

УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

В. Ф. Травень

# ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

в трех томах

III

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. III / В. Ф. Травень. — 4-е изд. (эл.). — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 391 с.). — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — (Учебник для высшей школы). — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10".

ISBN 978-5-9963-2941-0 (Т. III)

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. III / В. Ф. Травень. — 2-е изд., перераб. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. — 388 с. : ил. — (Учебник для высшей школы). — ISBN 978-5-9963-0412-7 (Т. III); 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 978-5-9963-2941-0 (Т. III)

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

### КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

*Глава 8. АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ.  
КРИТЕРИИ АРОМАТИЧНОСТИ*

*Глава 9. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В АРОМАТИЧЕСКОМ РЯДУ*

*Глава 10. АЛКИЛ- И АЛКЕНИЛБЕНЗОЛЫ*

*Глава 11. ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ*

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

*Глава 13. ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАНОВ*

*Глава 14. ГАЛОГЕНАЛКЕНЫ И ГАЛОГЕНАРЕНЫ*

*Глава 15. ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ*

*Глава 16. СПИРТЫ*

## Глава 17. ФЕНОЛЫ

## Глава 18. ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЭФИРЫ

## Глава 19. АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

## ТОМ III

Сокращения и обозначения .....	9
Глава 20. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ .....	11
20.1. Насыщенные и ароматические карбоновые кислоты .....	11
20.1.1. Номенклатура .....	11
20.1.2. Способы получения .....	13
20.1.3. Физические свойства и строение .....	16
20.1.4. Реакции .....	19
20.2. Производные карбоновых кислот .....	31
20.2.1. Номенклатура .....	31
20.2.2. Электронное строение и общая характеристика реакционной способности .....	32
20.2.3. Способы получения и реакции .....	34
20.3. Енолят-ионы карбоновых кислот и их производных .....	59
20.3.1. СН-Кислотность карбоновых кислот и их производных .....	59
20.3.2. Реакция Гелля—Фольгарда—Зелинского .....	61
20.3.3. Реакции С—С-конденсации .....	62
20.4. Дикарбоновые кислоты .....	65
20.4.1. Номенклатура .....	65
20.4.2. Способы получения .....	66
20.4.3. Физические свойства .....	68
20.4.4. Реакции .....	68
20.5. $\alpha$ , $\beta$ -Ненасыщенные кислоты и их производные .....	82
20.5.1. Номенклатура и геометрическая изомерия .....	83
20.5.2. Способы получения .....	83
20.5.3. Реакции .....	84
20.6. Ненасыщенные дикарбоновые кислоты .....	87
20.6.1. Способы получения .....	87
20.6.2. Физические свойства .....	88
20.6.3. Реакции .....	88
20.7. Галоген- и гидроксикарбоновые кислоты .....	89
20.7.1. Номенклатура .....	89
20.7.2. Способы получения .....	90
20.7.3.стереоизомерия .....	92
20.7.4. Реакции .....	93
20.8. Гидрокси- и аминокарбоновые кислоты бензольного ряда .....	96
20.9. Альдегидо- и кетокислоты. Ацетоуксусный эфир .....	98
20.9.1. Номенклатура .....	98
20.9.2. Способы получения .....	98
20.9.3. Строение и таутомерия ацетоуксусного эфира .....	99

20.9.4. Реакции	100
Для углубленного изучения	114
Нуклеофильный катализ в реакциях производных карбоновых кислот	114
<b>Глава 21. СУЛЬФОНОВЫЕ КИСЛОТЫ</b>	<b>119</b>
21.1. Классификация и номенклатура	119
21.2. Способы получения	120
21.3. Физические свойства и строение	123
21.4. Реакции	123
21.4.1. Кислотные свойства	123
21.4.2. Реакции $S_EAr$ аренсульфоновых кислот	124
21.4.3. Реакции щелочного плавления	125
21.5. Производные сульфоновых кислот	126
21.5.1. Сульфонилхлориды	126
21.5.2. Эфиры	128
21.5.3. Амиды	129
Для углубленного изучения	130
Тиолы, сульфиды, дисульфиды	130
Энантиселективный синтез сульфоксидов	133
Тиокарбонильные соединения. Ацетилкоэнзим А	134
Дополнения	138
Поверхностно-активные вещества.	
Моющие средства. Детергенты. Фосфолипиды	138
<b>Глава 22. НИТРОСОЕДИНЕНИЯ</b>	<b>141</b>
22.1. Номенклатура	141
22.2. Способы получения	142
22.3. Физические свойства и строение	143
22.4. Реакции	145
22.4.1. Восстановление	145
22.4.2. $SN$ -Кислотность	147
22.4.3. Реакции нитронат-ионов	148
Для углубленного изучения	152
Стереоселективный синтез нитроспиртов и нитроаминов	152
Дополнения	161
Оксид азота в биохимических реакциях	161
<b>Глава 23. АМИНЫ</b>	<b>162</b>
23.1. Классификация и номенклатура	162
23.2. Способы получения	164
23.2.1. Реакции $N$ -алкилирования и $N$ -арилирования	164
23.2.2. Восстановление азотсодержащих соединений	167
23.2.3. Превращения амидов карбоновых кислот	169

23.3. Физические свойства и строение	171
23.3.1. Алифатические амины	171
23.3.2. Четвертичные аммониевые соли	173
23.3.3. Ароматические амины	173
23.3.4. Потенциалы ионизации аминов	174
23.4. Реакции	175
23.4.1. Кислотно-основные свойства	175
23.4.2. Нуклеофильные реакции	178
23.4.3. Электрофильное замещение в ароматических аминах	187
23.4.4. Реакции аминов с азотистой кислотой	191
23.5. Спектральный анализ	194
Для углубленного изучения	196
Основные и нуклеофильные свойства пространственно-затрудненных аминов	196
Реакции енаминов	202
Дополнения	204
Биогенные амины. Нейромедиаторы и нейротоксины	204
<b>Глава 24. ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯ</b>	<b>208</b>
24.1. Классификация и номенклатура	208
24.2. Ароматические соли диазония	209
24.2.1. Способы получения	209
24.2.2. Физические свойства и строение	210
24.2.3. Реакции	212
24.3. Диазоалканы	222
24.3.1. Способы получения	222
24.3.2. Реакции	224
Для углубленного изучения	227
Имидоэфиры карбоновых кислот и амидины	227
Гидразиды и азиды карбоновых кислот	228
Изоцианаты, карбаматы, мочевины	230
Изонитрилы	231
Дополнения	231
Механизмы вкуса и запаха. Сладкие органические вещества	231
<b>Глава 25. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ</b>	<b>235</b>
25.1. Классификация и номенклатура	235
25.2. Пятичленные ароматические гетероциклические соединения	237
25.2.1. Способы получения	238
25.2.2. Физические свойства и строение	240
25.2.3. Реакции электрофильного ароматического замещения	242
25.3. Конденсированные пятичленные гетероциклические соединения	248
25.3.1. Способы получения	248
25.3.2. Реакции	249

