оксобутановая кислота

формилциклобутан
(циклобутанкарбальдегид)

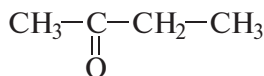
Для некоторых альдегидов применяют тривиальные названия, соответствующие названиям карбоновых кислот (даны в скобках):

формальдегид
(муравьиный альдегид)ацетальдегид
(уксусный альдегид)бензальдегид
(бензойный альдегид)*n*-толуиловый
альдегидсалициловый
альдегид

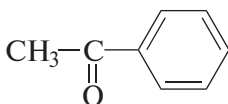
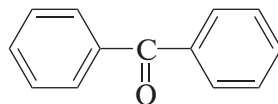
Тривиальное название «ацетон» общепринято для простейшего кетона:



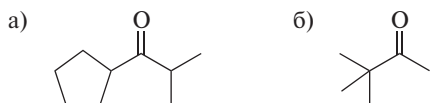
Низшие кетоны часто называют по радикало-функциональной номенклатуре. Названия кетонов, в которых карбонильная группа связана с бензольным кольцом, имеют суффикс **-фенон**.



метилэтилкетон

метилфенилкетон
(ацетофенон)дифенилкетон
(бензофенон)

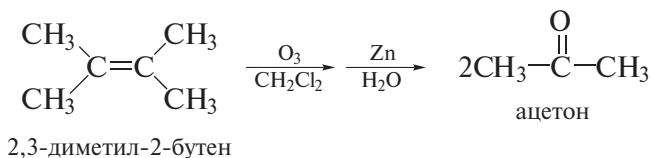
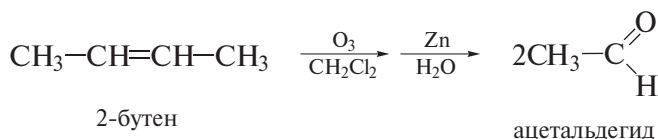
Задача 19.1. Назовите следующие соединения по радикало-функциональной номенклатуре.



19.1.2. Способы получения

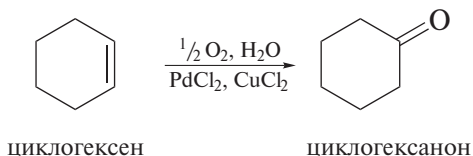
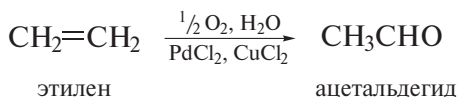
Озонолиз алкенов

Этот способ распространен в лабораторной практике. Он дает особенно хорошие результаты при применении к симметричным алкенам (см. т. I, разд. 5.4.5):



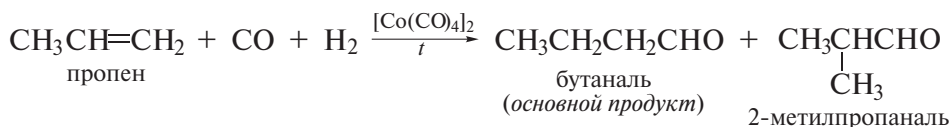
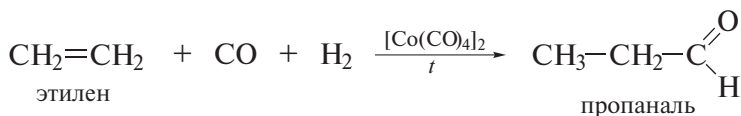
Окисление алкенов в присутствии солей палладия

Способ имеет промышленное применение и по экономическим причинам является более предпочтительным, чем гидратация ацетилена (см. т. I, разд. 6.4.3):



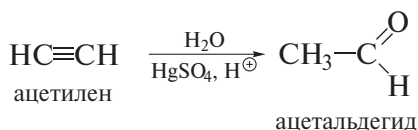
Гидроформилирование алкенов

Этот способ относится к группе промышленных процессов оксосинтеза, основу которых составляют каталитические превращения смеси оксида углерода и водорода (см. т. I, разд. 2.2.2):

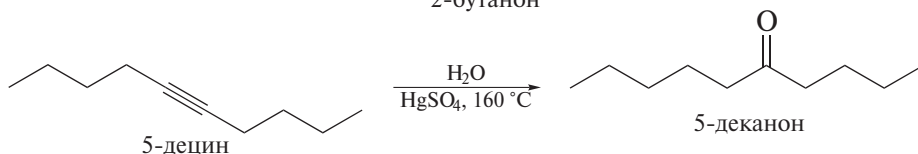
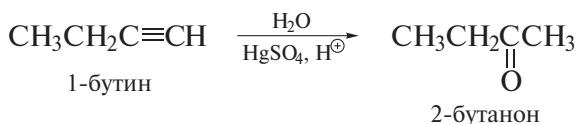


Гидратация алкинов (реакция Кучерова)

Гидратация ацетилена — один из ранних способов получения ацетальдегида в промышленности (см. т. I, разд. 6.4.3):

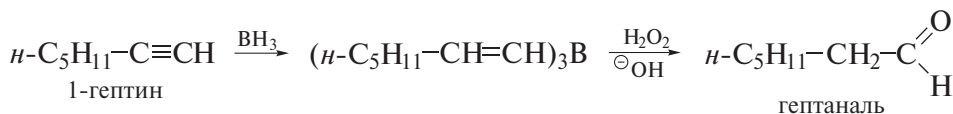


Гидратация дает хорошие результаты также в случае алкинов с концевой тройной связью и при применении к симметричным алкинам:



Окисление алкенилборанов

Алкенилбораны получают взаимодействием алкинов с дибораном при 0 °С. В этих условиях гидроборирование протекает как *син*-присоединение (см. разд. 5.4.1). Окислением алкенилборанов из гомологов ацетилена, содержащих концевую тройную связь, получают альдегиды:

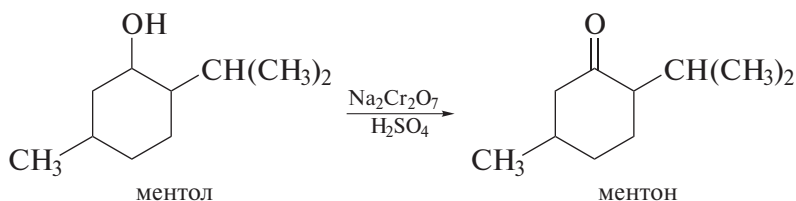


Окисление спиртов

Окислением первичных спиртов получают альдегиды, а окислением вторичных спиртов — кетоны (см. разд. 16.4.4):



Как уже отмечалось в гл. 16, окисление вторичных спиртов не сопряжено с осложнениями. В качестве окислителей чаще всего применяют соединения хрома: $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_3\text{O}^+$; $\text{CrO}_3/\text{H}_3\text{O}^+$:



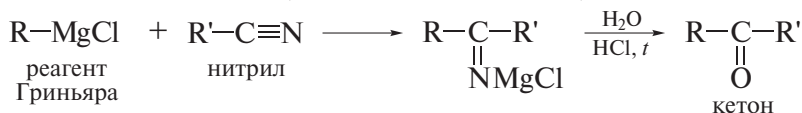
На практике удобнее работать с пиридинийхлорохроматом, сорбированным на оксиде алюминия.

(-)-Ментон. Смесь (-)-ментола (3,13 г; 20 ммоль) и пиридинийхлорохромата (50 г; ~50 ммоль) на оксиде алюминия (о получении этого реагента см. в разд. 16.4.4) в 50 мл *n*-гексана перемешивают 2 ч при комнатной температуре. По окончании реакции смесь фильтруют, осадок промывают эфиром. Фильтрат и эфирную вытяжку упаривают, продукт выделяют перегонкой, т. кип. 81 °С (11 мм рт. ст.). Выход 2,5 г (81%).

Окисление первичных спиртов требует осторожности, поскольку образующийся на первой стадии альдегид способен к быстрому окислению до карбоновой кислоты. И в этом случае один из наиболее распространенных окислителей — пиридинийхлорохромат (см. стр. 359).

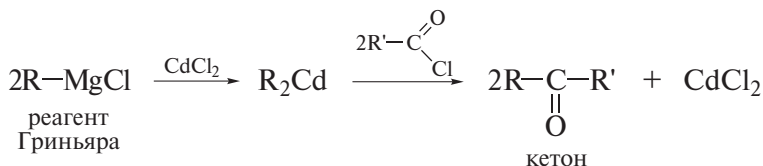
Присоединение реагентов Гриньяра к нитрилам

Присоединение реагентов Гриньяра к нитрилам алифатических и ароматических карбоновых кислот ведет к получению аддуктов, при гидролизе которых выделяют кетоны (см. т. III, гл. 20, стр. 56):



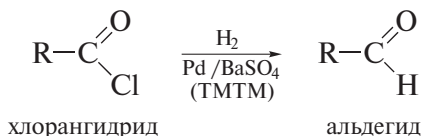
Реакции хлорангидридов карбоновых кислот с кадмийорганическими соединениями

Эти реакции впервые были проведены *Г. Гилманом* и *Дж. Нельсоном* (1936 г.). Они отличаются отсутствием побочных превращений и, как следствие, высокими выходами целевых продуктов; они особенно удобны для получения кетонов в лабораторных условиях (см. т. III, разд. 20.2).



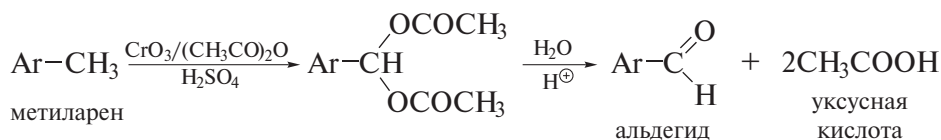
Восстановление хлорангидридов карбоновых кислот

Для получения как алифатических, так и ароматических альдегидов пригодна **реакция Розенмунда–Зайцева** (А.М. Зайцев, 1873 г.; К. Розенмунд, 1918 г.). Чтобы избежать дальнейшего восстановления формильной группы в продукте реакции, активность катализатора снижают добавкой контактных ядов (фенилизотиоцианат, тиомочевина, 2-меркаптотиазол). Наиболее эффективным каталитическим ядом оказалась тетраметилтиомочевина (TMTM):



Окисление метиларенов триоксидом хрома

Ароматические альдегиды могут быть получены окислением метиларенов (см. разд. 10.2.3).

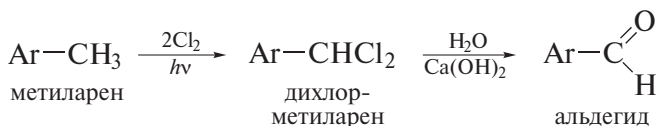


Так, бензальдегид получают в промышленности окислением толуола над Мо-катализатором.

Гидролиз дигалогенметиларенов

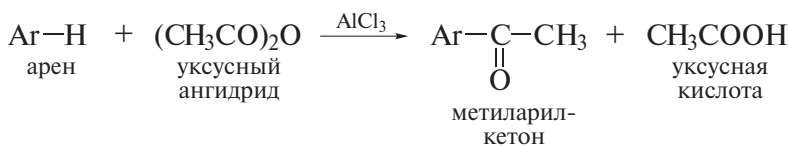
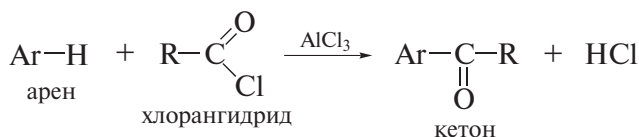
Для этой цели пригоден и гидролиз дигалогенметиларенов. Реакция гидролиза протекает гладко, однако имеет ограниченное применение из-за

малой доступности дигалогенметиларенов и представляет препаративный интерес лишь при работе с дихлорметиларенами.



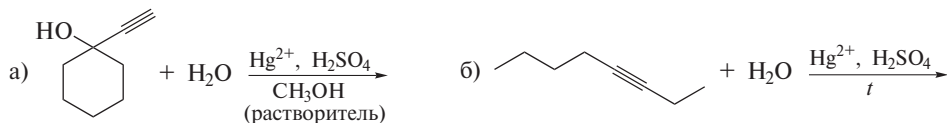
Реакция Фриделя—Крафтса

Для получения ароматических и жирно-ароматических кетонов чаще всего применяют реакцию Фриделя—Крафтса (см. разд. 9.2.5):



Задача 19.2. Напишите реакции, с помощью которых из 1-бромпропана можно получить бутаналь, 2-пентанон, пропаналь, формальдегид.

Задача 19.3. Завершите реакции. Какая из этих реакций малоприспособна для препаративных целей?



19.1.3. Физические свойства и строение

Физические свойства

Температуры кипения и плавления некоторых альдегидов и кетонов приведены в табл. 19.1 и 19.2. Молекулы альдегидов и кетонов полярны. Поэтому они имеют более высокие температуры кипения, чем неполярные соединения близкой молекулярной массы (табл. 19.3), но все же более низкие, чем соответствующие спирты.

Таблица 19.1. Физические свойства альдегидов

| Альдегид | Формула | Мол. масса | Т. кип., °С | Т. пл., °С |
|--------------|--|------------|-------------|------------|
| Формальдегид | HCHO | 30 | −21 | −92 |
| Ацетальдегид | CH_3CHO | 44 | 21 | −123,5 |
| Пропаналь | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ | 58 | 49 | −81 |
| Бутаналь | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$ | 72 | 76 | −99 |
| Пентаналь | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$ | 86 | 103 | −92 |
| Гексаналь | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CHO}$ | 100 | 128 | −56 |
| Гептаналь | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CHO}$ | 114 | 153 | −43 |
| Октаналь | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CHO}$ | 128 | 171 | — |
| Нонаналь | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHO}$ | 142 | 192 | — |
| Деканаль | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CHO}$ | 156 | 209 | −5 |

Таблица 19.2. Физические свойства кетонов

| Кетон | Формула | Мол. масса | Т. кип., °С | Т. пл., °С |
|------------|--|------------|-------------|------------|
| Ацетон | CH_3COCH_3 | 58 | 56 | −95 |
| 2-Бутанон | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$ | 72 | 80 | −86 |
| 2-Пентанон | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$ | 86 | 102 | −78 |
| 3-Пентанон | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$ | 86 | 102 | −40 |
| 2-Гексанон | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCH}_3$ | 100 | 128 | −57 |
| 2-Гептанон | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COCH}_3$ | 114 | 151 | −36 |
| 2-Октанон | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{COCH}_3$ | 128 | 173 | −16 |
| 2-Нонанон | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COCH}_3$ | 142 | 195 | −7 |
| 2-Деканон | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{COCH}_3$ | 156 | 210 | 14 |

Таблица 19.3. Температуры кипения некоторых соединений, имеющих близкую молекулярную массу

| Соединение | Мол. масса | Т. кип., °С |
|---|------------|-------------|
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{O}$ бутаналь | 72 | 76 |
| $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{CH}_3$ 2-бутанон | 72 | 80 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ пентан | 72 | 36 |
| $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ диэтиловый эфир | 74 | 35 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 1-бутанол | 74 | 117 |

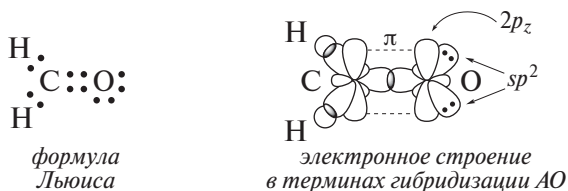
Указанные закономерности изменения температур кипения объясняются тем, что в альдегидах и кетонах отсутствуют межмолекулярные водородные связи. Вместе с тем и альдегиды, и кетоны склонны к межмолекулярной ассоциации за счет диполь-дипольных взаимодействий.

Формальдегид — газ с острым запахом, растворим в воде. Его используют в виде водного раствора, который называют *формалином*. Низшие альдегиды имеют резкий неприятный запах. Высшие гомологи имеют запах цветов и фруктов. Низшие альдегиды и кетоны заметно растворимы в воде. Растворимость резко уменьшается, когда число атомов углерода в молекуле равно или больше пяти. Ароматические альдегиды и кетоны — бесцветные высококипящие жидкости или твердые соединения, плохо растворимые в воде. Многие ароматические альдегиды и кетоны обладают резким запахом, часто приятным.

Строение

Молекула простейшего карбонильного соединения — формальдегида — имеет плоское строение. Длины связей $C=O$ и $C-H$ равны соответственно 1,20 и 1,10 Å. Валентный угол $H-C-O$ равен $121,8^\circ$, а угол $H-C-H$ — $116,5^\circ$.

Электронное строение альдегидов и кетонов показано ниже также на примере формальдегида.



Согласно атомно-орбитальной модели, орбитали обеих НЭП атома кислорода являются sp^2 -гибридными и располагаются в плоскости молекулы, т. е. имеют σ -симметрию. Являясь изоэлектронным аналогом этилена, формальдегид отличается значительной полярностью двойной связи вследствие смещения электронов к более электроотрицательному атому — атому кислорода:



Значения дипольных моментов формальдегида и ацетона равны соответственно 2,27 и 2,85 D.

Электроноакцепторным эффектом кислорода объясняется и заметное снижение уровней энергий занятой и вакантной π -орбиталей в молекуле

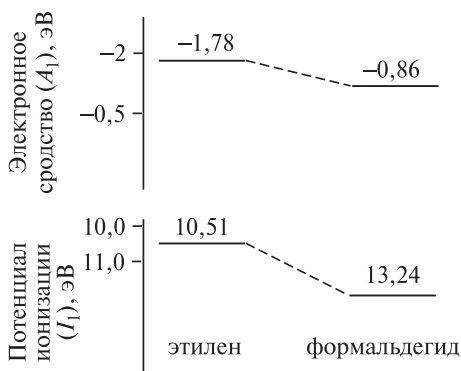


Рис. 19.1. Энергетическая диаграмма граничных молекулярных орбиталей этилена и формальдегида

формальдегида. На рис. 19.1 по данным методов фотоэлектронной и электронной трансмиссионной спектроскопии сравниваются энергетические уровни этилена и формальдегида.

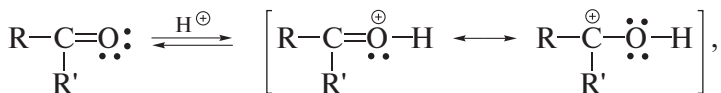
Низкое расположение (по энергии) вакантного электронного уровня — непосредственная причина особой склонности альдегидов и кетонов к реакциям с *нуклеофильными агентами*. Среди этих реакций преобладающее значение имеют реакции нуклеофильного присоединения и присоединения—отщепления.

Особенности электронного строения служат причиной и других реакций альдегидов и кетонов: протонирование карбонильной группы; СН-кислотность при наличии водородных атомов у α -углеродного атома.

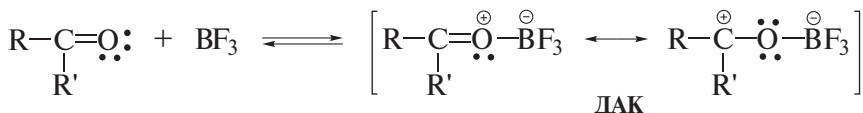
19.1.4. Реакции по карбонильной группе

Основность

Альдегиды и кетоны — очень слабые основания. Значения pK_a их сопряженных кислот изменяются в пределах от -6 до -8 . С сильными протонными кислотами они образуют, однако, оксониевые ионы, стабилизированные резонансом:



а с кислотами Льюиса — донорно-акцепторные комплексы (ДАК):



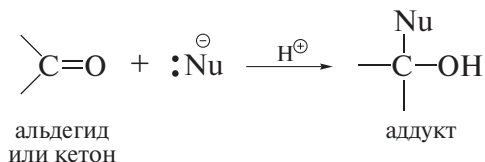
Со слабыми протонными кислотами альдегиды и кетоны дают ассоциаты за счет водородных связей:



Взаимодействие с кислотой увеличивает поляризацию карбонильной группы, повышает электрофильность карбонильного атома углерода, что и является причиной *кислотного катализа* реакций нуклеофильного присоединения: *специфического*, сопровождаемого образованием гидроксониевого иона и зависящего от значения pH, и *общего*, сопровождаемого образованием водородных связей карбонильной группы с любой кислотой.

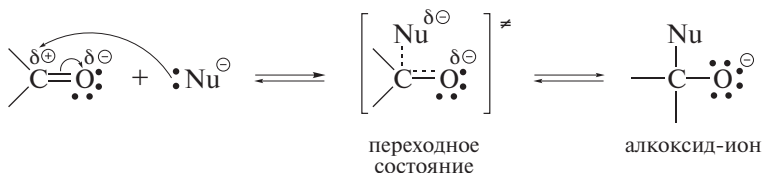
Нуклеофильное присоединение (реакции Ad_N)

Наиболее типичными реакциями альдегидов и кетонов являются реакции нуклеофильного присоединения — реакции Ad_N -типа:

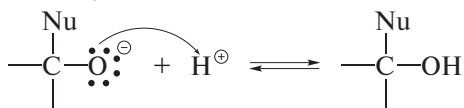


Эти реакции протекают в две стадии.

Стадия 1 — медленное присоединение нуклеофильного реагента к атому углерода карбонильной группы (скоростylimитирующая стадия):



Стадия 2 — быстрое присоединение электрофила (протона или катиона) к алкоксид-иону:



Энергетическая диаграмма реакции нуклеофильного присоединения к карбонильному соединению представлена на рис. 19.2. Переходное состоя-

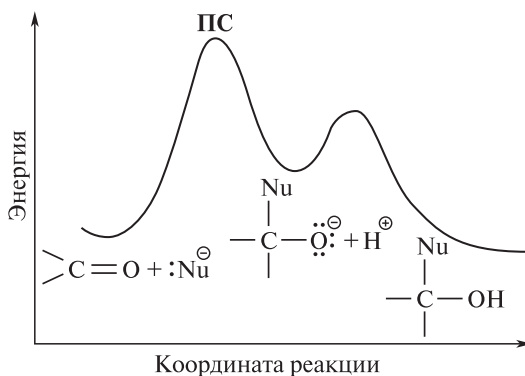
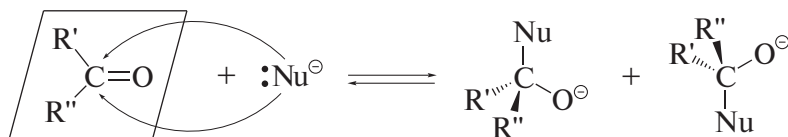


Рис. 19.2. Энергетическая диаграмма реакции Ad_N карбонильного соединения

ние в большинстве реакций нуклеофильного присоединения ближе по строению к аддукту, чем к исходному карбонильному соединению.

Реакции карбонильных соединений с сильными нуклеофилами протекают самопроизвольно, часто при комнатной температуре. Реакции со слабыми нуклеофилами требуют применения катализаторов — кислот или оснований.

Реакции нуклеофильного присоединения альдегидов и несимметричных кетонов приводят к образованию соединений, содержащих хиральный атом углерода. Карбонильная группа ($C=O$) имеет плоское строение, она доступна для атаки сверху и снизу в направлении, перпендикулярном ее плоскости (обсуждение стереохимии атаки карбонильной группы нуклеофилом см. в т. III, гл. 23, разд. «Для углубленного изучения»). Если альдегид (кетон) и нуклеофильный реагент не имеют хиральных атомов углерода, продукт присоединения получают в виде рацемической модификации:



Если исходные соединения содержат хиральный атом углерода, продукт присоединения образуется в виде смеси диастереомеров, в которой может преобладать один из них (для примера см. ниже реакции с C-нуклеофилами).

О-НУКЛЕОФИЛЫ

Гидратация альдегидов и кетонов. Продуктами гидратации альдегидов и кетонов являются *гем*-диолы:

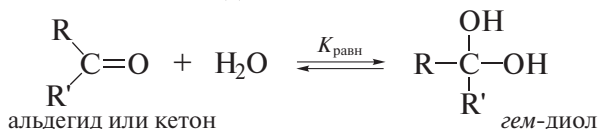
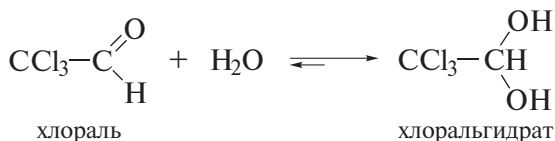


Таблица 19.4. Устойчивость гидратов альдегидов и кетонов

| Альдегид | Кравн | Кетон | Кравн |
|-----------------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|
| HCHO | $2 \cdot 10^3$ | CH ₃ COCH ₃ | $2 \cdot 10^{-3}$ |
| CH ₃ CHO | 1,4 | (ClCH ₂) ₂ CO | 10 |
| ClCH ₂ CHO | 37 | CF ₃ COCF ₃ | $2,2 \cdot 10^4$ |
| CCl ₃ CHO | 100 | | |

Реакция обратима. Большинство *гем*-диолов неустойчивы. При нагревании *гем*-диолов низших альдегидов и кетонов можно отщепить воду и отогнать альдегид (или кетон). Реакция гидратации препаративного значения не имеет. Однако ее закономерности справедливы и для других реакций нуклеофильного присоединения к карбонильным соединениям. В частности, устойчивость гидрата в значительной мере зависит от строения карбонильного соединения.

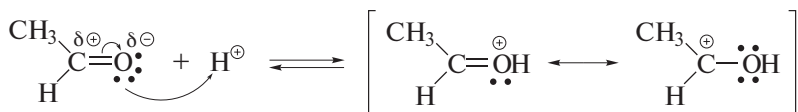
В табл. 19.4 показана зависимость констант равновесия реакций гидратации некоторых альдегидов и кетонов от их строения. Как видно из данных этой таблицы, заместители R и R' оказывают и электронное, и пространственное влияние на устойчивость гидрата, однако преобладающим, видимо, следует считать электронный фактор. Например, хлоральгидрат — устойчивое соединение и перегоняется без разложения:



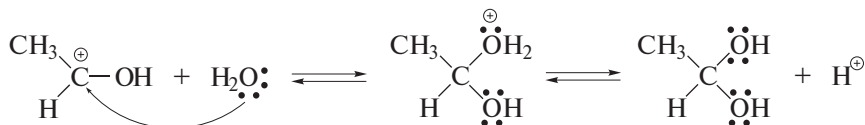
Гидратация альдегидов и кетонов катализируется как кислотами, так и основаниями. Рассмотрим особенности этих реакций на примере ацетальдегида.

Кисотно-катализируемая гидратация ацетальдегида

Стадия 1 — карбонильная группа подвергается быстрому протонированию:

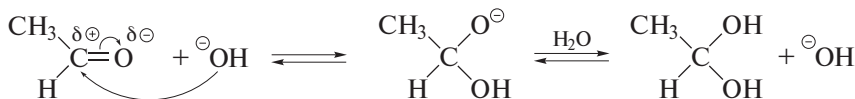


Стадия 2 — образовавшийся катион быстро реагирует с водой с образованием гидрата альдегида:



Гидратация ацетальдегида в присутствии основания

Гидроксид-ион значительно более нуклеофилен, чем молекула воды. Поэтому на первой стадии он быстро присоединяется к атому углерода карбонильной группы:



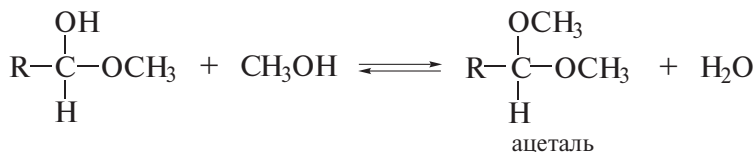
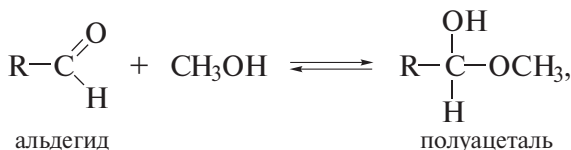
Следует иметь в виду, что ни кислота, ни основание, катализирующие гидратацию альдегида или кетона, не изменяют положение равновесия этой реакции. Они в равной мере ускоряют как прямую реакцию гидратации, так и обратную реакцию дегидратации.

Задача 19.4. Гидраты альдегидов и кетонов являются значительно более сильными кислотами, чем спирты ($pK_a \approx 16-19$):

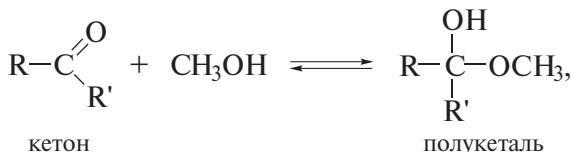


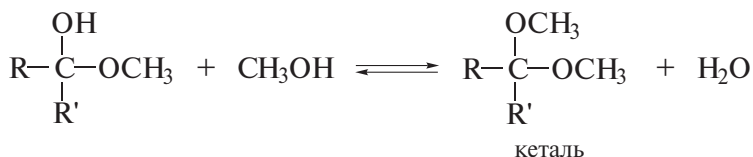
Предложите объяснению этому факту.

Присоединение спиртов. Полуацетали и полукетали. Низшие первичные спирты (CH_3OH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) реагируют с альдегидами и кетонами в две стадии: образование полуацетала — продукта присоединения 1 моль спирта, и образование ацетала — продукта алкилирования полуацетальной гидроксигруппы:



В реакции с кетонами образуются соответственно полукеталь и кеталь:

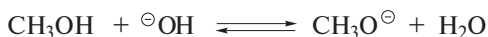




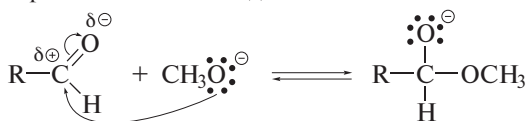
Образование полуацеталей и полукеталей катализируется как кислотами, так и основаниями. По механизму эти реакции аналогичны реакциям гидратации.

Образование полуацетала в присутствии основания

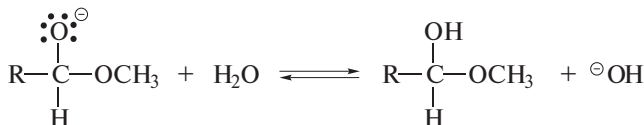
Стадия 1 — образование нуклеофильного реагента — алкоксид-иона:



Стадия 2 — присоединение нуклеофильного реагента по карбонильной группе с образованием алкоксид-иона:

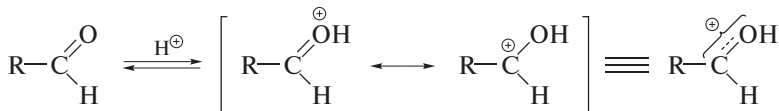


Стадия 3 — присоединение протона к алкоксид-иону:

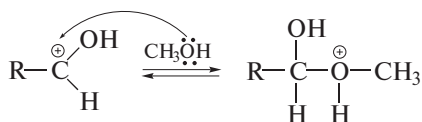


Образование полуацетала в присутствии кислоты

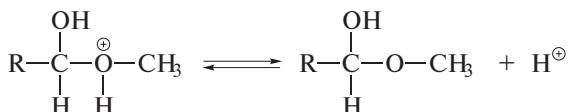
Стадия 1 — протонирование карбонильной группы, что приводит к увеличению электрофильности карбонильного углерода:



Стадия 2 — присоединение молекулы спирта как нуклеофила:



Стадия 3 — депротонирование продукта присоединения спирта:

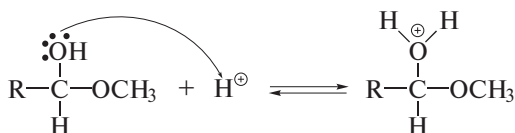


Полуацетали и полукетали — это моноэфиры двухатомных спиртов — гем-диолюв. Они являются неустойчивыми соединениями, легко отщепляют спирт с образованием исходного альдегида или кетона. Положение равновесия при образовании полуацеталей и полукеталей весьма чувствительно к их пространственному строению. Группы большого размера как в карбонильном соединении, так и в спирте снижают устойчивость аддукта.

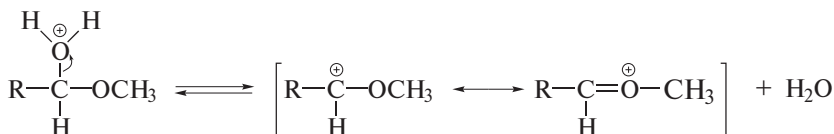
Ацетали (и кетали) являются диэфирами двухатомных спиртов (гем-диолув). По своим химическим свойствам они существенно отличаются от полуацеталей и полукеталей. Как и простые эфиры, ацетали не окисляются, не реагируют с восстановителями, устойчивы к действию оснований. Поэтому реакции ацетализации применяют для защиты карбонильной группы.

Образование ацеталей и кеталей катализируется только кислотами (HCl, *n*-толуолсульфокислота и т. д.). Реакцию следует рассматривать как нуклеофильное замещение гидроксигруппы на алкоксигруппу по механизму S_N1 . Ниже приводится механизм образования ацетала.

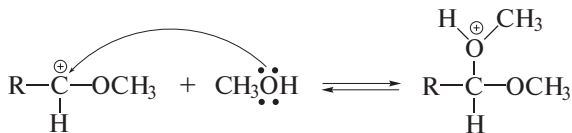
Стадия 1 — протонирование молекулы полуацетала:



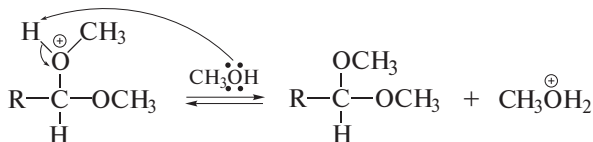
Стадия 2 — диссоциация гидроксониевого иона с отщеплением воды и образованием катиона, стабилизированного резонансом:



Стадия 3 — присоединение молекулы спирта как нуклеофила к катиону:

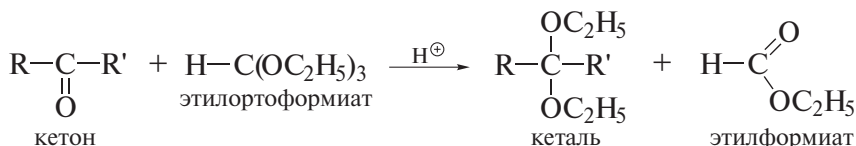


Стадия 4 — депротонирование гидроксониевого иона с получением ацетала:

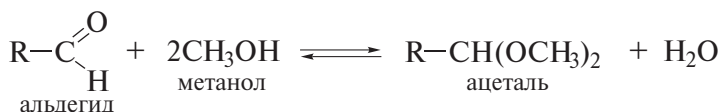


При получении ацеталей в препаративных целях в качестве катализатора применяют и хлорид кальция.

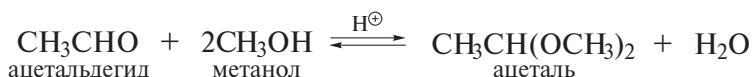
В случае кетонов равновесные реакции со спиртами смещены влево, так что кетали в препаративном количестве таким способом получать не удается. Их получают действием этилортоформиата:



Следует иметь в виду, что успешное проведение ацетализации в препаративных целях затруднено *энтропийным фактором*, поскольку в ходе этой реакции из трех молекул исходных реагентов получается две молекулы продуктов реакции (о влиянии энтропийного и энтальпийного факторов на скорость реакции см. в т. I, разд. 1.13.2):

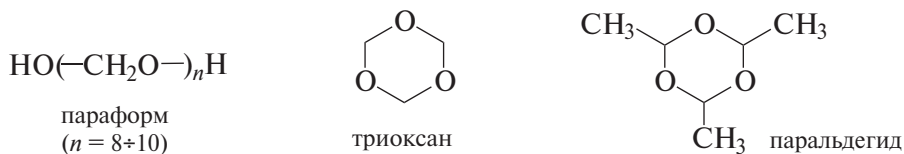


В случае простых альдегидов, отличающихся высокой реакционной способностью, ацетализации способствует положительный *энтальпийный фактор*, поскольку их реакции протекают с выделением большого количества тепла. Поэтому ацетализация простых альдегидов с хорошим выходом не представляет особого труда при применении двукратного количества спирта в присутствии минеральной кислоты или хлорида кальция:



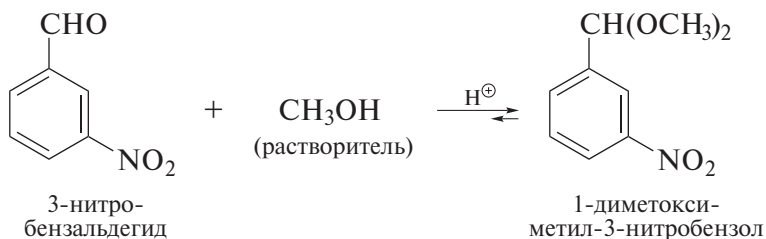
Диэтилацеталь. Смесь этанола (130 мл; 2,23 моль), ацетальдегида (50 г; 1,14 моль) и безводного CaCl_2 (20 г) выдерживают 1–2 дня при комнатной температуре. Верхний слой отделяют, промывают водой. Продукт выделяют перегонкой, т. кип. 101–103 °С. Выход 80 г (60%).

Способность простых альдегидов к ацетализации столь явно выражена, что они самопроизвольно образуют полимерные или циклические структуры, аналогичные ацеталям. Например, формальдегид, будучи в нормальных условиях газообразным веществом, образует твердый полимер — параформальдегид (*параформ*). Необходимый для практического использования формальдегид легко получают при нагревании твердого параформа. Формальдегид также образует циклический тример — *триоксан*, имеющий т. пл. 64 °С и возгорающийся без изменения.

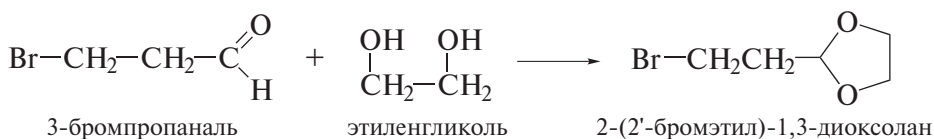
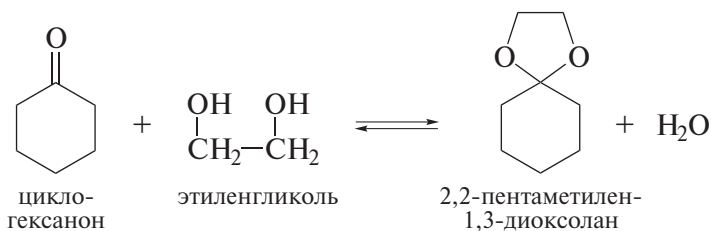


Тример аналогичного строения — *паральдегид* — образуется и из ацетальдегида. Это жидкость (т. кип. 124 °С), из которой при нагревании со следами кислоты гладко получают ацетальдегид. Ацетальдегид способен образовывать и тетрамер — *метальдегид*, который представляет собой твердое вещество. Другие низкомолекулярные альдегиды проявляют себя аналогично ацетальдегиду.

Ацетализация (кетализация) альдегидов (кетонов) более сложного строения требует применения особых приемов. Например, применение избытка соответствующего спирта (например, в качестве растворителя) позволяет сдвинуть равновесие вправо:



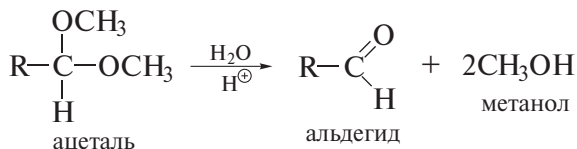
Эффективным приемом кетализации кетонов является применение 1,2- или 1,3-диолов для получения циклических кеталей:



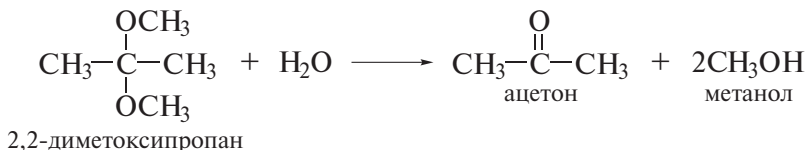
❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Применение диола для ацетализации значительно снижает роль энтропийного фактора, поскольку в этом случае не три, а только две исходные молекулы образуют две молекулы продуктов реакции. Неблагоприятный энтальпийный фактор (реакции кетонов со спиртами чаще всего являются эндотермическими) преодолевается отгонкой образующейся воды.

Ацетали и кетали гидролизуются в присутствии кислот с регенерацией альдегида (или кетона):

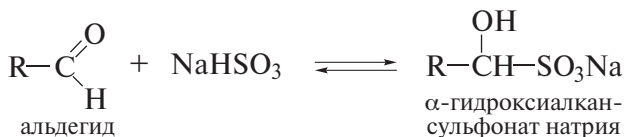


2,2-Диметоксипропан гидролизруется особенно легко, благодаря чему применяется для удаления воды при химическом высушивании соединений:



S-НУКЛЕОФИЛЫ

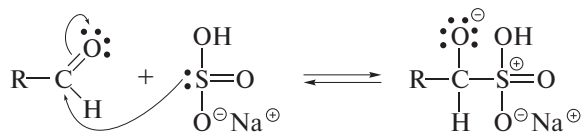
Наиболее известная реакция этого типа — присоединение гидросульфита натрия. Реакция приводит к образованию гидросульфитных производных — α-гидроксиалкансульфонатов:



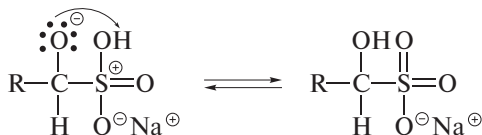
В эту реакцию вступают большинство альдегидов и метилкетонов, а также пространственно незатрудненные циклические кетоны.

Механизм реакции включает две стадии.

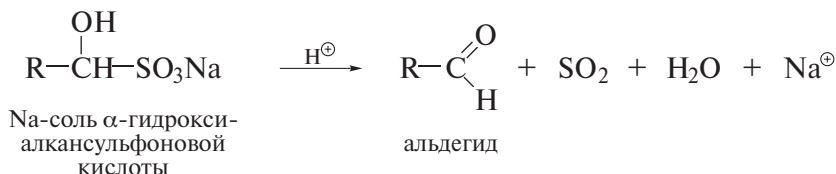
Стадия 1 — медленное присоединение S-нуклеофила к карбонильной группе:



Стадия 2 — быстрая перегруппировка аддукта, сопровождаемая внутримолекулярным переносом протона:



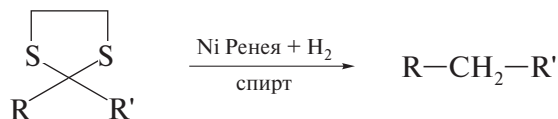
Продукты присоединения — гидросульфитные производные — являются солями α -гидроксиалкансульфоновых кислот и не растворяются в органических растворителях. Способность образовывать гидросульфитные производные используют для отделения карбонильных соединений от веществ, с которыми гидросульфит натрия не вступает в реакцию. При обработке разбавленной щелочью или кислотой гидросульфитные производные гидролизуются, при этом регенерируются исходные карбонильные соединения:



Сернистые аналоги спиртов — тиолы — образуют с альдегидами и кетонами тиацетали и тиокетали:

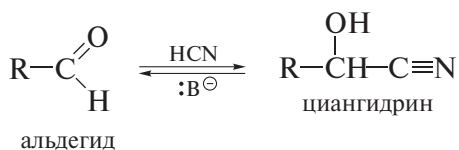


Тиацетали и тиокетали получили важное практическое применение — действием водорода над никелем Ренея они гладко превращаются в продукты восстановления карбонильной группы:



С-НУКЛЕОФИЛЫ

Присоединение циановодорода. Циановодород присоединяется к альдегидам и кетонам в присутствии оснований как катализаторов с образованием циангидринов (α -гидроксинитрилов):



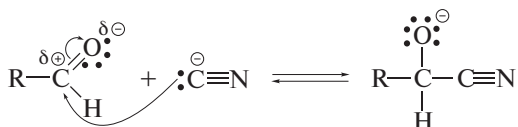
Механизм реакции включает следующие стадии.

Стадия 1 — основание, применяемое в каталитических количествах, превращает циановодород в цианид-ион, который и является нуклеофильным реагентом:

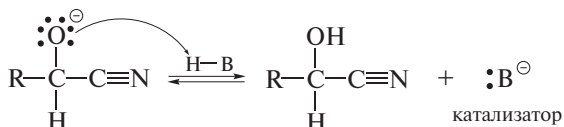


В качестве основания применяют NaOH, H₂O; K₂CO₃, KCN, третичные амины.

Стадия 2 — медленное присоединение цианид-иона к карбонильной группе с образованием алкоксид-иона:



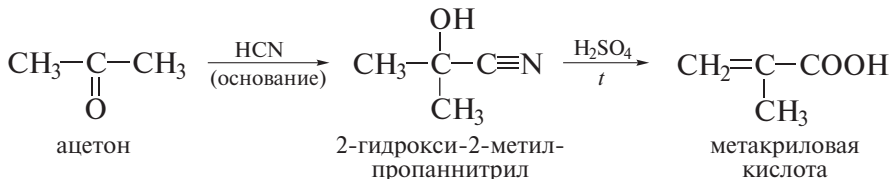
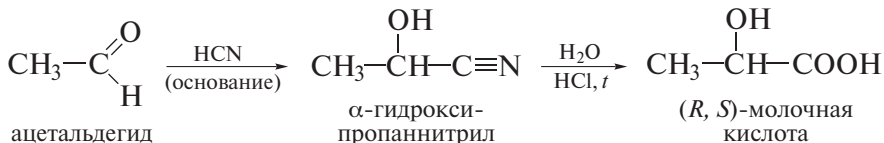
Стадия 3 — быстрое протонирование алкоксид-иона:



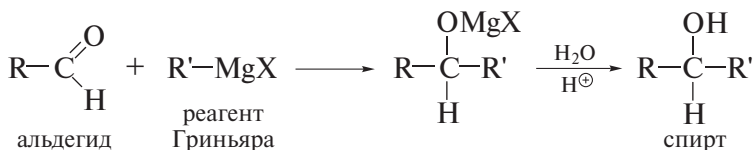
Реакция обратима на всех стадиях. Выход циангидрина обусловлен пространственным строением карбонильного соединения и составляет 80–100%.

Вследствие высокой токсичности HCN препаративное получение циангидринов проводят с применением цианидов натрия или калия и с добавлением минеральных кислот (HCl, H₂SO₄). Циановодород генерируется *in situ* и с высоким выходом образует циангидрин.

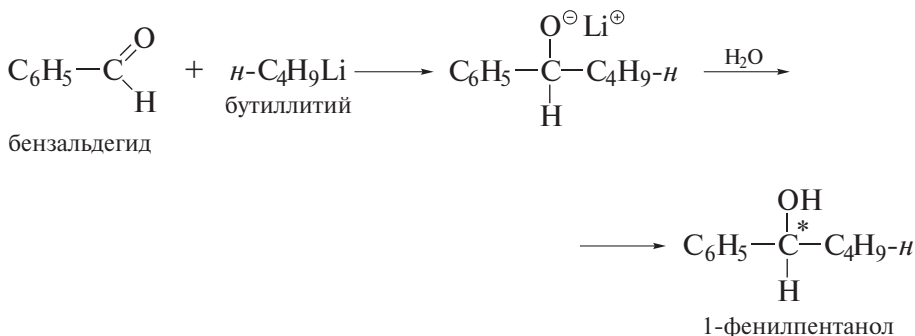
Циангидрины содержат нитрильную группу. Как и другие нитрилы, они могут подвергаться гидролизу при кипячении с водным раствором кислоты. При этом образуются α-гидроксикислоты или ненасыщенные кислоты:



Присоединение реагентов Гриньяра и литийорганических соединений. Стереохимия реакций Ad_N . В ходе этой реакции образуются смешанные алкоксиды магния или лития, которые легко гидролизуются до спиртов:

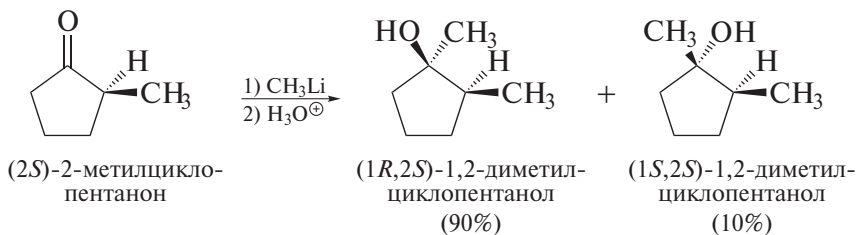


Реакцию применяют для синтеза первичных, вторичных и третичных спиртов:



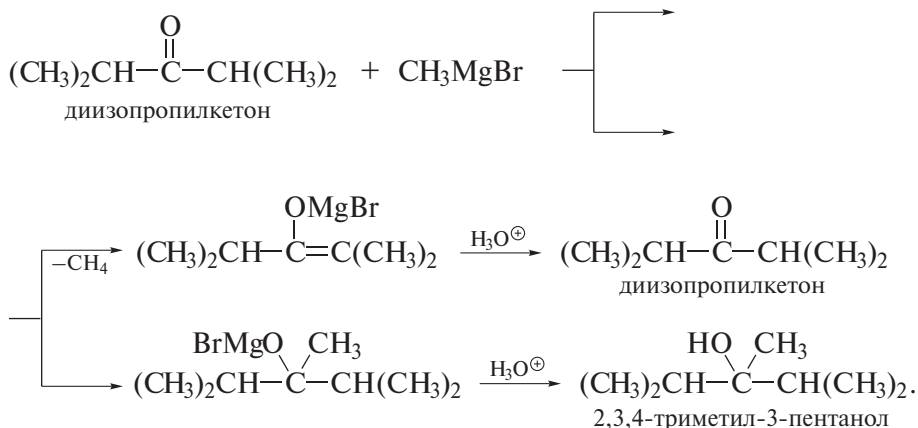
Продуктом последней реакции является рацемическая форма, образованная двумя энантиомерами 1-фенилпентанола. Такой стереохимический результат объясняется тем, что оба реагента являются ахиральными.

При наличии неодинаковых пространственных условий на стадии присоединения нуклеофила к карбонильной группе реакция протекает как стереоспецифическая. Например, в реакции (2*S*)-2-метилциклопентанона с метиллитием диастереомеры образуются в неравных количествах: 90% (1*R*,2*S*)-1,2-диметилциклопентанола и 10% (1*S*,2*S*)-1,2-диметилциклопентанола.



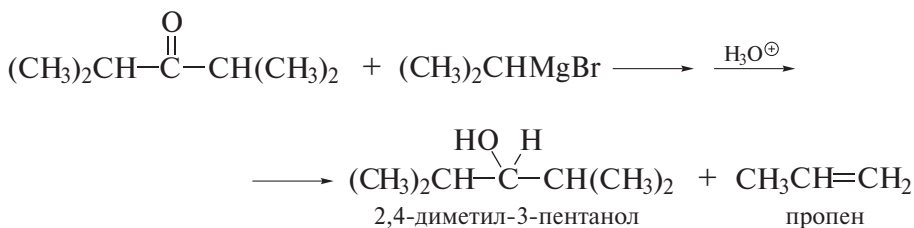
При наличии стерических затруднений в реагентах реакции металлоорганических соединений с альдегидами и кетонами могут сопровождаться побочными превращениями.

Одним из таких превращений является реакция енолизации:

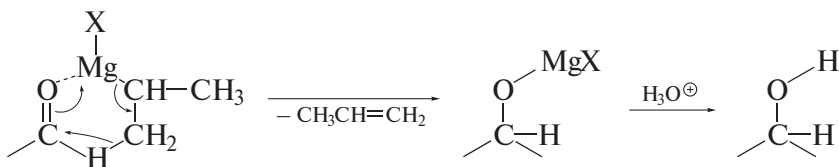


В частности, при взаимодействии диизопропилкетона с реагентом Гриньяра металлоорганическое соединение выступает как основание и отрывает α -протон от стерически затрудненного исходного кетона. Образующийся енолят магния при последующей обработке водой гидролизуется до исходного кетона.

Еще одним примером побочного превращения при взаимодействии затрудненного кетона с затрудненным С-нуклеофилом является следующая реакция:

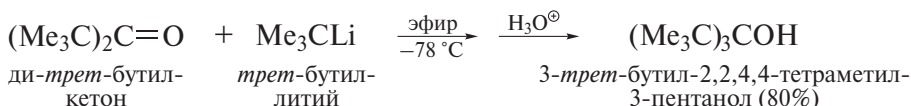


Как видно, в этой реакции вместо стерически затрудненного нуклеофила к атому углерода карбонильной группы присоединяется гидрид-ион. При этом исходный затрудненный кетон восстанавливается до соответствующего спирта.

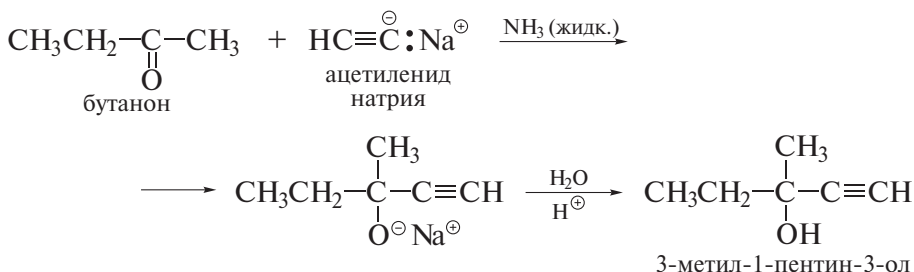


Побочные превращения значительно меньше осложняют реакции стерически затрудненных кетонов при применении литийорганических соеди-

нений. Это объясняется их более высокой реакционной способностью и возможностью применения при низких температурах:



Присоединение ацетиленидов. Ацетиленид натрия в жидком аммиаке реагирует с альдегидами и кетонами с образованием алкоксидов, гидролизом которых получают соответствующие ацетиленовые спирты:

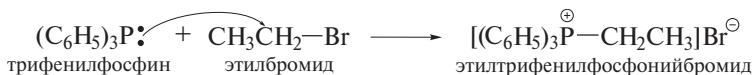


1-Этинилциклогексанол. Сухой ацетилен (1 моль) пропускают через раствор амида натрия, приготовленного из натрия (23 г; 1 моль) в 1 л жидкого аммиака. К полученному ацетилениду натрия по каплям прибавляют циклогексанон (98 г; 1,2 моль). Аммиак испаряют, и к остатку прибавляют 400 мл ледяной воды, подкисленной 50%-й H_2SO_4 . Продукт экстрагируют эфиром и выделяют перегонкой, т. кип. 73°C (12 мм рт. ст.). Выход 87 г (70%).

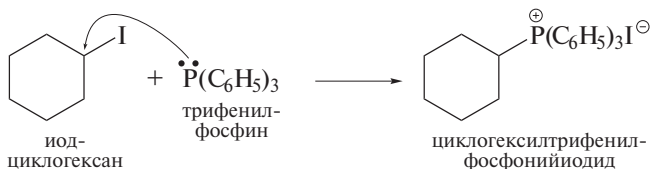
Реакция Виттига. Взаимодействие альдегидов и кетонов с реагентами Виттига с образованием алкенов называют **реакцией Виттига** (1949 г.).

Реагент Виттига получают в две стадии.

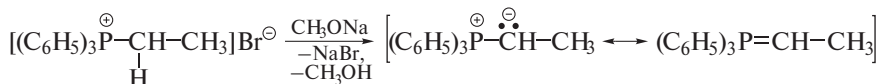
Стадия 1 — взаимодействие трифенилфосфина (или других фосфинов) с галогеналканом, способным вступать в реакции $\text{S}_{\text{N}}2$, с получением соли фосфония:



Поскольку фосфины являются хорошими нуклеофилами и слабыми основаниями, получение солей фосфония не осложняется реакцией элиминирования даже при применении вторичных алкилгалогенидов:

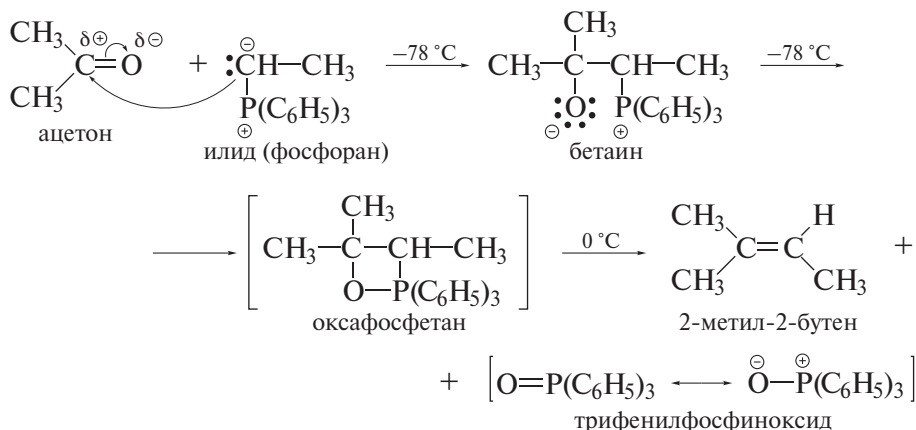


Стадия 2 — превращение соли фосфония действием сильных оснований (CH_3ONa , NaNH_2 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}$, $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$) в реагент Виттига, называемый *илидом*, или *фосфораном*:



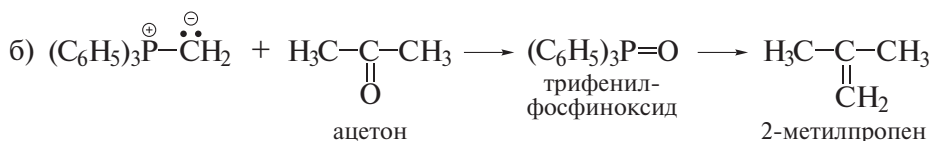
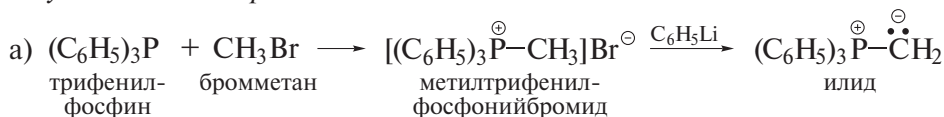
Легкость протекания этого превращения объясняется повышенной кислотностью протона алкильной группы, соседнего с положительно заряженным атомом фосфора в соли фосфония.

В последующей реакции с карбонильным соединением реагент Виттига карбанионным центром атакует атом углерода карбонильной группы альдегида или кетона. Промежуточно образуется продукт присоединения в виде внутренней соли (бетаин), которая при низкой температуре циклизуется до оксафосфетана. Оксафосфетан при нагревании до 0°C превращается далее в алкен и трифенилфосфиноксид:

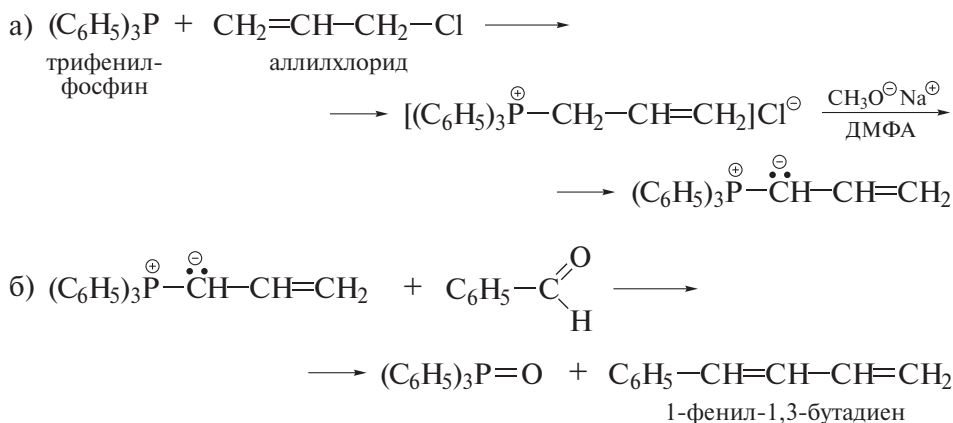


Реакция стереоселективна и сопровождается преимущественным образованием *транс*-изомера. Реакция Виттига служит прекрасным методом синтеза алкенов. Она названа в честь немецкого химика **Г. Виттига**, который за ее изучение в 1979 г. был удостоен Нобелевской премии. Ниже приведены примеры получения алкенов с применением реагентов Виттига.

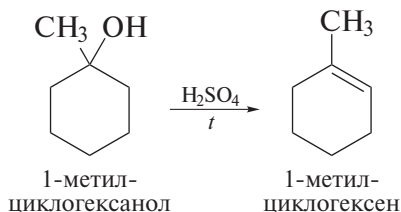
Получение 2-метилпропена



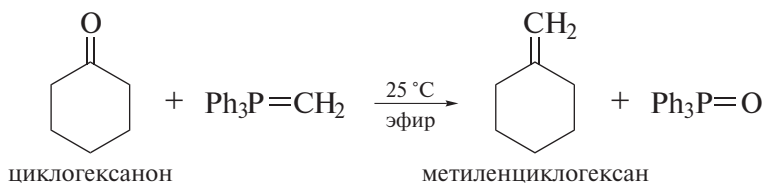
Получение 1-фенил-1,3-бутадиена



Особенностью получения алкена по реакции Виттига является образование лишь одного структурного изомера. Например, при дегидратации 1-метилциклогексанола образуется 1-метилциклогексен как более стабильный изомер:

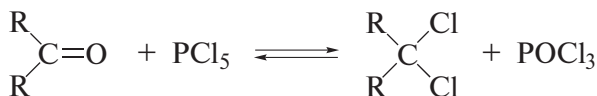


Менее стабильный изомер, однако, легко может быть получен реакцией Виттига.



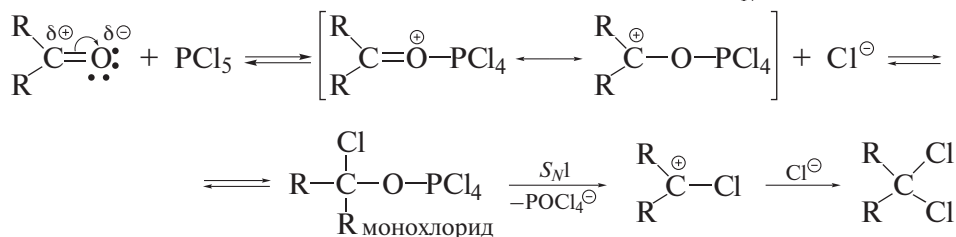
ГАЛОГЕН-НУКЛЕОФИЛЫ

Альдегиды и кетоны по реакции Ad_N реагируют и с галоген-нуклеофилами. В качестве реагентов применяют галогениды фосфора и серы, но чаще всего — хлорид фосфора(V):



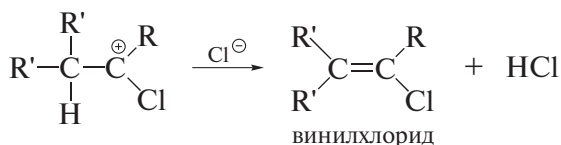
Продуктами реакции являются *гем*-дигалогенпроизводные.

Весьма логичной представляется схема превращений исходного кетона до карбокатиона в качестве интермедиата по механизму S_N1 :



Альтернативный путь введения второго атома хлора атакой промежуточного образовавшегося моноклорида хлорид-ионом по схеме S_N2 представляется маловероятным из-за очевидных затруднений такой реакции с участием третичного галогеналкана, каким фактически является моноклорид.

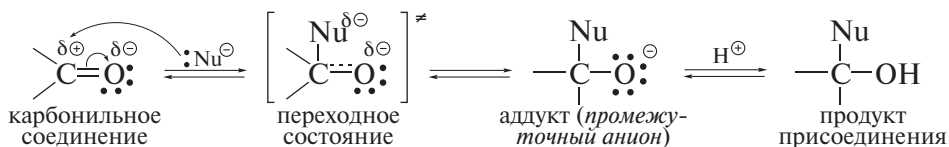
В рамках предложенной схемы получает объяснение и факт образования винилхлоридов, которые оказываются побочными (а в ряде случаев и преобладающими) продуктами взаимодействия альдегидов и кетонов с PCl_5 . Вероятнее всего, винилхлорид образуется из промежуточного карбокатиона по реакции $E1$:



Образование винилхлорида по реакции $E2$ потребовало бы достаточно сильного основания, которое в реакционной смеси отсутствует.

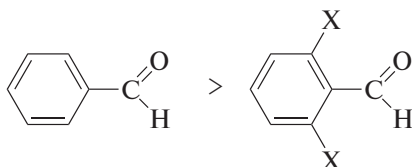
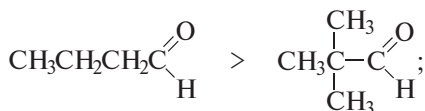
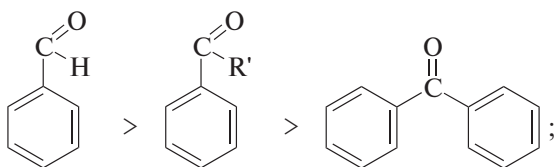
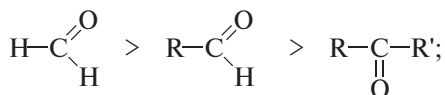
ОТНОСИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ В РЕАКЦИЯХ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

Как видно, все реакции Ad_N с карбонильными соединениями идут по следующей общей схеме:

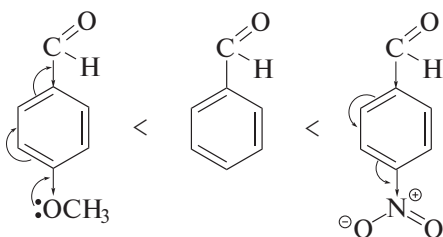
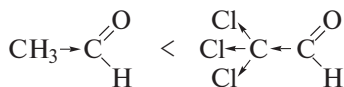


Реакционная способность карбонильных соединений и положение равновесия образования аддукта зависят от электронных влияний заместителей у карбонильной группы и пространственных факторов. Наиболее реакционноспособными являются алифатические альдегиды, а среди них — формальдегид. Реакционная способность ароматических альдегидов и кетонов по сравнению с алифатическими существенно ниже вследствие того, что положительный заряд с карбонильного С-атома в значительной мере делокализован по С-атомам бензольного кольца.

Реакционная способность альдегидов и кетонов снижается в рядах:



Электронодонорные заместители, связанные с карбонильной группой, уменьшают, а электроноакцепторные — увеличивают реакционную способность карбонильного соединения:



С точки зрения квантово-химических представлений реакции альдегидов и кетонов с нуклеофильными реагентами подчиняются *орбитальному контролю*. Согласно этому подходу, определяющим полагают перекрывание ВЗМО нуклеофильного реагента — донора электронов — с НСМО кар-

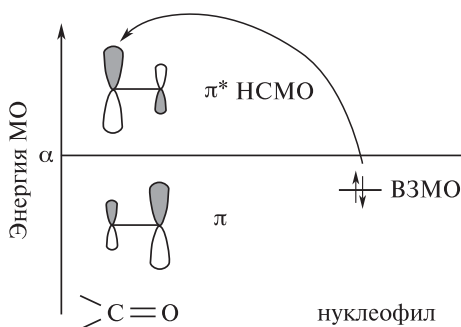


Рис. 19.3. Энергетическая диаграмма нуклеофильного присоединения к карбонильному соединению в терминах теории молекулярных орбиталей

бонильного соединения — акцептора электронов. НСМО карбонильного соединения локализована в области карбонильной группы и обозначается как $\pi^*(\text{C}=\text{O})$. Наибольшее участие в ее формировании принимает атом углерода, по которому и осуществляется атака нуклеофила (рис. 19.3).

Как показывают квантово-химические расчеты, при переходе от формальдегида к ацетальдегиду и ацетону симметрия НСМО этих соединений не меняется, но значения энергии НСМО увеличиваются, соответственно, на 0,38 и 0,65 эВ. В рамках концепции граничных орбиталей такой рост энергии НСМО должен вызвать значительное снижение ее доступности в реакциях с нуклеофильными реагентами и, как следствие, уменьшение реакционной способности (рис. 19.4).

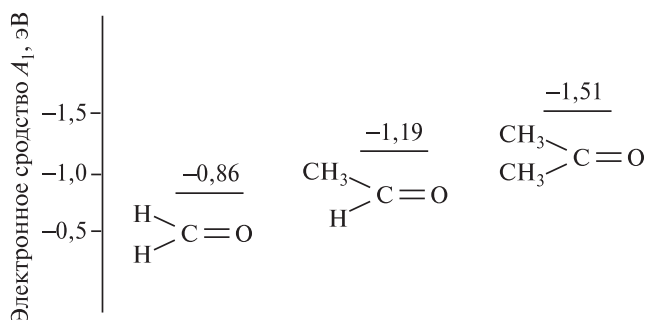


Рис. 19.4. Энергетическая диаграмма низших свободных молекулярных орбиталей формальдегида, ацетальдегида и ацетона

Присоединение—отщепление N-нуклеофилов

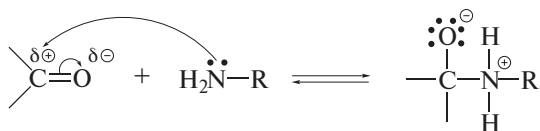
В качестве N-нуклеофилов в этом разделе будут рассмотрены аммиак, амины и их производные общей формулы $R-NH_2$, где $R = H, Alk, Ar, OH, NH_2, NH-Ar, NH-C(O)-NH_2, NH-C(S)-NH_2$. Взаимодействие альдегидов и кетонов со вторичными аминами рассматривается в т. III, гл. 23.

Реакции с N-нуклеофилами протекают в несколько стадий, среди которых следует выделить две:

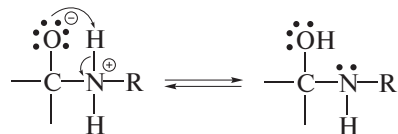
- 1) нуклеофильное присоединение (Ad_N);
- 2) отщепление (E).

В соответствии с этим механизм взаимодействия альдегидов и кетонов с N-нуклеофилами можно классифицировать как механизм Ad_N-E .

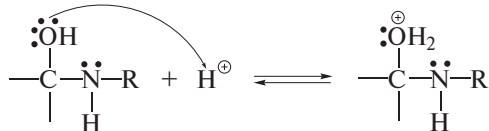
Стадия 1 — медленное присоединение нуклеофила к атому углерода карбонильной группы (Ad_N):



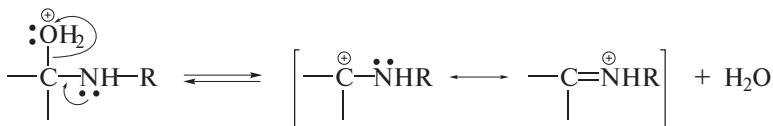
Стадия 2 — перенос протона с атома азота на атом кислорода:



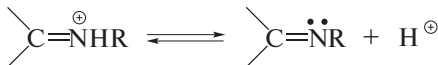
Стадия 3 — протонирование аддукта по гидроксильной группе:



Стадия 4 — отщепление молекулы воды (E):

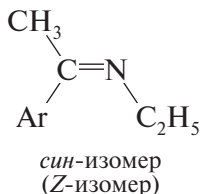
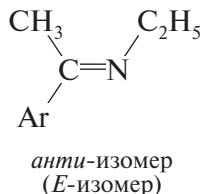


Стадия 5 — депротонирование аддукта с образованием продукта реакции:



Реакции с сильными N-нуклеофилами протекают без катализаторов. Слабые N-нуклеофилы требуют применения в качестве катализаторов кислот средней силы.

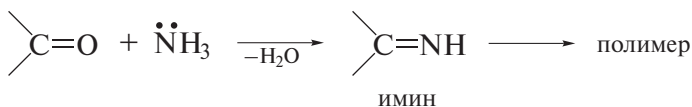
Продукты присоединения N-нуклеофилов к альдегидам и кетонам могут существовать в виде двух конфигурационных изомеров:



Тип изомера для таких продуктов устанавливают по старшинству заместителей у C-атома: в *анти*-изомере старшие заместители у атомов C и N двойной связи располагаются по разные стороны от двойной C=N-связи; в *син*-изомере — по одну сторону.

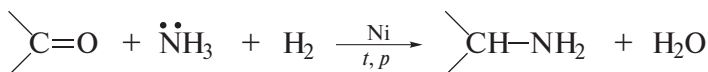
РЕАКЦИИ С АММИАКОМ

Эти реакции приводят к **иминам**. Формально имины можно рассматривать как азотные аналоги карбонильных соединений. Однако имины, как правило, неустойчивы и спонтанно полимеризуются:



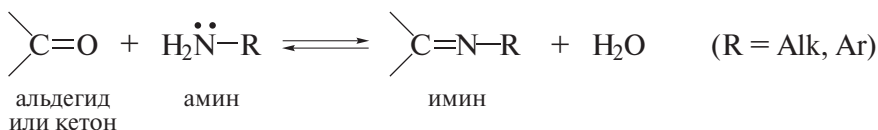
При обработке водой имины легко гидролизуются с регенерацией карбонильного соединения.

Взаимодействие альдегидов с аммиаком в присутствии водорода и катализаторов гидрирования приводит к получению аминов. Эту реакцию называют реакцией **восстановительного аминирования**:



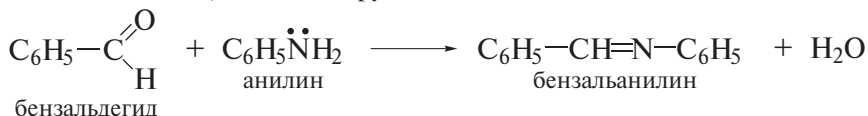
РЕАКЦИИ С ПЕРВИЧНЫМИ АМИНАМИ

Реакции альдегидов и кетонов с первичными аминами ведут к получению N-замещенных иминов, которые являются более стабильными соединениями, нежели производные аммиака:



Кетоны реагируют медленнее, чем альдегиды. Для смещения равновесия следует отгонять воду. Соединения, содержащие хотя бы одну арильную группу, отличаются большей устойчивостью; их называют **основаниями**

Шиффа. Реакции ароматических аминов с ароматическими альдегидами применяют для защиты аминогруппы:



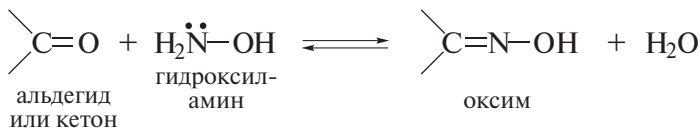
Бензальанилин. При интенсивном перемешивании бензальдегид (106 г; 1 моль) добавляют к анилину (93 г; 1 моль). Смесь выливают в 95%-й спирт (165 мл). Продукт отфильтровывают, т. пл. 52 °С. Выход 154 г (85%).

Гидролиз замещенных иминов в кислой среде также приводит к регенерации исходных альдегида и амина.

Альдегиды и кетоны гладко реагируют и с другими производными аммиака: гидроксиламином $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$, гидразином $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$, арилгидразинами и т. д. При этом образуются устойчивые, твердые, хорошо кристаллизующиеся соединения.

РЕАКЦИИ С ГИДРОКСИЛАМИНОМ

Продуктом взаимодействия альдегида или кетона с гидроксиламином является **оксим**:

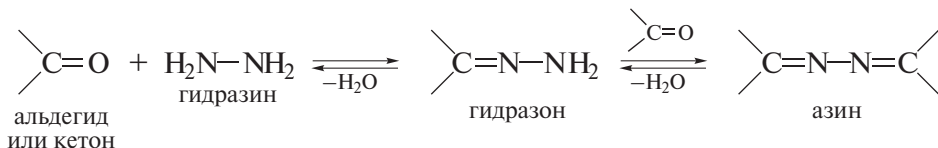


Скорость образования оксима максимальна при $\text{pH} \sim 4$. Ранее оксимы применяли главным образом для идентификации альдегидов и кетонов. Однако они представляют и интерес для органического синтеза. Например, восстановлением оксимов могут быть получены первичные амины.

Задача 19.5. Реакция ацетальдегида с гидроксиламином дает продукт, имеющий два CH_3 -дублета в ПМР-спектре. Предложите объяснение этому факту.

РЕАКЦИИ С ГИДРАЗИНОМ

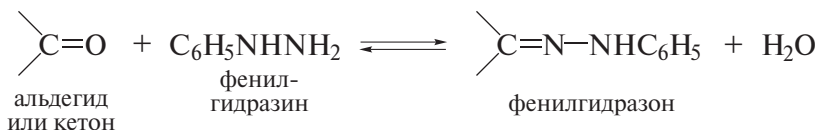
Реакция 1 моль карбонильного соединения с гидразином завершается получением **гидразона**, а 2 моль — получением **азина**:



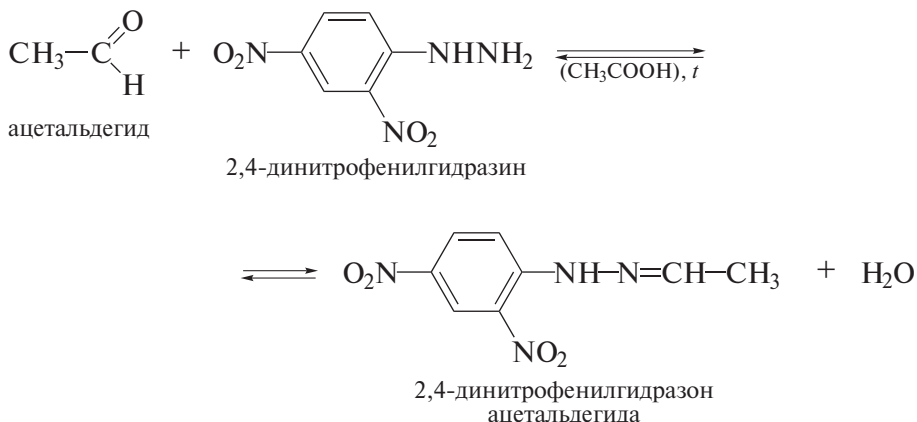
Гидразоны удается выделить при использовании ароматических кетонов. С другими кетонами и альдегидами реакция обычно приводит к азинам.

РЕАКЦИИ С АРИЛГИДРАЗИНАМИ

Продукты взаимодействия альдегидов и кетонов с арилгидразинами — **арил-гидразоны** — твердые вещества с характерными температурами плавления:



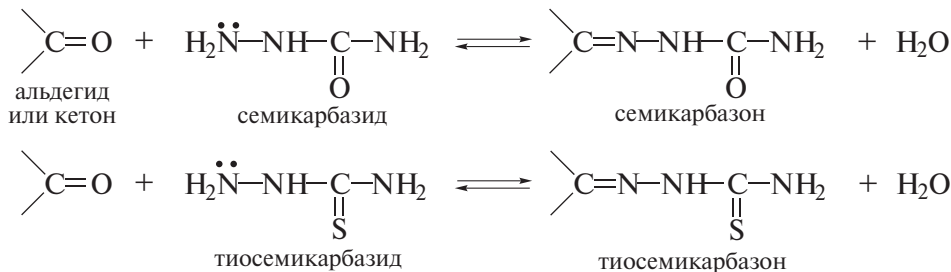
Их часто используют для идентификации альдегидов и кетонов. Обычно для этих целей получают 2,4-динитрофенилгидразоны:



Фенилгидразоны альдегидов и кетонов применяют для получения гетероциклических соединений, например индолов, методом Фишера (см. т. III, гл. 25).

РЕАКЦИИ С СЕМИКАРБАЗИДОМ И ТИОСЕМИКАРБАЗИДОМ

Продуктами взаимодействия альдегида или кетона с семикарбазидом и тиосемикарбазидом являются **семикарбазон** и **тиосемикарбазон**:

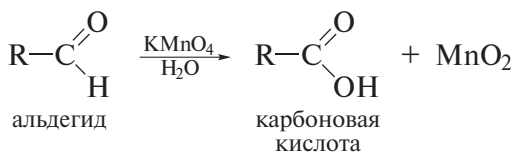


Эти реакции протекают при нагревании в спиртовых растворах, иногда с добавлением уксусной кислоты (*общий кислотный катализ*).

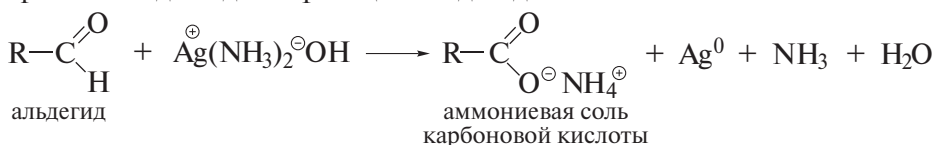
Семикарбазоны и тиосемикарбазоны некоторых карбонильных соединений известны в качестве лекарственных препаратов.

Окисление

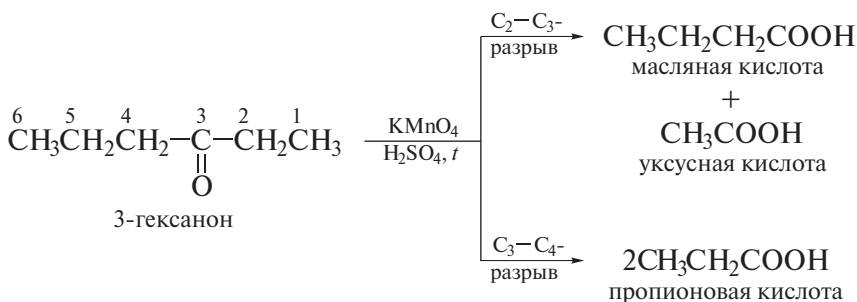
Альдегиды легко окисляются до карбоновых кислот. Окисление можно проводить на холоду разбавленным раствором KMnO_4 , раствором CrO_3 в H_2SO_4 , H_2O_2 , Ag_2O и пероксикарбоновыми кислотами:



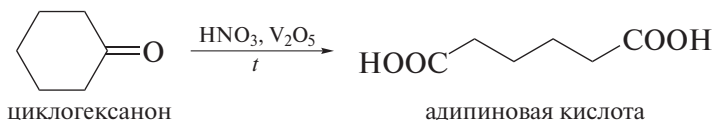
Альдегиды легко окисляются также *реактивом Толленса* — раствором аммиака серебра. При этом выпадает осадок металлического серебра в виде зеркального покрытия. Реакцию называют *реакцией «серебряного зеркала»* и применяют для идентификации альдегидов:



Окисление кетонов протекает в более жестких условиях, так как сопровождается разрывом углерод-углеродных связей (исключение составляет галоформная реакция метилкетонов, см. гл. 19, стр. 475). Для этого применяют *сильные окислители в кислой или щелочной среде*. При этом кетон превращается в енол или енолят-ион, который окисляется с разрывом двойных связей и образованием смеси кислот:



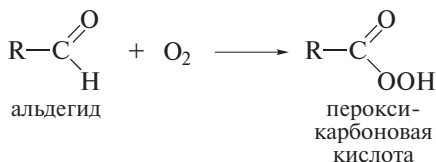
Практическое значение имеет окисление циклических кетонов, которые дают дикарбоновые кислоты, применяемые в производстве поликонденсационных полимеров. Например, циклогексанон окисляют азотной кислотой в присутствии пентаоксида ванадия и получают адипиновую кислоту — один из компонентов производства нейлона — полимера группы полиамидов.



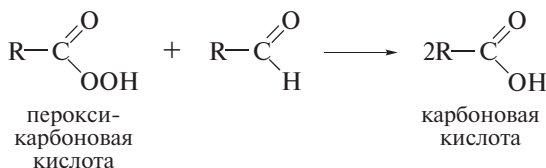
АВТООКИСЛЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ

Альдегиды окисляются кислородом воздуха до соответствующих карбоновых кислот. Такие продукты окисления часто загрязняют альдегиды. Реакция представляет собой автоокисление альдегида и протекает в две стадии.

Стадия 1 — первоначально в результате свободнорадикального окисления кислородом альдегид частично превращается в пероксикарбоновую кислоту:

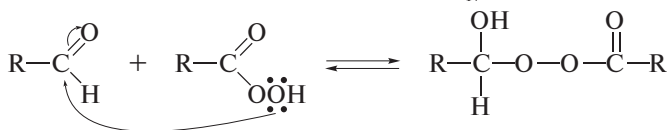


Стадия 2 — пероксикарбоновая кислота окисляет исходный альдегид с образованием карбоновой кислоты:

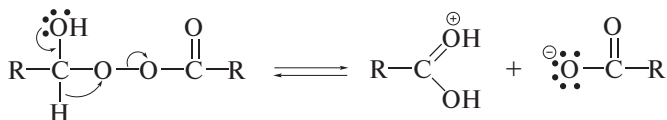


Предполагается, что последнее превращение также состоит из нескольких стадий.

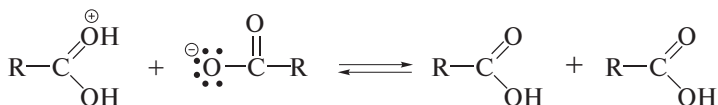
Стадия 1 — молекула пероксикарбоновой кислоты присоединяется к карбонильной группе альдегида по схеме реакции Ad_N :



Стадия 2 — атом водорода в виде гидрид-иона мигрирует от атома углерода к атому кислорода:

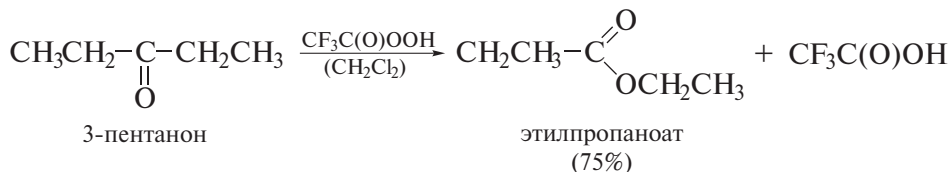


Стадия 3 — реакция завершается кислотно-основным взаимодействием:

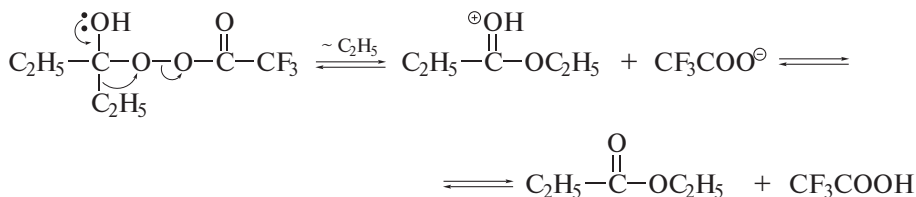


РЕАКЦИЯ БАЙЕРА–ВИЛЛИГЕРА

Кетоны окисляются пероксидами карбоновых кислот с образованием сложных эфиров (*реакция Байера–Виллигера*, 1899 г.):



Механизм этой реакции аналогичен механизму окисления альдегидов кислородом, но на второй стадии вместо гидрид-иона мигрирует алкил-анион:

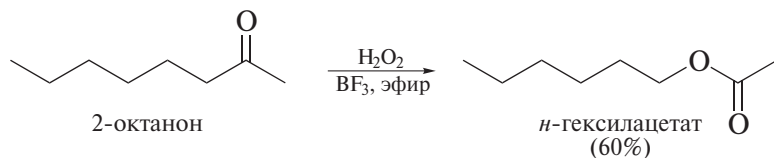
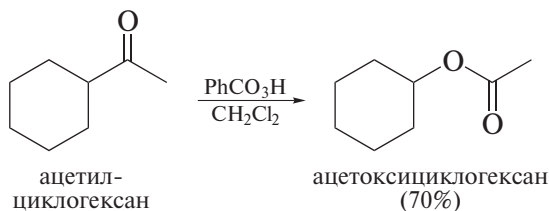


Циклические кетоны в этой реакции образуют циклические сложные эфиры (лактоны).