25.4. Шестичленные ароматические гетероциклические соединения .....	250
25.4.1. Способы получения .....	251
25.4.2. Физические свойства и строение .....	252
25.4.3. Реакции .....	253
25.5. Пиримидины и пурины .....	260
Для углубленного изучения .....	261
Механизмы реакций синтеза гетероциклических соединений .....	261
Реакции $S_N^H Ag$ .....	272
Дополнения .....	274
Гетероароматические соединения в живых организмах .....	274
<b>Глава 26. УГЛЕВОДЫ .....</b>	<b>277</b>
26.1. Моносахариды .....	277
26.1.1. Классификация .....	277
26.1.2. Строение .....	279
26.1.3. Реакции .....	282
26.2. Дисахариды .....	294
26.2.1. Сахароза .....	294
26.2.2. Мальтоза .....	295
26.3. Полисахариды .....	296
26.3.1. Классификация .....	296
26.3.2. Крахмал .....	297
26.3.3. Целлюлоза .....	298
Дополнения .....	299
Обмен энергии в живом организме .....	299
<b>Глава 27. АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ .....</b>	<b>303</b>
27.1. Классификация $\alpha$ -аминокислот .....	303
27.2. Способы получения $\alpha$ -аминокислот .....	306
27.3. Пространственная изомерия и оптическая активность $\alpha$ -аминокислот ..	309
27.4. Реакции $\alpha$ -аминокислот .....	311
27.4.1. Кислотно-основные свойства .....	311
27.4.2. N-Ацилирование .....	313
27.4.3. N-Алкилирование .....	315
27.4.4. Реакция этерификации .....	315
27.4.5. Реакции дезаминирования .....	316
27.4.6. Отношение к нагреванию .....	317
27.4.7. Пептидный синтез .....	317
27.5. Вторичная, третичная и четвертичная структуры белков .....	320
<b>Глава 28. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ .....</b>	<b>326</b>
28.1. Строение .....	326
28.1.1. Моносахариды .....	327
28.1.2. Циклические азотистые основания .....	327

28.1.3. Нуклеозиды .....	328
28.1.4. Нуклеотиды .....	329
28.1.5. Двойные спирали ДНК. Модель Уотсона–Крика .....	331
28.2. Нуклеиновые кислоты и наследственность .....	332
28.2.1. Репликация ДНК .....	333
28.2.2. Транскрипция. Синтез РНК .....	334
28.2.3. Трансляция. Биосинтез белка .....	335
<i>Дополнения</i> .....	336
Молекулярное узнавание в химии и биологии .....	336
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	340
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	343
1. Результаты расчетов некоторых органических молекул методом МОХ .....	343
2. Физиологическое действие некоторых органических веществ .....	356
<b>ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ</b> .....	359



---

# СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

## Группы:

Alk	— алкил
Ar	— арил
Ac	— ацил
Bn	— бензил
Bs	— брозильная
Me	— метил
Tf	— трифтолатная
Ts	— тозилная
Ph	— фенильная
Ср	— цикlopentadiенил
Pу	— пиридил

## Соединения и реагенты:

АУЭ	— ацетоуксусный эфир
ГМФТА	— гексаметилфосфор- триамид
ДМСО	— диметилсульфоксид
ДМФА	— диметилформамид
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
$\eta$	— «жесткость» электронной оболочки молекулы
$k$	— константа скорости
$K$	— константа равновесия
$k_B$	— константа Больцмана
$\alpha$	— кулоновский интеграл
$\beta$	— резонансный интеграл
$t$	— температура по шкале Цельсия
$T$	— температура по шкале Кельвина
$\mu$	— дипольный момент, D
$I$	— потенциал ионизации, эВ
$A$	— электронное сродство, эВ
$d_4^{20}$	— плотность, г/см <sup>3</sup>
$n_D^{20}$	— показатель преломления
$\alpha$	— оптическое вращение, град (°)
$MR_D$	— рефракция, см <sup>3</sup>
$\delta$	— химический сдвиг, м. д.
$\nu$	— частота, см <sup>-1</sup>
$\lambda$	— длина волны, нм
$R$	— универсальная газовая пос- тоянная, Дж/(К · моль)
$N$	— число Авогадро, моль <sup>-1</sup>

**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  
<sup>13</sup>С ЯМР-спектроскопия — спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах углерода <sup>13</sup>С  
*ee* — энантиомерный избыток  
*de* — диастереомерный избыток

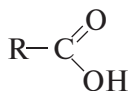
**Префиксы:**

<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

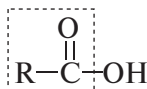
---

## Глава 20.      КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

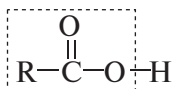
Соединения, содержащие карбоксильную группу  $-\text{COOH}$ , называют **карбоновыми кислотами**



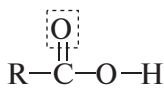
Для различных фрагментов карбоновых кислот приняты следующие названия (от *англ.* “acid” — кислота):



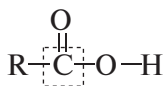
ацильная группа



ацилоксигруппа



ацильный атом  
кислорода



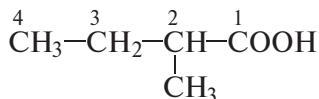
ацильный атом  
углерода

### 20.1.      НАСЫЩЕННЫЕ И АРОМАТИЧЕСКИЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

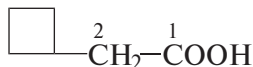
#### 20.1.1.    Номенклатура

При составлении названия карбоновой кислоты алифатического ряда по номенклатуре ИЮПАК за основу берут наиболее длинную углеродную цепь, включающую карбоксильную группу. Нумерацию цепи начинают с

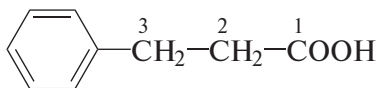
атома углерода карбоксильной группы. К названию углеводорода по числу атомов углерода в главной цепи прибавляют суффикс **-ов**: **-овая кислота**.



2-метилбутановая кислота



циклобутилэтановая кислота



3-фенилпропановая кислота

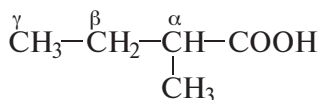
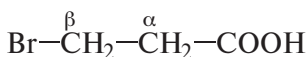
Для многих наиболее известных карбоновых кислот часто используют тривиальные названия. В частности, их применяют для замещенных карбоновых кислот, обозначая положение заместителей буквами  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и т. д.

уксусная  
кислотамуравьиная  
кислота

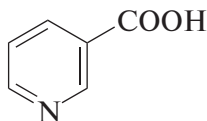
масляная кислота



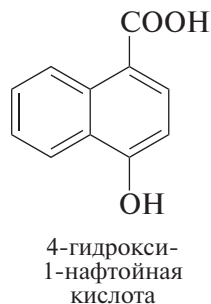
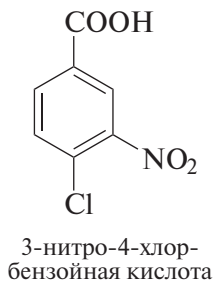
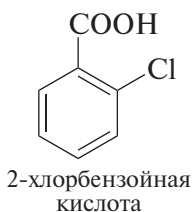
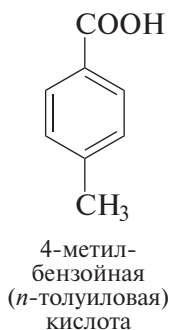
изомасляная кислота

 $\alpha$ -метилмасляная кислота $\beta$ -бромпропионовая кислота

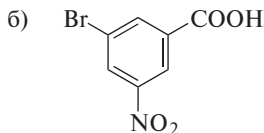
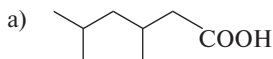
Названия кислот алициклического и гетероциклического рядов часто образуют путем прибавления к названию углеводорода или гетероарена постфикса **-карбоновая кислота**.