Симметричные кетоны образуют в реакции Байера–Виллигера единственный продукт окисления. При окислении несимметричных кетонов легкость миграции алкильной группы снижается в ряду:

$\text{H} > \text{трет-алкил} > \text{втор-алкил} > \text{фенил} > \text{n-алкил} > \text{метил}$.

Следующие примеры подтверждают региоселективность реакции Байера–Виллигера:



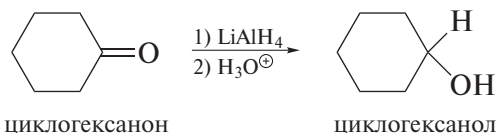
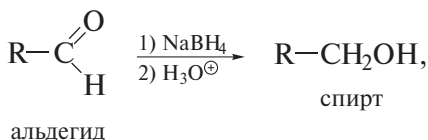
Задача 19.6. Какие продукты преимущественно образуются при окислении следующих кетонов по Байеру–Виллигеру?

- а) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_3$; б) 3,3-диметил-2-пентанон.

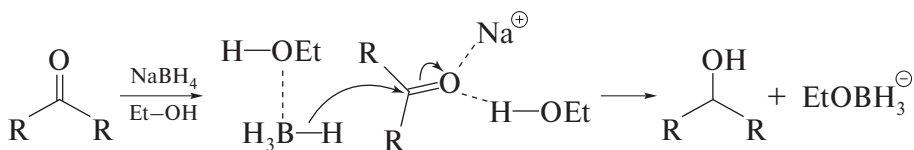
Восстановление

ПОЛУЧЕНИЕ СПИРТОВ

Альдегиды восстанавливаются в первичные спирты, кетоны — во вторичные. В качестве восстановителей чаще всего применяют гидриды металлов (например, LiAlH_4 и NaBH_4):



Натрийборгидрид значительно менее активен, чем литийалюминийгидрид, и как следствие — более избирателен. Его применяют для избирательного восстановления альдегидов и кетонов, содержащих и другие функциональные группы (COOR , CONH_2 , COOH , CN , NO_2). Механизм восстановления кетонов действием NaBH_4 точно не установлен. Вполне логичной представляется следующая схема нуклеофильного присоединения гидрид-иона к карбонильной группе, облегчаемого сольватационными эффектами растворителя:



Образующийся при этом алкоксиборогидрид-анион также является восстановителем и потенциально способен шаг за шагом восстановить еще три молекулы кетона.

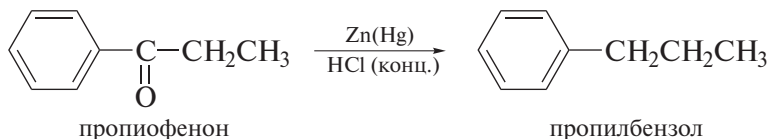
Карбонильная группа быстро и количественно восстанавливается также дибораном в эфире или в тетрагидрофуране. На первой стадии образуется эфир борной кислоты и соответствующего спирта, а на второй стадии выделяется спирт. Так из пропаналя получают 1-пропанол:



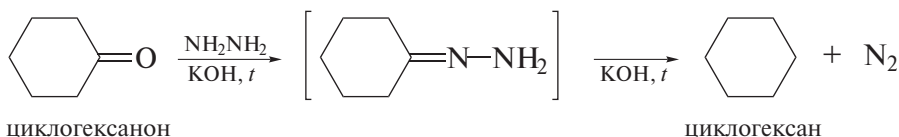
Альдегиды и кетоны способны и к каталитическому восстановлению водородом. Наиболее эффективным катализатором при этом является рутений на угле, менее активны никель Ренея и платина.

ПОЛУЧЕНИЕ УГЛЕВОДОРОДОВ

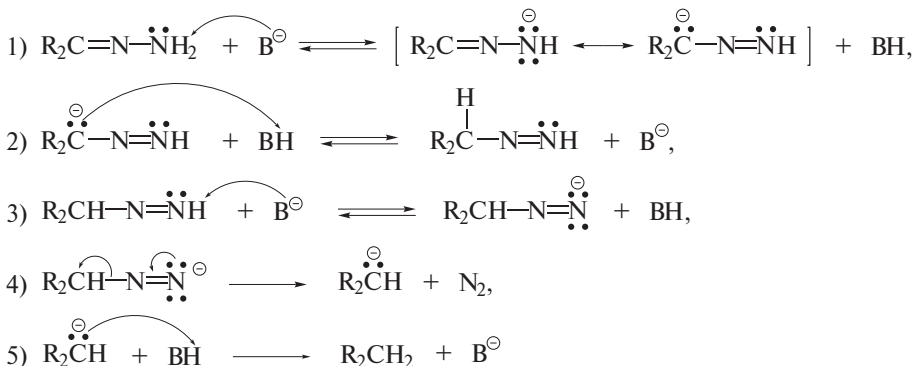
Восстановление по Клемменсену проводят действием амальгамированного цинка и соляной кислоты. Этот метод применяется для соединений, устойчивых к действию кислот:



При *восстановлении по Кижнеру–Вольфу* карбонильное соединение нагревают с избытком гидразина в присутствии щелочи (KOH, LiOH) в среде диэтиленгликоля (растворитель). Промежуточно образуется гидразон, который не выделяют. В присутствии щелочи гидразон разлагается с выделением азота и образованием углеводорода:



Предполагают, что гидразон претерпевает при этом следующие превращения:

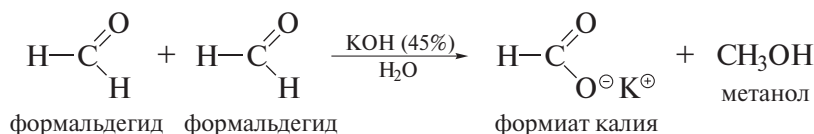
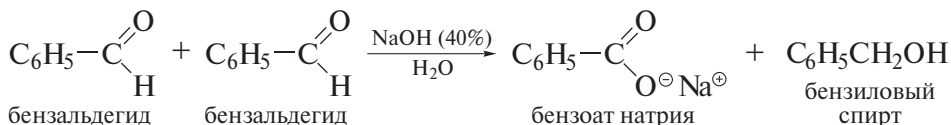


Движущей силой этих превращений с участием карбанионов является образование в качестве продукта реакции чрезвычайно устойчивой молекулы азота.

Реакция Канницаро

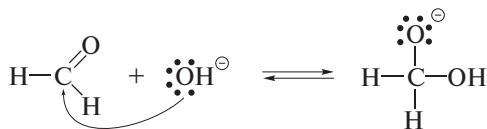
Альдегиды, которые не содержат атомы водорода у α -углеродного атома, не могут реагировать по схеме альдольной и кротоновой самоконденсации (см. стр. 478). Однако с концентрированными водными растворами щелочей они вступают в реакцию диспропорционирования, которая известна как *реакция Канницаро* (1853 г.).

В реакции участвуют две молекулы альдегида: одна из них окисляется, другая — восстанавливается:

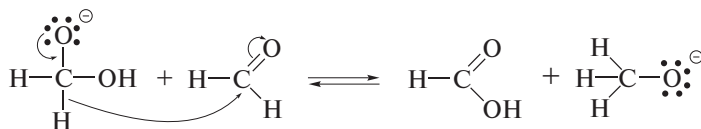


Механизм реакции включает три стадии.

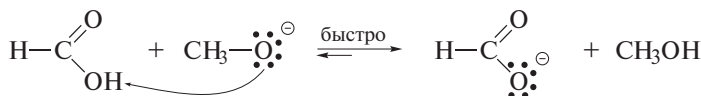
Стадия 1 — присоединение гидроксид-иона к карбонильному атому углерода:



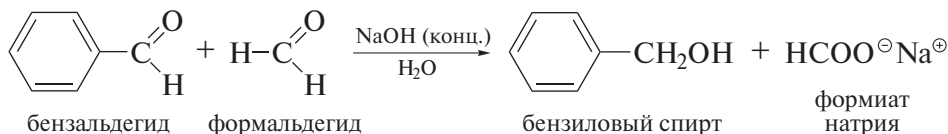
Стадия 2 — перенос гидрид-иона с образовавшегося алкоксид-иона на карбонильный атом углерода второй молекулы альдегида:



Стадия 3 — перенос протона от кислоты на алкоксид-ион:



Известны и перекрестные реакции Канниццаро. Реакция между бензальдегидом и формальдегидом, например, приводит к окислению формальдегида до муравьиной кислоты (в виде формиата натрия) и восстановлению бензальдегида до бензилового спирта:



Этот результат объясняется тем, что формальдегид легче присоединяет нуклеофил (гидроксид-ион), чем ароматические альдегиды, у которых вследствие сопряжения карбонильной группы с ароматическим ядром понижена электрофильность карбонильного атома углерода (см. стр. 457).

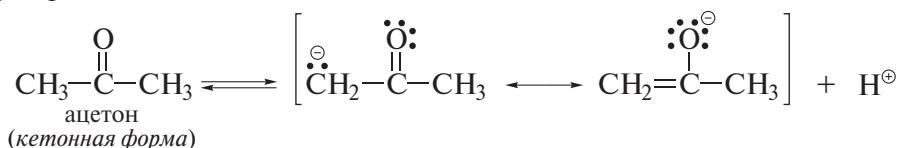
19.1.5. Реакции енольных форм альдегидов и кетонов

СН-Кислотность и кето-енольная таутомерия

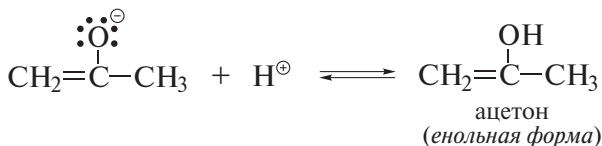
Электроноакцепторный эффект карбонильной группы объясняет высокую СН-кислотность альдегидов и кетонов.

| Субстрат | pK_a | Субстрат | pK_a |
|--------------------------------------|--------|--|--------|
| CH_3CH_3 этан | 50,0 | $\begin{array}{c} \text{COCH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COCH}_3 \end{array}$ ацетилацетон | 9,0 |
| CH_3COCH_3 ацетон | 20,0 | | |

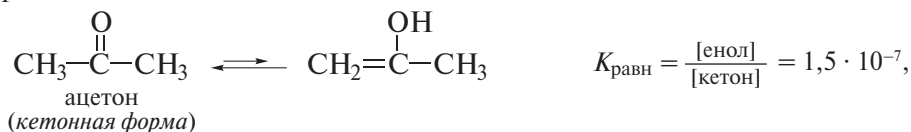
Этот эффект относится, однако, только к α -С–Н-связям карбонильных соединений и имеет объяснение в терминах резонансной стабилизации карбаниона, образующегося при отщеплении протона, находящегося у α -углеродного атома:

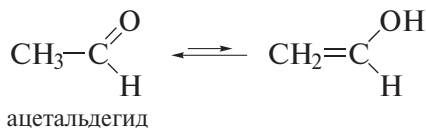


Участие атома кислорода в делокализации отрицательного заряда в этом анионе подтверждается возможностью электрофильной атаки, в том числе протонирования аниона по атому кислорода с образованием енольной формы ацетона:

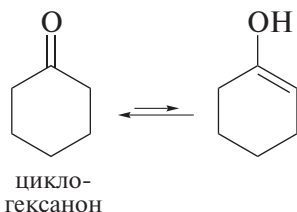


Для ацетона и подавляющего большинства других альдегидов и кетонов равновесие между кетонной и енольной формами смещено в сторону кето-формы:





$$K_{\text{равн}} = 2,0 \cdot 10^{-5},$$



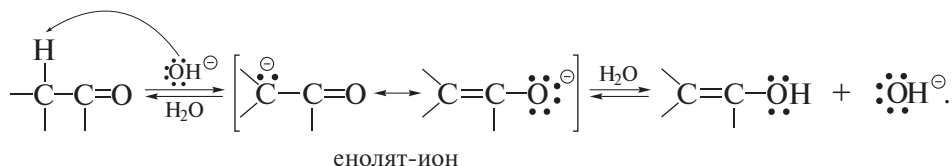
$$K_{\text{равн}} = 5,0 \cdot 10^{-5}.$$

Кетонная и енольная формы являются изомерами. Они различаются положением атома водорода, двойной и простой связей и способны переходить друг в друга. Такой вид изомерии называют *таутомерией* (см. т. I, разд. 6.3.2). В случае кетонов и альдегидов речь идет о кето-енольной таутомерии. Хотя содержание енольной формы в альдегидах и кетонах, как правило, невелико, их способность переходить в енольную форму в значительной мере определяет их химическое поведение.

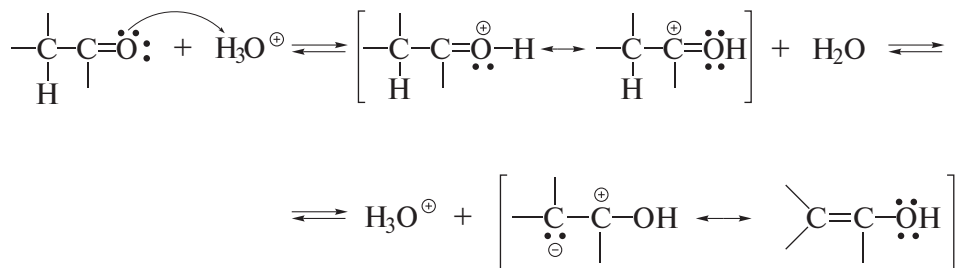
Енолизация

Процесс перехода кетонной формы в енольную называют *енолизацией*. Скорость енолизации возрастает в присутствии оснований и кислот.

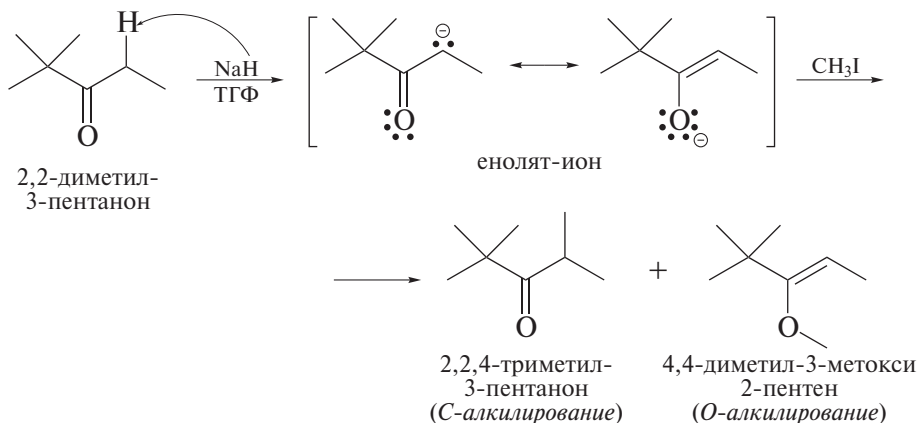
В присутствии основания енолизация начинается с отрыва протона от α -С-атома и образования *енолят-иона*:



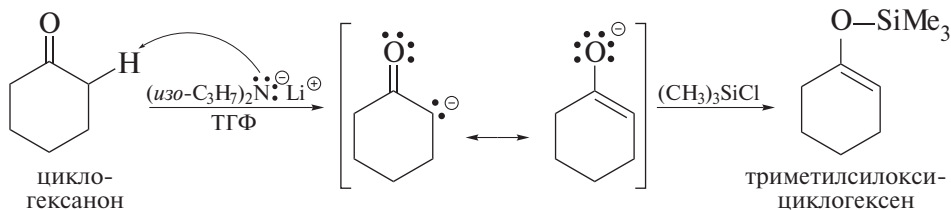
В присутствии кислот енолизация в полярных протонных растворителях начинается с протонирования О-атома карбонильной группы:



Енолят-ионы являются амбидентными нуклеофилами: в зависимости от растворителя и строения субстрата они могут реагировать в условиях реакций S_N2 как по атому углерода, так и по атому кислорода. В спиртах и других протонных растворителях атом кислорода енолят-иона сильно сольватирован, поэтому реакция с галогеналканами идет почти исключительно по атому углерода. В апротонных растворителях (диметилсульфоксид, диметоксиэтан, гексаметилфосфортриамид) атом кислорода енолят-иона несольватирован, вследствие чего содержание продуктов О-алкилирования резко возрастает.



Применение высокоактивных субстратов также способствует О-алкилированию. В частности, хлорсиланы реагируют с енолят-ионами преимущественно по атому кислорода.



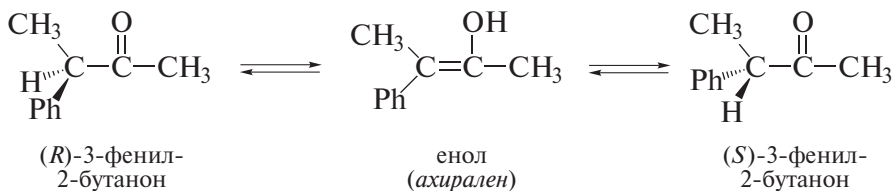
❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Для препаративных целей енолят-ион получают обработкой альдегида или кетона очень сильным основанием. В этом случае часто применяют литийдиизопропиламид. Диизопропиламидат-ион является очень сильным основанием, но по пространственным причинам имеет лишь слабые нуклеофильные свойства.

Литийдиизопропиламид. Раствор диизопропиламина в эфире, тетрагидрофуране или 1,2-диметоксиэтано обрабатывают бутиллитием. Поскольку кислотность бутана на 10 порядков ниже кислотности диизопропиламина, выход продукта — количественный.

Рацемизация

Оптически активный альдегид или кетон, у которого α -углеродный атом является хиральным и связан с атомом водорода, быстро подвергается рацемизации, будучи растворен в водном этаноле в присутствии кислоты или щелочи. Причиной рацемизации является быстро устанавливающееся кето-енольное равновесие:



Показанный механизм рацемизации затрагивает только α -углеродный атом. Если в альдегиде или кетоне хиральным является иной атом, оптическая активность соединения кето-енольным превращением не затрагивается.

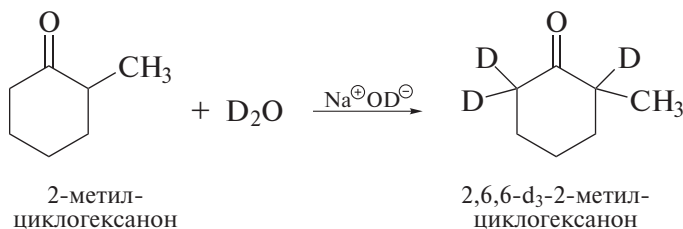
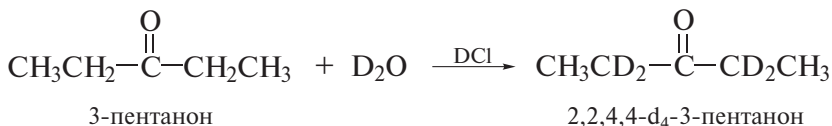
Задача 19.7. Какие из следующих соединений будут подвергаться рацемизации в этаноле в присутствии этилата натрия:

а) (S)-2-метилпентаналь;

б) (R)-3-метилциклогексанон?

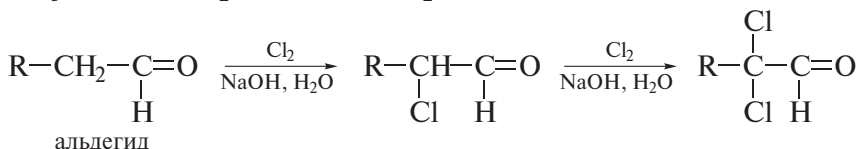
Дейтерообмен

Способность кетонов находиться в енольной форме доказывается благодаря протеканию реакции дейтерообмена. При растворении кетона в D_2O , содержащем DCl или NaCl , все α -атомы водорода замещаются на дейтерий:



α-Галогенирование альдегидов и кетонов

Следствием СН-кислотности альдегидов и кетонов является их способность реагировать с галогенами (Cl_2 , Br_2 , I_2) с замещением атомов водорода при α-углеродном атоме:



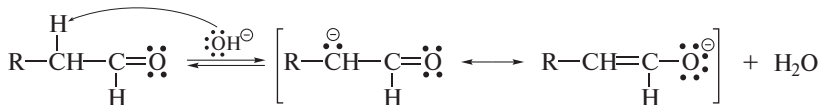
Реакции ускоряются в присутствии как кислот, так и оснований.

Бромацетальдегид. К раствору ацетальдегида (8,8 г; 0,2 моль) в эфире (50 мл) при 5–10 °С прибавляют раствор диоксандибромида (50 г; 0,2 моль) в эфире. После обесцвечивания реакционную массу промывают водой, раствором соды и снова водой, после чего сушат. Продукт выделяют перегонкой, т. кип. 104–106 °С. Выход 7,5 г (30,5%).

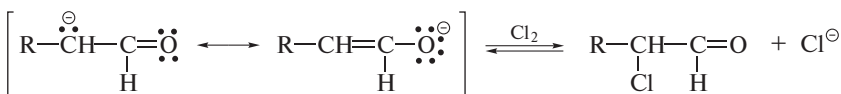
Скорости реакций галогенирования в присутствии катализатора (основания или кислоты) не зависят от природы и концентрации галогена, но зависят от концентрации катализатора. Его роль заключается в ускорении процесса енолизации карбонильного соединения.

Механизм основно-катализируемой реакции приведен ниже.

Стадия 1 — медленное образование енолят-иона:



Стадия 2 — быстрое взаимодействие галогена с енолят-ионом:

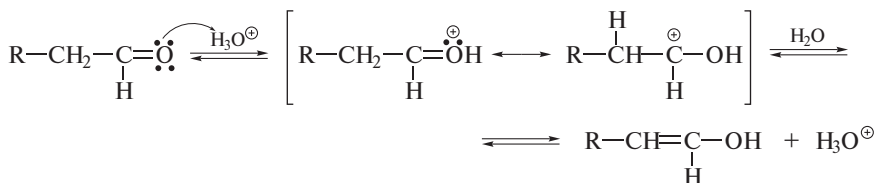


В щелочной среде реакцию трудно остановить на стадии моногалогенирования, поскольку в этих условиях моногалогенпроизводное быстрее подвергается енолизации (а следовательно, и последующему галогенированию), чем исходный альдегид или кетон. Поэтому в указанных условиях легко образуются продукты *исчерпывающего галогенирования*.

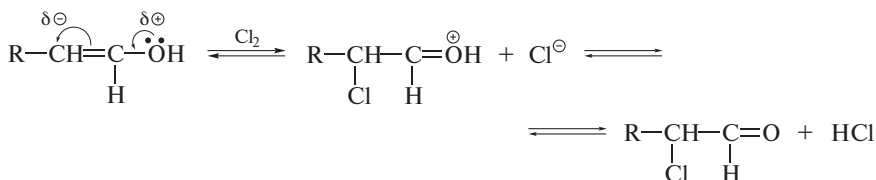
Моногалогенкарбонильные соединения получают обычно в присутствии кислот. В этих условиях образующийся моногалогенкетон медленнее подвергается енолизации (а соответственно и последующему галогенированию), чем исходный кетон.

Механизм кислотнo-катализируемой реакции включает следующие стадии.

Стадия 1 — медленное образование енола:

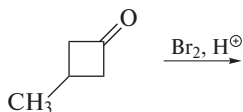


Стадия 2 — быстрое электрофильное присоединение галогена по C=C-связи енола:

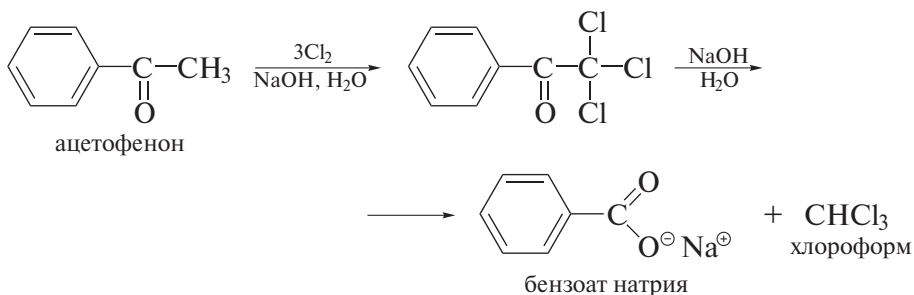


Реакция завершается образованием сопряженной кислоты α -галогенкетона и последующим ее депротонированием.

Задача 19.8. Завершите следующую реакцию. Предскажите ее стереохимический результат. Предложите объяснение.

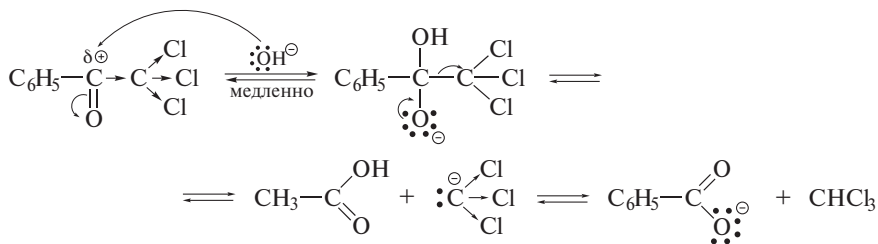


Реакция метилкетона с галогеном ($\text{Cl}_2, \text{Br}_2, \text{I}_2$) в концентрированном растворе щелочи приводит к получению тригалогенметилкетона, который легко расщепляется щелочью. Эта реакция называется **галоформной реакцией**.

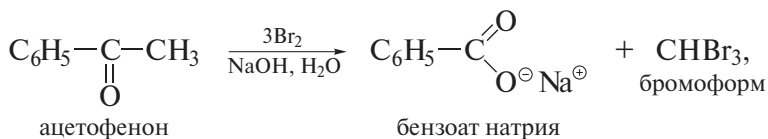


Продуктами реакции являются карбоновая кислота (в виде натриевой соли) и галоформ.

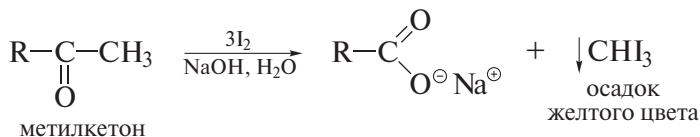
Реакция расщепления протекает по механизму нуклеофильного присоединения по карбонильной группе:



Реакцию применяют для получения карбоновых кислот и галоформов (CHBr_3 , CHI_3)



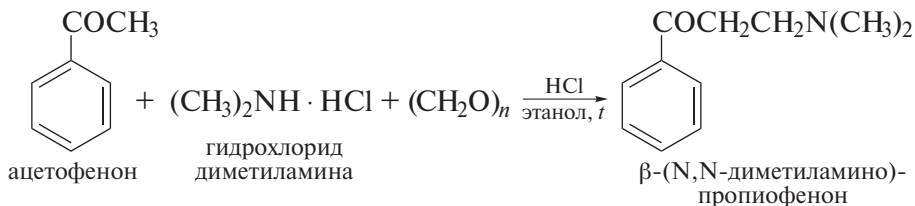
а также для идентификации метилкетонов по образованию желтого осадка CHI_3 (*иодоформная реакция*).



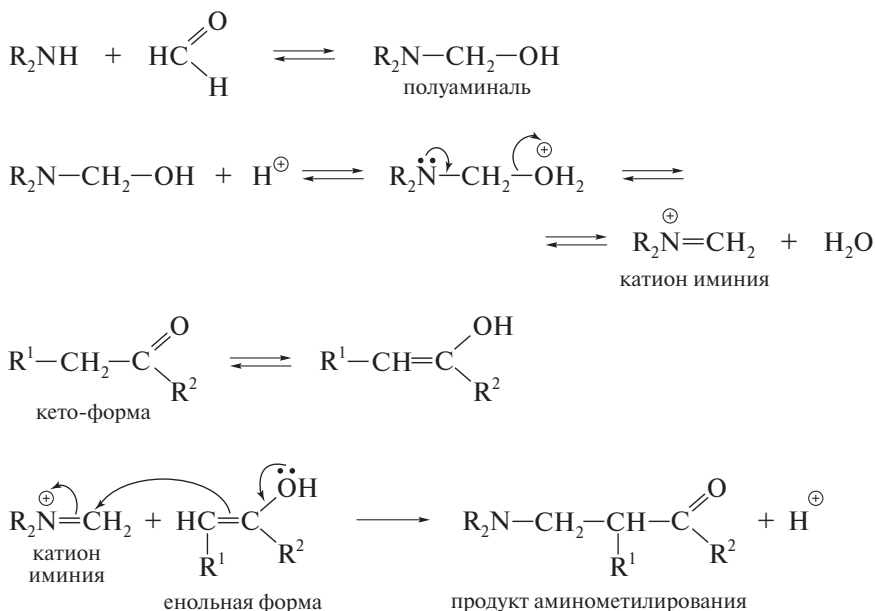
Однако следует иметь в виду, что положительную иодоформную реакцию дают также вторичные спирты $\text{RCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, амины, β -дикетоны, оксимы, простые виниловые эфиры и некоторые другие соединения.

Аминометилирование по Манниху

Протонная подвижность атомов водорода, находящихся в альдегидах и кетонах в α -положении к карбонильной группе, обнаруживает себя и в реакции аминометилирования (*реакция Манниха*, 1912 г.). Аминометилирование соединений с подвижным атомом водорода проводят действием формальдегида и аммиака. Например, при нагревании ацетофенона с диметиламином и параформом в присутствии HCl с хорошим выходом получают β -(N,N-диметиламино)пропиофенон:



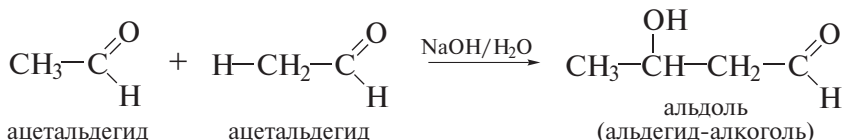
В качестве интермедиатов в реакции Манниха выступают енольная форма кетона и имминиевый ион, образующийся при взаимодействии вторичного амина с формальдегидом



β-(N,N-Диметиламино)пропиофенон. Смесь ацетофенона (60 г; 0,5 моль), гидрохлорида диметиламина (52,7 г; 0,65 моль), параформа (19,8 г; 0,66 моль), 1 мл конц. HCl и 95%-го этанола (80 мл) нагревают на водяной бане в течение 2 ч. Теплый желтый раствор разбавляют ацетоном (400 мл) и охлаждают в ледяной бане. Кристаллы отфильтровывают, т. пл. 138–141 °С. Выход 62 г (70%).

Альдольная конденсация (присоединение) и кротоновая конденсация

Енольные формы альдегидов и кетонов выступают в качестве интермедиатов в реакциях **альдольной конденсации**, или **альдольного присоединения**. В присутствии разбавленных растворов (5–10%) едкого натра альдегиды и кетоны образуют β-гидроксиальдегиды и β-гидроксикетоны:

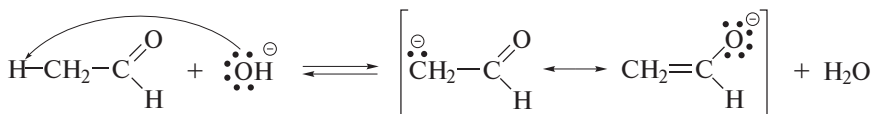


Непременным условием реакции является наличие в молекуле альдегида (или кетона) атома водорода в α-положении к карбонильной группе.

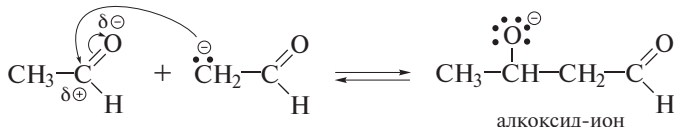
В щелочной среде α -C—H-связь ионизируется, а образовавшийся енолят-ион как сильный нуклеофил присоединяется к карбонильной группе другой, неионизированной молекулы карбонильного соединения.

Схема альдольной конденсации рассмотрена ниже на примере реакции, катализируемой основанием.

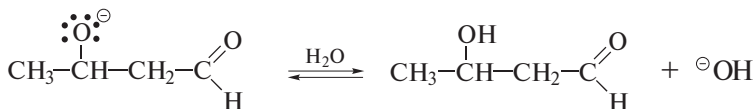
Стадия 1 — образование енолят-иона — сильного нуклеофила:



Стадия 2 — нуклеофильное присоединение енолят-иона к карбонильной группе неионизированной молекулы альдегида:



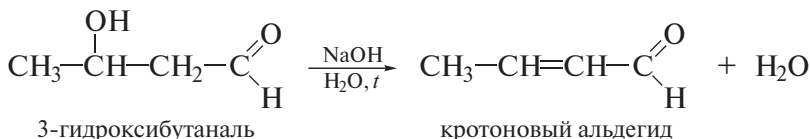
Стадия 3 — протонирование алкоксид-иона с регенерацией катализатора — гидроксид-иона:



❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

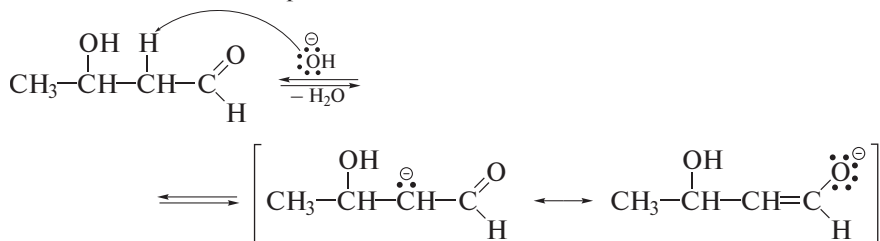
Альдольной конденсацией называют реакцию конденсации двух молекул альдегида или кетона, одна из которых ионизирована с образованием енолята, а другая вступает в реакцию по карбонильной группе в неионизированной форме. Продуктом альдольной конденсации является β -гидроксиальдегид (альдоль) или β -гидроксикетон. Часто альдольная конденсация завершается дегидратацией альдоля и образованием кротоны — α,β -ненасыщенного альдегида или кетона (кротоновая конденсация).

Продукты альдольной конденсации — β -гидроксиальдегиды и β -гидроксикетоны — в присутствии оснований при слабом нагревании легко отщепляют воду. При этом образуются α,β -ненасыщенные альдегиды и кетоны — продукты **кротоновой конденсации**:

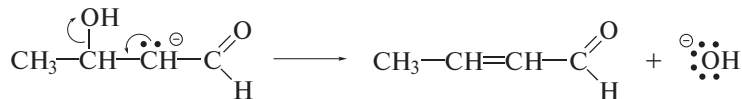


Кроновая конденсация начинается с образования альдоля. Последующая дегидратация β -гидроксикарбонильного соединения, катализируемая основанием, протекает через сопряженное основание — енолят-ион. Схема кроновой конденсации приведена ниже.

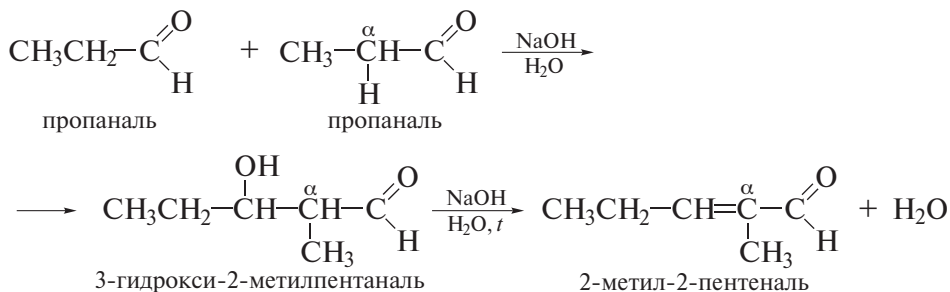
Стадия 1 — медленное образование енолят-иона:



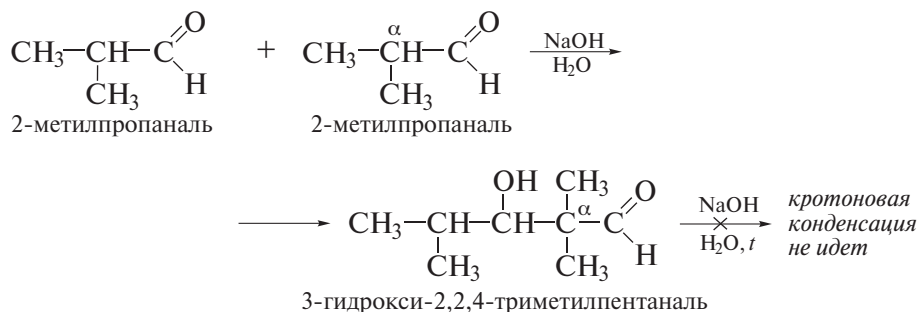
Стадия 2 — быстрое отщепление гидроксид-иона от енолят-иона:



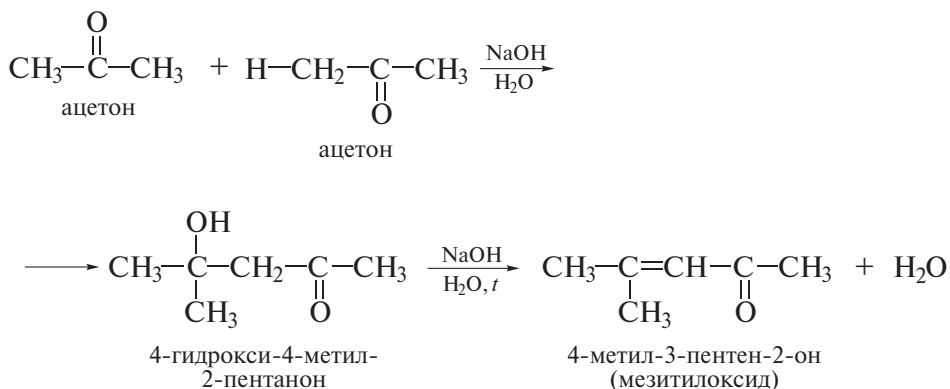
На примере пропаналь видно, что с гомологами ацетальдегида альдольная и кроновая конденсации протекают аналогично.



Продукты альдольной конденсации, не содержащие атомы водорода при α -углеродном атоме, не отщепляют воду в присутствии оснований. Их дегидратация возможна только в присутствии кислот по механизму E1.

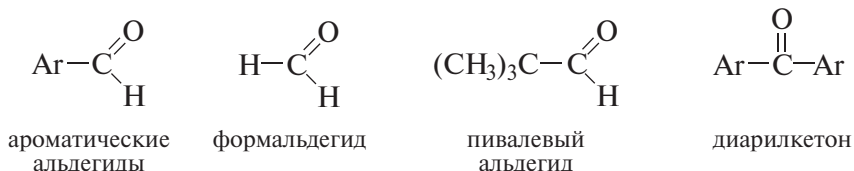


По сравнению с альдегидами кетоны значительно труднее вступают в реакцию альдольного присоединения. При проведении реакции с концентрированными щелочами или в присутствии кислот продукты альдольного присоединения не удастся выделить с хорошим выходом. В результате реакции преимущественно образуются продукты кротоновой конденсации.



Во всех приведенных выше примерах в реакциях альдольной и кротоновой конденсаций участвуют только те альдегиды и кетоны, у которых имеется водород при α -углеродном атоме, т. е. альдегиды и кетоны, способные к енолизации.

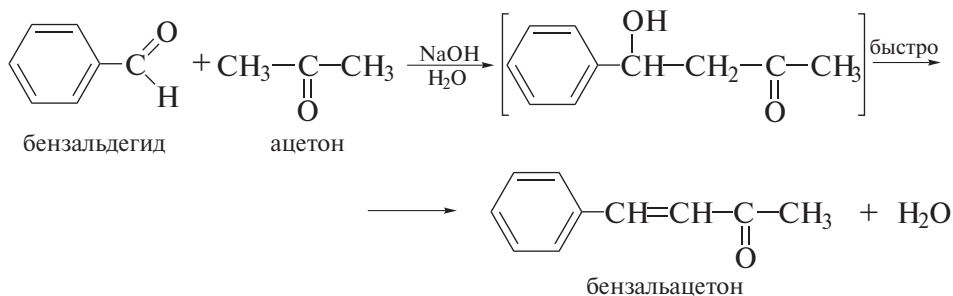
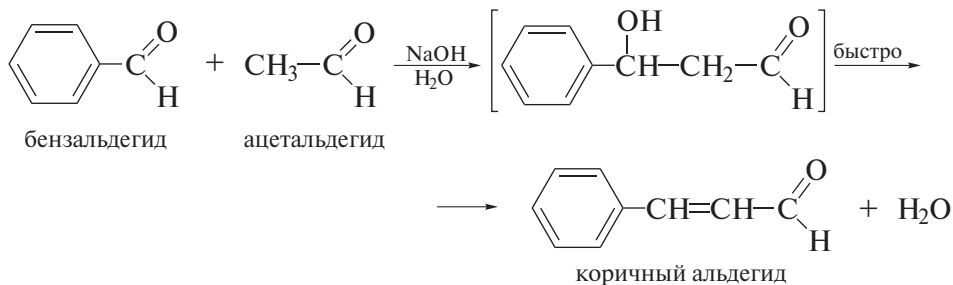
Реакции альдольной и кротоновой конденсаций не идут с альдегидами и кетонами, у которых отсутствует водород при α -С-атоме, т. е. с теми альдегидами и кетонами, которые не способны к образованию енольных форм.



Однако хотя перечисленные альдегиды и кетоны и не могут ионизироваться с образованием енолят-ионов, они могут участвовать в **перекрестных конденсациях**, выступая в них в виде неионизированных форм.

Например, перекрестная конденсация ароматических альдегидов с енолизируемыми алифатическими альдегидами и кетонами, катализируемая основаниями, приводит к гидроксикарбонильным соединениям, в которых гидроксигруппа находится рядом с ароматическим ядром. Такие гидроксикарбонильные соединения столь быстро дегидратируются при комнатной температуре, что их невозможно выделить. При этом образуются α, β -ненасыщенные альдегиды и кетоны, стабилизированные сопряжением с ароматическим ядром (*реакция Кляйзена—Шмидта*, 1881 г.).

Ниже приведены примеры получения *коричного альдегида* и *бензальацетона*:



Так же легко протекает реакция перекрестной конденсации бензальдегида и с алкилароматическими кетонами.

Халкон (бензальацетофенон). Бензальдегид (46 г; 0,43 моль) прибавляют к охлажденному льдом раствору ацетофенона (52 г; 0,42 моль) и едкого натра (21,8 г; 0,54 моль) в смеси воды (200 мл) и этанола (125 мл). Смесь размешивают в течение нескольких часов, после чего продукт отфильтровывают в виде светло-желтых кристаллов, т. пл. 55–57 °С. Выход 77 г (88%).

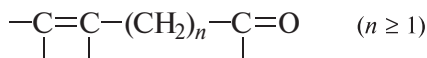
19.2. НЕНАСЫЩЕННЫЕ АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

19.2.1. Классификация

Ненасыщенные альдегиды и кетоны составляют группу ненасыщенных карбонильных соединений — соединений, содержащих двойные или тройные углерод-углеродные связи и карбонильную группу. К ним относят ненасыщенные альдегиды, кетоны, а также карбоновые кислоты и их функциональные производные.

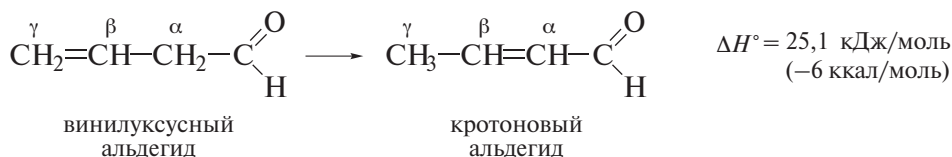
В зависимости от взаимного расположения групп С=С и С=О различают ненасыщенные карбонильные соединения двух типов: с несопряженными и сопряженными двойными связями.

Ненасыщенные карбонильные соединения с несопряженными двойными связями

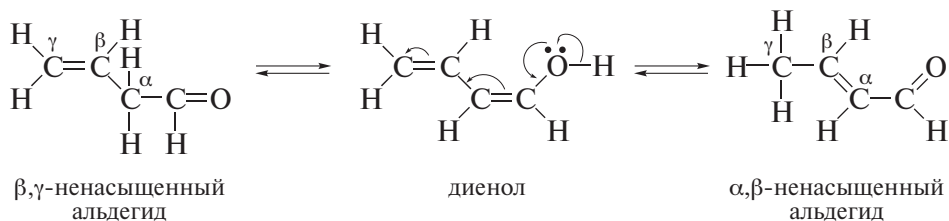


Двойные связи C=C и C=O в таких соединениях не сопряжены. Эти соединения вступают как в реакции, характерные для алкенов, так и в реакции, свойственные соответствующим карбонильным соединениям.

Соединения с несопряженными связями термодинамически менее стабильны, чем α,β -ненасыщенные (т. е. сопряженные) карбонильные соединения. Вследствие этого β,γ -ненасыщенные альдегиды, например, имеют тенденцию превращаться в более стабильные α,β -ненасыщенные альдегиды.

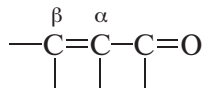


Миграция двойной связи, вероятно, происходит в результате енолизации исходного альдегида, обладающего значительной СН-кислотностью. Образующийся диенол имеет сопряженную систему связей и может присоединять протон как к α -, так и к γ -углеродному атому:



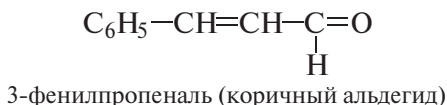
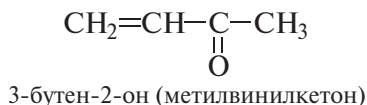
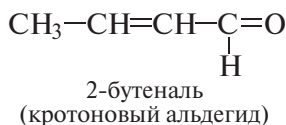
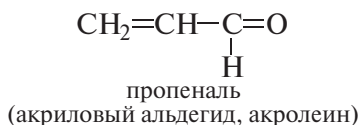
Такая перегруппировка особенно быстро проходит в присутствии основания или кислоты, которые ускоряют образование енолят-иона и диенола соответственно.

Ненасыщенные карбонильные соединения с сопряженными двойными связями



α,β -Ненасыщенные альдегиды и кетоны проявляют не только свойства отдельных функциональных групп C=C и C=O, но и особые свойства, обусловленные их сопряжением.

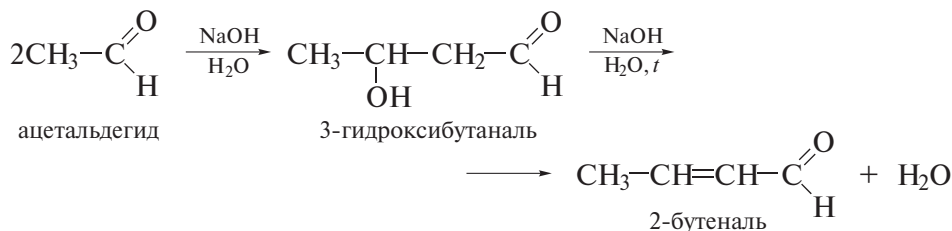
Альдегиды и кетоны, показанные ниже, представляют собой пример простейших α,β -ненасыщенных карбонильных соединений.



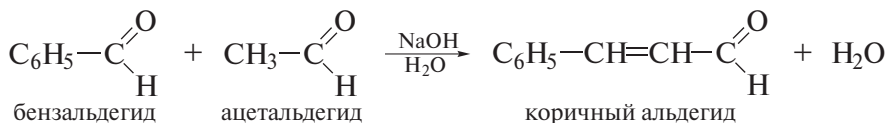
19.2.2. Способы получения

Каждая из показанных ниже реакций уже была подробно рассмотрена в этой главе.

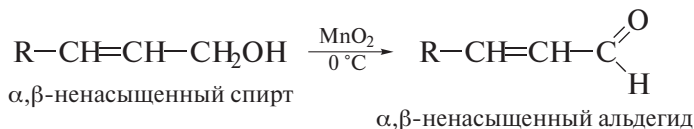
Дегидратация альдолей (кротоновая конденсация)



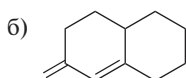
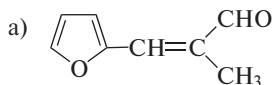
Перекрестная конденсация Клайзена–Шмидта ароматических альдегидов с алифатическими альдегидами и кетонами



Окисление ненасыщенных спиртов

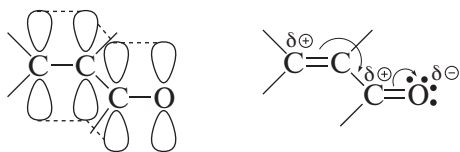


Задача 19.9. Напишите структурные формулы исходных альдегидов и кетонов, которые необходимо применить для получения следующих соединений:



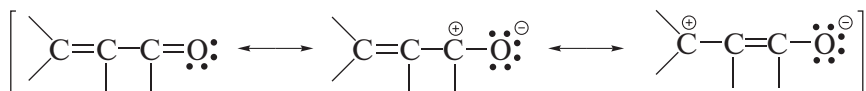
19.2.3. Электронное строение

Электронное строение фрагмента >C=C-C=O подобно строению соседних C=C -связей в сопряженных алкадиенах. Три атома углерода и один атом кислорода имеют sp^2 -гибридизацию и находятся в одной плоскости. В этой же плоскости локализованы электроны простых σ -связей. Негибридизованные $2p_z$ -орбитали, локализованные на каждом атоме углерода и кислороде, перпендикулярны плоскости молекулы и образуют систему сопряженных π -связей.



Энергия сопряжения C=C и C=O -связей сопоставима с энергией сопряжения связей C=C в алкадиенах. Однако в отличие от сопряженных алкадиенов π -электронное облако α,β -ненасыщенных альдегидов и кетонов поляризовано, что вызвано наличием в молекуле атома кислорода — атома, более электроотрицательного, чем углерод.

Делокализацию электронов в α,β -ненасыщенных альдегидах и кетонах иллюстрируют следующие резонансные структуры:



Результаты расчета молекулы акролеина методом МОХ подробно обсуждены выше. На рис. 19.5 показаны лишь уровни энергий его граничных

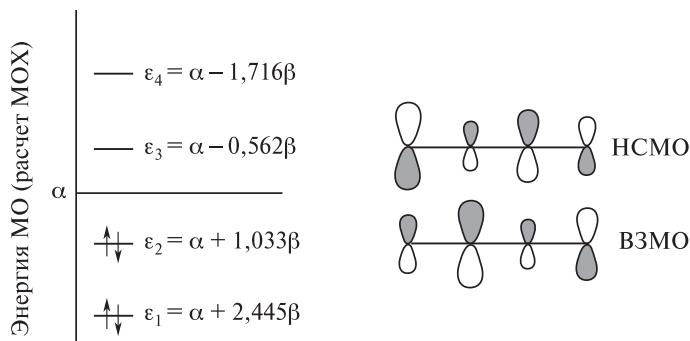


Рис. 19.5. Энергетическая диаграмма и графические изображения граничных молекулярных орбиталей акролеина

орбиталей и их графические изображения. Ниже приводятся также собственные коэффициенты граничных орбиталей акролеина.

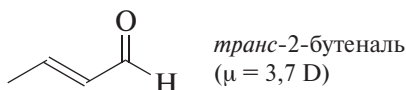
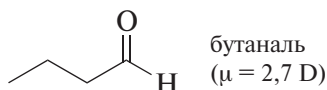


$$\varphi_3(\text{НСМО}) = -0,682\chi_1 + 0,383\chi_2 + 0,467\chi_3 - 0,413\chi_4$$

$$\varphi_2(\text{ВЗМО}) = 0,639\chi_1 + 0,659\chi_2 + 0,042\chi_3 - 0,395\chi_4$$

Как видно, и ВЗМО, и НСМО сформированы при активном сопряжении $\pi(\text{C}=\text{C})$ - и $\pi(\text{C}=\text{O})$ -орбиталей.

Данные об электронном строении α,β -ненасыщенных карбонильных соединений показывают, что карбонильная группа оттягивает π -электронную плотность из двойной связи. При этом и углеродный атом карбонильной группы, и β -углеродный атом оказываются положительно заряженными. О значительном разделении зарядов в молекулах α,β -ненасыщенных карбонильных соединений говорят, в частности, повышенные значения их дипольных моментов.

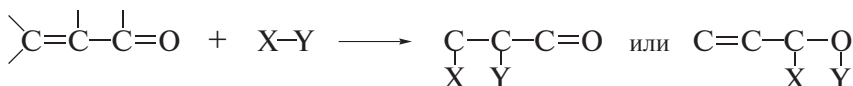


Следствием эффективного сопряжения $\text{C}=\text{O}$ - и $\text{C}=\text{C}$ -связей является пониженная реакционная способность α,β -ненасыщенных карбонильных соединений в реакциях Ad_E -типа. С электрофильными агентами (бром, пероксикарбоновые кислоты) эти соединения реагируют значительно менее активно, чем простые алкены.

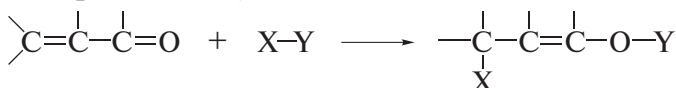
Другим важным следствием сопряжения кратных связей в α,β -ненасыщенных карбонильных соединениях является их способность реагировать не только отдельно по $\text{C}=\text{C}$ - или $\text{C}=\text{O}$ -связи (реакции 1,2-типа), но и по концам сопряженной системы (реакции 1,4-типа).

19.2.4. Реакции

Реакции присоединения α,β -ненасыщенных альдегидов и кетонов могут протекать по типу **1,2-присоединения**, т. е. только по связям $\text{C}=\text{C}$ или $\text{C}=\text{O}$ (**прямое присоединение**)

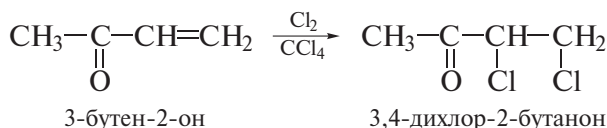
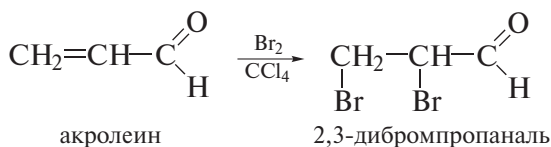


или по типу **1,4-присоединения**, т.е. по концам сопряженной системы (**сопряженное присоединение**):



1,2-Присоединение

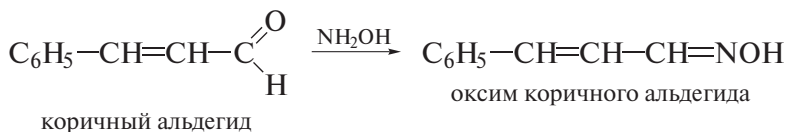
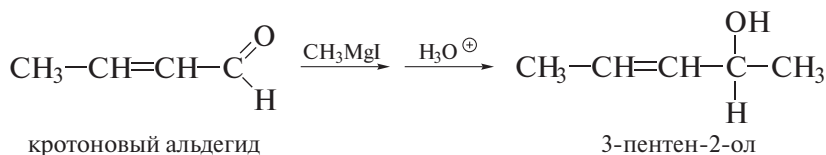
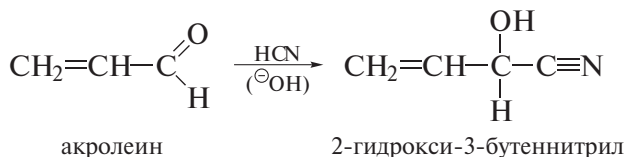
Присоединение галогенов (Cl_2 и Br_2) протекает по $\text{C}=\text{C}$ -связи:



Диеновый синтез — еще один пример реакции 1,2-присоединения акролеина:

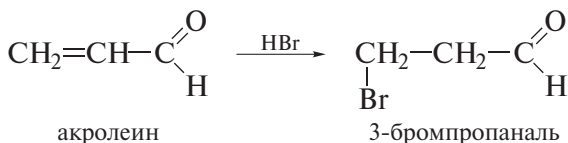
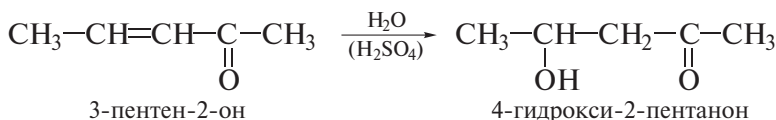


Взаимодействие ряда нуклеофильных реагентов с α,β -ненасыщенными альдегидами протекает как 1,2-присоединение по $\text{C}=\text{O}$ -группе:



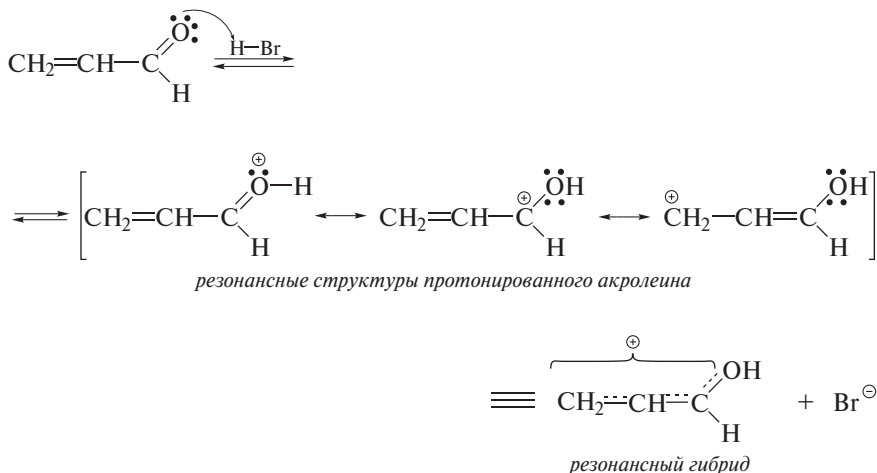
1,4-Присоединение электрофильных реагентов

Сопряженное (или 1,4-) присоединение протекает с участием электрофильных реагентов HCl , HBr , $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$, $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+$ «против» правила Марковникова:

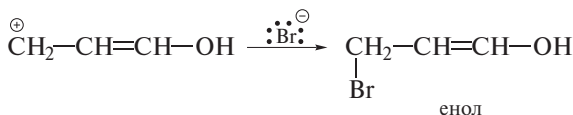


Механизм реакции включает следующие стадии.

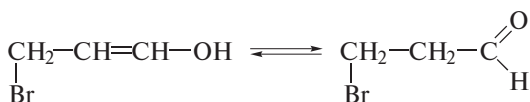
Стадия 1 — протонирование карбонильной группы и образование резонансно-стабилизированного катиона:



Стадия 2 — присоединение бромид-иона:

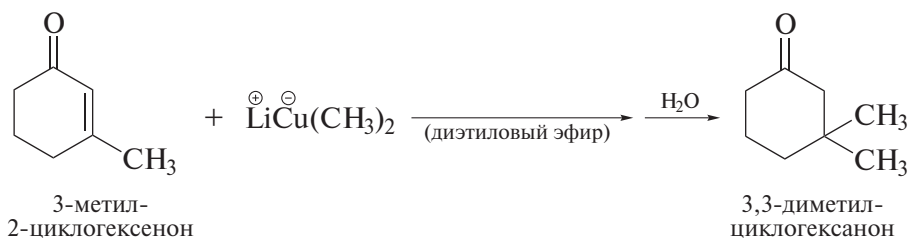
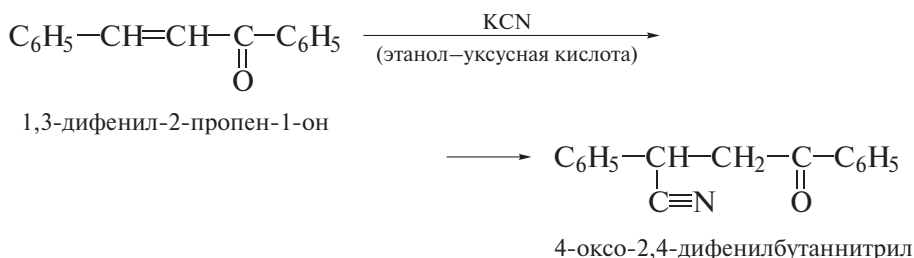


Стадия 3 — перегруппировка образовавшегося енола в кето-форму:



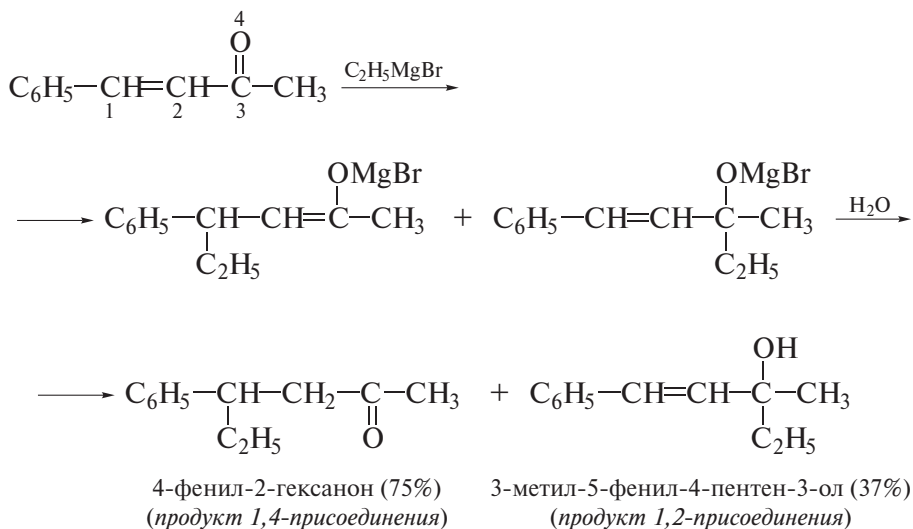
1,4-Присоединение нуклеофильных реагентов

Присоединение многих C-нуклеофилов к α,β -ненасыщенным кетонам часто протекает также по типу 1,4-присоединения. Так присоединяются, в частности, цианид-ион и литийдиалкилкупраты:

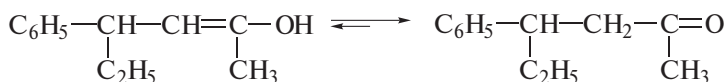
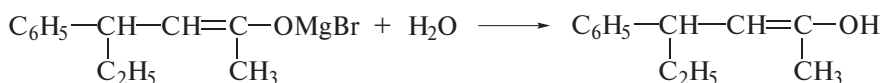
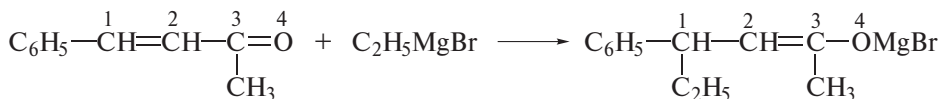


ПРИСОЕДИНЕНИЕ РЕАГЕНТОВ ГРИНЬЕРА

Реагенты Гриньяра образуют с α,β -ненасыщенными кетонами смесь продуктов 1,4- и 1,2-присоединения:



Ниже показана последовательность стадий реакции 1,4-присоединения.

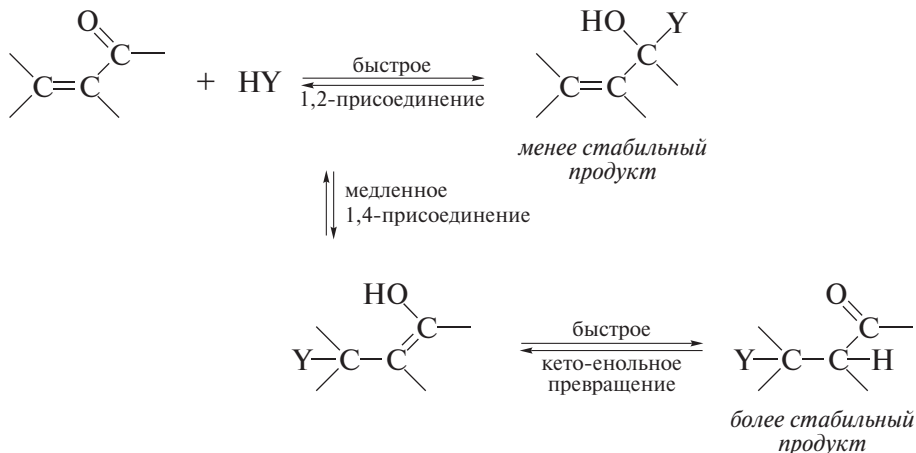


Как и реакции сопряженных алкадиенов с электрофильными реагентами, реакции α,β -ненасыщенных альдегидов и кетонов с нуклеофильными реагентами подчиняются или кинетическому, или термодинамическому контролю.

1,2-Присоединение протекает быстрее, чем 1,4-присоединение и является преобладающим, если 1,2- и 1,4-аддукты не находятся в состоянии равновесия. *Кинетическому контролю* с образованием 1,2-аддукта, как правило, подчиняются реакции с сильноосновными нуклеофилами.

Слабоосновные нуклеофилы присоединяются к углеродному атому карбонильной группы обратимо, так что 1,2-аддукт оказывается в равновесии с медленно образующимся, но более стабильным 1,4-аддуктом. Реакции со слабоосновными нуклеофилами подчиняются *термодинамическому контролю* и сопровождаются образованием 1,4-аддукта.

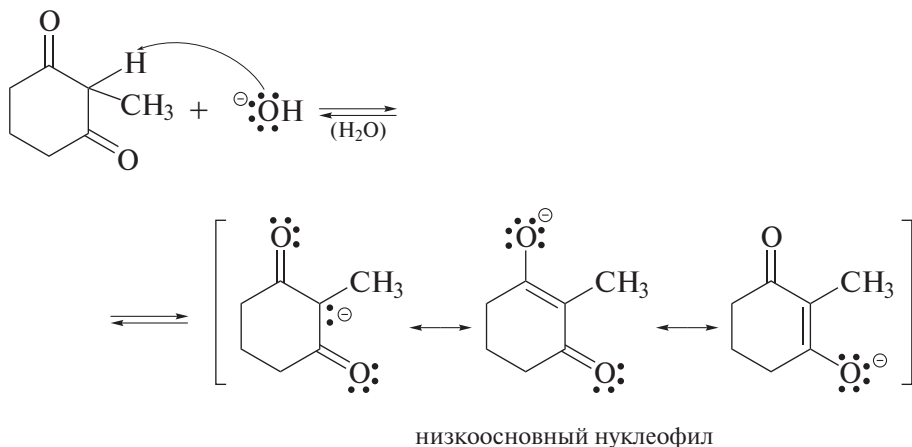
Соотношение между 1,2- и 1,4-типами присоединения к α,β -ненасыщенным альдегидам и кетонам иллюстрируется следующей схемой:



РЕАКЦИЯ МИХАЭЛЯ (ПРИСОЕДИНЕНИЕ ПО МИХАЭЛЮ)

Важной в синтетическом отношении реакцией сопряженного присоединения α,β -ненасыщенных кетонов является **присоединение по Михаэлю** (1887 г.). В качестве нуклеофила в этой реакции часто выступают енолят-ионы, полученные из β -дикетонов. Такие карбанионы являются сопряженными основаниями сравнительно сильных СН-кислот и относятся к числу слабых оснований.

Низкая основность енолят-ионов β -дикетонов объясняется резонансной делокализацией отрицательного заряда в них:

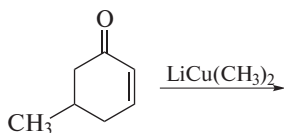


В реакции Михаэля низкоосновные С-нуклеофилы реагируют с α,β -ненасыщенными кетонами по типу 1,4-присоединения:

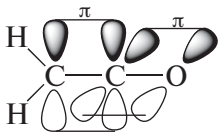


О реакциях Михаэля α,β -ненасыщенных кетонов с другими низкоосновными нуклеофилами — производными сильных СН-кислот — см. также в т. III, разд. 20.4.4.

Задача 19.10. Завершите следующую реакцию и предложите ее механизм.



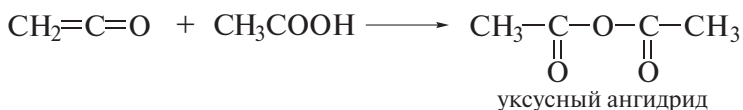
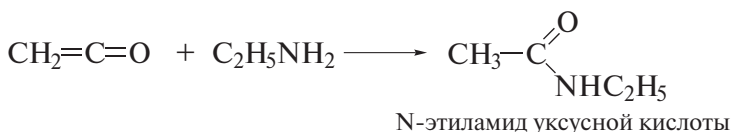
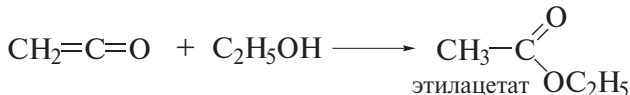
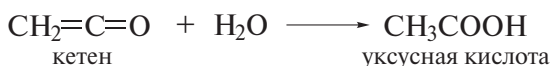
Строение кетена подобно строению аллена. Атом углерода карбонильной группы находится в состоянии sp -гибридизации. Второй атом углерода и атом кислорода находятся в sp^2 -гибридном состоянии.



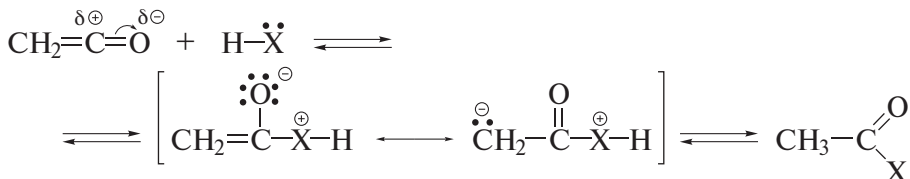
Две π -связи — $C=C$ и $C=O$ — находятся, таким образом, во взаимно перпендикулярных плоскостях, что исключает их перекрывание, а следовательно, и сопряжение.

19.3.3. Реакции

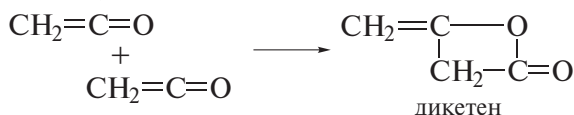
Кетен энергично реагирует с водой и другими веществами, содержащими активный водород (спиртами, первичными и вторичными аминами, кислотами и т. д.) уже при комнатной температуре. При этом образуются функциональные производные уксусной кислоты:



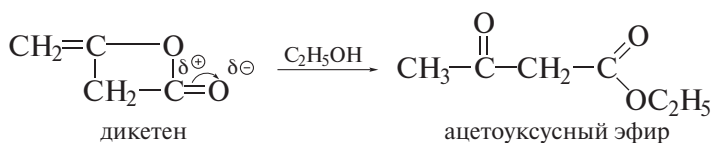
Как видно, кетен является исключительно эффективным и удобным ацилирующим агентом. Реакции ацилирования с его участием не сопровождаются образованием каких-либо побочных продуктов и идут с количественным выходом по следующей общей схеме:



При хранении кетена в течение нескольких часов при низкой температуре образуется дикетен:



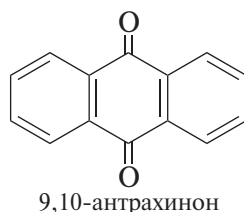
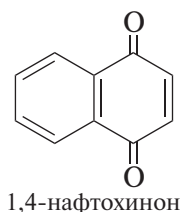
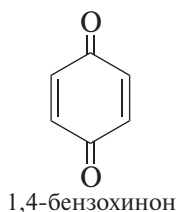
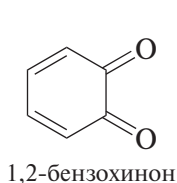
Если кетен представляет собой газ (т. кип. -48°C), то дикетен является жидкостью с т. кип. 127°C . Дикетен не смешивается с водой, обладает слезоточивым действием и удушающим запахом. Дикетен — это β -лактон енольной формы ацетоуксусной кислоты. Он легко вступает в реакции присоединения с соединениями, содержащими подвижный атом водорода, и с количественным выходом образует соответствующие функциональные производные ацетоуксусной кислоты:



19.4. ХИНОНЫ

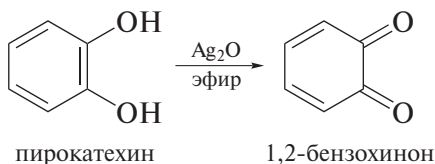
Циклические α,β -ненасыщенные дикетоны называют **хинонами**.

Наиболее распространены 1,2- и 1,4-циклогексадиендионы (1,2- и 1,4-хиноны), которые именуют как производные соответствующих ароматических углеводородов.



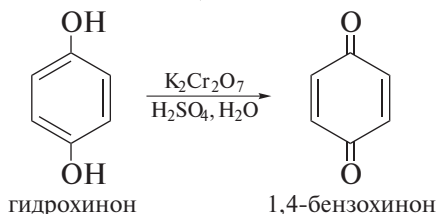
19.4.1. Способы получения

1,2-Бензохинон получают окислением пирокатехина оксидом серебра:

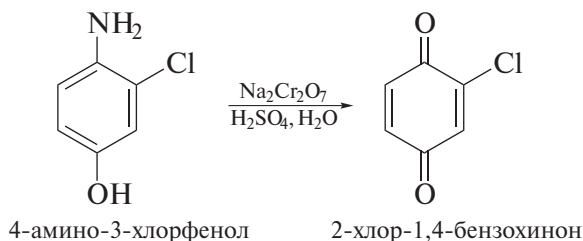
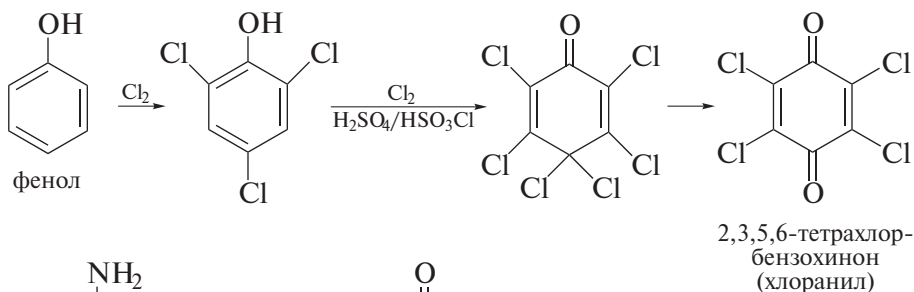


1,2-Бензохинон образует красные кристаллы, при хранении весьма неустойчив, на воздухе быстро окисляется и полимеризуется.

1,4-Бензохинон получают окислением гидрохинона дихроматом калия в серной кислоте (его свойства и строение рассмотрены в разд. 19.4.2).



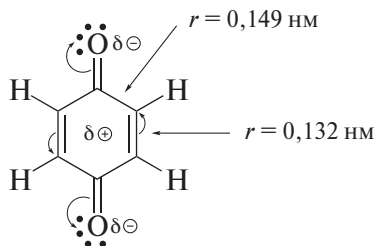
Окислением замещенных фенолов, анилинов, *n*-аминофенолов получают замещенные бензохиноны.



19.4.2. Физические свойства и строение 1,4-бензохинона

1,4-Бензохинон представляет собой желтые кристаллы, т. пл. 115,7 °С. Трудно растворим в воде, но растворяется в органических растворителях (этанол, диэтиловый эфир, горячий лигроин), а также в щелочах.

Молекула 1,4-бензохинона имеет плоское строение. Все атомы углерода и кислорода в ней находятся в sp^2 -гибридном состоянии.



Формально бензохинон может быть отнесен к классу ароматических соединений: шесть π -электронов в его плоском моноцикле распределены в сопряженной системе, включающей шесть атомов углерода. Однако длины связей C_1-C_2 и C_2-C_3 различаются столь значительно, что правильнее рассматривать бензохинон как циклический α,β -ненасыщенный дикетон. Наличие двух поляризованных карбонильных групп, сопряженных с $C=C$ -связями, приводит к понижению электронной плотности на углеродных атомах.

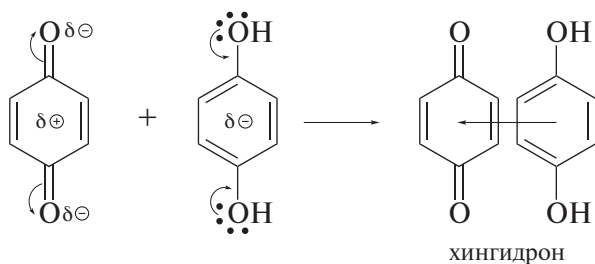
Хиноны тесно связаны с соответствующими ароматическими структурами. Их получают из ароматических соединений. В результате некоторых реакций они вновь могут быть превращены в типичные ароматические соединения.

19.4.3. Реакции

π -Акцепторные свойства хинонов

Эквимоллярная смесь 1,4-бензохинона и гидрохинона представляет собой кристаллический продукт темно-зеленого цвета, который называют **хингидроном**; продукт имеет т. пл. 171 °С.

Хингидрон — π -комплекс, в котором гидрохинон является π -донором (или π -основанием), а 1,4-бензохинон — π -акцептором электронов (или π -кислотой). О классификации Льюисовских кислот и оснований см. в т. I, разд. 1.12.



Такие же комплексы 1,4-бензохинон образует с фенолом, анилином и ароматическими углеводородами.

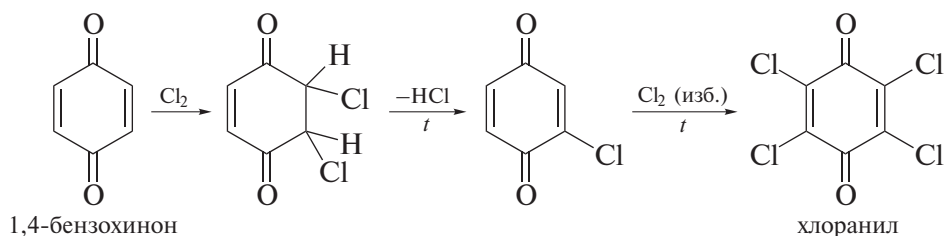
Особенностью π -комплексов (которые называют также комплексами с переносом заряда) является то, что перенос электронной плотности с донора на акцептор осуществляется в них за счет перекрывания ВЗМО донора и НСМО акцептора и наблюдается лишь при облучении компонентов видимым светом. Степень переноса заряда мала и, как правило, не превышает 5% заряда электрона. В соответствии с этим энергия взаимодействия между компонентами в таких комплексах не превышает нескольких килокалорий на 1 моль.

Для комплексов с переносом заряда характерно появление специфических полос в электронных спектрах поглощения. Положение этих полос в спектре прямо зависит от энергетических уровней ВЗМО донора и НСМО акцептора.

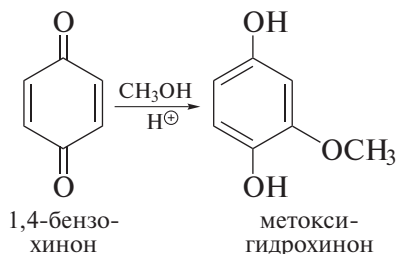
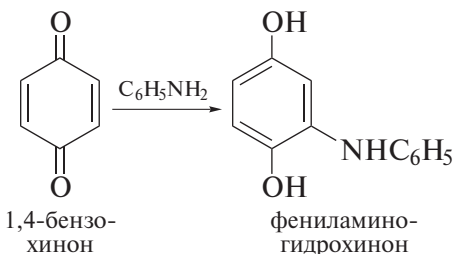
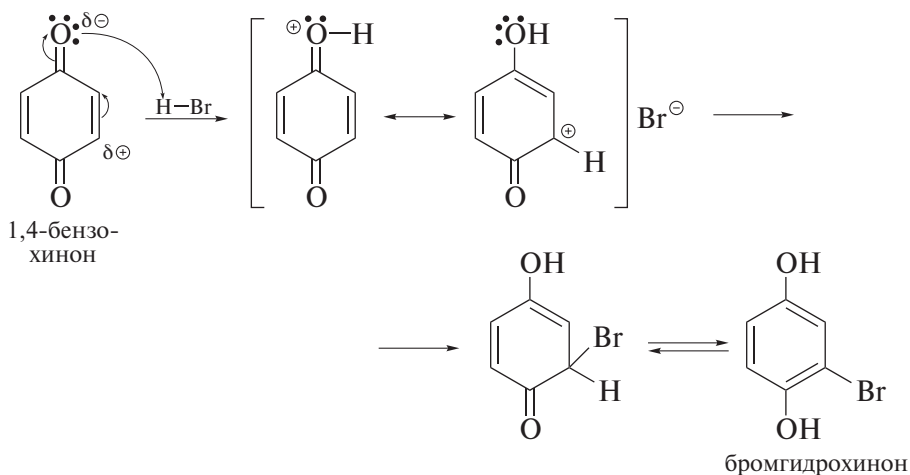
1,2- и 1,4-Присоединение

Хиноны, как и другие α,β -ненасыщенные карбонильные соединения, участвуют в реакциях 1,2- и 1,4-присоединения.

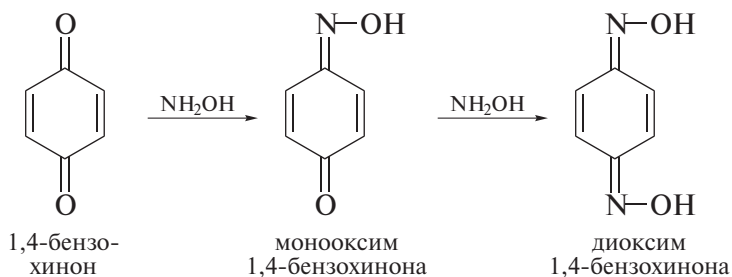
Присоединение 1 моль галогена протекает как 1,2-присоединение. При проведении реакции с избытком хлора образуется тетрахлорбензохинон, который называют хлоранилом. Последний является сильным окислителем и применяется как дегидрирующий реагент:



Присоединение галогеноводородных кислот (HCl , HBr), спиртов (в присутствии кислот), аминов протекает по типу 1,4-присоединения с последующей ароматизацией продукта присоединения:

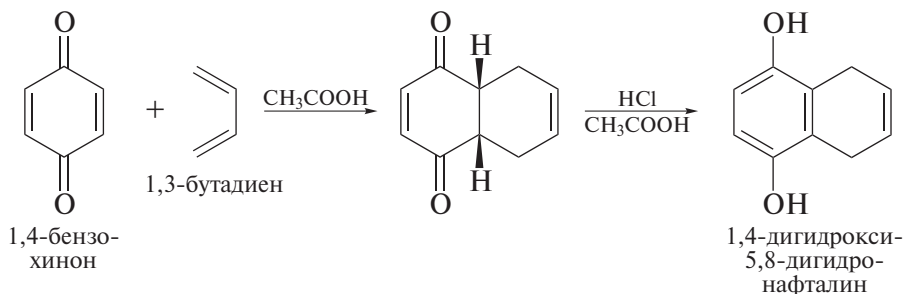


Реакции с сильными нуклеофилами протекают по $C=O$ -связи:



Реакции Дильса—Альдера

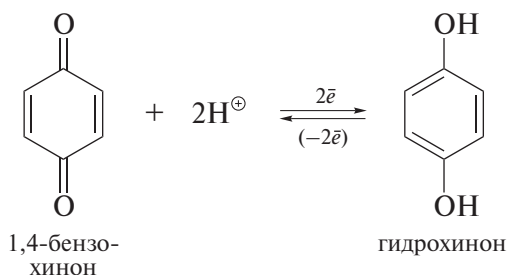
1,4-Бензохинон — активный диенофил. Он реагирует с 1,3-бутадиеном в растворе уксусной кислоты. Образующийся аддукт под действием HCl ароматизируется до производного гидрохинона:



Восстановление хинонов

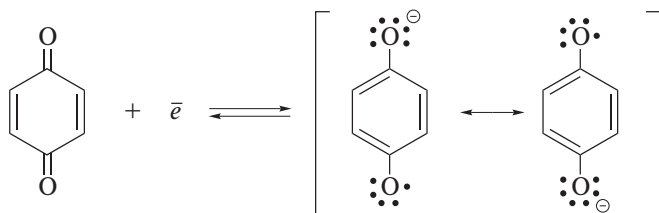
Хиноны — сильные окислители, поэтому легко восстанавливаются до дигидроксибензолов. В качестве восстановителей применяют $Na_2S_2O_4$, Na_2SO_3 , HI .

Реакция обратима:

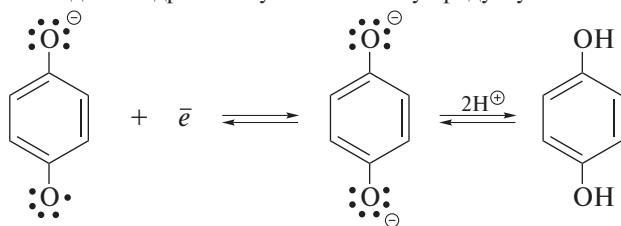


и протекает быстро по следующему механизму.

Стадия 1 — образование анион-радикала, называемого *семихиноном*:



Стадия 2 — образование дианиона, который быстро присоединяет два протона, что ведет к гидрохинону — конечному продукту восстановления:



19.5. СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

ИК-спектры альдегидов и кетонов характеризуются, прежде всего, интенсивным поглощением при $1710\text{--}1750\text{ см}^{-1}$, обусловленным валентными колебаниями карбонильной группы. Поглощение карбонильной группы, сопряженной с π -системой ацена или с двойной углерод-углеродной связью, наблюдается в области меньших волновых чисел — при $1670\text{--}1700\text{ см}^{-1}$. Валентные колебания формильной C—H-группы наблюдают при $2720\text{--}2820\text{ см}^{-1}$.