циклопропанкарбоновая  
кислота1,4-циклогександикарбоновая  
кислота3-пиридинкарбоновая  
(никотиновая) кислота

Замещенные ароматические карбоновые кислоты бензольного и нафталинового рядов называют как производные бензойной и нафтойной кислот.



**Задача 20.1.** Назовите следующие соединения по систематической номенклатуре:



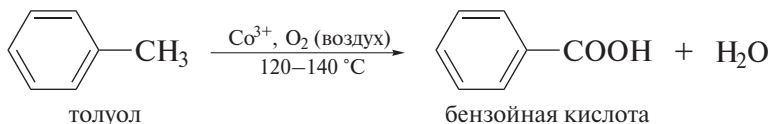
**Задача 20.2.** Напишите структурную формулу для каждого из следующих соединений:

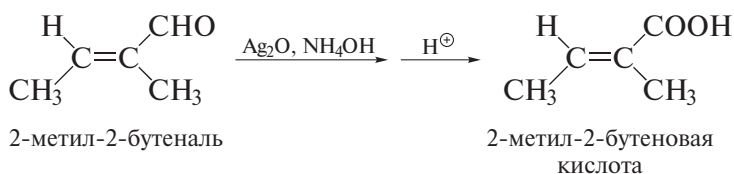
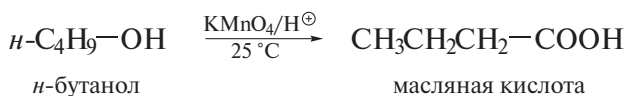
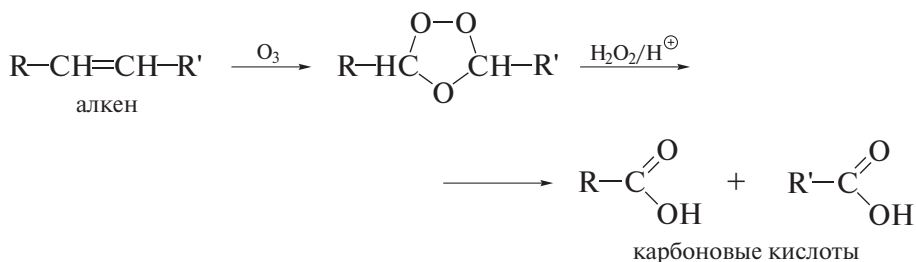
- а) (*R*)-4-гидрокси-(2*E*)-гексеновая кислота;  
б) α-бром-β-хлормасляная кислота;  
в) 4-нитро-3-этоксibenзойная кислота.

## 20.1.2. Способы получения

### Окисление углеводородов, спиртов, альдегидов и кетонов

Окисление органических соединений, принадлежащих к углеводородам, спиртам, альдегидам и кетонам, ранее уже подробно обсуждалось (см. т. I, разд. 2.4, 5.4.5; т. II, разд. 10.2.3, 16.4.4, 19.1.4). Ниже даны примеры этих реакций.

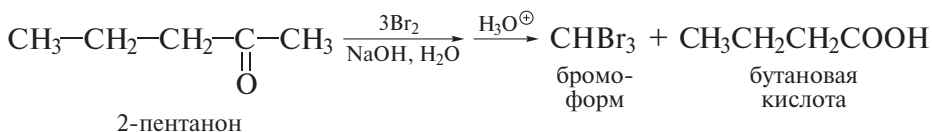




Эти реакции наиболее распространены при получении карбоновых кислот, в том числе в промышленной практике.

### Окисление метилкетонов

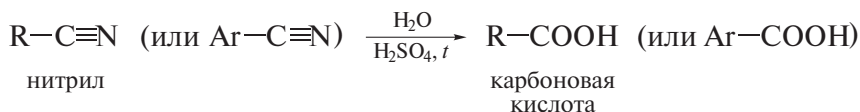
Метилкетоны окисляют гипогалогенитами; эта схема известна как галоформная реакция (см. т. II, разд. 19.1.5):



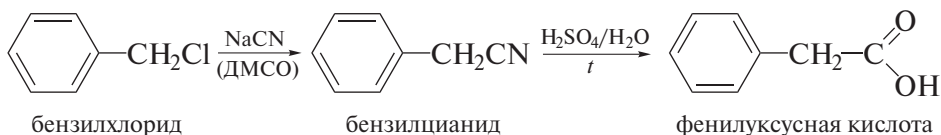
### Гидролиз нитрилов

Реакции гидролиза производных карбоновых кислот часто применяют в лабораторной практике.

Нитрилы гидролизуют при их нагревании (как правило, при кипячении) с водными растворами минеральных кислот (реже щелочей).



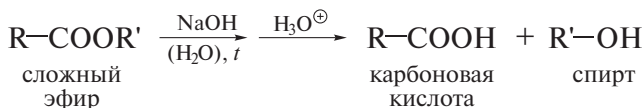
Например, фенилуксусную кислоту с высоким выходом получают по схеме



**Фенилуксусная кислота.** Смесь бензилцианида (70 г; 0,68 моль), конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (85 мл) и воды (120 мл) кипятят в течение 3 ч. После выливания реакционной смеси в ледяную воду продукт отфильтровывают, т. пл. 76–77 °С. Выход 72 г (78%).

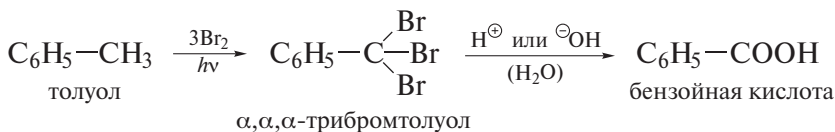
### Гидролиз сложных эфиров

Эта реакция наиболее гладко протекает в разбавленных щелочах при нагревании:



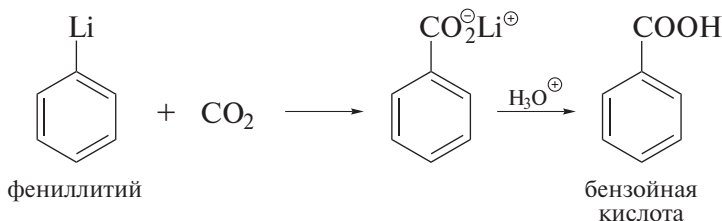
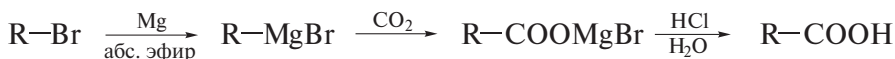
### Гидролиз тригалогенметилпроизводных

Гидролиз тригалогенметилпроизводных для получения карбоновых кислот применяют реже. При этом используют те же условия, что и при гидролизе нитрилов и сложных эфиров:



### Карбоксилирование металлоорганических реагентов

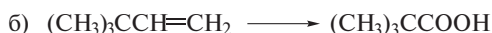
Карбоксилирование металлоорганических реагентов служит одним из универсальных способов получения карбоновых кислот (см. т. II, разд. 15.1.4).



**2-Метилбутановая кислота.** Через раствор втор-бутилмагнийхлорида, приготовленного из 2-хлорбутана (46 г; 0,5 моль) и магния (13,4 г; 0,55 моль) в этиловом эфире (400 мл), пропускают углекислый газ до насыщения. Смесь обрабатывают 25%-й водной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Продукт выделяют перегонкой, т. кип.  $174^\circ\text{C}$ . Выход 40,8 г (80%).

Этот метод имеет, однако, ограничение. Алкил- и арилгалогениды, применяемые в реакциях, не должны содержать заместителей (OH, NH, SH, C=O), которые активно реагируют с реактивами Гриньяра и литийорганическими соединениями.