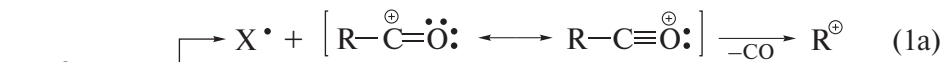
ЯМР-спектры. Сигнал протона формильной группы легко обнаруживается и в *спектре ПМР* в области $\delta\ 9\text{--}10$ м. д. Сигналы протонов при α -углеродном атоме в спектрах ПМР альдегидов и кетонов наблюдают в области $2\text{--}3$ м. д., а сигнал протона при β -углеродном атоме — в области 1 м. д.

Альдегиды и кетоны легко идентифицируют и по их *спектрам ^{13}C ЯМР*. Сигнал C-атома карбонильной группы наблюдают в очень слабом поле, при $190\text{--}220$ м. д. Важно отметить низкую интенсивность сигнала C-атома карбонильной группы в кетонах. Это свойство характерно для атомов углерода, не имеющих присоединенных к ним водородных атомов.

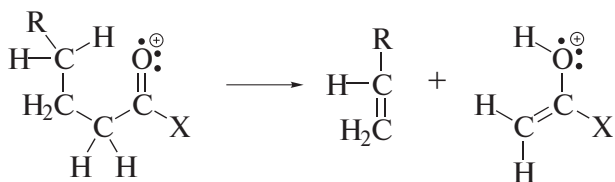
Есть еще одно существенное различие между сигналами карбонильных атомов углерода в альдегидах и кетонах. В спектре ^{13}C ЯМР альдегида сигнал карбонильного углерода наблюдается в виде дублета (расщепление на протоне формильной группы), а в спектре кетона — в виде синглета.

Масс-спектры. Фрагментация молекулярных ионов карбонильных соединений RCOX ($\text{X} = \text{H}, \text{R}, \text{OR}, \text{NH}_2, \text{NR}_2$) в масс-спектрах протекает по следующим направлениям (см. разд. 12.6):

1) α -распад — разрывы связи $\text{C}-\text{X}$ [пути (1а) и (1б)] и связи $\text{C}-\text{C}$ [пути (1в) и (1г)]



2) перегруппировка Мак-Лафферти



В масс-спектрах простых альдегидов и кетонов пики молекулярных ионов весьма интенсивны. С увеличением углеродной цепи их интенсивность снижается. Наиболее интенсивными становятся пики осколочных ионов, образующихся при α -распаде молекулярного иона, $\text{M} - 1$ [путь (1а)] и CHO^\oplus [m/z 29, путь (1в)], $\text{M} - \text{CHO}$ [путь (1г)]. Если в альдегиде имеются четыре и более атомов углерода, то в масс-спектре наблюдается интенсивный пик иона m/z 44 ($\text{R} = \text{H}$), 58 ($\text{R} = \text{CH}_3$), 72 ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) и т. д. Его появление обусловлено перегруппировкой Мак-Лафферти.

В масс-спектрах кетонов $\text{R}_1-\text{CO}-\text{R}_2$ наблюдаются интенсивные пики осколочных ионов $\text{R}_1\text{CO}^\oplus$ и $\text{R}_2\text{CO}^\oplus$ [m/z 43 ($\text{R} = \text{CH}_3$), 57 ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$), 71 ($\text{R} = \text{C}_3\text{H}_7$) и т. д., пути (1а) и (1в)], пики ионов R_1^\oplus и R_2^\oplus [m/z 15, 29, 43 и т. д., пути (1б) и (1г)]. Перегруппировка Мак-Лафферти приводит к образованию перегруппировочных ионов m/z 58, 72, 86 и т. д.

В масс-спектре 3-метил-2-пентанона наблюдается пик молекулярного иона m/z 100. При α -распаде $\text{C}-\text{C}$ -связи в молекулярном ионе образуются осколочные ионы m/z 85 ($\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}^\oplus$) и 43 ($\text{CH}_3\text{CO}^\oplus$) [пути (1а) и (1в)], осколочный ион m/z 57 ($\text{C}_4\text{H}_9^\oplus$) [пути (1б) и (1г)]. При перегруппировке Мак-Лафферти возникает перегруппировочный ион m/z 72 [$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_3$] $^\oplus$.

Задача 19.11. Определите строение соединения $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, которое в ИК-спектре имеет интенсивную полосу поглощения при 1725 см^{-1} , а в спектре ПМР наблюдается три резонансных сигнала: δ_1 1,12 м. д. (триплет, 3Н), δ_2 2,15 м. д. (синглет, 3Н) и δ_3 2,66 м. д. (квадруплет, 2Н).

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

Формальдегид (метаналь) HCHO получают окислительным дегидрированием метанола в присутствии воздуха над катализатором Ag , окислением метанола над Fe/Mo -катализатором, а также из синтез-газа. Бесцветный газ, т. кип. -19°C , обладает резким запахом; хорошо растворим в воде, спиртах, умеренно — в бензоле, диэтиловом эфире, хлороформе. Применяют в производстве фенолоформальдегидных смол, синтетического каучука и лекарственных средств. Для удобства хранения, транспортировки и применения выпускают в виде 37–40%-го водного раствора (формалин) и твердого полимера (параформ). Антисептическое средство. ПДК $0,05\text{ мг/м}^3$.

Ацетальдегид (этаналь) CH_3CHO получают окислением этилена и гидратацией ацетилена. Кипит при комнатной температуре ($20,2^\circ\text{C}$); смешивается с водой и органическими растворителями. Имеет резкий опьяняющий запах. Применяют в производстве уксусной кислоты, уксусного ангидрида, этилацетата, хлораля CCl_3CHO . В присутствии минеральных кислот образует жидкий тример (паральдегид) и твердый тетрамер (метальдегид). ПДК 5 мг/м^3 .

Ацетон (пропанон) CH_3COCH_3 получают гидратацией пропилена с последующим дегидрированием изопропанола, а также при производстве фенола кумольным методом. Бесцветная жидкость, т. кип. $56,2^\circ\text{C}$; смешивается с водой и органическими растворителями. Применяют в производстве метилметакрилата, метилизобутилкетона, метакриловой кислоты, лекарственных средств, душистых веществ; в качестве растворителя ацетата целлюлозы, синтетических полимерных материалов; в процессах органического синтеза. ПДК 200 мг/м^3 .

Циклогексанон $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ получают окислением циклогексана, гидрированием фенола, окислением или дегидрированием циклогексанола. Бесцветная жидкость, т. кип. $155,6^\circ\text{C}$; растворяется в воде (7%), в органических растворителях. Применяют в производстве адипиновой кислоты, ϵ -капролактама, L -лизина; в качестве растворителя нитратов и ацетатов целлюлозы, жиров, восков. Раздражает слизистые оболочки глаз и кожу. ПДК 10 мг/м^3 .

Камфора (1,7,7-триметилбисцикло[2.2.1]гептанон-2) $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$. Выделяют из древесины камфорного дерева [D -(+)-камфора], из эфирного масла сибирской пихты [L -(–)-камфора] или получают синтетически из L -пинена [(\pm) камфора]. (+)-Камфора — бесцветные кристаллы, т. пл. $178,5\text{--}179,5^\circ\text{C}$; растворяется в органических растворителях. Применяется в производстве лекарственных средств, а также в качестве пластификатора нитратов и ацетатов целлюлозы.

Акролеин (пропеналь) $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$ получают окислением пропилена воздухом. Бесцветная жидкость, т. кип. $52,7^\circ\text{C}$, обладает невыносимым запахом; растворим в воде и органических растворителях. Склонен к полимеризации, в качестве стабилизатора к акролеину добавляют фенол или гидрохинон. Применяют в синтезе метионина, глицерина, акриловой кислоты, пиридина, лекарственных средств, а также для получения сополимеров с акрилонитрилом и метилметакрилатом. Т. самовоспл. 234°C . ПДК $0,2\text{ мг/м}^3$.

Бензальдегид $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$ получают каталитическим окислением толуола, из бензола и CO в присутствии AlCl_3 и HCl (реакция Гаттермана–Коха). Бесцветная жидкость с запахом горького миндаля, т. кип. $179,2^\circ\text{C}$; растворяется в спирте, плохо — в воде. На воздухе быстро окисляется до бензойной кислоты. Применяют в парфюмерной и пищевой промышленности, в производстве арилметановых красителей. Раздражает слизистые оболочки глаз и дыхательных путей.

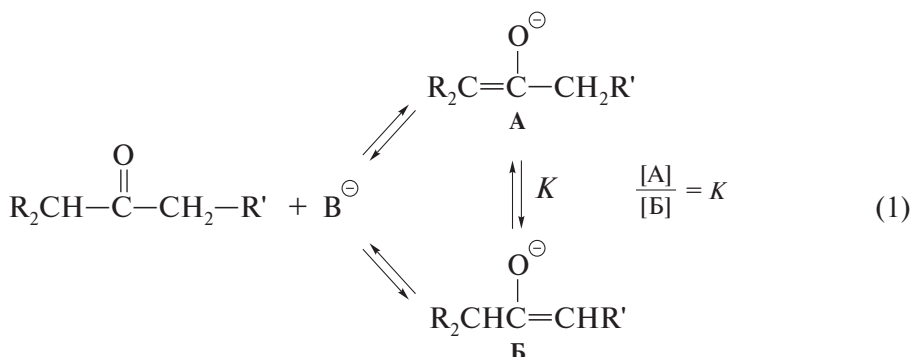
Ацетофенон $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ получают из бензола и ацетилхлорида в присутствии AlCl_3 (реакция Фриделя–Крафтса). Бесцветная жидкость с запахом черемухи, т. кип. $202,3^\circ\text{C}$; растворяется в органических растворителях, плохо — в воде. Применяют в парфюмерной промышленности. Раздражает слизистые оболочки глаз и дыхательных путей. ПДК 5 мг/м^3 .

Для углубленного изучения

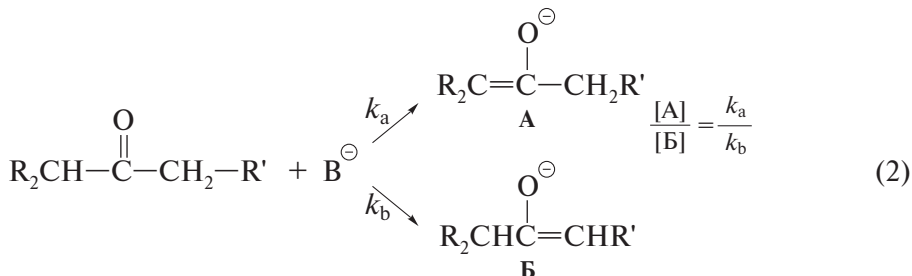
ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЙ И КИНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ.
РЕГИО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ЕНОЛИЗАЦИИ

Если кетон имеет два эквивалентных α -положения, от которых в присутствии подходящего основания могут отщепляться протоны, то преобладающее положение ионизации определяется условиями реакции и устойчивостью образующегося енолят-иона. При этом следует иметь в виду два граничных случая:

— ионизация является обратимой и сопровождается взаимопревращением двух изомерных форм енолятов А и Б; состав продуктов ионизации (константа равновесия K) определяется их относительной устойчивостью — имеет место *термодинамический контроль енолизации*



— ионизация проводится в условиях, исключающих обратимость и взаимопревращение двух изомерных форм енолятов А и Б; состав продуктов ионизации определяется относительными скоростями образования каждой из енольных форм — имеет место *кинетический контроль енолизации*



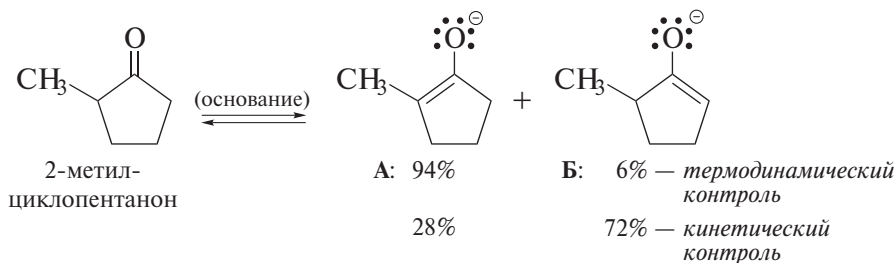
Термодинамическому контролю благоприятствуют спиртовые и водные растворы щелочей и повышенная температура. Если в α -положении к карбонильной группе исходного кетона имеется алкильная группа, то более устойчивым (а следовательно, и преобладающим среди продуктов енолизации) оказывается енолят с более замещенной двойной связью (как более замещенный алкен).

Кинетическому контролю способствуют низкая температура, апротонный растворитель и применение очень сильных оснований — чаще всего литийдиизопропиламида (ЛДА), реже — литийбис(триметилсил)амида или трифенилметид лития

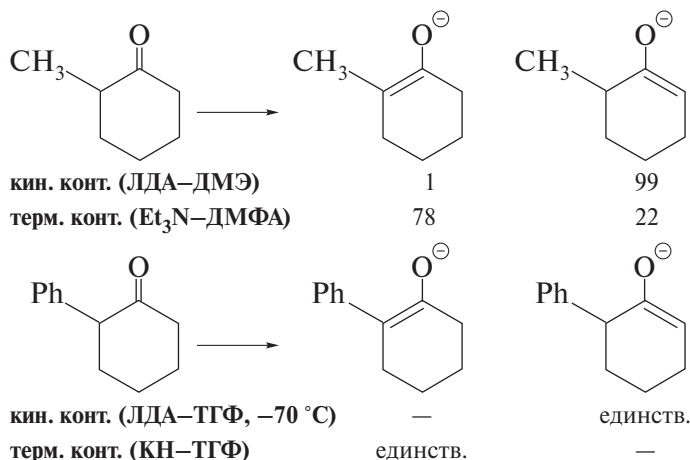


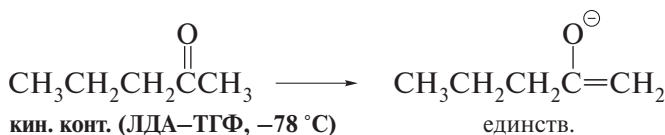
Эти условия затрудняют взаимопревращение изомерных форм. При этом в апротонных растворителях становится благоприятным образование менее замещенного енолята — отрыв стерически менее затрудненного протона протекает быстрее. Применение иона лития в качестве противоиона в структуре енолята при этом особенно рекомендуется, поскольку ион лития тесно координируется по атому кислорода, снижая тем самым обратимость енолизации. Именно условия кинетического контроля делают возможной *региоселективность енолизации* [1–4].

Например, при ионизации 2-метилциклопентанона в спиртовых и водных щелочах в равновесной смеси находится около 94% енолята **A** и лишь 6% енолята **B**, а при ионизации этого циклоалканона в кинетически-контролируемых условиях содержание енолята **B** достигает 72% [1]:

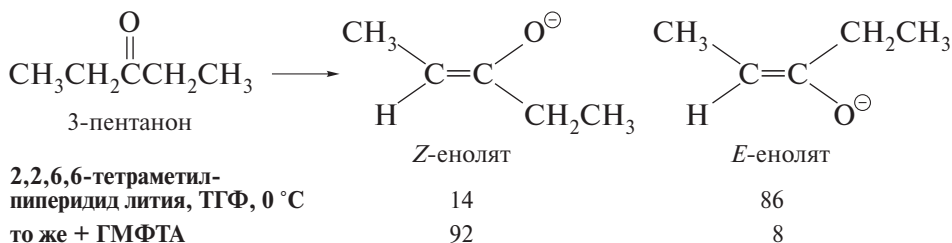


Не менее наглядны и другие примеры термодинамического и кинетического контроля [2–4]:





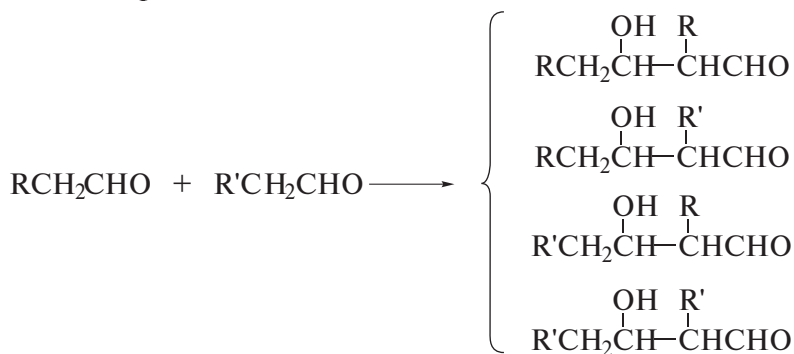
Условия определяют не только регио-, но и *стереоселективность енолизации* [5]. Это положение является важным, прежде всего, для тех енолятов, которые могут существовать в виде двух стереоизомеров. Ниже приведены данные для ионизации 3-пентанона.



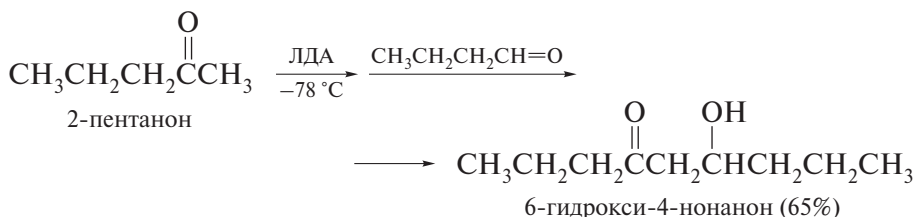
Следует отметить уникальные свойства гексаметилфосфортриамида (ГМФТА), добавление которого в минимальных количествах коренным образом меняет стереоселективность процесса. Аналогичные свойства проявляет тетраметилэтилендиамин (ТМЭДА). Оба растворителя способны к тесной координации с ионами лития.

НАПРАВЛЕННЫЕ ПЕРЕКРЕСТНЫЕ АЛЬДОЛЬНЫЕ КОНДЕНСАЦИИ

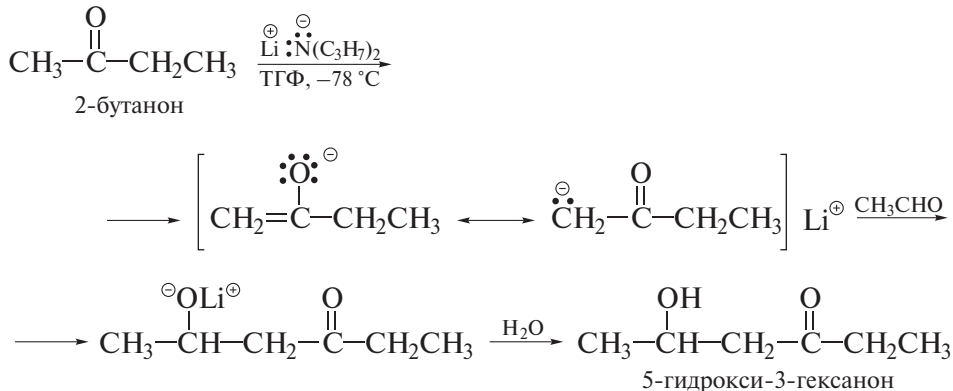
Перекрестные конденсации возможны и между различными карбонильными соединениями, каждое из которых имеет водород у α -углеродного атома. Эти конденсации имеют ряд особенностей. Применение термодинамически контролируемых условий ведет, как правило, к получению сложных смесей продуктов. По крайней мере, четыре различных альдоля в таких условиях могут образоваться в альдольной конденсации двух альдегидов, каждый из которых способен к альдольной конденсации.



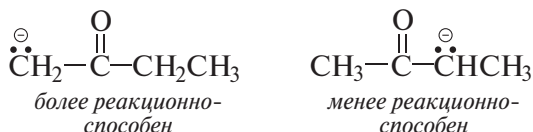
Препаративного значения такие перекрестные конденсации не имеют. Однако разработаны методики, по которым подобные конденсации удается проводить с высоким выходом целевого альдоля. Эти методики предполагают работу в кинетически контролируемых условиях. При этом применяют очень сильное основание, чаще всего литийдиизопропиламид. Это основание количественно превращает тот или иной кетон в енолят-ион, что исключает альдольную конденсацию такого кетона. Вместе с тем, если к полученному енолят-иону добавить другой кетон или альдегид, с высоким выходом протекает *направленная перекрестная альдольная конденсация* (directed aldol addition) [4].



Как видим, применение очень сильного основания и апротонного растворителя (кинетически контролируемые условия) позволяет избирательно провести перекрестную альдольную конденсацию даже с участием несимметричного кетона.



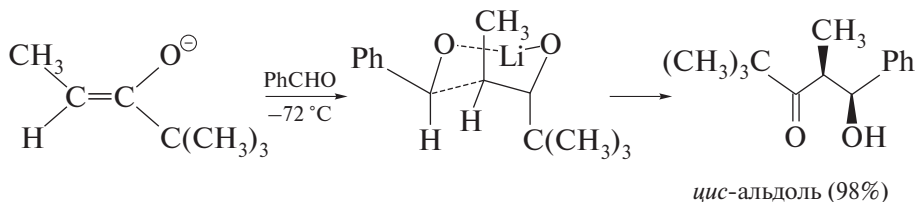
Такому результату способствует несколько факторов. Под действием основания молекула 2-бутанона может ионизироваться как по метиленовой группе, так и по α -метильной группе. Однако ионизация метильной группы более доступна по стерическим причинам и ведет к образованию более стабильного карбаниона.



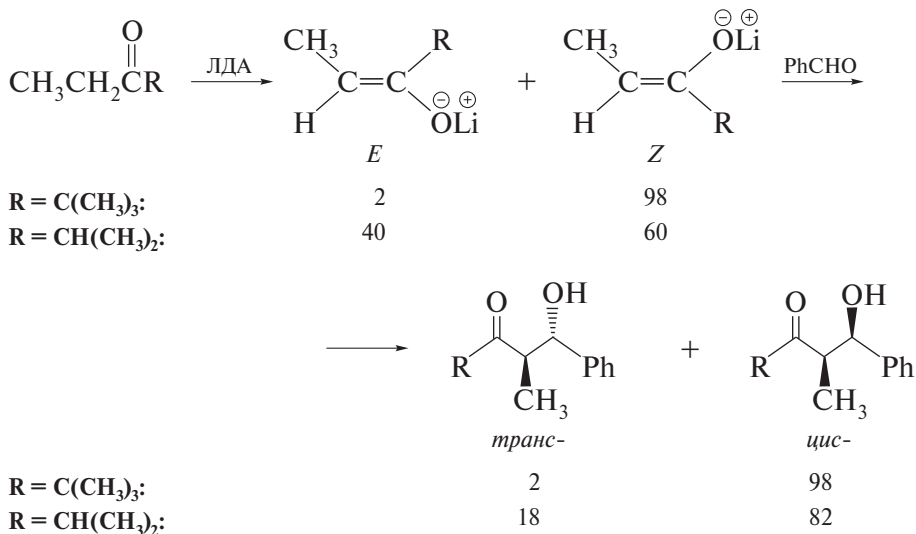
Более того, такой карбанион не только более устойчив вследствие отсутствия в нем дестабилизирующего влияния метильной группы (такое влияние имеется в карбанионе, образованном при ионизации метиленовой группы). По пространственным причинам, он является и более реакционноспособным в последующем нуклеофильном присоединении к карбонильной группе неионизированной молекулы ацетальдегида.

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ АЛЬДОЛЬНЫЕ КОНДЕНСАЦИИ

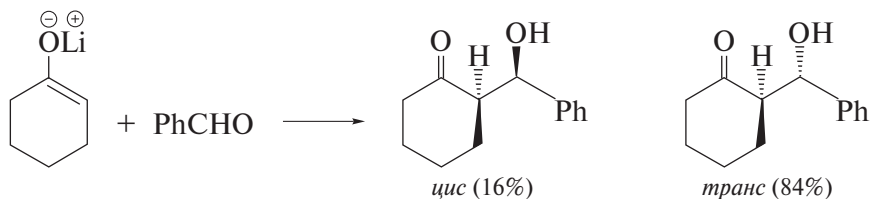
Кинетически-контролируемые условия енолизации позволяют контролировать и *стереоселективность направленной перекрестной альдольной конденсации*. Особенно предпочтительны при этом *енолаты лития*. Например, *Z*-енолат, образованный из 2,2-диметил-3-пентанона в кинетически-контролируемых условиях, дает с бензальдегидом более 98% *цис*-альдоля [6а,б].



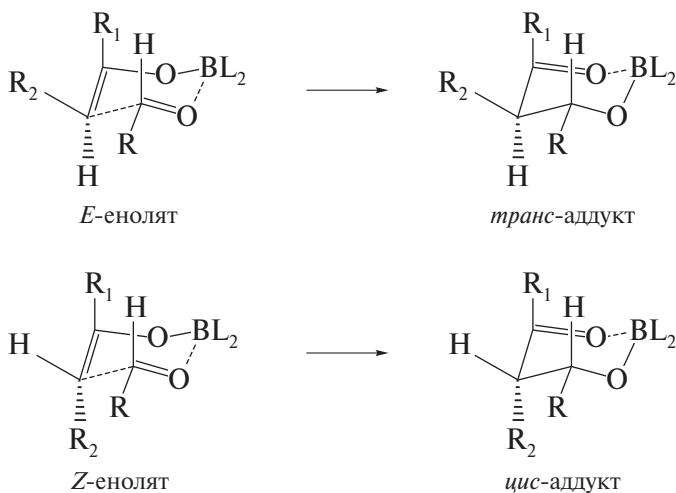
Этот стереохимический результат следует из циклического переходного состояния, имеющего конформацию «кресло». Стереоселективность заметно снижается, если заместители у СО-группы в кетоне близки по размерам и при повышении температуры.



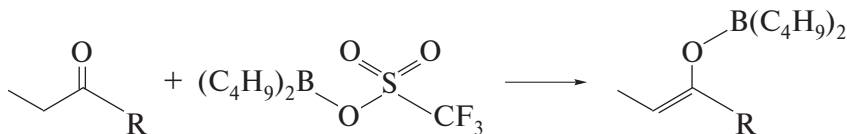
Еноляты, полученные из циклических кетонов, заведомо имеют *E*-конфигурацию. В оптимальных кинетически-контролируемых условиях циклогексанон дает с бензальдегидом до 84% *транс*-альдоля [7].



Еще большую стереоселективность в альдольных конденсациях обнаруживают **еноляты бора**: связь $\text{O}-\text{B}$ короче по сравнению со связью $\text{O}-\text{Li}$, вследствие чего циклическое переходное состояние оказывается более компактным и лучше контролирующим стереохимию процесса*.



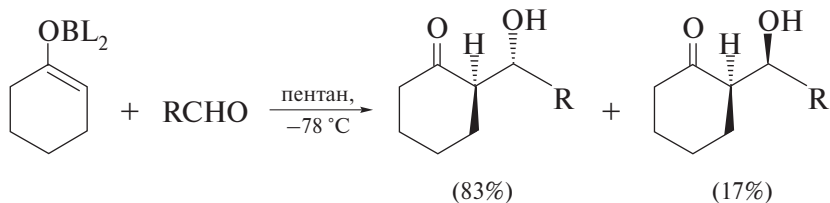
Еноляты бора могут быть приготовлены реакцией кетона с трифлатом диалкилбора и третичным амином [8]. Например, для этой реакции применяют трифторметансульфонилоксидибутилборан. Его роль заключается в предпочтительной фиксации енольной *Z*-формы карбонильного соединения.



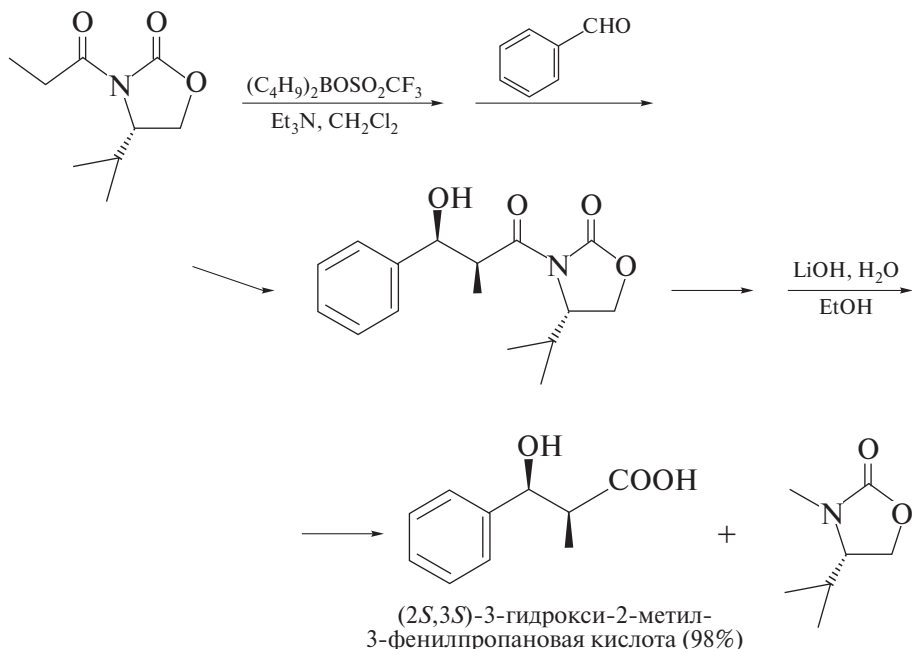
Это соединение хорошо растворимо в органических растворителях (например, в CH_2Cl_2), поскольку обладает ковалентной связью $\text{B}-\text{O}$.

* L — лиганд (заместитель) у атома бора.

E-Енолят бора, полученный из циклогексанона, обнаруживает предпочтительность последующего формирования *транс*-конфигурации кетала.



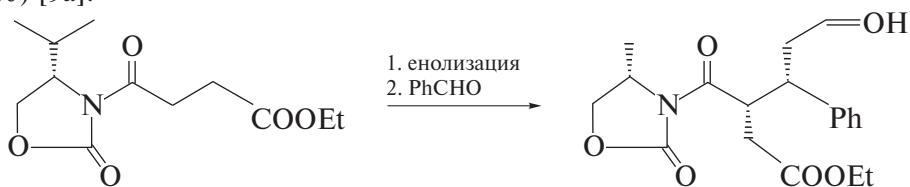
Развивая методологию энантиоселективных альдольных конденсаций с участием енолятов бора, Эванс с сотр. предложили применение хиральных *N*-ацил-2-оксазолидинонов для контроля энантиоселективности взаимодействия енолятов с альдегидами (**асимметрическая альдольная конденсация Эванса**) [9а, б]. Енолят бора, образованный из хирального *N*-ацил-2-оксазолидинона, реагирует с молекулой неионизированного альдегида с высокой энантиоселективностью.



2-Оксазолидиноны синтетически весьма доступны и с высоким выходом могут быть приготовлены, в частности, из соответствующих β-аминоспиртов и диэтилкарбоната [10]. *N*-Ацилирование 2-оксазолидинона с выходом до 90% проводят его литиированием (*n*-C₄H₉Li, 0,3 М ТГФ) и последующей реакцией с ацилхлоридом (1 экв., −78 °С).

Метод Эванса оказался весьма полезным и для более сложных субстратов. Например, региоселективная енолизация производного ян-

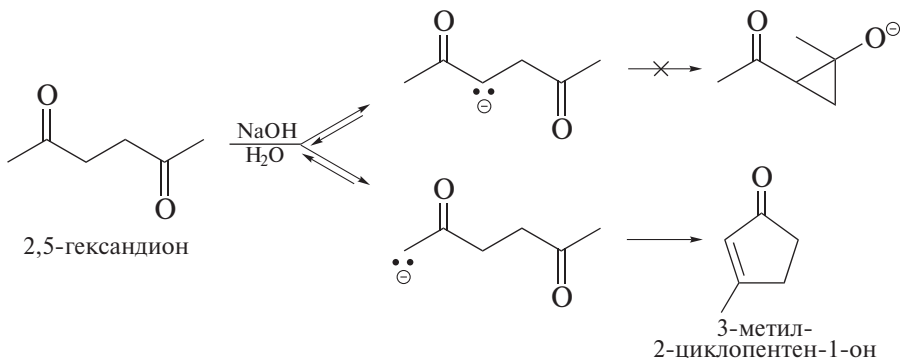
тарной кислоты и последующая реакция с бензальдегидом дают диастеремерно чистый аддукт с высоким выходом. Его гидролиз приводит к (2*R*)-бензилянтарной кислоте с высокой оптической чистотой (более 98%) [9a].



ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АЛЬДОЛЬНЫЕ КОНДЕНСАЦИИ

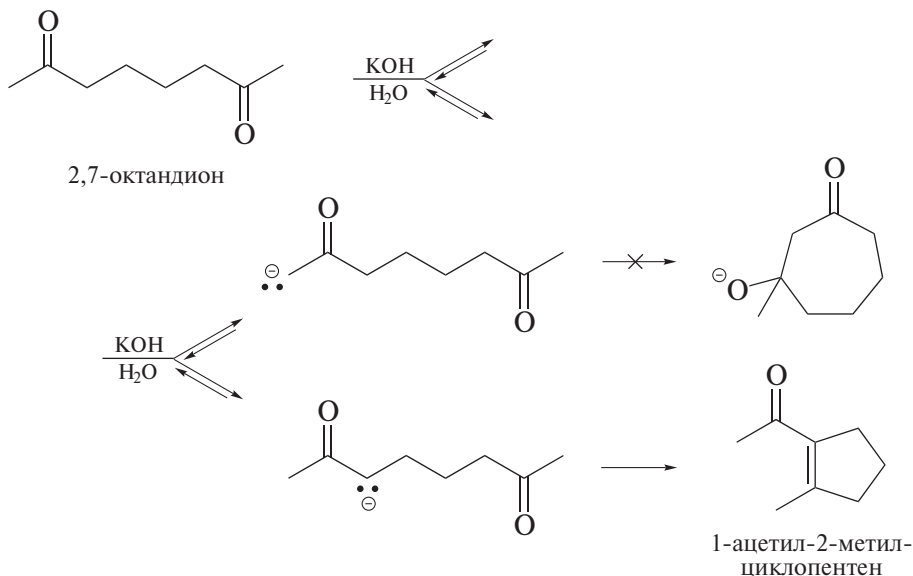
Следующие примеры показывают, что **внутримолекулярные альдольные конденсации** имеют особенности. Их направление зависит не только от условий енолизации, но и от других факторов, в частности от термодинамики переходного состояния реакции конденсации.

Например, внутримолекулярная циклизация 2,5-гександиона в водном растворе едкого натра обнаруживает ионизацию одной из концевых метильных групп, что находится в очевидном противоречии с термодинамическим характером указанных условий енолизации. Продуктом реакции является 3-метил-2-циклопентенон [11]. Образование напряженного производного циклопропана, которому должна была бы предшествовать термодинамически-контролируемая ионизация метиленовой группы, не наблюдается.



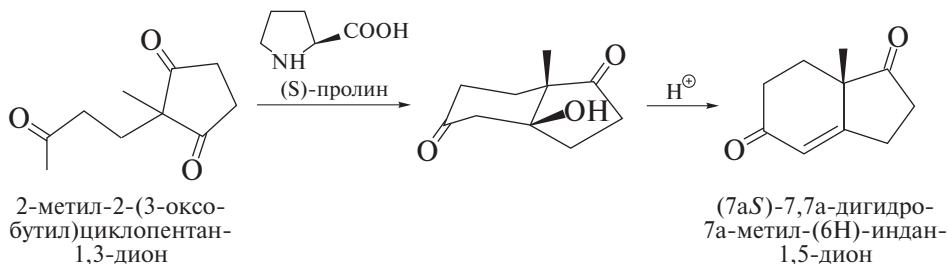
Напротив, при обработке основанием 2,7-октандиона внутримолекулярную нуклеофильную атаку одной из карбонильных групп осуществляет лишь углеродный атом ионизированной метиленовой группы в полном со-

гласии с термодинамическим контролем, наблюдаемым в указанных условиях ионизации.



Образование 1-ацетил-2-метилциклопентена оказывается явно более предпочтительным, чем циклизация до производного циклогептанона.

Интересный пример энантиоселективной внутримолекулярной альдольной реакции дает внутримолекулярная альдольная конденсация в присутствии хирального амина [12].



(7a*S*)-7,7a-дигидро-7a-метил-(6H)-индан-1,5-дион. Раствор 2-метил-2-(3-оксобутил)циклопентан-1,3-диона (5,6 г, 0,0307 моль) и (S)-пролина (3,5 г, 0,0307 моль) перемешивают в ацетонитриле (40 мл) в течение 6 дней при комнатной температуре в токе азота. Осадок отфильтровывают. Продукт выделяют упариванием фильтрата. Выход 98%.

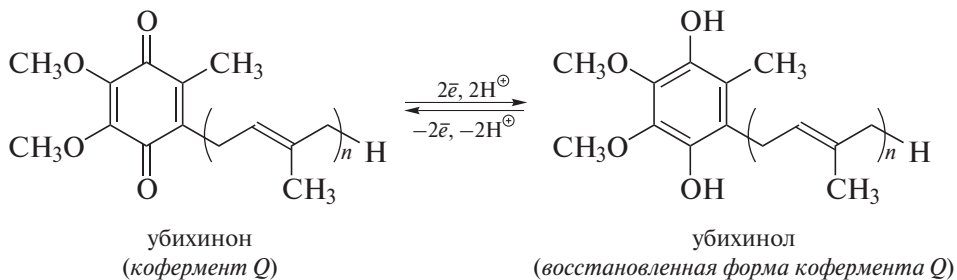
Дополнения

ПРИРОДНЫЕ ХИНОНЫ И ПРОЦЕССЫ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ В ЖИВОЙ КЛЕТКЕ

В предыдущей главе мы уже начали разговор о живой клетке как о микролаборатории, в которой протекают сложнейшие биохимические реакции.

Среди многочисленных, протекающих в ней ферментативных реакций имеется значительное число таких, которые сопровождаются переносом электронов от одного субстрата к другому. Важными и незаменимыми участниками этих реакций являются производные 1,4-бензохинона — убихиноны. Об их незаменимости говорит уже название. Оно образовано от латинского слова «ubiquitous», что в переводе означает «присутствующий повсюду», и термина «хинон». Таким образом, убихиноны — это те хиноны, которые имеются внутри каждой живой клетки. В классификации ферментов они относятся к группе коферментов Q.

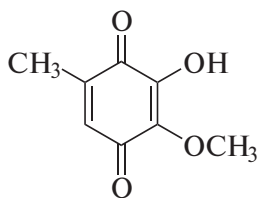
Отметим прежде всего их необычное строение. Каждый убихинон имеет длинную боковую цепь, образованную изопреновыми C_5 -фрагментами. Число этих фрагментов в различных убихинонах неодинаково. Убихинон человека, например, содержит 10 изопреновых фрагментов. Такая боковая цепь неполярна и служит для «внедрения» убихинона в гидрофобный слой плазматической мембраны. Присоединившись таким длинным «хвостом» к мембране хиноидный фрагмент убихинона имеет возможность легко перемещаться от одного компонента к другому в биохимических реакциях электронного переноса. В ходе таких реакций хиноидный фрагмент акцептирует два электрона и два атома водорода, превращаясь во фрагмент гидрохинона.



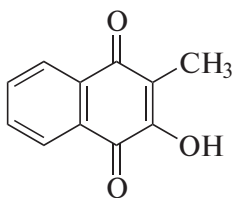
Образовавшийся фрагмент гидрохинона затем передает эти два электрона другому компоненту окислительно-восстановительной реакции, а сам вновь приобретает хиноидное строение.

Имея в своей структуре неполярную углеводородную цепь и полярный хиноидный фрагмент, убихиноны являются, таким образом, типичными ПАВ (подробнее о ПАВ см. в т. III, гл. 21, разд. «Дополнения»).

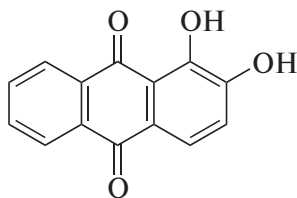
Убихиноны — не единственные представители хинонов среди природных соединений. Можно даже сказать, что хиноидный фрагмент часто встречается в природных структурах. Этот факт особенно примечателен на фоне не столь широкого применения хинонов в органическом синтезе. Некоторые из природных хинонов приведены ниже.



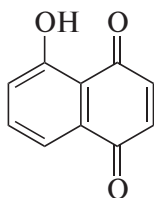
фумигатин
(антибиотик)



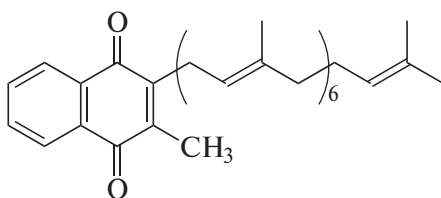
фтиокол
(антибиотик)



ализарин
(краситель)



ЮГЛОН
(краситель)



витамины К
(ответственны за нормальное
свертывание крови)

Многие природные хиноны являются красителями или физиологически активными соединениями.

ЛИТЕРАТУРА

Общая

1. *А.Е. Чичибабин*. Основные начала органической химии. 7-е изд. / Под ред. П.Г. Сергеева, А.Л. Либермана. М.: Госхимиздат, 1963. т. 1: 910 с.; т. 2: 767 с.
2. *Г.Б. Бокий, Н.А. Голубкова*. Введение в номенклатуру ИЮПАК: Как назвать химическое соединение / Под ред. В.М. Потапова. М.: Наука, 1989. 183 с.
3. *Дж. Марч*. Органическая химия / Пер. с англ. М.: Мир, 1987. т. 1: 381 с.; т. 2: 504 с.; т. 3: 459 с.; 1988. т. 4: 468 с.
4. *F.A. Carey, R.J. Sundberg*. Advanced organic chemistry. 4 ed. N-Y: Kluwer Acad.; Plenum Publ. pt. A. Structure and mechanisms, 2000. 823 p.; pt. B. Reactions and synthesis, 2001. 965 p.
5. *A. Streitwieser, C.H. Heathcock, E.M. Kosower*. Introduction to organic chemistry. 4 ed. N.Y.: Mac Millan Publ. Comp, 1992. 1256 p.
6. *T.W.G. Solomons, C.B. Fryhle*. Organic chemistry. 7 ed. N.Y.: John Wiley and Sons, 2000. 1258 p.
7. *П. Сайкс*. Механизмы реакций в органической химии. 4-е изд. / Пер. с англ. М.: Химия, 1991. 447 с.
8. *В.Ф. Травень*. Электронная структура и свойства органических молекул. М.: Химия, 1989. 384 с.
9. *V. Traven*. Frontier orbitals and properties of organic molecules. Chichester: Ellis Horwood, 1992. 401 p.
10. *Л. Титце, Т. Айхер*. Препаративная органическая химия / Под. ред. Ю.Е. Алексеева; пер. с нем. М.: Мир, 1999. 704 с.
11. *К. Вейганд, Г. Хильгетаг*. Методы эксперимента в органической химии / Пер. с нем. М.: Химия, 1968. 944 с.
12. *К.В. Вацуро, Г.Л. Мищенко*. Именные реакции в органической химии: Справочник. 1976. 528 с.
13. Глоссарий терминов, используемых в физической органической химии, принятый Международным союзом теоретической и прикладной химии // ЖОрХ. 1995. т. 31, вып. 7. с. 1097; вып. 8. с. 1260; вып. 10. с. 1582; вып. 11. с. 1733; вып. 12. с. 1874.
14. *Ph. Ball*. Designing the molecular world: Chemistry at the frontier. N.Y.: Princeton Univ. Press, 1997. 376 p.
15. *M. Freemantle*, Nobel Jubilee: Future visions // Chem. Eng. News. 2002. Jan 28. p. 53.
16. *А. Альберт, Е. Сержент*. Константы ионизации кислот и оснований / Пер. с англ. М.; Л.: Химия, 1964. 179 с.
17. Общая органическая химия / Под ред. *Н.К. Кочеткова*. М.: Химия, 1981–1988. тт. 1–12.
18. Reactive intermediates / Ed. *R.A. Abramovic*. N.Y., L.: Plenum Press, 1980. v. 1. 522 p.
19. *Э. Илиел, С. Вайлен, М. Дойл*. Основы органической стереохимии / Пер. с англ. М.; Бином. Лаборатория знаний, 2007. 703 с.
20. *У. Добен, К. Питцер*. Пространственные эффекты в органической химии: Пер. с англ. М.: Изд-во иностр. лит., 1960. 719 с.
21. Application of electronic structure theory / Ed. *H.F. Schaefer III*. N-Y: Plenum Press, 1977. 357 p.
22. *В.В. Мазурек*. Полимеризация под действием переходных металлов. Л.: Наука, 1974. 253 с.

Дополнительная

К главе 8

1. *J. Emsley* // New Scientist. 1990, Febr. 17, p. 32.
2. *E.E. Tamelen, S.P. Pappas* // J. Amer. Chem. Soc. 1963, v. 85, p. 3297.
3. *E.E. Tamelen, S.P. Pappas, K.L. Kirk* // J. Amer. Chem. Soc. 1971, v. 93, p. 6092.
4. *T.J. Katz, F.J. Wang, N.J. Acton* // J. Amer. Chem. Soc. 1971, v. 93, p. 3782.
5. *T.J. Katz, N.J. Acton* // J. Amer. Chem. Soc. 1973, v. 95, p. 2738.
6. *W.E. Billups, M.M. Haley* // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1989, v. 28(12), p. 1711.
7. *W.R. Roth, M. Boehm, H.W. Lennartz, E. Vogel* // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1983, v. 22, p. 1007.
8. *K. Hafner, R. Donges, E. Goedecke, R. Kaiser* // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1973, v. 12, p. 337.
9. *H.J. Dauben, Jr., D.J. Bertelli* // J. Amer. Chem. Soc. 1961, v. 83, p. 4657.
10. *G.P. Elliott, W.R. Roper, J.M. Waters* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1982, p. 811.
11. *J.R. Bleeker, Y.-F. Xie, W.-J. Peng, M.Y. Chiang* // J. Amer. Chem. Soc. 1989, v. 111, p. 4118.
12. *J.R. Bleeker, R. Behm* // J. Amer. Chem. Soc. 1997, v. 119, p. 8503.
13. *R.D. Gilbertson, T.J.R. Weakley, M.M. Haley* // J. Amer. Chem. Soc. 1999, v. 121, p. 2597.
14. *J.R. Bleeker* // Chem. Rev. 2001, v. 101, p. 1205.
15. *D.L. Thorn, R. Hoffmann* // Nouv. J. Chim. 1979, v. 3, p. 39.
16. *I. Fernandez, G. Frenking* // Chem. Eur. J. 2007, v. 13, p. 5873.
17. *C.E.F. Rickard, W.R. Roper, S.D. Woodgate, L.J. Wright* // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2000, v. 39, p. 750.
18. *P. Jutzi* // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1975, v. 14, p. 232.
19. *A.J. Ashe, III* // Acc. Chem. Res. 1978, v. 11, p. 153.
20. *E.C. Brown, W. T. Borden* // Organometallics 2000, v. 19, p. 2208.
21. *Y. Liu et al* // J. Amer. Chem. Soc. 2002, v. 124, p. 12174.
22. *I.S. Touloukhonova et al* // J. Amer. Chem. Soc. 2003, v. 125, p. 5767.

К главе 9

1. *R.C. Fuson, E.C. Horning, S.P. Rowland, M.L. Ward* // Org. Synth. 1955, v. 3, p. 549.
2. *K.S. Gulati, S.R. Seth, K. Venkataraman* // Org. Synth. 1943, v. 2, p. 522.
3. *E. Campaigne, W.L. Alcher* // Org. Synth. 1963, v. 4, p. 331.
4. *C.D. Hurd, C.N. Webb* // Org. Synth. 1941, v. 1, p. 217.
5. *J.R. Barnett, L.J. Andrews, R.M. Keefer* // J. Amer. Chem. Soc. 1972, v. 94, p. 6129.
6. *E.J. Bourne, M. Stacey, J.C. Tatlow, J.M. Tedder* // J. Chem. Soc. 1951, p. 718.
7. *B.C. Ranu, K. Gosh, U. Jana* // J. Org. Chem. 1996, v. 61, p. 9546.
8. *H. Hart* // Acc. Chem. Res. 1971, v. 4, p. 337.
9. *C. Perrin, F.H. Westheimer* // J. Amer. Chem. Soc. 1963, v. 85, p. 2773.
10. *C.W. Fung, M. Khorramdel-Vahad, R.J. Ran-son, R.M.G. Roberts* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1980, p. 267.
11. *E.C. Taylor, A. McKillop* // Acc. Chem. Res. 1970, v. 3, p. 338.
12. *G.A. Olah, S.J. Kuhn* // J. Amer. Chem. Soc. 1964, v. 86, p. 1067.
13. *R.B. Moodie, K. Schofield* // Acc. Chem. Res. 1976, v. 9, p. 287.
14. *P.B.D. de la Mare, J.T. Harvey* // J. Chem. Soc. 1957, p. 131.
15. *P.B.D. de la Mare, J.T. Harvey, M. Hassan, S. Varma* // J. Chem. Soc. 1958, p. 2756.
16. *Han Young Choi, Dae Yoon Chi* // J. Amer. Chem. Soc. 2001, v. 123, p. 9202.

К главе 10

1. *A.J. Birch, G. Subba Rao* // Adv. Org. Chem. 1972, v. 8, p. 1.
2. *R.G. Harvey* // Synthesis. 1980, p. 161; *P.W. Rabideau* // Tetrahedron. 1989, v. 45, p. 1599.
3. а) *T.W. Green, P.G.M. Wuts*, Protective Groups in Organic Synthesis, N.Y.: Wiley-Interscience, 1999, p. 76–86, 708–711; б) *М.В. Ливанцов* // Соросовский образовательный журнал. 2001, № 5, с. 51–57.

К главе 11

1. *B.A. Hess, Jr., L.J. Schaad, Jr.* // J. Amer. Chem. Soc. 1971, v. 93, p. 305, 2413.

2. B.A. Hess, Jr., L.J. Schaad, Jr. // J. Org. Chem. 1971, v. 36, p. 3418.
3. B.A. Hess, Jr., L.J. Schaad, Jr. // J. Org. Chem. 1972, v. 37, p. 4179.
4. D. Biermann, W. Schmidt // J. Amer. Chem. Soc. 1980, v. 102, p. 3163, 3173.
5. а) Э. Клар, Полициклические углеводороды, пер. с англ., М.: Химия, 1971, т. 1, 455 с; б) В.Ф. Травень, Электронная структура и свойства органических молекул, М.: Химия, 1989, с. 219.

К главам 12 и 13

1. O.A. Reutov, I.P. Beletskaya, A.L. Kurz. Ambident Anions. Plenum, New York, 1983.
2. H. Mayr, A.R. Ofial // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2006, v. 45, p. 1844.
3. B. Capon // Q. Rev. Chem. Soc. 1964, v. 18, p. 45.
4. B. Capon, S.P. McManus. Neighboring Group Participation. Plenum Press, New York, 1976.
5. K.D. Gundermann // Angew. Chem. 1963, v. 2, p. 674.
6. S. Winstein, M. Shavatsky, C. Norton, R.B. Woodward // J. Amer. Chem. Soc. 1955, v. 77, p. 4183.
7. S. Winstein, M. Shavatsky // J. Amer. Chem. Soc. 1956, v. 78, p. 592.
8. S. Winstein, A.H. Lewin, K.C. Pandle // J. Amer. Chem. Soc. 1963, v. 85, p. 2324.
9. S. Winstein, D. Trifan // J. Amer. Chem. Soc. 1952, v. 74, p. 1147, 1154.
10. S. Winstein, E. Clippinger, R. Howe, E. Vogelfanger // J. Amer. Chem. Soc. 1965, v. 87, p. 376.
11. D.J. Cram // J. Amer. Chem. Soc. 1949, v. 71, p. 3863.
12. D.J. Raber, J.M. Harris, P.v.R. Schleyer // J. Amer. Chem. Soc. 1971, v. 93, p. 4829.
13. C.C. Lancelot, P.v.R. Schleyer // J. Amer. Chem. Soc. 1969, v. 91, p. 4296.

К главе 14

1. K.W. Rosenmund, E. Struck // Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft. 1919, B. 52, p. 1749.
2. J. Braun, G. Manz // Annalen der Chemie. 1931, B. 488, p. 111.

3. J. Lindley // Tetrahedron. 1984, v. 40, p. 1433.
4. I.P. Beletskaya, A.V. Cheprakov // Coordination Chem. Rev. 2004, v. 248, p. 2337.
5. а) F.A. Carey, R.J. Sundberg. Advanced Organic Chemistry, Part B, 4 ed. Kluwer Academic/Plenum Press, 2000, p. 730; б) N. Chatani, T. Hanafusa // J. Org. Chem. 1986, v. 51, p. 4714.
6. I.P. Beletskaya, A.D. Averin // Pure and Applied Chemistry. 2004, v. 76, p. 1605.
7. R.C. Fuson, E.A. Cleveland // Org. Synth. 1991, v. 3, p. 339.
8. а) F.A. Carey, R.J. Sundberg. Advanced Organic Chemistry, Part B, 4 ed. Kluwer Academic/Plenum Press, 2000, p. 495; б) T. Cohen, I. Cristea // J. Amer. Chem. Soc. 1976, v. 98, p. 748.

К главе 15

1. а) F.A. Carey, R.J. Sundberg. Advanced Organic Chemistry, Part B, 4 ed. Kluwer Academic/Plenum Press, 2000, p. 508.
2. M. Yamamura, I. Moritani, S. Murahashi // J. Org. Chem. 1975, v. 91, p. 39.
3. J.-I.I. Kim, B.A. Patel, R.F. Heck // J. Org. Chem. 1981, v. 46, p. 1067.
4. а) F.A. Carey, R.J. Sundberg. Advanced Organic Chemistry, Part B, 4 ed. Kluwer Academic/Plenum Press, 2000, p. 506; б) F. Alonso, I.P. Beletskaya, M. Yus // Tetrahedron, 2005, v. 61, p. 11771.
5. J.W. Labadie, J.K. Stille // J. Amer. Chem. Soc. 1983, v. 105, p. 6129.
6. I.P. Beletskaya // J. Org. Chem. 1983, v. 250, p. 551.
7. J.K. Stille // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1986, v. 25, p. 508.
8. а) F.A. Carey, R.J. Sundberg. Advanced Organic Chemistry, Part B, 4 ed. Kluwer Academic/Plenum Press, 2000, p. 512; б) W.J. Scott, G.T. Crisp, J.K. Stille // J. Amer. Chem. Soc. 1984, v. 106, p. 4630.
9. D. Badone, M.B.R. Cardamone, A. Ielmini, U. Guzzi // J. Org. Chem. 1997, v. 62, p. 7170.
10. F. Alonso, I.P. Beletskaya, M. Yus // Tetrahedron. 2008, v. 64, p. 3047.
11. A.F. Litke, G.C. Fu // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1998, v. 37, p. 3387.

К главе 16

1. *J.I. Brauman, L.K. Blair* // J. Amer. Chem. Soc. 1970, v. 92, p. 5986.
2. *R.W. Taft et al.* // J. Amer. Chem. Soc. 1978, v. 100, p. 7765.
3. *G. Boand, R. Houriet, T. Gaumann* // J. Amer. Chem. Soc. 1983, v. 105, p. 2203.
4. *G.A. Olah, J. Sommer, E. Namanworth* // J. Amer. Chem. Soc. 1967, v. 89, p. 3576.
5. *M. Saunders* // J. Amer. Chem. Soc. 1968, v. 90, p. 6882.
6. *G.A. Olah, J.M. Bollinger* // J. Amer. Chem. Soc. 1967, v. 89, p. 2993.
7. *P.M. Nave, W.S. Trahanovsky* // J. Amer. Chem. Soc. 1970, v. 92, p. 1120.
8. *H. Kwart* // J. Amer. Chem. Soc. 1973, v. 95, p. 3394.
9. *S. Jain, B.L. Hiran, C.V. Bhatt* // E-Journal of Chemistry 2009, v. 6, p. 237.
10. *K.W. C. Poon, G.B. Dudley* // J. Org. Chem. 2006, v. 71, p. 3923.

К главе 17

1. *H. Hart, C.A. Buehler* // J. Org. Chem. 1964, v. 29, p. 2397.
2. *G.A. Olah, A.P. Fung, T. Keumi* // J. Org. Chem. 1981, v. 46, p. 4305.
3. *M.E. Kurz, G.J. Johnson* // J. Org. Chem. 1971, v. 36, p. 3184.
4. *S.-I. Niwa et al.* // Science. 2002, v. 295, p. 105.
5. *M. Iwamoto, K. Matsukami, S. Kagawa* // J. Phys. Chem. 1983, v. 87, p. 903.
6. *A.C. Харитонов и др.* Пат. СССР, 1805127 (1988).
7. *E. Suzuki, K. Makashiro, Y. Ono* // Chem. Lett. 1988, v. 17, p. 953.
8. *M.H. Gubelman, P.J. Tirel*. Fr. Pat. 2 630 735 (1988).
9. *E.C. Taylor et al.* // J. Amer. Chem. Soc. 1970, v. 92, p. 3520.
10. *E.C. Taylor, H.W. Atland, A. McKillop* // J. Org. Chem. 1975, v. 40, p. 2351.

К главе 18

1. a) *J.F.W. McOmie, M.L. Watts, D.E. West* // Tetrahedron, 1968, v. 24, p. 2289;
б) *J.F.W. McOmie, D.E. West* // Org. Synth. 1973, v. 5, p. 412.

2. *Y. Guindon, M. Therien, Y. Girard, C. Yoakim* // J. Org. Chem. 1987, v. 52, p. 1680.
3. *M.E. Jung, M.A. Lyster* // J. Org. Chem. 1977, v. 42, p. 3761.
4. *K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, E. Fujita* // J. Org. Chem. 1979, v. 44, p. 1661.
5. *E. Keinan, D. Perez* // J. Org. Chem. 1987, v. 52, p. 4846.
6. *R.A. Benkeser, E.C. Mozdzen, C.L. Muth* // J. Org. Chem. 1979, v. 44, p. 2185.
7. *M.E. Jung, M.A. Lyster* // J. Amer. Chem. Soc. 1977, v. 99, p. 968.
8. *T. Morita, Y. Okamoto, H. Sakurai* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, p. 874.

К главе 19

1. *H.O. House, B.M. Trost* // J. Org. Chem. 1965, v. 30, p. 1341.
2. a) *H.O. House, M. Gall, H.D. Olmstead* // J. Org. Chem. 1971, v. 36, p. 2361;
б) *H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall, H.D. Olmstead* // J. Org. Chem. 1969, v. 34, p. 2324.
3. *E. Vedeijs* // J. Amer. Chem. Soc. 1974, v. 96, p. 5944.
4. *G. Stork, G.A. Kraus, G.A. Garcia* // J. Org. Chem. 1974, v. 39, p. 3459.
5. *Z.A. Fataftah, I.E. Kopka, V.W. Rathke* // J. Amer. Chem. Soc. 1980, v. 102, p. 3959.
6. a) *H.E. Zimmerman, M.D. Traxler* // J. Amer. Chem. Soc. 1957, v. 79, p. 1920;
б) *C.H. Heathcock et al.* // J. Org. Chem. 1980, v. 45, p. 1066.
7. *M. Majewski, D.M. Gleave* // Tetrahedron Lett. 1989, v. 30, p. 5681.
8. a) *D.A. Evans, E. Vogel, J.V. Nelson* // J. Amer. Chem. Soc. 1979, v. 101, p. 6120;
б) *D.A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, T.R. Taber* // J. Amer. Chem. Soc. 1981, v. 103, p. 3099.
9. a) *D.A. Evans, J. Bartroli, T.L. Shih* // J. Amer. Chem. Soc. 1981, v. 103, p. 2127;
б) *D.A. Evans, L.R. McGee* // J. Amer. Chem. Soc. 1981, v. 103, p. 2876.
10. *M.S. Newman, A. Kutner* // J. Amer. Chem. Soc. 1951, v. 73, p. 4199.
11. a) *R.A. Benkeser, J.L. Bach* // J. Amer. Chem. Soc. 1964, v. 86, p. 890; б) *L. Bag-nell et al.* // Austr. J. Chem. 1997, v. 50, p. 921.
12. *R.A. Micheli et al.* // J. Org. Chem. 1975, v. 40, p. 675.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абсолютная конфигурация 175, 178 (I)
Автоокисление простых эфиров 417 (II)
Агонисты 117 (II)
Адамантан 214 (I)
Адамс 86 (II)
Аденин 261, 300, 328 (III)
Аденозин 300 (III)
Аденозиндифосфат 300 (III)
Аденозинтрифосфат 300 (III)
Адипиновая кислота 293 (I), 464 (II), 66, 67, 71, 74, 111 (III)
Адреналин 205 (III)
Аза-Анри реакция 158 (III)
 стереоселективная 159 (III)
6Н-1-Азабицикло[4.4.4]тетрадекан 197 (III)
1-Азабицикло[4.4.4]тетрадец-5-ен 198 (III)
Азетидин 235 (III)
Азиды карбоновых кислот 228 (III)
Азины 462 (II)
Азиридин 235, 236 (III)
Азобензол 146 (III)
Азоксibenзол 146 (III)
Азосоставляющие 220 (III)
Азосочетание аренов 88 (II)
Азотное правило 197 (II)
Азулен 33 (II)
L-Акозамин, синтез реакцией Анри 156 (III)
Акриловая кислота 82, 91 (III)
Акрилонитрил 316 (I), 84 (III)
Акролеин 483 (II)
 в реакции Дильса–Альдера 357 (I)
Активированный комплекс 100 (I)
Аксиальный конформер 208 (I)
Активированные галогенарены 266, 270 (II)
Активированные электрофилы, реакции с алкенами 286 (I)
Активирующие заместители 71 (II)
Аланин 304, 310 (III)
Ализарин 364 (I), 513 (II)
Алитам 234 (III)
Алициклические соединения 31 (I)
Алкалоиды 199, 200, 204 (III)
Алкандиазоний-ионы 193, 194 (III)
Алканола 327 (II)
Алканы 121 (I)
 бромирование 144 (I)
 галогенирование 144 (I)
 ионные реакции 156 (I)
 карбоксилирование 155 (I)
 межмолекулярные силы 128 (I)
 методы синтеза 125 (I)
 нитрование 145 (I)
 нитрозирование 155 (I)
 нормальные 122 (I)
 окисление 147 (I)
 оксимирование 155 (I)
 олигомеризация 156 (I)
 пространственное строение 129 (I)
 радикальные реакции 135 (I)
 реакции в присутствии соединений переходных металлов 159 (I)
 реакции с диборанами 159 (I)
 синтез восстановлением галогеналканов 125 (I)
 синтез гидрированием алкенов 125 (I)
 синтез из диалкилкупратов 125 (I)
 синтез из реактивов Гриньяра 125 (I)
 синтез по Фишеру–Тропшу 126 (I)
 синтез реакцией Вюрца 125 (I)
 синтезы промышленные 125 (I)
 сульфоокисление 147 (I)
 сульфохлорирование 146 (I)
 температуры кипения и плавления 127 (I)
 термолиз 149 (I)
 фосфонилирование 155 (I)

- фотоиницирование радикальных реакций 136, 162 (I)
хлорирование 135 (I)
цепной радикальный механизм 136 (I)
электрофильное галогенирование 157 (I)
электрофильное нитрование 157 (I)
Алкенилбензолы 97 (II)
Алкены 223 (I)
галогенирование 233 (I)
гидратация 247 (I)
гидрирование гетерогенное 262, 264 (I)
гидрирование гомогенное 265 (I)
гидроборирование 233 (I)
гидрогалогенирование 240 (I)
изомерия 223 (I)
номенклатура 223 (I)
окисление 249 (I)
оксимеркурирование 249 (I)
получение
 восстановлением алкинов 223 (I)
 дегидратацией спиртов 223 (I)
 дегидрированием алканов 225 (I)
 дегидрогалогенированием дигалогеналканов 226 (I)
 присоединение спиртов 249 (I)
 радикальное замещение 260 (I)
 радикальное присоединение 257 (I)
 реакции электрофильного присоединения 233 (I)
Алкиламины, реакции 191 (III)
Алкилбензолы 60, 97 (II)
Алкилгидроксониевый ион 341, 342 (II)
Алкилирование аренов 47, 59 (II)
Алкилсульфонаты 338 (II)
Алькильная группа 28 (I)
Алкины 296 (I)
Алкогольдегидрогеназа, фермент 373 (II)
Аллен 329 (I)
Аллиловый спирт 232, 233, 327, 359, 636, 366 (II)
Аллилфениловый эфир 385 (II)
 перегруппировка Кляйзена 398 (II)
Аллилциклопентан 295 (II)
Аллильная перегруппировка 347 (II)
 в реакциях S_N1 234 (II)
Аллильное замещение 261 (I)
О-Аллилфенол 385 (II)
 масс-спектр 204 (II)
Аллокоричная кислота 83 (III)
Аллоксим, донор NO 161 (III)
Альдаровые кислоты 291 (III)
Альдегиды 431 (II)
 автоокисление 465 (II)
 восстановление 467 (II)
 кет-енольная таутомерия 470 (II)
 ненасыщенные 481 (II)
 номенклатура 431 (II)
 получение 433 (II)
 рацемизация 473 (II)
 реакции 440 (II)
 нуклеофильного присоединения 441, 457 (II)
 присоединения—отщепления N-нуклеофилов 460 (II)
 спектральный анализ 500 (II)
 физические свойства и строение 437 (II)
Альдер 333, 347 (I)
Альдогексоза 278 (III)
Альдоза 278 (III)
Альдоль 477 (II)
Альдольная конденсация 477 (II)
 внутримолекулярная 510 (II)
 направленная 505 (II)
 перекрестная 477 (II)
 энантиоселективная 510 (II)
Альдоновые (гликоновые) кислоты 289 (III)
Альдотетроза 278 (III)
Альдотриоза 278 (III)
Амбидентные нуклеофилы, в реакциях S_N2 250 (II)
Амидины 227 (III)
Амиды карбоновых кислот 30, 32, 50 (III)
Амилоза 298 (III)
Амилопектин 298 (III)
n-Аминобензойная кислота 119 (II)
 β -Аминокислоты 80 (III)
Аминокислоты 303 (III)
 бетаинная структура 311 (III)
 дезаминирование 316 (III)
 кисотно-основные свойства 311 (III)
 классификация 303 (III)
 оптическая активность 309 (III)
 реакции 311 (III)
 способы получения 306 (III)
 энантиоселективный синтез 311 (III)
 α -Аминокислоты 81 (III)
 γ -Аминомасляная кислота (ГАМК) 373 (II)
1-Аминотетрагидропентанол, перегруппировка Тиффено—Демьянова 216 (I)
3-Аминопентановая кислота 80 (III)

- 2-Аминопиримидин 257, 259 (III)
β-Аминопропионовая кислота 91 (III)
Аминосахара 279 (III)
п-Аминофенол 397 (II)
Амины 162 (III)
 классификация и номенклатура 162 (III)
 основность и NH-кислотность 175 (III)
 получение 164 (III)
 реакции 175, 187 (III)
 спектральный анализ 194 (III)
 физические свойства и строение 171 (III)
Амлодипин 268 (III)
Анабазин, стереоселективный синтез 189 (I)
αp-Анализ 112 (I)
Ангидрид *цис*-тетрагидрофталевой кислоты 348 (I)
Ангидриды карбоновых кислот 31, 39 (III)
(*E*)-Анизальдоксим 232 (III)
(*Z*)-Анизальдоксим 232 (III)
м-Анизидин 274 (II)
Анизол 71, 114, 386, 410 (II)
 орто,пара-ориентация в реакциях S_EAr 71 (II)
Анилин 18, 64, 83, 89, 90 (I)
 $pK_a(\text{BH}^+)$ 89 (I)
Анионная полимеризация 280 (I)
Анион-радикал 76 (I)
Анелирование аренов 63, 66 (II)
Аннулены 20 (II)
α-Аномер 281 (III)
β-Аномер 281 (III)
Аномерный эффект 284 (III)
Анри 150 (III)
Антагонисты 117 (II)
Антиароматические соединения 20 (II)
Антивинная кислота 113 (III)
Антигены 256 (II)
Антикодон 335 (III)
Антиоксиданты 163 (I), 400 (II)
Антителя 256 (II)
Антифриз 363 (II)
Античный пурпур 17 (I)
Антоцианидины 407 (II)
Антоцианы 407 (II)
Антрапиловая кислота 97 (III)
Антрахинон 128, 136, 495 (II)
Антрацен 31, 32, 58, 126, 128, 134, 136, 138, 141 (II)
 кинетический изотопный эффект при нитровании 58 (II)
Анхимерное содействие в реакциях S_N2 252 (II)
Аргинин 305 (III)
Арениевый ион 50 (II)
Арил 97 (II)
Арилгидразин 219 (III)
Арилгидразоны 463 (II)
Арилиды ацетоуксусной кислоты, азосочетание 222 (III)
Арндт 222, 226 (III)
Ароматизация 128 (II)
Ароматические амины 173 (III)
 нитрозирование 191 (III)
 реакции 187 (III)
Ароматические ионы 23 (II)
Ароматические соединения 20 (II)
Ароматические спирты 327 (II)
Ароматический ряд 24 (I)
Ароматичности критерии 14 (II)
Арсбензол 41 (II)
Асимметрическая альдольная конденсация Эванса 509 (II)
Асимметрический атом 166 (I)
Аспарагин 304 (III)
Аспарагиновая кислота 305 (III)
Аспартам 233, 234 (III)
Аспирин 118 (II)
Асфальт 149 (I)
Атактические полимеры 280 (I)
Атомная орбиталь 32 (I)
Ахиральная молекула 166 (I)
Аценафтилен 246 (I)
Ацетали 444, 445 (II)
Ацетальдегид 296, 299, 432, 438, 447, 451, 463, 471, 477, 481, 483 (II), 60, 182, 251 (III)
Ацетамид 50 (III)
 pK_a 83 (I)
Ацетанилид 40, 181, 188, 189 (III)
Ацетилацетон 83 (I)
 СН-кислотность 470 (II)
Ацетилен 22, 36, 42, 71, 296, 316, 320, 349 (I)
 pK_a 83 (I)
Ацетилениды 302 (I)
Ацетилкоэнзим А 134 (III)
Ацетилнитрат, нитрование фурана 244 (III)
Ацетилсалициловая кислота (аспирин) 388 (II)
Ацетилхлорид 36, 37, 38, 60, 99, 181 (III)
Ацетилхолин 205, 206 (III)
Ацетилциклогексан 466 (II)

- Ацетоацетилкоэнзим А 136 (III)
Ацетоксициклогексан 466 (II)
Ацетон 56, 57, 60, 91, 92, 102, 104, 128, 184, 356 (III)
 СН-кислотность и кето-енольная таутомерия 470 (II)
Ацетонитрил (этаннитрил) 56, 57, 60, 231 (III)
Ацетоуксусный эфир 495 (II), 62, 64, 99, 111, 222, 239 (III)
 азосочетание 222 (III)
 pK_a 83 (I)
Ацетофенон 64, 68, 85, 89, 97, 146, 300, 432, 475, 476 (II)
 pK_a 83 (I)
Ациклические соединения 31 (I)
Ациклический ряд 23, 24 (I)
N-Ацил-2-оксазолидиноны в энантио-селективной енолизации 509 (II)
Ацилаты карбоновых и сульфоновых кислот в реакциях S_EAr 89 (II)
Ацилгипогалогениты, галогенирующие агенты в реакциях S_EAr 54 (II)
Ацилий-ионы, резонансные структуры 65 (II)
Ацилирование 37 (III)
 аренов 47, 64 (II)
N-Ацилпиридиниевые соли 254 (III)
Ацильная группа 64 (II), 11 (III)
Аэробное окисление 301 (III)
- Базисная орбиталь 61 (I)
Байер 199 (I), 466 (II)
Бакелит 389 (II)
Бамбергер 405 (II)
Банановая связь (τ -связь) 204 (I)
Барьер вращения 130 (I)
Барьер инверсии 137 (I)
Батохромный сдвиг в ЭСП 152 (II)
Бахман 122 (II), 218 (III)
Бейкер 405 (II)
Белки 303 (III)
 структура 320 (III)
Белый стрептоцид 119 (II), 129 (III)
Бенедикт 289 (III)
Бенз[а]антрацен 140, 141 (II)
Бенз[а]пирен 140 (II)
Бенз[b]флуорантен 141 (II)
Бенз[k]флуорантен 141 (II)
Бензальанилин 462 (II), 183 (III)
Бензальацетон 481 (II)
Бензальацетофенон 481 (II)
- Бензальдегид 74, 97, 432, 452, 462, 469, 481, 483 (II)
 мета-ориентация в реакциях S_EAr 74 (II)
Бензамид 50 (III)
Бензанилид 38 (III)
Бензвален 38 (II)
Бензениевый ион 50 (II)
Бензиламин, получение 170 (III)
Бензилбромид 104, 116, 372 (II)
Бензиловый спирт 327, 360, 367, 469 (II), 49 (III)
2-Бензилокси-1-метилпиридиний трифлат, защита гидроксигруппы 372 (II)
Бензилхлорид 62, 63, 233, 259 (II)
Бензильная защита функциональных групп 115 (II)
Бензин легкий 127, 148 (I)
Бензоилхлорид 36 (III)
Бензойная кислота 13, 15, 20, 28 (III)
 pK_a 83 (I)
Бензол 18, 24, 70, 71, 74, 80, 83, 96, 99, 112, 150, 197, 199, 265, 321, 348 (I)
Бензол Дьюара 38 (II)
Бензол Ладенбурга 38 (II)
Бензолдиазоацетат 208, 211, 217 (III)
Бензолдиазонийгидроксид 211 (III)
Бензолдиазонийхлорид 208, 211 (III)
Бензолдиазотат 211, 212 (III)
Бензолдиазоцианид 208 (III)
 м-Бензолдисульфокислота 119 (III)
«Бензольная полоса» 154 (II)
Бензолсульфокислота 18 (I), 56 (II), 119, 129 (III)
Бензолсульфохлорид 56 (II), 129 (III)
Бензонитрил 56 (III)
Бензофенон 64, 97, 432 (II)
1,4-Бензохинон 495 (II)
о-Бензохинон 399 (II)
п-Бензохинон 399 (II)
1,2-Бензохинон 495 (II)
Бергман, фемтосекундная ИК-спектроскопия 324 (II)
Бертло 17, 321 (I)
Берцелиус 17, 18, 20, 118 (I)
Берч 112 (II)
Биарильная конденсация 277 (II)
Биллирубин 263 (III)
Бимолекулярное нуклеофильное замещение 217 (II)
(*R*)-(+)-Бинафтоксид в реакции Анри 155 (III)

- Биосинтез белка 334 (III)
1,8-Бис(диметиламино)нафталин, основность 202 (III)
Бисмабензол 41 (II)
Бифенил 121, 300 (II)
 производные, оптическая активность 123 (II)
Бицикло [3.2.1]октан 195 (I)
Бицикло[2.2.0]гексан 195 (I)
Бициклоалканы 195 (I)
Бициклопропенилы 39 (II)
Бициклотетрадецен 198 (III)
Блан 50 (III)
Бомбикол, феромон 326 (I)
Бор 33 (I)
9-Борабицикло[3.3.1]нонан 254 (I)
Бораны 310 (II)
Бороводороды 310 (II)
Бородин 23 (III)
Борорганические соединения 310 (III)
Браун 275 (II)
Брёнстед 81 (I)
Брозилаты 128 (III)
N-Брозилмитомизин 200 (III)
2-Бром-1-пропен 260 (II)
1-Бром-2-метилбутан, оптическая активность 166 (I)
2-Бром-2-метилбутан, дегидробромирование 228 (I)
2-Бром-4-нитро-6-хлорфенол, *unco*-замещение в реакции S_EAr 92 (II)
4-Броманизол 414 (II)
o-Броманизол, ариновый механизм замещения брома 274 (II)
Бромацетальдегид 474 (II)
Бромацетилбромид 61 (III)
Бромбензол 52 (II)
2-Бромбутан, дегидробромирование 227 (I)
Бромгидрины, получение 285 (I)
Бромирование ион 306 (I)
Бромирование алкенов, механизм и кинетика 233 (I)
 α -Бромнафталин 262 (II)
Бромная вода, окисление моносахаридов 290 (III)
Бромония ион 234 (I)
2-Бромнафталин, реакция Розенмунда—Брауна 275 (II)
1-Бромпентан 213 (II)
3-Бромпиридин 255 (III)
Бромпиридиновый-ион 53 (II)
1-Бромпропан 144 (I)
2-Бромпропан 144 (I)
o-Бромтолуол, реакция Розенмунда—Брауна 275 (II)
n-Бромфенол 392 (II)
2-Бром(этил)бензол, получение 93 (II)
Бромфторхлорметан, оптическая активность 166 (I)
Бромциклогексан 211, 341 (II)
Бромэтан, спектр ПМР 185 (II)
Буво 50 (III)
Букминстерфуллерен 42 (II)
1,3-Бутадиен 53, 67, 197, 228, 308, 328, 356 (I)
Бутадиен-стирольный сополимер 345 (I)
n-Бутан 20, 122, 131, 168, 225 (I)
Бутаналь 438 (II)
Бутанамид 30, 58 (III)
Бутаннитрил 58 (III)
1-Бутанол 63, 353, 366, 369, 438 (II)
2-Бутанол 219, 231, 296, 337, 341, 349 (II)
2-Бутанон 438 (II)
2-Бутантиол 130 (III)
1-Бутен 225, 226, 230, 261, 301 (I)
2-Бутен 196, 223, 234, 229, 244, 268, 275, 284, 317, 318, 331 (I)
2-Бутеналь 483 (II)
(*R*)-2-Бутанол, реакция этерификации 337 (II)
Бутенандт 222 (I)
2,3,4-трис(*трет*-Бутил)циклобутандиен-1-карбоновая кислота, метиловый эфир 21 (II)
n-Бутиламин 165, 172 (III)
(*R*)-*втор*-Бутилацетат 46, 47 (III)
 получение 337 (II)
трет-Бутилтиопропаноат 135 (III)
2-Бутин 299 (I)
Бутилацетат 22 (III)
трет-Бутилацетат 38, 61 (III)
трет-Бутилбензол 62 (II)
n-Бутилбромид 341 (II)
трет-Бутилбромид 229, 230, 235, 245, 342, 343 (II)
трет-Бутилгидропероксид 161 (I)
Бутиллитий 287, 300 (II)
трет-Бутилмагнийхлорид 286 (II)
трет-Бутиловый спирт 328, 368 (II)
 pK_a 83 (I)
трет-Бутилхлорид 47, 286, 342 (II)
Бутлеров 18, 19, 32, 33 (I)

- Вагнер 215, 267 (I)
Вакер-процесс 273 (I)
Валентные колебания, полосы в
ИК-спектрах органических соединений 160 (II)
Валентный базис 61 (I)
Валериановая кислота 17 (III)
Валеронитрил 56 (III)
Валин 304, 318 (III)
Валлах 216 (I), 405 (II)
Вальденовское обращение 219 (II)
Ван-дер-ваальсов радиус элемента 48 (I)
Вант-Гофф 21 (I)
Велер 17, 18 (I)
метод получения ацетилена 297 (I)
Венкатараман 405 (II)
Виланд 222 (I)
Виллигер 466 (II)
Вильсмейер 87 (II)
Вильямсон 411 (II)
Винилацетат 316 (I)
Винилацетилен 316 (I)
Винилбораны 312, 322 (I)
Винилмагнийхлорид 286 (II)
Винилхлорид 260, 274 (II)
Винилэтиловый эфир 409 (II)
Винные кислоты 113 (III)
стереоизомерия 182 (I)
Виноградная кислота 113 (III)
Витамин А 220 (I)
Витамин B₁₂ 275 (III)
Витамин С 164 (I)
Витамин D₃ 221 (I)
Витамин Е 164 (I)
Витамин К 513 (II)
Виттиг 320, 454, 455 (II)
Вкуса механизм 231 (III)
Внедрение лиганда в σ-связь в комплексе переходного металла 308 (II)
Внутренняя тройная связь 296 (I)
Внутримолекулярные перегруппировки 399 (II)
Внутримолекулярный нуклофильный катализ 116 (III)
Вода, рK_a 83 (I)
Водородные связи 59 (I)
Воль 262 (I)
Вольта 17 (I)
Вольф 67, 468 (II)
Воски природные 111 (III)
Восстанавливающие сахара 290 (III)
Восстановительное аминирование 461 (II), 168 (III)
Восстановительное отщепление 308, 320 (II)
Восстановление аренов по Берчу 113 (II)
Восстановление по Кижнеру–Вольфу 468 (II)
Восстановление по Клемменсену 468 (II)
Восстановление сложных эфиров 49 (III)
Вступающая группа 70 (I)
Вторичная алкильная группа 128 (I)
Вторичная структура белков 320 (III)
Вторичные галогеналканы 211 (II)
Вторичные спирты 327 (II)
Вторичный атом углерода 122 (I)
Вторичный кинетический изотопный эффект в реакциях S_N1 232 (II)
Вудворд 22, 284, 350 (I)
Высшая занятая молекулярная орбиталь 63 (I)
Вюрц 125 (I), 284 (II)
Габриэль 73, 170, 307 (III)
Газойль 148 (I)
D-Галактозамин 279 (III)
β-D-Галактопираноза 281 (III)
Галогеналканы 211 (II)
Галогеналкены 259 (II)
Галогенангидриды карбоновых кислот 29, 31, 36 (III)
Галогенарены 259, 265 (II)
Галогенгидрины 255 (I)
Галогениды серы, реакции со спиртами 348 (II)
Галогениды фосфора, реакции со спиртами 348 (II)
Галогенирование аренов 47, 51 (II)
Галогенпроизводные углеводородов, взаимодействие с металлами 284 (II)
Галогенпроизводные, спектральный анализ 248 (II)
Галогенуглеводороды 278 (II)
n-Галогенфенолы, кислотность 382 (II)
Галоформная реакция 475 (II)
Гаммет 112, 366 (I)
Ганч 251, 266 (III)
Гаттерман 86 (II)
Гексаметилдисилоксан 317 (II)
n-Гексан 122, 150, 152, 159, 329 (I)
Гексаналь 438 (II)
2-Гексанол 250 (I)
2-Гексанон 438 (II)
Гексахлорциклогексан (гексахлоран) 279 (II)

- 1-Гексен 250 (I)
транс-3-Гексен 319 (I)
1-Гексин 299 (I)
Гексит 292 (III)
Гексоза 277 (III)
n-Гектан 122 (I)
Гель 61 (III)
Гемин 275 (III)
Гемоглобин 275 (III)
Ген 326 (III)
Гентриаконтан 327 (I)
n-Генэйкозан 122 (I)
Гептален 34 (II)
n-Гептан 122, 152, 155, 156 (I), 214 (II)
Гептаналь 438 (II)
1-Гептен, циклопропанирование 276 (I)
2-Гептин 295 (II)
Гераниол 219 (I)
 энантиоселективное эпоксицирование 291 (I)
Гербицид 280 (II)
Гернандулин 234 (III)
Героин 276 (III)
Герцберг 137 (I)
Гетероароматические соединения 35 (II), 235, 274 (III)
Гетеролиз 73 (I)
 ковалентной связи 44 (I)
Гетероциклические соединения 24 (I), 234 (III)
 классификация и номенклатура 234 (III)
Гибридизация 39, 43 (I)
 атомных орбиталей в молекуле бензола 18 (II)
Гидразиды карбоновых кислот 228 (III)
Гидразобензол 146 (III)
Гидразоны 462 (II)
Гидратация алкенов, получение спиртов 329 (II)
Гидраты альдегидов и кетонов 443 (II)
Гидридный сдвиг 246 (I), 345 (II)
 в перегруппировках реакций S_N1 и $E1$ 248 (II)
Гидроборирование алкенов, получение спиртов 329 (II)
4-Гидрокси-7-гептадеканон, синтез реакцией Анри 157 (III)
(*S*)-2-Гидрокси-2-метил-3-нитропропановая кислота, этиловый эфир 160 (III)
 β -Гидрокси- β -метилглутарилкоэнзим А 136 (III)
2-Гидрокси-1-нафтойная кислота 388 (II)
3-Гидрокси-2-нафтойная кислота 388 (II)
4-Гидрокси-1-нафтойная кислота 13 (III)
4-Гидроксиазобензол 389 (II)
 α -Гидроксиалкансульфонаты 449 (II)
n-Гидроксиацетофенон 395 (II)
n-Гидроксibenзойная кислота 387 (II)
4-Гидроксипролин 306 (III)
Гидроксилирование аренов 90 (II)
 электрофильное 402 (II)
8-Гидроксихинолин (оксин) 270 (III)
Гидропероксид кумила 378 (II)
Гидрохинон (1,4-дигидробензол) 376, 401 (II)
Гиллеспей 39 (I)
Гильман 436 (II)
Гинсберг 182 (III)
Гиперконъюгация 143 (I)
Гипсохромный сдвиг в ЭСП 152 (II)
Гистидин 305 (III)
Главное квантовое число 33 (I)
Глазер 323 (I)
Гликоген 298 (III)
Гликозидная гидроксигруппа 281 (III)
Гликозиды 285 (III)
N-Гликозиды 286 (III)
Гликозиды сердечные 286 (III)
Гликолевая кислота 89, 93 (III)
Гликоновые кислоты 289 (III)
Глицерин 327, 339, 363 (II)
D-Глицериновый альдегид 278 (III)
Глицериновый альдегид, оптическая активность 166, 172 (I)
Глицерофосфорная кислота 339 (II)
Глицидный эфир 95 (III)
Глицин 304, 313 (III)
Глутамин 304 (III)
Глутаминовая кислота 305 (III)
Глутатион 142 (II)
D-Глюкоаровая кислота 291 (III)
Глюкоза 135, 232, 277, 288, 289, 292, 294, 297, 299 (III)
 изомеризация 284 (III)
 реакции 282 (III)
 фенилгидразон 288 (III)
D-Глюкозамин (2-амино-2-дезоксид-*D*-глюкоза) 279 (III)
Глюкозиды 285 (III)
D-Глюконо- γ -лактон 291 (III)
D-Глюконо- δ -лактон 291 (III)
D-Глюконовая кислота 289, 290 (III)