**Задача 20.3.** Покажите, каким образом можно осуществить следующие превращения:



**Задача 20.4.** Укажите, какой из двух способов — через реактив Гриньяра или через нитрил — более предпочтителен для реализации следующих превращений:

а) бромбензол  $\rightarrow$  бензойная кислота;

б) *n*-нитробензилхлорид  $\rightarrow$  *n*-нитрофенилуксусная кислота.

### 20.1.3. Физические свойства и строение

#### Физические свойства

Муравьиная и уксусная кислоты обладают раздражающим запахом. Масляная, валериановая и капроновая кислоты имеют неприятный запах. Высшие жирные и ароматические кислоты не имеют запаха, поскольку обладают малой летучестью.

Температуры плавления и кипения, а также данные о растворимости в воде некоторых карбоновых кислот приведены в табл. 20.1.

Температуры кипения карбоновых кислот выше, чем таковые спиртов, имеющих ту же молекулярную массу. Ниже сравниваются температуры кипения некоторых карбоновых кислот и спиртов.

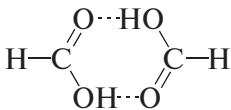
Соединение	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ этанол	$\text{HCOOH}$ муравьиная кислота	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ бутанол	$\text{CH}_3\text{COOH}$ уксусная кислота
Мол. масса	40	46	60	60
Т. кип., $^\circ\text{C}$	78	100,5	97,4	118



Таблица 20.1. Физические свойства карбоновых кислот

Кислота	Т. пл., °С	Т. кип., °С	Растворимость при 20 °С, г/100 мл
НСООН метановая (муравьиная)	8,4	101	Неограничена
CH <sub>3</sub> COOH этановая (уксусная)	16,6	118	Неограничена
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH пропановая (пропионовая)	−21,0	141	Неограничена
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH бутановая (масляная)	−5,0	164	Неограничена
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH пентановая (валериановая)	−34,0	186	4,97
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH гексановая (капроновая)	−3,0	205	0,97
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COOH гептановая (энантовая)	−8,0	223	0,24
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COOH октановая (каприловая)	17,0	239	0,07
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> COOH нонановая (пеларгоновая)	15,0	255	0,03
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> COOH декановая (каприновая)	32,0	270	0,02
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> COOH додекановая (лауриновая)	44,0	299	0,01
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> COOH тетрадекановая (миристиновая)	54,0	251 (100 мм рт. ст.)	0,002

Отмеченное различие объясняется большей полярностью карбоновых кислот и более прочными водородными связями, которые они образуют в соответствующих димерах. Димеры карбоновых кислот устойчивы даже в газообразном состоянии.



Значения теплот димеризации весьма велики. Например, теплота димеризации муравьиной кислоты в газовой фазе составляет — 58,5 кДж/моль (−14 ккал/моль).

Молекулы карбоновой кислоты образуют прочные водородные связи также и с молекулами воды. Однако лишь первые четыре члена гомологического ряда алифатических карбоновых кислот смешиваются с водой в

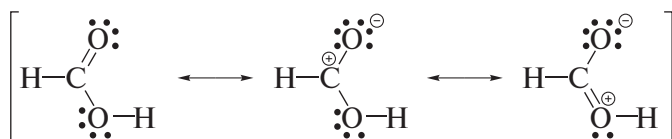
любых соотношениях. Начиная с валериановой кислоты, растворимость кислот в воде уменьшается. Высшие карбоновые кислоты мало растворимы в воде. Ароматические карбоновые кислоты — твердые соединения, плохо растворимые в воде.

### Электронное строение

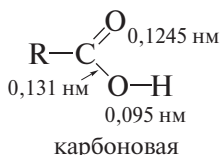
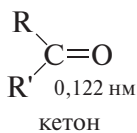
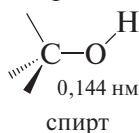
Группы  $\text{C}=\text{O}$  и  $\text{OH}$ , образующие карбоксильную функцию, взаимно влияют друг на друга и значительно отличаются по свойствам от соответствующих групп в альдегидах (кетонах) и спиртах.

Электронное строение карбоксильной функции показано ниже на примере муравьиной кислоты.

В терминах теории резонанса карбоксильную группу представляют набором резонансных структур:

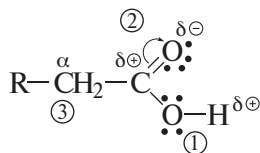


Одна из НЭП атома кислорода гидроксильной группы делокализована перекрыванием с  $\pi$ -орбиталью карбонильной группы. Делокализация электронной плотности в карбоксильной группе находит экспериментальное подтверждение в длинах связей  $\text{C}-\text{O}$  и  $\text{C}=\text{O}$ .



Эта делокализация делает атом углерода карбонильной группы менее электрофильным, чем атом углерода в карбонильной группе альдегидов или кетонов.

В общей оценке реакционной способности следует отметить, что карбоновая кислота имеет, по крайней мере, три реакционных центра:



① — связь  $\text{O}-\text{H}$ , разрыв этой связи наблюдается при кислотной диссоциации;

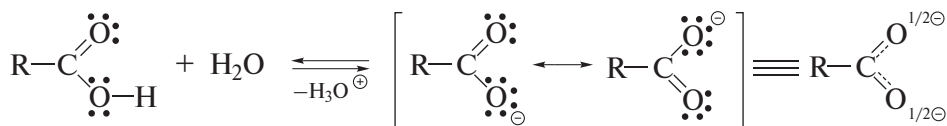
② — карбонильная группа  $\text{C}=\text{O}$ , эта группа способна присоединять нуклеофильные реагенты;

③ —  $\text{C}-\text{H}$ -связи при  $\alpha$ -углеродном атоме, эти связи подвержены ионизации с образованием енолятов.

## 20.1.4. Реакции

### Кислотно-основные свойства карбоновых кислот

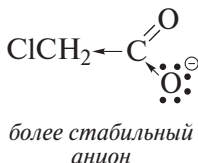
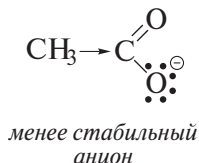
При кислотной диссоциации карбоновой кислоты образуется карбоксилат-ион  $\text{RCOO}^-$ . С точки зрения электронного строения его представляют как резонансный гибрид двух энергетически эквивалентных структур:



Резонансная стабилизация карбоксилат-иона — причина того, что карбоновые кислоты являются кислотами средней силы. В частности, карбоновые кислоты — значительно более сильные кислоты, чем спирты (см. т. I, разд. 16.4.1).

### КИСЛОТНОСТЬ АЛИФАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ

Электроноакцепторные заместители в молекуле карбоновой кислоты, оттягивающие электроны от карбоксилатного центра и тем самым стабилизирующие карбоксилат-ион, увеличивают кислотность карбоновой кислоты.



Электронодонорные заместители оказывают противоположное влияние.

Кислота	$pK_a$	Кислота	$pK_a$
$\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$ пропионовая	4,86	$\text{ClCH}_2\text{COOH}$ хлоруксусная	2,85
$\text{CH}_3\text{COOH}$ уксусная	4,76	$\text{CCl}_3\text{COOH}$ трихлоруксусная	0,66
$\text{HCOOH}$ муравьиная	3,77		

Заместитель влияет особенно сильно, если находится при  $\alpha$ -углеродном атоме. По мере удаления заместителя от карбоксильной группы его влияние на кислотность быстро ослабевает.