- α -D-Глюкопираноза (D-глюкоза) 232, 279, 283, 288 (III)
 β -D-Глюкопираноза 279, 281, 283, 291 (III)
D-Глюцит 292 (III)
Гомберг 122 (II), 218 (III)
Гомореакция Дильса—Альдера 349 (I)
Гофман 14 (II), 54, 179 (III)
Грандизол, феромон 326 (I)
Граничные молекулярные орбитали 63, 79 (I)
Графический метод определения ароматичности 30 (II)
Гриньяр 285 (II)
Грисс 191 (III)
Грутцен 279 (II)
Гуанидины энантиомерные в реакции Анри 154 (III)
Гуанин 261, 328 (III)
- Дарзан 95 (III)
Дативная связь 306 (II)
Дау-процесс 377 (II)
Двойная спираль ДНК 331, 332 (III)
Двухатомные спирты 327 (II)
Де Бройль 33 (I)
Деви 17 (I)
Дегидратация спиртов межмолекулярная 410 (II)
Дегидробензол 272 (II)
 генерация из антралиновой кислоты 97 (III)
7-Дегидрохолестерин 221 (I)
Деградация моносахаридов 293 (III)
Дезактивирующие заместители 73 (II)
2-Дезокси-D-рибоза 278, 327 (III)
Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) 339 (II), 278, 326 (III)
Дезоксирибонуклеозид 329 (III)
Дезоксирибонуклеотид 329 (III)
Дезоксисахара 278 (III)
Дейман 17 (I)
n-Декан 122 (I)
Деканаль 438 (II)
2-Деканон 438 (II)
Декстроза 295 (I)
Делокализованная ковалентная связь 54 (I)
Дельфинидин 407 (II)
Демьянов 216 (I)
Детергенты 138 (III)
- Деформационные колебания, полосы в ИК-спектрах органических соединений 160 (II)
(E)-8-Деценовая кислота, феромон 326 (I)
N-Дециламин 177 (III)
1-Децин 300 (I)
1,1-Ди(4-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан (ДДТ) 279 (II)
2,6-Ди-*трет*-бутилфенол 163 (I)
1,5-Диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (ДБН) в реакциях элиминирования 196 (III)
1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ) в реакциях элиминирования 196 (III)
Диазоалканы 222 (III)
 реакции 224 (III)
 способы получения 222 (III)
Диазогидраты 211 (III)
 α -Диазокетоны 226 (III)
Диазометан 22, 222 (III)
 источник карбена 274 (I)
Диазосоединения 208 (III)
 ароматические 209 (III)
 реакции 212 (III)
 способы получения 209 (III)
 физические свойства и строение 210 (III)
Диазотат 211 (III)
Диазотирование 191 (III)
Диалкилсульфиды, энантиоселективное окисление 133 (III)
Диарилсульфиды 131 (III)
Диастереомеры 179 (I)
Диацетилпероксид 161 (I)
Дибензоилпероксид 161 (I)
Диборан 251 (I), 311 (II)
1,2-Дибром-1-фенилэтан 233 (I)
3,5-Дибром-4-гидроксibenзойная кислота, *иссо*-замещение в реакции S_EAr 91 (II)
2,3-Дибромбутан, стереоизомерия 179 (I)
6,6'-Диброминдиг 364 (I)
транс-1,2-Дибромциклогексан 229 (I)
1,2-Дибромэтан 234 (I)
1,2-Дигидробензол 376, 401 (II)
анти-1,2-Дигидроксилирование алкенов 270 (I)
 по Прево 284 (I)
син-1,2-Дигидроксилирование алкенов по Вудворду 284 (I)
2,3-Дигидропиран, алкилирование спиртов 372 (II)

- Дигидропиридин, ароматизация 373 (II)
Дигидропиридины 268 (III)
Диглим 427 (II)
Дигональная гибридизация 42 (I)
Диенон-фенольная перегруппировка 405 (II)
Диенофил 350 (I)
Диены 328 (I)
Диизопропилкетон, реакция с реактивом Гриньяра 453 (II)
Диизопропиловый эфир 410, 412 (II)
Диизопропилэтиламин (ДИЭА) 196 (III)
Дикарбоновые кислоты 65 (III)
Дикетен 495 (II)
Дикетопиперазины 317 (III)
Дикман 81 (III)
Дикобальтоктакарбонил 309 (II)
Дильс 333, 347 (I)
Диметил (бром)бор, расщепление простых эфиров 428 (II)
Диметиламид пивалевой кислоты, восстановление 55 (III)
 β -(N,N-Диметиламино)пропиофенон 476, 477 (II)
4-Диметиламинопиридин (DMAP) 254 (III)
N,N-Диметиланилин 176 (III)
основность 202 (III)
Диметиловый эфир 411 (II)
Диметиловый эфир азодикарбоновой кислоты, реакция Дильса–Альдера 349 (I)
Диметиловый эфир диэтиленгликоля 412 (II)
Диметилртуть 284, 289 (II)
Диметилсульфат 338, 340 (II)
Диметилсульфоксид 133 (III)
в реакциях S_N2 220 (II)
окисление спиртов 360 (II)
Диметилтерефталат 292 (I)
Диметилформамид в реакциях S_N2 220 (II)
1,3-Диметилциклогексан 194 (I)
2,2-Диметилциклогексанол, перегруппировка Вагнера–Меервейна 215 (I)
1,2-Диметилциклогексен 244 (I)
1,1-Диметилциклопропан 197 (I)
2,2-Диметоксипропан 449 (II)
1,2-Диметоксиэтан 412 (II)
Динамит 339 (II)
Динамическая стереохимия 183 (I)
2,4-Динитроанилин, основность 177 (III)
m-Динитробензол 59 (II), 145 (III)
Динитрометан, pK_a 83 (I)
2,4-Динитрофенилгидразон ацетальдегида 463 (II)
2,4-Динитрофенол 267 (II)
2,4-Динитрохлорбензол 267, 390 (II)
1,4-Диоксан 236 (III)
1,3-Диоксоланы 448 (II)
гем-Диолы 442 (II)
гидрирование 228 (I)
Дипольный момент связи 46 (I)
Дипропиловый эфир 410, 412 (II)
Дисахариды 277, 294 (III)
Дисиамилборан 254 (I)
Дисперсионные силы 58 (I)
Дисротаторный процесс 351 (I)
Дисульфиды 132 (III)
Ди-*трет*-бутилкетон, реакция с *трет*-бутиллитием 454 (II)
Ди-*трет*-бутилпероксид 160 (I)
Дифениламин 176 (III)
Дифенилметан, СН-кислотность 103 (II)
Дифениловый эфир 409 (II)
Дифенилсульфон 127 (III)
Дифтордихлорметан (хладон-12) 214, 278 (II)
2,3-Дихлор-5,6-дицианобензохинон (DDQ) 270 (III)
2,6-Дихлоранилин, получение 94 (II)
o-, *m*-, *p*-Дихлорбензолы 263 (II)
Дихлоркарбен 390 (II)
Дихлорметан 135 (I), 213 (II)
1,1-Дихлорциклогексан 210 (I)
1,2-Дихлорциклогексан 210 (I)
1,3-Дихлорциклогексан 210 (I)
Ди (циклопентадиенил)железо 306 (II)
Диэтиладипинат, конденсация Дикмана 81 (III)
Диэтиламид лизергиновой кислоты 276 (III)
Диэтиламин 165, 175, 177, 181, 185, 193 (III)
 pK_a 83 (I)
N,N-Диэтиланилин 176 (III)
Диэтилацеталь 447 (II)
Диэтиловый эфир 409, 427 (II)
Диэтиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты, реакция Дильса–Альдера 349 (I)
Диэтилпероксид 160 (I)
Длина связи 44 (I)
n-Додекан 122 (I)
1-Додекантиол 131 (III)
Доксорибуцин 406 (II)

- Донорно-акцепторная связь 37 (I)
Донорно-акцепторный комплекс 96 (I), 314 (II)
n-Дотриаконтан 122 (I)
Дофамин 96 (II)
Дульцит 292 (III)
Душистые масла 219 (I)
Дьюар 22 (I), 306 (II)
 резонансные формулы бензола 15 (II)
Дюма 18 (I)
- Енамины 182 (III)
 реакции 202 (III)
Енолизация альдегидов и кетонов 471, 503 (II)
 регио- и стереоселективность 503 (II)
 термодинамический и кинетический контроль 471 (II)
Енолы 312 (I)
Енолят-ионы карбоновых кислот и функциональных производных 59 (III)
Енолят-ионы, амбидентные нуклеофилы 471 (II)
- Железо (циклобутadiен)трикарбонил 305 (II)
Жерар 18 (I)
«Жесткость» реагирующей системы 106 (I)
«Жесткость» электронной оболочки молекулы 78, 80 (I)
Жиры 111, 112 (III)
- Зайцев 227 (I), 436 (II), 39 (III)
Закон Ламберта—Бугера—Бера 150 (II)
unco-Замещение в реакциях $S_E\text{Ar}$ 91 (II)
meta-Замещение в реакциях $S_E\text{Ar}$ 69 (II)
ortho-Замещение в реакциях $S_E\text{Ar}$ 69 (II)
para-Замещение в реакциях $S_E\text{Ar}$ 69 (II)
Замещение диазогруппы на гидроксигруппу 379 (II)
Замкнутая электронная оболочка 27 (II)
Зандмейер 215 (III)
Запах механизма 231 (III)
Заряд на атоме Z_μ 67 (I)
Зарядовый контроль органической реакции 108 (I)
Заслоненная конформация 130 (I)
Заторможенная конформация 130 (I)
- Защита гидроксильной группы в спиртах 371 (II)
Зевейль 326 (II)
Зелинский 333 (I), 61, 307 (III)
Зефилов, реакции алкенов с активированными электрофилами 288 (I)
Зинин 18 (I), 146 (III)
Зык, реакции алкенов с активированными электрофилами 288 (I)
- Ибупрофен, оптические изомеры 192 (I)
Игнаро 161 (III)
Идентификация органических веществ 144, 148, 156, 203 (II)
Изобутилен, присоединение иодхлора 238 (I)
Изокротоновая кислота 83 (III)
Изoleyцин 304 (III)
Изомасляная кислота 12 (III)
Изомеризация алкилирующего агента 61 (II)
E/Z-Изомерия алкенов 224 (I)
cis-транс-Изомерия циклоалканов 195 (I)
E-Изомеры 224 (I)
Z-Изомеры 224 (I)
trans-Изомеры 194 (I)
cis-Изомеры 194 (I)
Изонитрилы (изоцианиды) 231 (III)
Изопентенилпирофосфат 136, 137 (III)
Изопентенилнитрит 339 (II)
Изопрен 345, 350 (I)
Изопреналин 120 (II)
2-Изопропил-5-метиланизол, *unco*-замещение в реакции $S_E\text{Ar}$ 91 (II)
Изопропил (фенил)сульфид, энантиоселективное окисление 134 (III)
Изопропилбензол (кумол) 61, 62, 100, 378 (II)
Изопропилизобутират 42 (III)
4-Изопропилпирдин 250 (III)
Изопропилтиоцианат 228 (II)
Изотактические полимеры 281 (I)
Изофталевая кислота 66 (III)
Изохинолин 268 (III)
Изоцианаты 230 (III)
Изоэлектрическая точка 312 (III)
ИК-спектр 167 (II)
Илиды (бетаины) 319 (II), 132 (III)
Имигран 266 (III)
Имидазол 237 (III)
 нуклеофильный катализ 115, 237 (III)

- Имидоэфиры карбоновых кислот 227 (III)
Иминия катион 477 (II)
транс-Иминоретиналь 360 (I)
цис-Иминоретиналь, фотоизомеризация 360 (I)
Имины 461 (II)
Иммониевый ион 184, 185 (III)
Иммунитет 143 (II)
Иммунная система 256 (II)
Инверсия азота 173 (III)
Ингибиторы HIV-протеазы 155 (III)
Ингибиторы радикальных реакций 160 (I)
Ингольд 22, 175 (I)
1,3-Индандион, азосочетание 222 (III)
Инден 246 (I), 112 (II)
Индиго 17, 364 (I), 276 (III)
Индол 237, 239, 248, 264, 265 (III)
Индуктивный эффект 49 (I)
Инициаторы радикальных реакций 160 (I)
Интеграл перекрывания 63 (I)
Инфракрасные спектры органических соединений 159 (II)
2-Иодбутан 341 (II)
Иодоформная реакция 475 (II)
1-Иодпентан 213 (II)
Ионизация органических соединений под действием электронного удара 195 (II)
Ионизирующая способность растворителей в реакциях S_N1 229 (II)
Ионная пара, рыхлая 97 (I)
Ионная пара, тесная 97 (I)
Ионно-координационная полимеризация 280 (I)
Ионные реагенты в реакциях Дильса–Альдера 358 (I)
Ионофоры 429 (II)
Ионы сульфония 132 (III)
 СН-кислотность 132 (III)
Иридабензол 40 (II)
Иридийхлорид-бис (трифенил-фосфин)карбонил 308 (II)
Исчерпывающее галогенирование 474 (II)
- Кадио 324 (I)
Камфора 219, 361 (I), 502 (II)
Кан 175 (I)
Каннищаро 468 (II)
Каприловая кислота 17 (III)
Капроновая кислота 17 (III)
Караш 259 (I)
- Карбаматы 230 (III)
Карбанионы, резонансная стабилизация 73, 86 (I)
Карбениевые ионы 158 (I)
Карбеноиды 274 (I)
Карбены 274 (I)
Карбогидраты 277 (III)
Карбодимидный метод пептидного синтеза 318 (III)
Карбокатионы 73, 99, 241, 242, 278, 279, 309, 338, 340, 341 (I)
Карбоксилат-ионы, реакции 21 (III)
Карбониевые ионы 158 (I)
Карбоновые кислоты 11 (III)
 кислотность 19, 20 (III)
 номенклатура 11 (III)
 основность 21 (III)
 реакции 19 (III)
 способы получения 13 (III)
 физические свойства и строение 16 (III)
 СН-кислотность 59 (III)
Карбоциклические соединения 24 (I)
Карвон, оптические изомеры 192 (I)
 β -Каротин 360 (I), 408 (II)
Каррер 361 (I)
Кастро 324 (I)
Катализ
 кислотный 72 (I)
 основный 72 (I)
Катализатор Линдлара 317 (I)
Катионная полимеризация 278 (I)
Катион-радикалы 76 (I)
Катионы диазония 46 (II)
Катионы нитрозония 46 (II)
Катион нитрония 46 (II)
Каучук 344 (I)
 натуральный 344 (I)
 синтетический 344 (I)
Квадрициклан 362 (I)
Квантово-химический критерий ароматичности 27 (II)
Кекуле 17 (I)
 формула бензола 15 (II)
Керль 44 (II)
Керосин 148 (I)
Кетали 444, 445 (II)
Кетены 492 (II)
 источник карбена 274 (I)
 получение 493 (II)
 реакции 494 (II)
 строение и физические свойства 493 (II)

- Кетогексоза 278 (III)
Кето-енольная таутомерия 312 (I)
Кетоны 431 (II)
 восстановление 467 (II)
 дейтерообмен 473 (II)
 кето-енольная таутомерия 470 (II)
 ненасыщенные 481 (II)
 номенклатура 431 (II)
 получение 433 (II)
 рацемизация 473 (II)
 реакции 440 (II)
 нуклеофильного присоединения 441, 457 (II)
 присоединения—отщепления
 N-нуклеофилов 460 (II)
 спектральный анализ 500 (II)
 физические свойства и строение 437 (II)
 СН-кислотность 470 (II)
Кижнер 67, 468 (II)
Килиани 292 (III)
Кинетический изотопный эффект в реакциях S_EAr 51, 56, 58 (II)
Кинетический контроль
 1,2-присоединения реакций диенов 339 (I)
 органической реакции 104, 341 (I)
 сульфирования нафталина 131 (II)
 α -Кислота 95 (I)
 π -Кислота 95 (I)
Кислота Брёнстеда 81 (I)
Кислота Льюиса 96 (I)
NH-Кислотность амидов карбоновых кислот 52 (III)
Кислотность дикарбоновых кислот 68 (III)
Кислотность спиртов 334, 368 (II)
 в различных фазах 368 (II)
СН-Кислоты, pK_a 83, 86 (I)
NH-Кислоты, pK_a 83 (I)
ОН-Кислоты, pK_a 83 (I)
Клайзен 480, 483 (II)
Кларк 169 (III)
Клемменсен 67, 468 (II)
Клетка 429, 430 (II)
Кливорин 200 (III)
Кнёвенагель 78, 79 (III)
Кнорр 238, 239, 262 (III)
Кобальтгидридтетракарбонил 309 (II)
Ковалентная связь 36, 44 (I)
Ковалентный радиус атома элемента 44 (I)
Кодоны 334 (III)
Кокаин 205 (III)
Кольбе 387 (II), 25 (III)
Кольчато-цепная таутомерия 284 (III)
симм-Коллидин 250 (III)
 π -Комплекс 99 (I)
Комплекс Кори 370 (II)
Комплекс Мейзенгеймера 269 (II)
Комплекс Саррета 370 (II)
Комплексы Льюиса 318 (II)
Комплементарные пары оснований 331 (III)
Комплементарные участки 118 (II)
 σ -Комплексы 100 (I)
 в реакциях S_EAr 48 (II)
 π -Комплексы в реакциях S_EAr 48 (II)
Комплексы переходных металлов 303 (II)
Кондаков 287 (I)
Конденсационные полимеры 74 (III)
Конденсация Дикмана 81, 101 (III)
Конденсированные бензоидные углеводороды 31, 125, 137 (II)
Кониин 205 (III)
Конкуренция реакций S_N2 и E2 242 (II)
Коновалов 145 (I)
Конротаторный процесс 351 (I)
Константа заместителя 112 (I)
Константа спин-спинового взаимодействия 182 (II)
Конфигурационные изомеры 166 (I)
 относительно C=N-связи 461 (II)
Конформации 129 (I)
Конформеры 129 (I)
Концепции реакционной способности 81 (I)
Концепция граничных орбиталей 110 (I), 391 (II)
 реакции S_EAr 139 (II)
Концепция мягких и жестких кислот и оснований в реакциях S_N2 250 (II)
Кори 145, 370 (II)
Коричная кислота 110 (II), 65, 79, 83, 85, 86 (III)
Коричный альдегид 481 (II)
Кортизон 222 (I)
Кортикостероиды 222 (I)
Коссель 35 (I)
Коуп 186 (III)
Кофакторы 119 (I)
Кофеин 261 (III)
Кофермент Q 512 (II)
Коферменты 119 (I)
Кох 86 (II)
Кочи 24 (III)

- Коэнзим А 136 (III)
18-Краун-6 338 (III)
Краун-эфиры 418, 425 (II)
Крафтс 59, 64 (II)
Крахмал 295, 297 (III)
Кребс 301 (III)
м-Крезол, кислотность 382 (II)
п-Крезол, кислотность 382 (II)
о-, м-, п-Крезолы (метилфенолы) 375 (II)
Крекинг 149 (I)
Криге 267 (I)
Крик 331, 332 (III)
Криптопин 200 (III)
Криптопиррол 263, 274 (III)
Кросс-сочетание винилборанов 322 (I)
Крото 42, 44 (II)
Кроновая кислота 83 (III)
Кроновая конденсация 477 (II)
Кроновый альдегид 483 (II)
Круг Фроста 30 (II)
Кружалов 378 (II)
Ксенобиотики 94, 256 (II)
Ксилит 292 (III)
м-Ксилол 99 (II)
о-Ксилол 61, 99, 107, 108 (II)
п-Ксилол 217 (I), 61, 66, 99, 100, 114, 179 (II)
Кулоновский интеграл 63 (I)
Кумол 61, 99, 100, 106, 378 (II)
 спектр ПМР и спектр ^{13}C ЯМР 191 (II)
Кумольный метод получения фенола 378 (II)
Кумулированные двойные связи 329 (I)
Кун 361 (I)
 α -Купаренон, стереоселективный синтез 190 (I)
Купер 18 (I)
Купманс 77 (I)
Курциус 229 (III)
Кучеров 310 (I)
- Лавсан 292 (I), 74 (III)
Лавуазье 17 (I)
Лактиды 295 (I), 93 (III)
Лактоза 295 (III)
Лактоны 93 (III)
Лауриновая кислота 17 (III)
Ле Белль 21 (I)
Лебедев, синтез 1,3-бутадиена 332 (I)
Лейцин 304 (III)
Лекарства, производные бензола 117 (II)
- Либих 18 (I)
Лиганды 304 (II)
Лизин 305 (III)
Ликорицидин, синтез реакцией Анри 157 (III)
Лимонная кислота 374 (II), 89 (III)
Линдлар 317 (I)
Липоевая кислота 158 (III)
Липскомб 313 (II)
Литийалюминийгидрид 467 (II)
Литийдибутилкупрат, реакции с алкил-, винил- и арилгалогенидами 300 (II)
Литийдиизопропиламид 472 (II)
Литийдифенилкупрат, окисление 122 (II)
Ломоносов 17 (I)
Лукас 347, 348 (II)
Лукопен 363 (I)
2,6-Лутидин 250 (III)
Льюис 22, 32, 35, 96, 252 (I)
Льюиса формулы 36 (I)
- Магнитное квантовое число 33 (I)
Майлс 269 (I)
Майо 259 (I)
Макролиды 93 (III)
 транспорт ионов 429 (II)
Максимумы в электронных спектрах поглощения органических соединений 151 (II)
Малеиновая кислота 87 (III)
Малликен 60 (I)
Малонилкоэнзим А 136 (III)
Малоновая кислота 66, 112 (III)
Малоновый эфир 75, 86 (III)
 pK_a 83 (I)
Мальтоза 294, 295 (III)
Манних 476 (II), 148 (III)
D-Манноза 283, 284 (III)
Маннозиды 285 (III)
 α -D-Маннопираноза 283 (III)
 β -D-Маннопираноза 283 (III)
Марганеацетилтетракарбонил 308 (II)
Марганецметилгексакарбонил 304 (II)
Марганецметилпентакарбонил 307, 308 (II)
Марганецпентакарбонил 307 (II)
Масла 111, 112 (III)
Масляная кислота 14, 17, 19, 93 (III)
Масс-спектры органических соединений 195 (II)
Матричная цепь ДНК 334 (III)
Мевалоновая кислота 137 (III)

- Медьорганические соединения 276, 299 (II)
- Меервейн 215 (I)
- Межмолекулярные перегруппировки 398 (II)
- Мезилаты 128 (III)
- Мезитилен 86, 99, 402 (II)
- Мезовинная кислота 113 (III)
- Мембраны, клеточные (плазматические) 429, 430 (II)
- L-Ментол 367, 435 (II)
- Ментол 219 (I)
- Меркуриниевый ион 251 (I), 302 (II)
- Меркурирование аренов 90 (II)
- Меркурирование винилборанов 322 (I)
- Метаболизм органических соединений 94 (II)
- Метаболизм углеводов 135 (III)
- Металлабензолы 40 (II)
- Металлоорганические соединения 283 (II)
- Метальдегид 448 (II)
- Метан 21, 35, 40, 69, 84, 122, 124, 134, 156, 225, 297 (I)
- Метанол, pK_a 22, 46, 70, 74, 83 (I)
- Метил- α -D-глюкопиранозид 285 (III)
- Метил- β -D-глюкопиранозид 285 (III)
- 1-Метил-1-аминометилциклогексан, перегруппировка Демьянова 216 (I)
- 2-Метил-1-бутанол, оптическая активность 172 (I)
- 2-Метил-2-бутанол, масс-спектр 364 (II)
- 3-Метил-2-бутанол 345 (II)
- 2-Метил-2-бутен 229 (I)
- 3-Метил-1-бутен
- перегруппировка в реакции с HCl 246 (I)
- перегруппировка Вагнера—Меервейна 246 (I)
- α , β -Метил-D-глюкопиранозид 287 (III)
- 2-Метил-2-нитропропанол 145 (III)
- 4-Метил-4-пентанол-2-он, спектр ПМР 187 (II)
- 1-Метил-2-пиридинийальдоксим иодид, донор NO 161 (III)
- 1-Метил-4-пиридинийальдоксим иодид, донор NO 161 (III)
- 2-Метил-1-пропен 229 (I)
- 2-Метил-2-пропанол, спектр ПМР 190 (II)
- 2-Метил-2-пропантиол 131 (III)
- N-Метил-2-фенилпиперидин, получение 169 (III)
- N-Метилаллоседридин, стереоселективный синтез 189 (I)
- Метиламин 51, 172, 179, 195 (III)
- pK_a (BH⁺) 89 (I)
- N-Метиланилин 167 (III)
- Метилацетат 60 (III)
- Метилбензолсульфонат 127 (III)
- 2-Метилбензофенон, получение 93 (II)
- 3-Метилбифенил 218 (III)
- 1-Метилбицикло[2.2.1]гептан-2-ол, перегруппировка Вагнера—Меервейна 215 (I)
- Метилборан 314 (II)
- Метилборная кислота 314 (II)
- 2-Метилбутан 147 (I)
- 2-Метилбутановая кислота 12, 16 (III)
- 3-Метилбутилацетат 42 (III)
- 2-Метилгексан 123 (I)
- 5-Метилгексаналь 272 (I)
- 2-Метилгептадекан, феромон 325 (I)
- Метилдиборан 311 (II)
- Метилдихлорборан 311 (II)
- N-Метилдодециламин 55 (III)
- Метиленциклогексан, синтез 186 (III)
- Метилид диметилсульфония 132 (III)
- Метилизопропиловый эфир 409 (II)
- Метилизоцианид 231 (III)
- Метилмедь 300 (II)
- Метиловый оранжевый, синтез 201 (III)
- Метилнитрат 339 (II)
- 2-Метилпентан, масс-спектр 205 (II)
- 2-Метилпентановая кислота, синтез 78 (III)
- 4-Метилпентановая кислота, синтез 77 (III)
- 3-Метилпиридин 256 (III)
- 2-Метилпропен, получение реакцией Виттига 455 (II)
- Метилсалицилат 388, 405 (II), 42 (III)
- Метилсульфат 338, 340 (II)
- N-Метилтетрагидроберберин 199 (III)
- 2-Метилфенол 379 (II)
- 3-Метилфенол 379 (II)
- 4-Метилфенол 379 (II)
- Метилформиат 42 (III)
- 1-Метилциклопентанол 216 (I)
- транс*-2-Метилциклопентанол, получение 255 (I)
- (2S)-2-Метилциклопентанон, стереоспецифическая реакция с метиллитием 452 (II)
- Метилциннамат, энантиоселективное дигидроксилирование 290 (I)

- Метилянтарная кислота, синтез 87 (III)
Метилянтарный ангидрид, в ацилировании по Фриделю—Крафтсу 66 (II)
Метионин 304 (III)
Метод Арндта 222 (III)
Метод Виттига 320 (II)
Метод Габриэля 73, 170, 307 (III)
Метод Ганча 251, 266 (III)
Метод Зелинского 297 (II)
Метод Килиани—Фишера 292 (III)
Метод МОХ 63 (I)
Метод Руффа 293 (III)
Метод Чугаева—Церевитинова 293 (II)
Метод Штреккера—Зелинского 307 (III)
6-Метокси-8-нитрохиолин, синтез по Скраупу 270 (III)
m-Метоксибензойная кислота 20 (III)
n-Метоксибензойная кислота 20 (III)
2-Метоксинафталин 409 (II)
n-Метоксифенол, кислотность 382 (II)
Метоксициклопентан 249 (I)
Механизм зрения 359 (I)
Механизм реакции 100 (I)
Миристиновая кислота 17 (III)
Митчерлих 18 (I)
Михаэль 490 (II), 79, 148 (III)
Многоатомные спирты 327 (II)
Модель Уотсона—Крика 331 (III)
Молекулярная орбиталь 60 (I)
 занятая 63 (I)
 разрыхляющая 63 (I)
 свободная 63 (I)
 связывающая 63 (I)
Молекулярная электроника 208 (II)
Молекулярное узнавание 336 (III)
Молекулярность реакции 103 (I)
Молекулярные ионы в масс-спектрах органических соединений 195 (II)
Молекулярные орбитали метана, вырожденные 133 (I)
Молекулярный переключатель 208 (II)
Молибденгексакарбонил 304 (II)
Молина 279 (II)
Молочная кислота 294 (I), 89, 113 (III)
 оптическая активность 166 (I)
Мольозонид 272 (I)
Монактин 430 (II)
Мономер 277 (I)
Мономолекулярное нуклеофильное замещение 217, 229 (II)
Мономолекулярное элиминирование (реакции *E*1) 244 (II)
Мононитро-*n*-додекан 146 (I)
Моносахариды 277 (III)
Монослои Ленгмюра—Блоджетт 210 (II)
Морфин 205, 276 (III)
Мочевина 230 (III)
Моющие средства 138 (III)
Муравьиная кислота 83 (I), 12, 16, 17, 19, 111 (III)
Мутагенез 142 (II)
Мутагенные свойства ПАУ 141 (II)
Мутаротация 283 (III)
Мюрада 161 (III)
«Мягкие» реагирующие системы 391 (II)
«Мягкость» молекулы 80 (I)
«Мягкость» реагирующей системы 106 (I)
«Мягкость» электронной оболочки молекулы 78, 80 (I)
Найлон 293 (I), 464 (II)
Найлон-6,6 401 (II), 74 (III)
Нанотрубки 42, 44 (II)
Направленная альдольная конденсация 477 (II)
Напряжение Байера 199 (I)
Напряжение Питцера 199 (I)
Напряжение Прелога 199 (I)
Наследственность 332 (III)
Насыщенные спирты 327 (II)
Насыщенные углеводороды 29 (I)
Натрацетоуксусный эфир 103 (III)
Натрийборгидрид 467 (II)
Натрийорганические соединения 298 (II)
Натрмалоновый эфир 76 (III)
Натта 148, 280 (I)
Нафталин 22, 31, 32, 63, 126, 260, 262, 275, 377, 499 (II)
1-Нафталиндиазоний гидросульфат 208 (III)
1-Нафтол (α -нафтол) 376, 401 (II)
2-Нафтол (β -нафтол) 376, 401 (II)
1,4-Нафтохинон 495 (II)
Неактивированные галогенарены 266, 270 (II)
Неароматические соединения 20 (II)
Невосстанавливающие сахара 290 (III)
Нейромедиаторы 120 (II), 204 (III), 373 (II)
Нейроны 373 (II)
Нейротоксины 204 (III)
Нейротрансмиттеры 204 (III)
Неклассические карбокатионы в реакциях с анхимерным содействием 253 (II)

- Нельсон 436 (II)
Немцов 378 (II)
 α,β -Ненасыщенные альдегиды и кетоны 485 (II)
 α,β -Ненасыщенные кислоты и их производные 82 (III)
Ненасыщенные спирты 327 (II)
Ненасыщенные углеводороды 29 (I)
Нениеску 287 (I)
 синтез индолов 204 (III)
Неопентан 315 (II)
Неопентильовый спирт 368 (II), 25 (III)
 перегруппировка в реакции с HCl 345, 346 (II)
Неопрен 345 (I)
Неполярные растворители в реакциях S_N2 220 (II)
Несогласованная ориентация 81 (II)
Неспецифическая сольватация 58 (I)
Неф 149 (III)
Низшая свободная молекулярная орбиталь 63 (I)
Никелътетракарбонил 307 (II)
Николя призма 169 (I)
Никотин 205, 276 (III)
Никотинамидадениндинуклеотид (кофермент НАДН) 136 (III)
 ароматизация 373 (II)
Нингидрин 316 (III)
Нингидриновая реакция 316 (III)
Нитрил фенилуксусной кислоты (фенилацетонитрил) 56, 57 (III)
Нитрилы карбоновых кислот 32, 56 (III)
1-Нитро-1-фенилэтан, оптическая активность 166 (I)
Нитроалканы 141 (III)
 реакции 145 (III)
 СН-кислотность 147 (III)
Нитроалкены 143 (III)
Нитроальдоли 154 (III)
Нитроальдольная реакция 150 (III)
Нитроамины 152 (III)
4-Нитроанизол 266 (II)
m-Нитроанилин 145, 214 (III)
n-Нитроанилин, синтез 189 (III)
Нитроарены 143 (III)
n-Нитроацетанилид 40 (III)
m-Нитробензойная кислота 20 (III)
n-Нитробензойная кислота 20 (III)
Нитробензол 18, 70, 74, 99 (I), 57, 75 (II), 144, 151, 270, 274 (III)
 прямое аминирование 274 (III)
n-Нитробензолдиазоний тетрафторборат 208 (III)
Нитрование алканов и ароматических соединений 142 (III)
 аренов 47, 56 (II)
Нитрозирование аренов 88 (II)
Нитрозоамины 193 (III)
N-Нитрозоанилин 211 (III)
Нитрозобензол 146 (III)
N-Нитрозодиметиламин 193 (III)
N-Нитрозонорникотин 193 (III)
n-Нитрозофенол 396 (II)
Нитроловые кислоты 148 (III)
Нитрометан 141, 142, 143, 144, 150, 151, 154 (III)
 pK_a 83 (I)
Нитронат-ионы, реакции 148 (III)
Нитроний-ион 57 (II)
8-Нитрооктен-3-он, синтез реакцией Анри 158 (III)
3-Нитропиридин 255 (III)
4-Нитропиридин 257 (III)
4-Нитропиридин-*N*-оксид 257 (III)
1-Нитропропан, спектр ПМР 185 (II)
2-Нитропропан 141, 147 (III)
Нитросоединения 141 (III)
 номенклатура 141 (III)
 реакции 145 (III)
 способы получения 142 (III)
 физические свойства и строение 143 (III)
Нитроспирты 150, 152 (III)
 β -Нитростирол 151 (III)
4-Нитротолуол 141 (III)
3-Нитротолуол, правила ориентации в реакциях S_EAr 83 (II)
Нитроуксусная кислота, pK_a 83 (I)
n-Нитрофенилгидразин 219 (III)
Нитро-форма 148 (III)
2-Нитрофенол 379 (II)
3-Нитрофенол 379 (II)
4-Нитрофенол 266, 379 (II)
m-Нитрофенол 214 (III)
n-Нитрофенол 397 (II)
4-Нитрохлорбензол 266 (II)
n-Нитрохлорбензол 214 (III)
o-Нитрохлорбензол, реакция Ульмана 122 (II)
Нитроэтан 215 (II), 144 (III)
Нитроэтилен 144 (III)
Нитрующая смесь 56 (II)
D/L-Номенклатура 172 (I)

- R/S*-Номенклатура 175 (I)
Номенклатура органических соединений 27 (I)
Нонактин 430 (II)
n-Нонан 122 (I)
Нонаналь 438 (II)
2-Нонанон 438 (II)
Норадреналин 120 (II), 206 (III)
Норборнадиен, фотоизомеризация 362 (I)
7-Норборненил-катион, резонансные структуры 253 (II)
Нотре 233 (III)
Нуклеиновые кислоты 326 (III)
наследственность 332 (III)
Нуклеозиды 327, 328 (III)
Нуклеофил 74 (I)
Нуклеофилы в реакциях S_N2 215, 227 (II)
Нуклеофильное замещение в галогенаренах 265 (II)
ариновый механизм 272 (II)
механизм S_NAr 268 (II)
Нуклеофильное замещение водорода в аренах и гетаренах 272 (III)
Нуклеофильность нуклеофилов 227 (II)
Нуклеофильный катализ 114 (III)
- Обмен энергии 299 (III)
Обратное донирование 306 (II)
Обращение конфигурации (инверсия) 219 (II)
Одноатомные спирты 327 (II)
Озонида 272 (I)
Озонолиз 270 (I)
Окисление бензола до фенола 402 (II)
Окисление диарилкупратов 122 (II)
Окисление спиртов до альдегидов соединениями хрома, механизм 369 (II)
Окислительное присоединение 308, 320 (II)
Окислительное расщепление 292 (III)
Оксазол 237 (III)
бис-Оксазолины, хиральные катализаторы Аза-Анри реакции 159 (III)
Оксафосфетан 455 (II)
Оксетан 418 (II), 235, 236 (III)
Оксид азота 161 (III)
Оксиды аминов 186 (III)
Оксимеркурирование алкенов механизм 302 (II)
получение спиртов 330 (II)
- Оксимы 462 (II)
Оксиран 418, 427 (II)
получение 418 (II)
реакции 421 (II)
строение 420 (II)
3-Оксобутановая кислота 432 (II)
n-Октан 122, 152 (I)
Октаналь 438 (II)
Октановое число 148 (I)
2-Октанон 438 (II)
1-Октантиол 131 (III)
1-Октин 300 (I)
Ола 156 (I)
Олигомеризация 277 (I)
Олигосахариды 277 (III)
Оператор энергии 61 (I)
Опсипиррол 275 (III)
Оптическая активность 166, 169, 173 (I)
Оптическая изомерия дизамещенных циклоалканов 209 (I)
Оптические изомеры 21, 330 (I)
Оптическое вращение 169 (I)
наблюдаемое 170 (I)
Орбитальный контроль 350 (I)
органической реакции 108, 351, 353, 355, 357 (I)
Органические реакции, классификация 69 (I)
Органические соединения, классификация 29 (I)
Органический синтез 21 (I), 144, 148 (II)
мета-Ориентанты (заместители II рода) в реакциях S_EAr 74 (II)
орто, *пара*-Ориентанты (заместители I рода) в реакциях S_EAr 71 (II)
Осколочные ионы в масс-спектрах органических соединений 195 (II)
Осмабензол 40 (II)
Основание Брёнстеда 82, 86, 91 (I)
Основание Льюиса 95 (I)
 σ -Основания 96 (I)
 π -Основания 96 (I)
n-Основания 96 (I)
Основания Шиффа 461, 462 (II)
Основность нуклеофилов 227 (II)
Основность спиртов 334 (II)
Ось симметрии 167 (I)
Относительная конфигурация 172 (I)
- Пааль 238 (III)
Палладий-фосфиновые комплексы 276 (II)

- Панкратистатин, синтез реакцией Анри 157 (III)
- Паральдегид 447 (II)
- Парасимпатическая вегетативная нервная система 206 (III)
- Парафины 149 (I)
- Параформальдегид 447 (II)
- Параформ 447 (II)
- Парацетамол 96, 118 (II)
- Паркинсона болезнь 96 (II)
- Парниковый эффект 278 (II)
- Пастера метод расщепления рацемических форм 185 (I)
- Педерсен 429 (II)
- Пеларгонидин 407 (II)
- Пеларгоновая кислота 17 (III)
- 1,3-Пентадиен 328 (I)
- 1,4-Пентадиен 329 (I)
- 2,3-Пентадиен 330 (I)
- Пентален 34 (II)
- Пентаналь 438 (II)
- Пента-О-ацетил- α -D-глюкопираноза 288 (III)
- α , β -Пентаметил-D-глюкопиранозид 287 (III)
- 2,2-Пентаметилен-1,3-диоксолан 448 (II)
- 2,4-Пентандион 432 (II)
- 2-Пентанон 438 (II)
- 3-Пентанон 438 (II)
- Пентаэритрита нитрат 339 (II)
- 1-Пентен 229, 335 (I)
- транс*-2-Пентен 229, 236 (I)
- цис*-2-Пентен 229, 235 (I)
- 1-Пентин 300 (I)
- Пептидная связь 317 (III)
- Пептидный синтез 317 (III)
- Пептиды 303 (III)
- Первичная алкильная группа 28 (I)
- Первичная структура белков 320 (III)
- Первичные галогеналканы 211 (II)
- Первичные спирты 327 (II)
- Первичный атом углерода 122 (I)
- Переалкилирование аминов 165 (III)
- Перегруппировка
- Бамбергера 405 (II)
 - Бейкера—Венкатарамана 405 (II)
 - Вагнера—Меервейна 215, 246 (I), 347, 369 (II)
 - в реакциях с анхимерным содействием 256 (II)
 - Валлаха 216 (I), 405 (II)
 - Вольфа 226 (III)
 - Гофмана 54 (III)
 - Демьянова 216 (I)
 - Кляйзена 398 (II)
 - Мак-Лафферти 203 (II)
 - Тиффено—Демьянова 216 (I)
 - Фаворского 216 (I)
 - Фриса 397 (II)
- Перегруппировки
- в реакциях S_N1 и $E1$ 248 (II)
 - в реакциях спиртов 344 (II)
- Перегруппировочные ионы в масс-спектрах органических соединений 195 (II)
- Перекисный эффект Хараша 310 (I)
- Перекрестная конденсация Клайзена—Шмидта 483 (II)
- Перенос электронов в живой клетке 512 (II)
- Переходное состояние 100 (I)
- Перезтерификация 48 (III)
- Перилен 138 (II), 338 (III)
- Периодатное окисление 292 (III)
- анти*-Перипланарная конформация субстрата в реакциях элиминирования 240 (II)
- Перициклические реакции 196, 345, 354 (I)
- Перкин 198 (I), 65, 84 (III)
- Пероксиды 417 (II)
- Пероксикарбоновые кислоты 465 (II)
- Перфторгептан 214 (II)
- α -Пиколин 250 (III)
- β -Пиколин 250 (III)
- γ -Пиколин 250 (III)
- (S)- (–)-Пиндолол, синтез реакцией Анри 156 (III)
- β -Пинен 219 (I)
- n*-Пентан 122, 125, 127 (I)
- n*-Пентаконтан 122 (I)
- Пиперидин 79, 195, 236, 260 (III)
- Пиразол 237 (III)
- γ -Пиран 236 (III)
- Пираноза 279 (III)
- Пирен 138 (II)
- Пиридин 35 (II), 236 (III)
 - нуклеофильное замещение водорода 273 (III)
 - нуклеофильный катализ 115, 119, 236, 244, 250, 260, 266, 288 (III)
 - реакции 253 (III)
 - способы получения 251 (III)
 - физические свойства и строение 252 (III)
- Пиридин-3-сульфокислота 255 (III)

- Пиридин-N-оксиды 256 (III)
3-Пиридинкарбоновая (никотиновая) кислота 12 (III)
3-Пиридинсульфокислота 119 (III)
Пиридинсульфотриоксид, сульфирование фурана 244 (III)
2-Пиридон 259 (III)
4-Пиридон 259 (III)
Пирилиевые соли 407 (II)
Пиримидин 35 (II), 236, 237, 260, 327 (III)
нуклеофильное замещение водорода 273 (III)
производные 228 (III)
Пиримидиновые основания 260 (III)
Пиримидины 260 (III)
Пировиноградная кислота 135 (III)
синтез 99 (III)
Пирогаллол 401 (II)
Пирокатехин 376, 401 (II)
Пирокатехинборан 254 (I)
Пироксим, донор NO 161 (III)
Пиролиз бензола 122 (II)
Пиррол 35 (II), 235, 236, 237, 253, 257, 262, 274 (III)
Пирролидин 184, 235, 236, 242, 246, 247 (III)
(N-Пирролидино)циклогексен 184 (III)
Питцер 99 (I)
Пищевые белки 320 (III)
Платформинг 149 (I)
Пленки Ленгмюра–Блоджетт 209 (II)
Плоскополяризованный свет 169 (I)
Плоскость симметрии 167 (I)
Побочное (азимутальное) квантовое число 33 (I)
Поверхностно-активные вещества 210 (II), 138 (III)
Полиалкилирование 61 (II)
Полиамиды 293 (I), 74 (III)
Поливинилацетат 294 (I)
Поливиниловый спирт 294 (I)
транс-1,4-Полиизопрен 344 (I)
цис-1,4-Полиизопрен 344 (I)
Поликонденсация 292 (I)
Полимеры 277 (I)
Полимеризация
алкенов 277 (I)
сопряженных диенов 343 (I)
Полимеры конденсационные 292 (I)
Полимолочная кислота 294 (I)
Полинг 39, 46 (I)
формула бензола 16 (II)
Полинуклеотиды 326 (III)
Полисахариды 277, 296 (III)
Полисилоксаны 317 (II)
Полиуретановая пена 230 (III)
Полиуретаны 230 (III)
Полициклические ароматические углеводороды 121 (II)
ориентация реакций S_EAr 139 (II)
Полиэфирные волокна 74 (III)
Полиэфиры 292 (I)
Полная электронная плотность 66 (I)
Полная π -электронная энергия молекулы E_{π} (полн) 68 (I)
Половые гормоны 219 (I)
Полуаминаль 477 (II)
Полуацетали 444 (II), 280 (III)
Полукетали 444 (II), 281 (III)
Поляризуемость 47 (I)
Полярность связи 45 (I)
Полярные апротонные растворители в реакциях S_N2 220 (II)
Попл 60 (I)
Порядок реакции 102 (I)
Порядок связи 67 (I)
дробный 67 (I)
полный 67 (I)
Постулат Хэммонда 137, 138 (I)
Посыльная (информационная) РНК 334 (III)
Потенциал ионизации 77 (I)
Правила ароматичности 20 (II)
Правила Вудворда–Хофмана 350 (I)
Правила ориентации в реакциях S_EAr 68, 77 (II)
Правила реакций циклоприсоединения 354 (I)
Правила старшинства заместителей 175 (I)
Правило ароматичности 137 (II)
Правило Гофмана 179 (III)
в реакциях элиминирования 238, 239 (II)
Правило Зайцева 227 (I)
в реакциях элиминирования 238 (II)
Правило Марковникова 241, 257, 308 (I)
Прево 284 (I)
Прелог 175, 199 (I)
Призман 38 (II)
Прилежаев 266 (I), 420 (II)
Принцип линейности свободных энергий 116 (I)
Природа цвета 359 (I)
Присоединение 70 (I)
по Михаэлю 490 (II)

- 1,2-Присоединение (прямое присоединение) 338 (I), 85 (III)
1,4-Присоединение (сопряженное присоединение) 338 (I), 85 (III)
анти-Присоединение 234 (I)
син-Присоединение НВг к ариалкенам 245 (I)
син-Присоединение в реакциях Дильса–Альдера 355 (I)
Проба Гинсберга 182 (III)
Проба Лукаса 347, 348 (II)
Проекционные формулы Фишера 171 (I)
Проекция Ньюмена 129 (I)
Пролекраство 118 (II)
Пролин 304 (III)
Промежуточное соединение 102 (I)
Промутагены 141 (II)
Пропан 122, 139, 144 (I)
Пропаналь 274 (I), 438 (II)
Пропаннитрил 57 (III)
1-Пропанол 223, 295, 315, 329, 341, 410, 423 (II)
2-Пропанол 100, 327, 329, 330, 368, 369, 370 (II)
(S)-Пропанолол, синтез реакцией Анри 155 (III)
Пропаргиловый спирт 366 (II)
Пропен 55, 71, 105, 223, 225, 227, 229, 230, 242, 247, 266, 273 (I)
Пропеналь 483 (II)
Пропеновая кислота 84 (III)
N- (*n*-Пропил)анилин, синтез 165 (III)
n-Пропилбензол 61, 67 (II)
Пропин 296, 298, 300, 303, 314 (I)
Пропионовая кислота 84 (III)
Пропионилбромид 36 (III)
Пропионитрил, ИК-спектр 161 (II)
Пропионовая кислота 17, 19 (III)
Пропиофенон 67 (II)
Пространственные изомеры 165 (I)
Простые эфиры
 классификация и номенклатура 409 (II)
 нуклеофильные свойства 414 (II)
 окисление 417 (II)
 основность 414 (II)
 получение 410 (II)
 расщепление 415, 428 (II)
 спектральный анализ 426, 427 (II)
 строение 412 (II)
 физические свойства 411, 412 (II)
Протеины 303 (III)
Протопин 200 (III)
Протоплазма 430 (II)
Прохиральная (энантиотопная) сторона 186 (I)
Прохиральная молекула 133 (III)
Прохиральная реакция 183, 185 (I)
Прохиальный атом 183 (I)
Прямое донирование 306 (II)
Псевдонитролы 148 (III)
Псевдопельтьерин 21 (II)
Пурин 237, 260, 261, 328 (III)
Пуриновые основания 261 (III)
Радикало-функциональная номенклатура 32 (I)
Раймер 390 (II)
 α -Распад молекулярного иона в масс-спектре 202 (II)
 β -Распад молекулярного иона в масс-спектре 202 (II)
Расщепление (разделение) рацемических форм 184 (I)
Расщепление винилборанов галогенами 322 (I)
Расщепление по Гофману 179 (III)
Рацемизация субстрата в реакциях S_N1 231 (II)
Рацемическая модификация (рацемическая форма) 171 (I)
Рациональная номенклатура 27, 29 (I)
Реагент
 Бенедикта–Фелинга 289 (III)
 Майлса 269 (I)
 Нормана 286 (II)
 Толленса 464 (II), 289 (III)
 Шарплесса 133 (III)
Реактивы Гриньяра 285, 293 (II)
 в ретросинтетическом анализе 145, 146 (II)
 димеризация и ассоциация с растворителем 285 (II)
Реакции 69 (I)
 ионные 73 (I)
 каталитические 71 (I)
 кинетически контролируемые 104 (I)
 классификация 69 (I)
 кросс-сочетания 320 (II)
 Льюиса кислотнo-основные 96 (I)
 нуклеофильного замещения 75 (I)
 одноэлектронные 76 (I)
 перегруппировки 71 (I)
 присоединения 70 (I)
 радикального замещения 73 (I)

- радикальные 72 (I)
синхронные 75 (I)
термические 71 (I)
термодинамически контролируемые 89 (I)
фотохимические 72 (I)
циклоприсоединения 347, 354 (I)
щелочного плавления 126 (III)
электрофильного замещения 75, 115 (I)
элиминирования 71 (I)
Реакционная константа 112 (I)
Реакционная серия 112 (I)
Реакция
азосочетания 220 (III)
Анри 150 (III)
арилирования 218 (III)
Ардта—Эйстерта 226 (III)
Байера—Виллигера 466 (II)
Бородина—Хунсдиккера 23 (III)
Буво—Блана 50 (III)
Вагнера 267 (I)
Вильсмейера—Хаака 87 (II)
Вильямсона 384, 411 (II)
винилирования 316 (I)
внутримолекулярная Анри 157 (III)
Виттига 454, 455 (II)
Воля—Циглера 262 (I)
Вюрца 125 (I), 284 (II)
Гаттермана—Адамса 86 (II)
Гаттермана—Коха 86 (II)
Геля—Фольгарда—Зелинского 61 (III)
Глазера 320, 323 (I)
Гомберга—Бахмана 122 (II), 218 (III)
Гриньяра 285 (II)
Гофмана 54 (III)
Дарзана 95 (III)
дезаминирования ариламинов 216 (III)
Дильса—Альдера 333, 347 (I)
Зандмейера 215 (III)
Зинина 146 (III)
иодлактонизации 285 (I)
Кадио—Ходкевича 324 (I)
Канниццаро 468 (II)
Кастро—Стефенса 324 (I)
Кижнера—Вольфа 67 (II)
Клайзена—Шмидта 480, 483 (II)
Клемменсена 67 (II)
Кнёвенагеля 78, 79 (III)
Кнорра 239 (III)
Кольбе 25 (III)
Кольбе—Шмитта 387 (II)
Кондакова 287 (I)
Коновалова 145 (I)
Кочи 24 (III)
Коупа 186 (III)
Криге 267 (I)
Курциуса 229 (III)
Кучерова 310 (I)
Манниха 476 (II), 185 (III)
Михаэля 490 (II), 79 (III)
Неницеску 287 (I)
Нефа 149 (III)
Пааля—Кнорра 238 (III)
Перкина 198 (I), 65, 84 (III)
Прилежаева 266 (I), 420 (II)
Раймера—Тимана 390 (II)
Реппе 316, 321 (I)
Реформатского 92 (III)
Рида 146 (I)
Родионова 80 (III)
Розенмунда—Брауна 275 (II)
Розенмунда—Зайцева 436 (II), 39 (III)
«серебряного зеркала» 464 (II), 289 (III)
стереоселективность 152 (III)
Симмонса—Смита 276 (I)
Соногаширы 324 (I)
Стилле 322 (II)
Сторка 203 (III)
Сузуки 323 (II)
Ульмана 122, 277 (II)
Фишера 248, 264 (III)
Фишера—Шпайера 27 (III)
Хека 321 (II)
Чичибабина 257, 273 (III)
Шимана 215 (III)
Шмидта 229 (III)
щелочного плавления 376 (II)
этерификации 337 (II)
Эшвайлера—Кларка 169 (III)
Юрьева 239 (III)
Региоселективность 139 (I)
дегидробромирования галоген-алканов 227 (I)
енолизации 504 (II)
Резвератрол 406 (II)
Резонанс 49, 55 (I)
правила 56 (I)
Резонансная стабилизация 86 (I)
Резонансная структура 55 (I)
Резонансный гибрид 55 (I), 16 (II)
Резонансный интеграл 63 (I)
Резорцин (1,3-дигидробензол) 376, 401 (II)

- Ректификация нефти 148 (I)
Репликационная РНК 334 (III)
Репликация 333 (III)
Реппе 316, 321 (I)
транс-Ретиналь 360 (I)
Ретинол 360 (I)
Ретро—Анри реакция 158 (III)
Ретрореакция Дильса—Альдера 333 (I)
Ретросинтетическая стадия 144 (II)
Ретросинтетический анализ 144 (II)
Ретузамин 200 (III)
Реформатский 92 (III)
Рецепторы 231 (III)
D-Рибоза 278, 294, 327, 328 (III)
D-Рибоновая кислота 294 (III)
Рибонуклеиновая кислота (РНК)
339 (II), 326 (III)
Рибосома 335 (III)
Рид 146 (I)
Риформинг 149 (I)
Робинсон 22 (I)
формула бензола 15 (II)
Родий(I)(трипиразолилборато)дикарбо-
нил, активирование алканов 324 (II)
Родий(I)хлоридтрис (трифенилфосфин)
319 (II)
Родийгидридбис (трифенилфосфин)эти-
ленкарбонил 305 (II)
Родионов 80 (III)
Розенмунд 275, 436 (II), 39 (III)
Роулэнд 279 (II)
Ругьорганические оединения 301 (II)
Ружичка 222 (I)
Руфф 293 (III)
- Сабатье 264 (I)
Сакроновая кислота 387 (II), 21, 233,
234 (III)
Салициловый альдегид 390 (II)
Сальбутамол 120 (II)
Саррет 370 (II)
Сахара (сахариды) 277 (III)
Сахарин 232, 233 (III)
Сахароза 232, 233, 294 (III)
Сверхсопряжение (гиперконъюгация)
54 (I)
Свободная энергия активации 100, 104 (I)
Свободнорадикальная полимеризация
277 (I)
Свободные радикалы алканов 138 (I)
Связывающие молекулярные орбитали
28 (II)
- σ -Связь 40 (I)
 π -Связь 41 (I)
Седамин, стереоселективный синтез
189 (I)
 α -Селинен 220 (I)
Семикарбазид 463 (II)
Сергеев 378 (II)
Серин 305 (III)
Серный ангидрид, сульфлирующий агент
в реакциях S_EAg 55 (II)
Серотонин 265, 275 (III)
Сжатая структурная формула 123 (I)
Сигматронные перегруппировки 399 (II)
Силабензол 41 (II)
Силаны 316 (II)
Силилосониевый ион 428 (II)
Силиконы 317 (II)
Силоксаны 317 (II)
Сильно активирующие заместители в
реакциях S_EAg 76 (II)
Сильно дезактивирующие заместители в
реакциях S_EAg 76 (II)
Симмонс 276 (I)
Симпатическая вегетативная нервная
система 206 (III)
Синапсы 373 (II), 206 (III)
Синглет 182 (II)
Оксо-Синтез 274 (I)
Синтез хинолинов по Скраупу 268 (III)
Синтез пирролов по Кнорру 262 (III)
Синтез-газ 22, 149 (I)
Синтетические моющие средства 129 (III)
Синтетический эквивалент 145 (II)
Синтетическое дерево 145 (II)
Синтон 145 (II)
Синхронный механизм 345 (I)
реакций Дильса—Альдера 357 (I)
Систематическая номенклатура
ИЮПАК 27, 28 (I)
Сквален 220 (I), 137 (III)
Скоростylimитирующая стадия 102 (I)
реакций S_N1 230 (II)
Скрауп 268 (III)
Слабо активирующие заместители в
реакциях S_EAg 76 (II)
Слабо дезактивирующие заместители в
реакциях S_EAg 76 (II)
Сложноэфирная конденсация Клайзена
62, 101 (III)
Сложные эфиры карбоновых кислот 31,
42 (III)
Смайлс 42, 44 (II)
Смит 276 (I)

- Собственная энергия МО 61 (I)
Собственный коэффициент МО 60 (I)
Согласованная ориентация 81 (II)
Сольватация 91 (I)
 неспецифическая 59, 92 (I)
 специфическая 59, 92, 94 (I)
Соногашира 324 (I)
Сополимер 277 (I)
 $p_{\pi-\pi}$ -Сопряжение в молекуле фенола 380 (II)
Сопряжение 52 (I)
Сопряженная кислота 81 (I)
Сопряженное основание 81 (I)
Сопряженные двойные связи 328 (I), 482 (II)
Спектральные методы 144, 148 (II)
Спектры
 ^{13}C ЯМР органических соединений 191 (II)
 протонного магнитного резонанса органических соединений 175 (II)
 ядерного магнитного резонанса органических соединений 173 (II)
 α -Спираль белка 321 (III)
Спиро[2.4]гептан 195 (I)
Спиро[4.4]нонан 195 (I)
Спироалканы 195 (I)
Спирты 327 (II)
Стадников 308 (III)
Старт-кодон 334 (III)
Степень окисления металла в комплексах переходных металлов 308 (II)
Стереоизомерия 165 (I)
 циклоалканов 208 (I)
Стереоизомеры 21, 165 (I)
Стереоселективность 218 (I)
 биохимических реакций 189 (I)
 енолизации 504, 507 (II)
Стереоселективные реакции 185 (I)
Стереоспецифическое гомогенное гидрирование алкенов 319 (II)
Стереоспецифичность 350 (I)
 реакций Ad_E алкенов 234 (I)
Стереоцентр 166 (I)
Стероиды 219 (I)
Стефенс 324 (I)
Стибабензол 41 (II)
Стилле 322 (II)
транс-Стильбен, фотоизомеризация 359 (I)
цис-Стильбен 359 (I)
Стирол 232, 246, 253, 307, 345 (I), 110, 355, 418 (II)
Стифниновая кислота 59 (II)
Стоп-кодон 334 (III)
Сторк 203 (III)
 β -Структура белка 324 (III)
Структурная формула 19, 28 (I)
Структурные изомеры 20 (I)
Субстрат 69 (I)
 влияние строения в реакциях S_N1 223 (II)
 влияние строения в реакциях элиминирования 239 (II)
Сузуки 323 (II)
Сульфадимезин 129 (III)
Сульфамиды 129 (III)
Сульфаниламид (белый стрептоцид) 129 (III)
Сульфаниловая кислота 190 (III)
Сульфатиазол 129 (III)
Сульфиды 131 (III)
Сульфирование аренов 47, 54 (II)
Сульфоксиды 133 (III)
Сульфолан 130 (III)
Сульфонамиды 129 (III)
Сульфоновые кислоты 119 (III)
 десульфирование 124 (III)
 кислотные свойства (III)
 классификация и номенклатура 119 (III)
 производные 126 (III)
 реакции 123 (III)
 способы получения 120 (III)
 физические свойства и строение 123 (III)
Сульфоны 133 (III)
Сульфохлориды 126 (III)
Суматриптан 266 (III)
Суперкислоты, превращения спиртов 369 (II)
Сэндвичевого типа соединения 306 (II)
Талидомид, оптические изомеры 193 (I)
Таллирование аренов 90 (II)
Тарировая кислота 327 (I)
Темплатная цепь 334 (III)
Темплатный синтез 426 (II)
Теобромин 261 (III)
Теорема Купманса 77 (I)
Теория
 Брёнстеда 81 (I)
 отталкивания валентных электронных пар 39 (I)
 химического строения 19 (I)

- Теплота
гидрирования бензола 16 (II)
образования соединения 150, 153 (I)
- Теплоты сгорания 150 (I)
алканов 152 (I)
- Терефталевая кислота 107 (II), 66, 112 (III)
- Терминальная (концевая) тройная связь 296 (I)
- Термодинамический контроль
органической реакции 89, 341 (I)
1,4-присоединения реакций диенов 340 (I)
сульфирования нафталина 131 (II)
- Терпены 219 (I)
- Террамицин 406 (II)
- Терфенилы 121 (II)
- Тестостерон 221 (I)
- 2,3,4,6-Тетра-О-метил-*D*-глюкопираноза 287 (III)
- Тетраалкилфосфония соли, СН-кислотность 319 (II)
- 2,3,4,6-Тетраброманилин, *unco*-замещение в реакции S_EAg 92 (II)
- Тетрагидрокарбазол 264, 265 (III)
- 1,2,3,4-Тетрагидронафталин (тетралин) 63 (II)
- Тетрагидротиофен 242 (III)
- Тетрагидрофуран 412, 418, 427 (II), 235, 242 (III)
- n*-Тетрадекан 122 (I)
- n*-Тетраконтан 122 (I)
- Тетралин 63, 127 (II)
- α -Тетралон 66, 127 (II)
- 2,2,3,6-Тетраметил-5-этилгептан 123 (I)
- Тетраметилолово 289 (II)
- Тетраметилсвинец 289 (II)
- Тетраметилсилан 315 (II)
- Тетрафторэтилен 275 (II)
- 2,3,7,8-Тетрахлор-*n*-диоксин (диоксин) 280 (II)
- Тетрахлорметан 135 (I)
- Тетрацен 138 (II)
- Тетраэдрическая гибридизация 40 (I)
- Тетраэтиламмонийбромид 216 (II), 165 (III)
- Тетраэтилсвинец 138 (I), 284 (II)
- Тиазол 237, 238, 271 (III)
- Тиазолы, ретросинтетическая схема синтеза 271 (II)
- Тиман 390 (II)
- Тимин 260, 327 (III)
- Тимол 405 (II)
- Тинти 233 (III)
- Тиоальдегиды 134 (III)
- Тиоацетали 450 (II)
- Тиокетали 450 (II)
- Тиокетоны 134 (III)
- Тиокислоты 135 (III)
- n*-Тиокрезол 214 (III)
- Тиолы 130 (III)
- Тиомочевина 131 (III)
- Тиосемикарбазид 463 (II)
- Тиоуксусная кислота 135 (III)
- Тиофен 35 (II), 235, 237, 241, 245 (III)
- Тиоэфирсы 135 (III)
- Тирозин 117 (II), 305 (III)
- Тиффено 216 (I)
- Тозилаты 226, 255, 352, 361, 362 (II), 128 (III)
- α -Токоферол 164 (I), 408 (II)
- Токсичность органических соединений 94 (II)
- Толленс 464 (II), 279, 289 (III)
- n*-Толуидин 214 (III)
- n*-Толуиловая кислота 13 (III)
- n*-Толуиловый альдегид 432 (II)
- n*-Толунитрил 56 (III)
- Толуол 14, 61, 79, 82, 85, 93, 95, 99, 104, 109, 115, 116, 261 (II)
СН-кислотность 103 (II)
- n*-Толуолсульфамид 127 (III)
- n*-Толуолсульфинат натрия 127, 128 (III)
- n*-Толуолсульфокислота 119, 130 (III)
- анти*-7-(*n*-Толуолсульфонилокси)-2-норборнен, реакция с анхимерным содействием 253 (II)
- n*-Толуолсульфохлорид 127 (III)
- Томсон 33 (I)
- Торсионное напряжение (напряжение Питцера) 199 (I)
- Трансаннулярное напряжение (напряжение Прелога) 199 (I)
- Трансаннулярные связи N—C в алкалоидах 200 (III)
- Транскрипция 333 (III)
- Трансляция 333, 335 (III)
- Трансметаллирование 288 (II)
- Транспортная (трансляционная) РНК 334 (III)
- L*-Треоза 278 (III)
- Треонин 305, 310 (III)
- Третичная алкильная группа 28 (I)
- Третичная структура белков 320, 325 (III)
- Третичные галогеналканы 211 (II)

- Третичные спирты 327 (II)
Трехмерные клиновидные проекции 171 (I)
Трехцентровые двухэлектронные связи 290, 313 (II)
1,2,4-Триазин, нуклеофильное замещение водорода 273 (III)
n-Триакоктан 122 (I)
Триацетоксиборан 314 (II)
2,4,6-Триброманилин 216 (III)
2,4,6-Трибромбензойная кислота 218 (III)
1,3,5-Трибромбензол 216 (III)
2,4,6-Трибромфенол 392 (II)
Тривиальная номенклатура 27 (I)
Тригональная гибридизация 41 (I)
n-Тридекан 122 (I)
n-Трикозан 122 (I)
(*Z*)-9-Трикозен, феромон 326 (I)
Триметилалюминий, димер 290 (II)
Триметиламин 172, 179 (III)
2,N,N-Триметиланилин, основность 202 (III)
Триметилборан 312 (II)
2,2,3-Триметилбутан 123 (I)
2,2,4-Триметилпентан 123 (I)
Триметилсилилиодид, расщепление простых и сложных эфиров 428 (II)
Триметилуксусная кислота 25 (III)
2,4,6-Триметилфенол 402 (II)
Триметилфосфат 318, 340 (II)
Триметилфосфонийтрихлорборат 318 (II)
Триметилфосфонийхлорид 318 (II)
Триметилхлорсилан 316 (II)
 силилирование спиртов 372 (II)
Триметилэтиламмоний гидроксид, расщепление по Гофману 179 (III)
3,4,5-Триметоксиацетофенон, *unco*-замещение в реакции S_EAr 91 (II)
2,4,6-Тринитроанизол 269 (II)
Тринитроглицерин 339 (II)
Тринитрометан, pK_a 83 (I)
2,4,6-Тринитrostильбен 151 (III)
2,4,6-Тринитротолуол 151, 152 (III)
2,4,6-Тринитрофенетол 269 (II)
2,4,6-Тринитрофенол (пикриновая кислота) 267, 379, 392 (II), 152 (III)
Триоксан 447 (II)
Трипропенилборан 312 (II)
Трипропилборан 252 (I), 315 (II)
Триптамин 249 (III)
Триптофан 275, 304 (III)
2,4,6-Трис (*трет*-бутил)феноксильный радикал 400 (II)
2,4,6-Трис (*трет*-бутил)фенол 394 (II)
Трисахариды 277 (III)
Тристеарат глицерина 42, 48 (III)
Трифениламин 167, 176 (III)
Трифенилборан 312 (II)
Трифенилметан, СН-кислотность 103 (II)
Трифенилфосфин 307, 454, 455 (II)
Трифенилхлорметан, защита гидроксигруппы 372 (II)
Трифенилциклопропенилийперхлорат, ароматичность 24 (II)
Трифлаты 128 (III)
3-Трифторметилбензойная кислота, правила ориентации в реакциях S_EAr 82 (II)
Трифторуксусная кислота 113 (III)
 pK_a 83 (I)
Трихлорметан 135 (I)
Трихлоруксусная кислота 19 (III)
2,4,5-Трихлорфеноксиуксусная кислота 280 (II)
Трихлорэтилен 275 (II)
Триэтиламин 55, 165, 172, 175, 195 (III)
Триэтилборан 252 (I), 311 (II)
Триэтоксидборан 311 (II)
Тропилийбромид 26 (II)
Тропш 126 (I)

Уальд, механизм зрения 359 (I)
Убихинол 512 (II)
Углеводы 277 (III)
Угловое напряжение (напряжение Байера) 199 (I)
Удельное вращение 170 (I)
Удрис 378 (II)
Уилкинсон 306 (II)
Уилкинсона катализатор 265 (I)
Уксусная кислота 12, 16, 17, 19, 25, 40, 46, 47, 59, 66, 106, 111, 115, 135 (III)
 pK_a 20, 27, 83, 159 (I)
 спектр ПМР 178 (II)
Ульман 122, 277 (II)
Умеренно активирующие заместители в реакциях S_EAr 76 (II)
n-Ундекан, феромон 122, 326 (I)
Уотсон, 331, 332 (III)
Уравнение Гаммета 112 (I)
Урацил 260, 327, 328 (III)
Уридин 328 (III)

- УФ-Спектры органических соединений 149, 159 (II)
Уходящая группа 70 (I)
 влияние природы в реакциях S_N2 225 (II)
Участие соседних групп в реакциях S_N2 252 (II)
- Фаворский 216, 315 (I)
Факторы парциальных скоростей в реакциях S_EAr 80 (II)
Фарадей 17 (I)
Фармакофоры 117 (II)
Фарнезол 220 (I)
Фелинг 289 (III)
Фелодипин 268 (III)
Фемтосекундная спектроскопия 324 (II)
Фенантрен 31, 126, 128, 129, 134, 141 (II)
Фенацетин 118 (II)
Фенетол 411 (II)
Фенил 97 (II)
1-Фенил-1,3-бутадиен, получение реакцией Виттига 455 (II)
4-Фенил-1-бутанол, внутримолекулярное алкилирование 63 (II)
трео-3-Фенил-2-бутилтозилат в реакциях с анхимерным содействием 255 (II)
Фенил-катион 212 (III)
Фенилаланин 117 (II), 304 (III)
D-Фенилаланин 232 (III)
L-Фенилаланин 232 (III)
Фенилацетамид 51 (III)
Фенилацетат 386 (II), 42 (III)
 ИК-спектр 171 (II)
 перегруппировка Фриса 397 (II)
Фенилацетилен 298, 307 (I)
Фенилацетонитрил 51 (III)
Фенилбензоат 386 (II), 42 (III)
N-Фенилбензолсульфамид 182 (III)
4-Фенилбутановая кислота, внутримолекулярное ацилирование 66 (II)
4-Фенилбутаноилхлорид, внутримолекулярное ацилирование 66 (II)
Фенилгидразон 463 (II)
Фенилгидроксиламин 146 (III)
Фениллитий 284 (II)
Фенилмедь 300 (II)
Фенилнитрометан 141 (III)
Фенилозаны 288 (III)
2-Фенилпиридин 258 (III)
3-Фенилпропановая кислота 12 (III)
- Фенилсалицилат (салол) 388 (II)
Фенилтрихлорсилан 317 (II)
Фенилуксусная кислота 15, 90 (III)
2-Фенилэтилтозилат в реакциях с анхимерным содействием 254 (II)
Феноксид-ион, резонансная стабилизация 381 (II)
Фенол 64, 83, 86, 90 (I)
 сульфирование 124 (III)
 pK_a 53 (I), 382 (II)
Фенолоформальдегидные смолы 389 (II)
о-Фенолсульфоокислота 392 (II)
n-Фенолсульфоокислота 392 (II)
Фенолфталеин 395 (II)
Фентиазак, синтез 272 (III)
Ферменты 119 (I), 286, 303 (III)
Феромоны 325 (I)
Ферроцен 306 (II)
Ферцгогга 161 (III)
Фишер 126 (I), 306 (II), 27, 248, 264, 279, 292, 293 (III)
Фишера формулы 171 (I)
Флороглюцин (1,3,5-тригидробензол) 87, 376 (II)
Флуорен 124, 125 (II)
 СН-кислотность 103 (II)
Фольгард 61 (III)
аци-Форма 148 (III)
мезо-Форма 181 (I)
трео-Форма 181 (I)
эритро-Форма 181 (I)
Формальдегид 161, 295, 356, 432, 438, 440, 469, 480 (II)
Формамид 50 (III)
Формилирование аренов 86 (II)
Формула
 Толленса 279 (III)
 углеродного скелета 123 (I)
 Фишера 279 (III)
 Хеуорса 280 (III)
Фосфабензол 41 (II)
Фосфатидные кислоты 139 (III)
Фосфатиды 139 (III)
Фосфиновые лиганды 321 (II)
Фосфины 318 (II)
Фосфолипиды 138 (III)
Фосфораны (фосфониевые илиды) 319, 454 (II)
Фосфорилирование 301 (III)
Фосфорорганические соединения 317 (II)
Фотосинтез 299 (III)

- Фотохимические реакции 359 (I)
 Фотохимия 359 (I)
 Фрагментация молекулярных ионов в масс-спектрах органических соединений 195 (II)
 Фрей, фемтосекундная ИК-спектроскопия 324 (II)
 Фридель 59, 64 (II)
 Фрис 397 (II)
D-Фруктоза 232, 278, 281, 282, 284, 289 (III)
 α -*D*-Фруктофураноза 282 (III)
 Фталевая кислота 107 (II), 66 (III)
 Фталевый ангидрид 128, 134, 395 (II), 72, 112 (III)
 Фталеиновые красители 395 (II)
 Фталимид 72, 97 (III)
 Фтиокол 513 (II)
 Фторид-ион, снятие силильной защиты 372 (II)
 Фтортрихлорметан (хладон-11) 278 (II)
 Фторуксусная кислота, pK_a 83 (I)
 Фукуи 22, 60 (I)
 Фуллерены 42 (II)
 Фумаровая кислота 87 (III)
 Фумигатин 513 (II)
 Функциональная группа 19, 23, 25, 30, 47 (I)
 Фуран 35 (II), 235, 236, 237 (III)
 Фураноза 281 (III)
 Фурфурол 238, 275 (III)
- Хаак 87 (II)
 Халкон 481 (II)
 Характеристические частоты в ИК-спектрах органических соединений 160 (II)
 Харрис, фемтосекундная ИК-спектроскопия 324 (II)
 Хек 321 (II)
 Хемопиррол 274 (III)
 Хемоселективность 139 (I)
 Хесс 137 (II)
 Хеуорс 280 (III)
 Химическая эквивалентность протонов 176 (II)
 Химический сдвиг в спектрах ЯМР 176 (II)
 углеродных атомов в спектрах ^{13}C ЯМР 193 (II)
 Хинин 205, 269 (III)
 хинолиниловый эфир 290 (I)
 Хиолин 35 (II), 268 (III)
- Хиноны 495 (II), 512
 получение 495 (II)
 природные 512 (II)
 реакции 497 (II)
 Дильса—Альдера 499 (II)
 Хиральная молекула 166 (I)
 Хиральные лекарства 190 (I)
 Хиральный атом (стереоцентр) 166 (I)
 Хистрионикотоксин 206 (III)
 3-Хлор-1-пропен 259
 4-Хлор-*N*-метиланилин, правила ориентации в реакциях $S_E\text{Ar}$ 84 (II)
 Хлораль 443 (II)
 Хлоральгидрат 443 (II)
 Хлорамин Т 130 (III)
 3-Хлорбензойная кислота, правила ориентации в реакциях $S_E\text{Ar}$ 83 (II)
 Хлорбензол 52, 53, 79, 98, 122, 260, 271, 272, 275, 280, 316, 377 (II)
 2-Хлорбутан, стереохимия реакций S_N2 219 (II)
 Хлорид *D*-тубокурарина 206 (III)
 Хлористый нитрозил, реакция с алкенами 285 (I)
 α -Хлормасляная кислота, синтез 91 (III)
 Хлорметан 135 (I), 213 (II)
 Хлорметилирование по Блану 62 (II)
 1-Хлорпентан 192, 213, 352 (II)
 1-Хлорпропан 139 (I)
 2-Хлорпропан 139 (I), 211 (II)
 Хлороний-ион 52 (II)
 Хлороформ 135 (I), 213 (II)
 4-Хлортолуол, правила ориентации в реакциях $S_E\text{Ar}$ 84 (II)
 o -, m -, p -Хлортолуолы 262 (II)
 Хлоруксусная кислота 19, 93, 113 (III)
 pK_a 83 (I)
 n -Хлорфенилгидразин 219 (III)
 m -Хлорфенилмагнийхлорид 286 (II)
 2-Хлорфенол 379 (II)
 3-Хлорфенол 379 (II)
 4-Хлорфенол 379 (II)
 n -Хлорфенол 392 (II)
 Хлорциклобутан 207 (I)
 Хлорциклогексан 207 (I)
транс-2-Хлорциклогексанол, получение 255 (I)
 2-Хлорциклопентанон, перегруппировка Фаворского 217 (I)
 Хлорциклопропан 207 (I)
 3-Хлорэтилбензол, получение по правилам ориентации в реакциях $S_E\text{Ar}$ 84 (II)

- Ходкевич 324 (I)
Холевая кислота 222 (I)
Холестерин 220 (I), 367 (II), 137 (III)
Хофман 22, 60, 350 (I)
Хризен 33, 141 (II)
Хром (бензол)трикарбонил 305 (II)
Хромосома 326 (III)
Хромофоры 363 (I), 152 (II)
Хунсдиккер 23 (III)
Хюккель 22 (I), 137 (II)
 правило ароматичности 20 (II)
- Цветная качественная реакция на фено-
лы 384 (II)
Целлобиоза 295, 296 (III)
Целлозольвы 427 (II)
Целлюлоза (клетчатка) 298 (III)
Центр симметрии 167 (I)
Церевитинов 293 (II)
Циангидринный синтез 91 (III)
Циангидрины (α -гидроксинитрилы)
 450 (II)
Цианидин 407 (II)
Цианоуксусная кислота, pK_a 83 (I)
n-Цианофенол, кислотность 382 (II)
Циглер 262, 280 (I)
Циглера—Натта катализатор 280 (I)
Цикатоксин 327 (I)
Цикл Кребса 301 (III)
Циклические азотистые основания
 327 (III)
Циклические эфиры 409 (II)
 классификация и номенклатура
 417 (II)
Циклический ряд 24 (I)
Циклоалканы 194 (I)
 ионные перегруппировки 213 (I)
 металлоорганический синтез
 197 (I)
 нитрозирование 212 (I)
 оксимирование 212 (I)
 получение гидрированием бензола и
 его гомологов 198 (I)
 реакции с водородом 206 (I)
 реакции с галогенами 207 (I)
 реакции с минеральными кислотами
 206 (I)
 синтез на основе перициклических
 реакций 196 (I)
 синтез пиролизом солей дикарбоно-
 вых кислот 198 (I)
 способы получения 194 (I)
- типы напряжения и природа связей
 199 (I)
Циклобутadiен 21 (II)
Циклобутан 24, 31, 72, 194, 196, 200, 206,
 347 (I)
Циклобутанкарбальдегид 432 (II)
Циклобутен 346 (I)
2-Циклобутил-2-пропанол, перегруппи-
 ровка в реакции с HCl 345, 346 (II)
Циклобутилхлорид 24 (III)
Циклогексан 150, 194, 197, 199, 200, 202,
 206, 207, 212, 213 (I)
 карбоксилирование 213 (I)
 окисление 213 (I)
1,4-Циклогександикарбоновая кислота
 12 (III)
Циклогексанол 328, 331, 341, 362, 401,
 467, 491 (II)
 дегидратация 227 (I)
Циклогексанон 432, 433, 448, 456, 464,
 467, 468, 473 (II), 61, 67, 75, 169, 184,
 203, 225, 248 (III)
 енамин 184 (III)
Циклогексатриен 21 (II)
Циклогексен 227, 247, 260, 285, 288 (I)
Циклогексеноксид 422 (II)
Циклогептан 200, 214 (I)
 перегруппировка 214 (I)
Циклогептанон 216 (I)
Циклогептатриен 24 (II)
Циклогептатриенилий-ион 24 (II)
Циклогептатриенон 27 (II)
Циклодекан 200 (I)
Циклодекапентаен 21 (II)
Циклононан 200 (I)
Циклононин 301 (I)
1,3-Циклооктадиен 328 (I)
Циклооктан 200 (I)
Циклооктатетраен 321 (I), 21 (II)
Циклооктин 301 (I)
Циклопентадиен 24 (II)
 в реакции Дильса—Альдера 357 (I)
Циклопентадиенид-ион 24 (II)
Циклопентадиенон 27 (II)
Циклопентан 24, 194, 197, 200 (I)
Циклопентанон 198, 217 (I)
Циклопентен 249 (I)
Циклопропан 24, 194, 197, 200, 203, 206,
 207, 212, 276 (I)
Циклопропен 24 (II)
Циклопропенилий-ион, ароматичность
 24 (II)
Циклоундекан 200 (I)

- Цистеин 305, 318 (III)
Цистин 306 (III)
Цитозин 260, 327 (III)
Цитронеллаль 219 (I)
- Четвертичная структура белков 320, 325 (III)
Четвертные аммониевые соли 173, 178 (III)
Четвертичный атом углерода 123 (I)
Четыреххлористый углерод 213 (II)
Чичибабин 257, 273 (III)
Чугаев 293 (II)
- Шаад 137 (II)
Шарплесс 133 (III)
 энантиоселективное эпоксицирование 291 (I)
Шибасаки 154 (III)
Шиман 215 (III)
Шифф 462 (II)
Шмидт 480, 483 (II), 229 (III)
Шмитт 387 (II)
Шорлеммер 18 (I)
Шорыгин 284 (II)
Шпайер 27 (III)
Шрёдингер 33 (I)
Шрёдингера уравнение 61 (I)
Штреккер 307 (III)
- Щавелевая кислота 66, 112 (III)
- Эванс 509 (II)
Эвгенол 405 (II)
n-Эйкозан 122 (I)
Эйстерт 226 (III)
Экваториальный конформер 208 (I)
Экзергонический гидролиз АТФ 301 (III)
Электролиз солей карбоновых кислот 25 (III)
Электронная плотность 61 (I)
 на атоме 67 (I)
 полная 67 (I)
Электронная спектроскопия поглощения 149 (II)
Электронное сродство 78 (I)
Электронные переходы в органических молекулах 151 (II)
Электроноакцепторные группы 50 (I)
 π -Электронодефицитные системы 35 (II)
 Электронодонорные группы 50 (I)
 π -Электроноизбыточные системы 35 (II)
 Электроноизбыточные гетероциклы 241 (III)
 Электроотрицательность 45 (I)
 элементов по Полингу 282 (II)
 Электрофил 74 (I)
 Электрофилы в реакциях $S_E\text{Ar}$ 46 (II)
 Электрофильное ароматическое замещение 46 (II)
 Электрофильное бромирование бензола, механизм 48 (II)
 Электрофильное присоединение алкенов 233, 237 (I)
 Электрофильный катализ в реакциях S_N1 234 (II)
 Электроциклические реакции 346, 350, 354 (I)
 Элементарбензолы 40 (II)
 Элементоорганические соединения 282 (II)
 Элементы симметрии 166 (I)
 Элиминирование (реакции отщепления) в реакциях S_N 235, 322 (II)
 Элиминирование 71 (I)
 бимолекулярное $E2$, конкуренция с реакциями S_N2 236 (II)
 по Коупу (реакция Коупа) 186 (III)
 Энантиомеры 166, 170 (I)
 Энантиоселективное дигидроксилирование 289 (I)
 Энантиоселективное эпоксицирование 289 (I)
 Энантиоселективность енолизации 509 (II)
 Энантиоселективный синтез сульфоксидов 133 (III)
 Энантиотопные пары неподеленных электронов атома серы 133 (III)
 Энантиотопный атом 183 (I)
 Энантовая кислота 17 (III)
 Эндергоническая реакция 301 (III)
 эндо-Правило в реакциях Дильса–Альдера 357 (I)
 эндо-Триметиленнорборнан 214 (I)
 Энергетическая диаграмма (профиль) реакции 100 (I)
 Энергетическая диаграмма молекулярных π -орбиталей бензола 19 (II)
 Энергии диссоциации ковалентных связей 142 (I)
 Энергия делокализации 68 (I)

- Энергия связи 43 (I)
Энергия сопряжения бензола 16 (II)
Энзимы 303 (III)
Энтальпия активации 104 (I)
Энтропия активации 104 (I)
Эпимерные альдоновые кислоты 293 (III)
Эпимерные циангидрины 293 (III)
Эпимеры 281 (III)
D-Эритроза 293, 294 (III)
Эргостерин 220 (I)
Эскулетин 406 (II)
Эскулин 406 (II)
Эстрадиол 221 (I), 117 (II)
Этан 23, 25, 65, 74, 83, 122, 124, 165, 225, 262, 265, 305, 317, 334 (I)
СН-кислотность 103 (II)
1,2-Этандисульфокислота, синтез 121 (III)
Этанол, определение концентрации в крови 374 (II)
 pK_a 21, 83, 86, 226, 227, 255, 332 (I)
Этансульфокислота 119 (III)
Этантиол 215 (II), 130 (III)
Этерификация 27 (III)
Этил- (\pm)-2-фторгексаноат, расщепление рацемической формы 191 (I)
Этил (изобутил)сульфид 131 (III)
Этил-2-инданонкарбоксилат, получение конденсацией Дикмана 82 (III)
Этиламин 162, 165, 172, 175, 176, 177, 180 (III)
Этиламмонийбромид 216 (II)
N-Этиланилин 165 (III)
Этилацетат 42, 47, 60, 62, 64, 65, 99 (III)
Этилбензоат 49, 65 (III)
Этилбензол 14, 62, 93, 99, 100, 105, 106, 107, 111, 112, 293 (II)
Этилбромид 215 (II)
Этилен 21, 36, 41, 72, 74, 75, 80, 99, 101, 196, 223, 229, 230, 232, 234, 240, 247, 251, 252, 255, 262, 265, 274, 277, 280, 297, 305, 317, 333, 347, 355 (I)
анион-радикал 232 (I)
катион-радикал 232 (I)
 pK_a 83 (I)
Этиленбромгидрин 255 (I)
Этиленгликоль 292 (I), 339, 363, 448 (II)
Этилендиамин 195 (III)
Этиленоксид 412, 418, 427 (II)
N-Этилиденанилин 182 (III)
Этилизопропиловый эфир 410 (II)
Этилмагнийбромид 284 (II)
Этилортоформиат 447 (II)
Этилпропаноат 60 (III)
N-*л*-Этилфенилацетамид, спектр ПМР 188 (II)
Этилхлорид 263 (II)
Этилциклобутан, перегруппировка 214 (I)
Этилциннамат 42 (III)
Этинил 296 (I)
1-Этинилциклогексанол 454 (II)
Этоксibenзол (фенетол) 384 (II)
Этоксциклогексан 409 (II)
Эффект Хараша 259 (I)
Эшвайлер 169 (III)

Юглон 513 (II)
Юрьев 239 (III)

Яблочная кислота 87 (III)
Ядерное спиновое квантовое число 173 (II)
ЯМР-критерии ароматичности 23 (II)
Янтарная кислота 66, 112 (III)
Янтарный ангидрид 72 (III)

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»

Травень Валерий Федорович

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие для вузов

В трех томах

Том II

Ведущий редактор канд. хим. наук *Д. К. Новикова*

Технический редактор *Е. В. Денюкова*

Корректор *Е. Н. Клитина*

Компьютерная верстка: *Т. Э. Внукова*

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>