Кислота	$pK_a$	Кислота	$pK_a$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ масляная	4,82	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{COOH}$ $\beta$ -хлормасляная	4,05
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{COOH}$ $\alpha$ -хлормасляная	2,86	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ $\gamma$ -хлормасляная	4,52

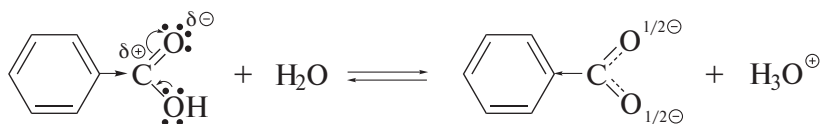
**Задача 20.5.** Укажите в следующих парах кислот, какая из кислот сильнее:

- а)  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{COOH}$  или  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COOH}$ ;  
 б)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$  или  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ ;  
 в)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$  или  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$ ;  
 г)  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  или  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ .

### КИСЛОТНОСТЬ АРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ

Бензойная кислота является более слабой кислотой, чем муравьиная, но более сильной, чем уксусная кислота. Значение  $pK_a$  бензойной кислоты равно 4,21.

Согласно этим данным, по сравнению с метильной группой фенильная группа является электроноакцепторной и несколько стабилизирует карбоксилат-ион:

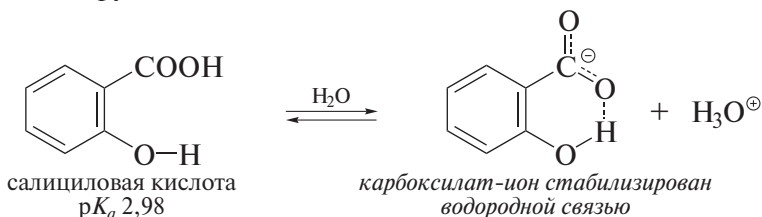


Электроноакцепторные заместители в *мета*- и *пара*-положениях ароматического ядра, способствующие делокализации отрицательного заряда в анионе, повышают кислотность. Электронодонорные заместители в *пара*-положении оказывают противоположное влияние.

Кислота					
	<i>n</i> -метокси- бензойная	бензойная	<i>m</i> -метокси- бензойная	<i>m</i> -нитро- бензойная	<i>n</i> -нитро- бензойная
$pK_a$	4,47	4,21	4,09	3,49	3,43

Заместители в *орто*-положении повышают силу кислоты независимо от того, являются ли они электронодонорными или электроноакцепторными (*орто*-эффект). В качестве примера показано влияние *орто*-гидроксигруппы на кислотность салициловой кислоты. Это влияние включает пространственный эффект заместителя, образование внутримолекуляр-

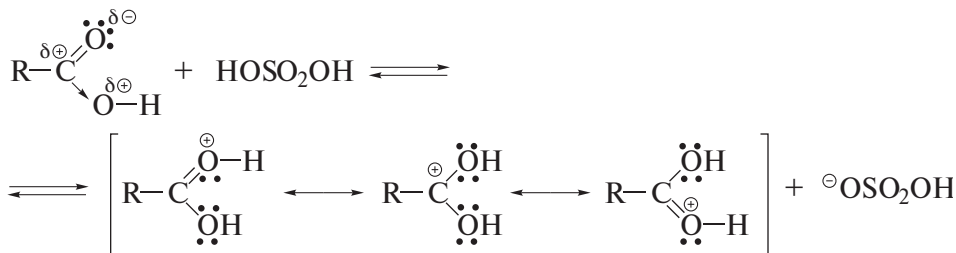
ных водородных связей и наличие диполь-дипольных взаимодействий, стабилизирующих анион:



О количественной зависимости между строением замещенных бензойных кислот и их кислотностью см. в т. I, гл. 1, разд. «Для углубленного изучения».

### ОСНОВНОСТЬ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

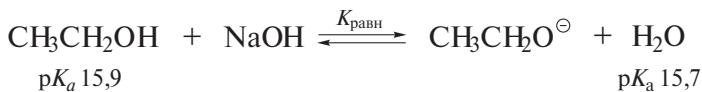
Основность карбоновой кислоты определяется ее способностью присоединять протон. Основность карбоновых кислот сравнима с основностью альдегидов и кетонов и проявляется в сильнокислой среде ( $pH < 3$ ). Значения  $pK_a$  их сопряженных кислот находятся в пределах  $-6,0 \div -7,0$ . При протонировании протон присоединяется к карбонильному кислороду с образованием протонированной молекулы карбоновой кислоты:



В результате протонирования карбоксильной группы возрастает электрофильность атома углерода этой группы и его способность к реакциям с нуклеофильными реагентами.

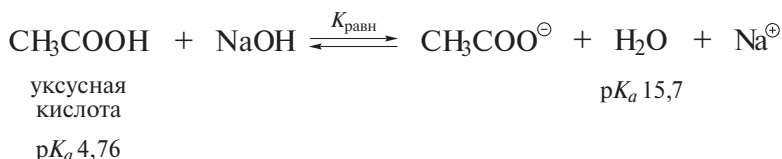
### Реакции карбоксилат-ионов

В отличие от спиртов, которые не могут быть количественно ионизированы действием водного раствора гидроксида натрия



$$K_{\text{равн}} = 10^{-15,9}/10^{-15,7} = 10^{-0,2} \approx 0,63,$$

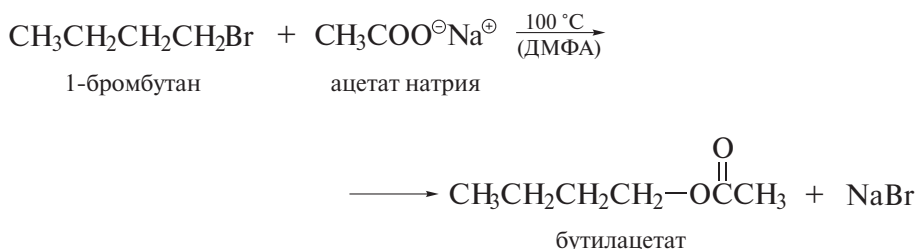
карбоновые кислоты в указанных условиях ионизируются на 100%:



$$K_{\text{равн}} = 10^{-4,76} / 10^{-15,7} = 10^{10,94}.$$

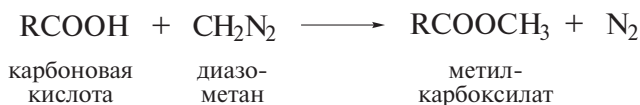
### НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

В отличие от карбоновых кислот, которые обладают и низкой основностью, и низкой нуклеофильностью, карбоксилат-ионы являются более сильными нуклеофилами. Это объясняется локализованным на них отрицательным зарядом. В частности, такие ионы вступают в реакции нуклеофильного замещения S<sub>N</sub>2 с алкилгалогенидами:



Поскольку карбоксилат-ионы являются слабыми основаниями и не вызывают реакции элиминирования, они гладко образуют сложные эфиры даже со вторичными алкилгалогенидами.

Еще одной важной реакцией карбоновых кислот, которая протекает с разрывом связи О—Н и в которой карбоксилат-ион выступает в качестве нуклеофила, является их взаимодействие с диазометаном:



Электронное строение диазометана описывается набором резонансных структур, две из которых приведены ниже (подробнее о строении диазоалканов см. в разд. 24.3):



Механизм реакции диазометана с карбоновой кислотой включает следующие стадии.

Стадия 1 — ионизация молекулы кислоты:

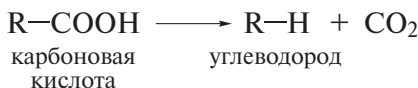


Стадия 2 — нуклеофильное замещение молекулы азота как хорошо уходящей группы карбоксилат-ионом по схеме реакции  $S_N2$ :

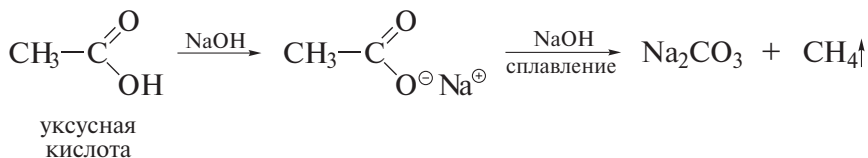


### ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ

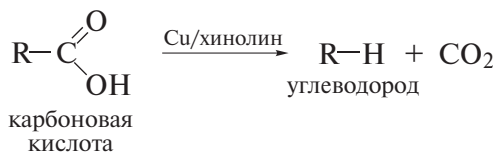
Способность к отщеплению диоксида углерода обнаруживают и карбоновые кислоты, и карбоксилат-ионы. При термическом декарбоксилировании карбоновой кислоты образуется углеводород:



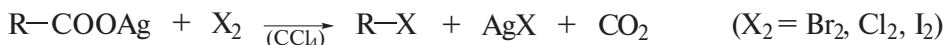
Низшие алифатические кислоты, в том числе уксусная кислота, подвергаются декарбоксилированию при сплавлении с твердым гидроксидом натрия. В частности, из ацетата натрия с высоким выходом образуется метан:



Алифатические и ароматические карбоновые кислоты отщепляют диоксид углерода в присутствии различных катализаторов, содержащих медь:



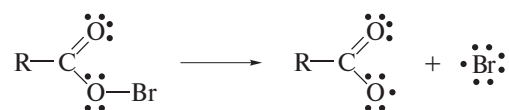
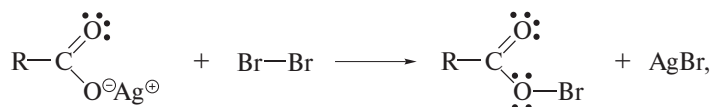
Декарбоксилирование серебряных солей карбоновых кислот под действием галогенов в безводном органическом растворителе с образованием соответствующих галогеналканов и галогенаренов известно как **реакция Бородина—Хундликера** (1861 г.):



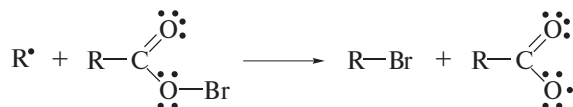
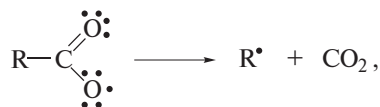
Соли алифатических кислот линейного строения реагируют особенно гладко, а выходы галогеналканов достигают 60–100%.

Реакция протекает как радикально-цепной процесс.

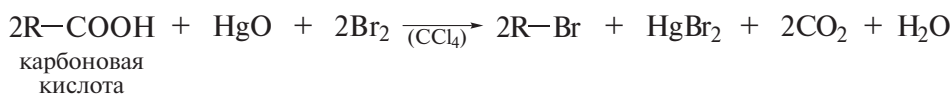
Стадия 1 — инициирование цепи:



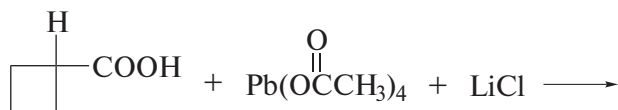
Стадия 2 — развитие цепи:



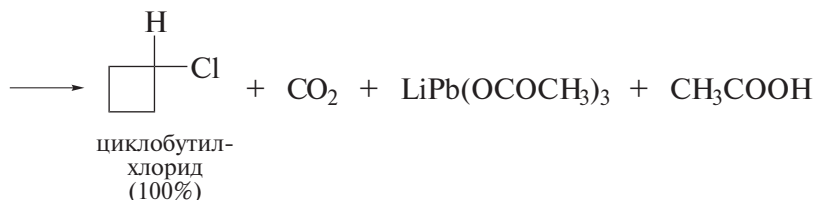
Реакция Бородина—Хунсдиккера протекает с солями и других металлов (калия, таллия, ртути):



В одной из модификаций этой реакции карбоновую кислоту обрабатывают тетраацетатом свинца и хлоридом лития (**реакция Кочи**):



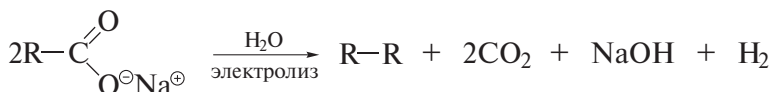
циклобутан-  
карбоновая  
кислота



Реакция Кочи дает особенно хорошие результаты при получении вторичных и третичных галогеналканов.

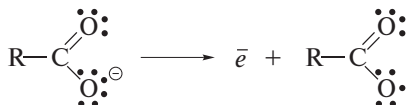


Электролиз солей карбоновых кислот также протекает с отщеплением диоксида углерода и известен как **реакция Кольбе** (1849 г.). В этой реакции наблюдается димеризация углеводородного фрагмента:

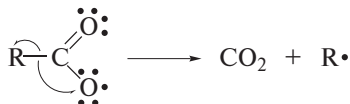


Реакция Кольбе не имеет широкого препаративного значения, однако интерес представляет ее механизм.

*Стадия 1* — окисление карбоксилат-иона до карбоксильного радикала:



*Стадия 2* — декарбоксилирование образовавшегося радикала:

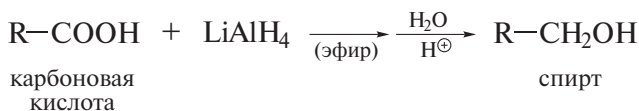


*Стадия 3* — димеризация алкильных радикалов:

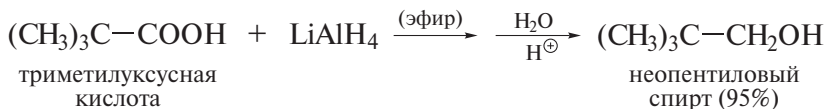
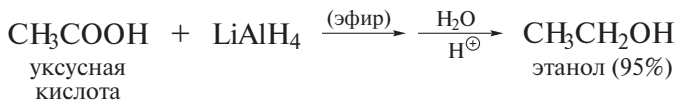


## ВОССТАНОВЛЕНИЕ

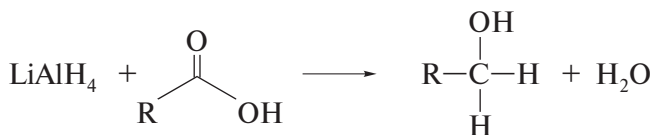
Еще одним примером нуклеофильного присоединения по карбоксильной группе служат реакции восстановления карбоновых кислот с применением литийалюминийгидрида:



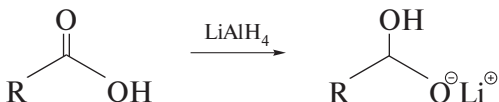
Продуктами восстановления карбоновых кислот в этом случае являются спирты.



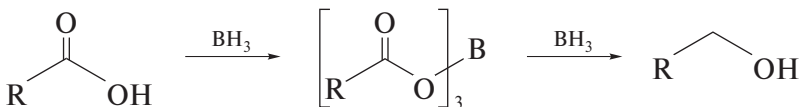
Суммарное уравнение восстановления карбоновой кислоты имеет простой вид. При этом два гидрид-иона из молекулы  $\text{LiAlH}_4$  оказываются в составе образующегося спирта:



Важно подчеркнуть, что восстановление карбоновых кислот в этих условиях не требует применения избытка  $\text{LiAlH}_4$ , несмотря на то, что 0,25 моля восстановителя затрачивается на ионизацию карбоновой кислоты:

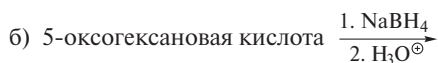
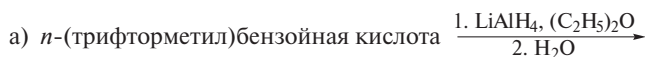


Наилучшим реагентом для восстановления карбоновых кислот до спиртов является боран  $\text{BH}_3$ , который позволяет с высокой избирательностью восстанавливать карбоксильную функцию даже в присутствии сложноэфирной и кето-групп. При этом на первой стадии образуется триацилборат, который и подвергается далее очень быстрому восстановлению:



Быстрота реакции объясняется акцепторными свойствами атома бора, который оттягивает НЭП эфирного атома кислорода на свою вакантную орбиталь и повышает, тем самым, акцепторные свойства карбонильного атома углерода в триацилборате.

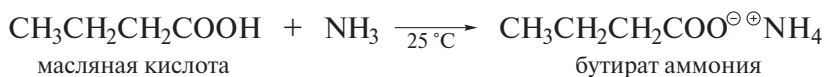
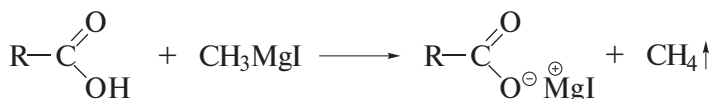
**Задача 20.6.** Завершите следующие реакции. Напишите структурные формулы продуктов. Назовите их. Отметьте, какие из реакций являются равновесными.



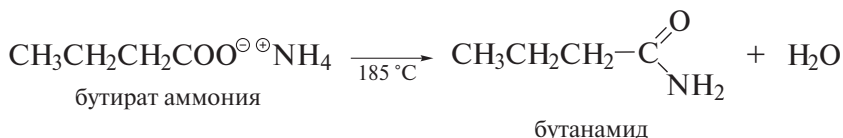
### Замещение у ацильного атома углерода

Нуклеофилы, имеющие достаточно высокие основные свойства —  $\text{NH}_3$ ,  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}_2\text{OH}$ ,  $\text{RMgI}$  и ряд других — переводят карбоновые кис-

лоты в соли. Образующиеся при этом карбоксилат-ионы не реагируют с нуклеофилами:



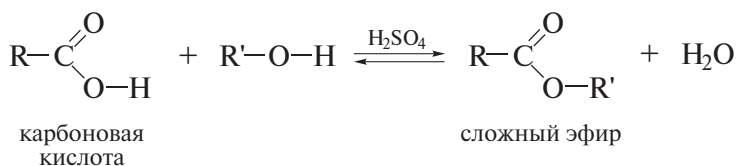
Однако при нагревании до  $185^\circ\text{C}$  аммониевые соли, например, превращаются в амиды карбоновых кислот:



Низкоосновные нуклеофилы присоединяются по карбонильной группе с образованием производных карбоновых кислот. В большинстве случаев такие реакции идут в условиях кислотного катализа.

### РЕАКЦИЯ ЭТЕРИФИКАЦИИ

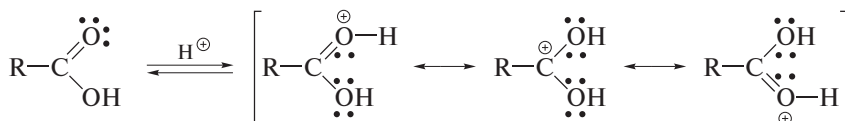
Реакция карбоновой кислоты со спиртом, катализируемая сильными кислотами ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , *n*-толуолсульфокислота и другие), известна как **реакция этерификации** (*реакция Фишера–Шнайера*, 1895 г.).



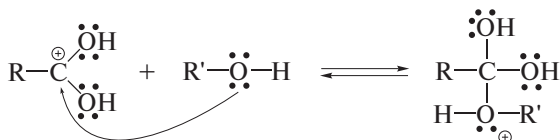
Реакция этерификации обратима. Катализатор берут в минимальном количестве ( $\sim 1\%$ ). Для увеличения выхода эфира в ходе реакции отгоняют эфир (или воду) или используют большой избыток спирта.

Реакция этерификации имеет следующий механизм.

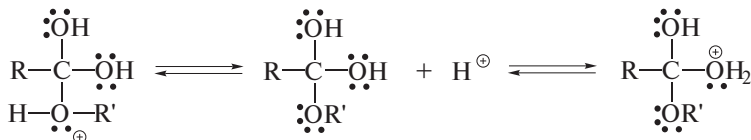
Стадия 1 — образование гидроксониевого иона:



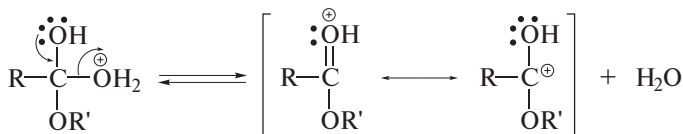
Стадия 2 — нуклеофильное присоединение молекулы спирта к карбонильному атому углерода:



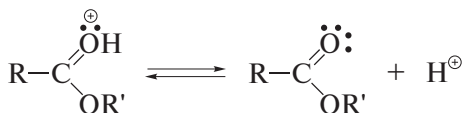
Стадия 3 — изомеризация (депротонирование—протонирование) образовавшегося аддукта:



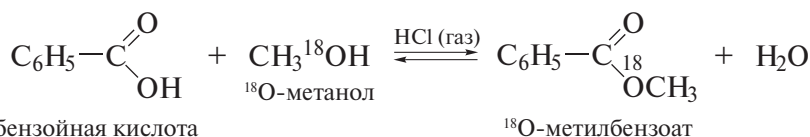
Стадия 4 — элиминирование молекулы воды:



Стадия 5 — депротонирование продукта реакции:



Нуклеофильное присоединение молекулы спирта к атому углерода карбонильной группы было подтверждено опытами со спиртами, содержащими изотоп  $^{18}\text{O}$  в гидроксильной группе. Например, по данным анализа продуктов реакции бензойной кислоты с метанолом, содержащим  $^{18}\text{O}$ , меченый кислород оказался в сложном эфире:



Реакционная способность реагентов в реакции этерификации изменяется в следующих рядах:

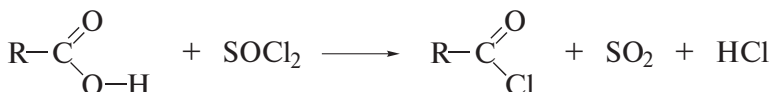
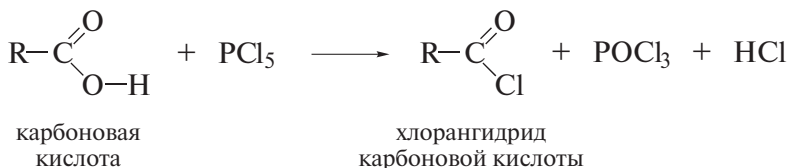
**Спирты:**  $\text{CH}_3\text{OH} > \text{первичные} > \text{вторичные} > \text{третичные}$

**Кислоты:**  $\text{HCOOH} > \text{CH}_3\text{COOH} > \text{RCH}_2\text{COOH} > \text{R}_2\text{CHCOOH} > \text{R}_3\text{CCOOH}$

Присутствие объемных групп около реакционного центра в спирте или кислоте замедляет этерификацию.

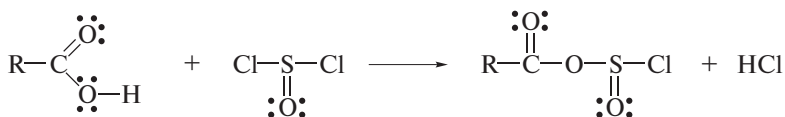
### РЕАКЦИИ С ГАЛОГЕНИДАМИ ФОСФОРА И СЕРЫ

При взаимодействии карбоновых кислот с неорганическими галогенидами, например,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PBr}_3$  получают *галогенангидриды карбоновых кислот*:

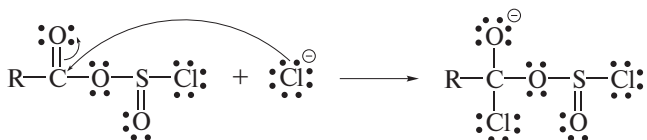


Предполагают, что реакция идет по схеме, включающей нуклеофильное присоединение хлорид-иона к карбонильной группе.

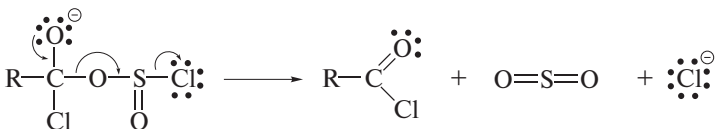
*Стадия 1* — образование смешанного ангидрида:



*Стадия 2* — нуклеофильное присоединение хлорид-иона по карбонильной группе образовавшегося ангидрида:



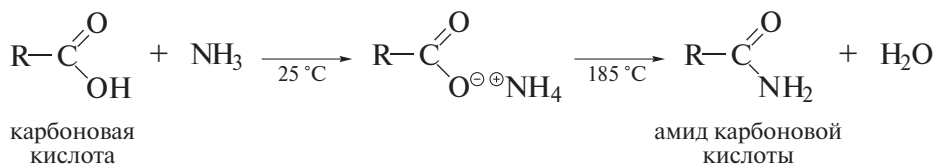
*Стадия 3* — распад образовавшегося аниона с образованием конечных продуктов реакции:



Тионилхлорид наиболее часто применяется для этой реакции, поскольку образующиеся помимо хлорангидрида газообразные диоксид серы и хлороводород легко отделяются от продукта реакции.

### РЕАКЦИИ С АММИАКОМ

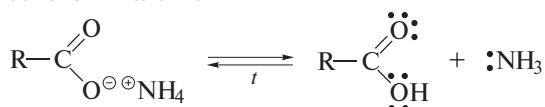
При комнатной температуре карбоновая кислота образует с аммиаком аммониевую соль, которая при нагревании превращается в **амид карбоновой кислоты**:



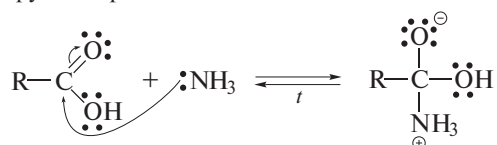
Эта реакция часто применяется в промышленности для получения амидов высококипящих карбоновых кислот.

Реакция протекает по следующей схеме.

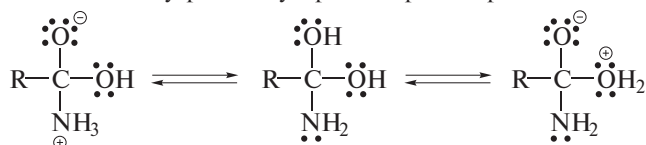
*Стадия 1* — обратимое отщепление молекулы аммиака из аммониевой соли карбоновой кислоты:



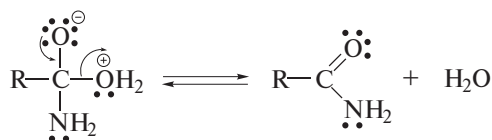
*Стадия 2* — нуклеофильное присоединение молекулы аммиака по карбонильной группе карбоновой кислоты:



*Стадия 3* — внутримолекулярный перенос протона:



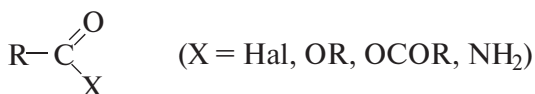
*Стадия 4* — отщепление молекулы воды из аддукта с образованием амида:



**Бутанамид.** В одном из препаративных вариантов реакции карбоновой кислоты с аммиаком пропускают аммиак через масляную кислоту, нагретую до  $185^\circ\text{C}$ , и получают бутанамид с выходом 85%.

## 20.2. ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В ходе реакций карбоновых кислот с нуклеофилами, рассмотренных в разд. 20.1, а также реакций, рассматриваемых в этом разделе, получают соединения общей формулы

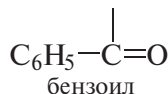
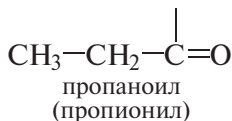
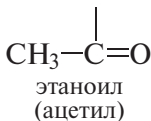
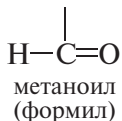


Эти соединения — *функциональные производные карбоновых кислот*.

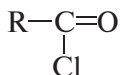
Ацильная группа  $\text{R}-\overset{\text{O}}{\text{C}}$  является общим структурным элементом производных карбоновых кислот.

### 20.2.1. Номенклатура

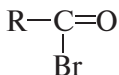
Систематические и тривиальные (в скобках) названия простейших ацильных групп даны ниже.



Производные карбоновых кислот, в которых гидроксигруппа у ацильного фрагмента замещена на галоген, называют *галогенангидридами карбоновых кислот (ацилгалогенидами)*.

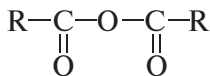


ацилхлориды

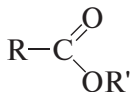


ацилбромиды

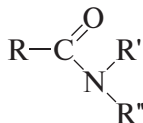
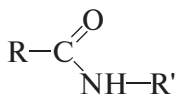
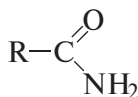
Продукты аналогичного замещения гидроксигруппы на ацилоксигруппу  $\text{RCOO}$  называют *ангидридами карбоновых кислот*.



Продукты замещения гидроксигруппы на алкоксигруппу  $\text{R}'\text{O}$  называют *сложными эфирами карбоновых кислот*.

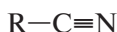


Соединения, в которых гидроксигруппа в карбоновой кислоте замещена на аминогруппу, называют **амидами карбоновых кислот**.



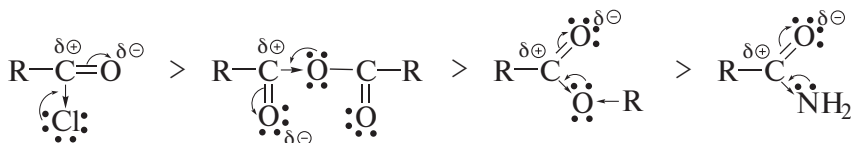
Аминогруппа в амидах может иметь одну или две алкильные группы.

Соединения, содержащие группу  $-\text{C}\equiv\text{N}$  вместо  $-\text{C}(=\text{O})\text{X}$ , также относят к производным карбоновых кислот и называют **нитрилами**.



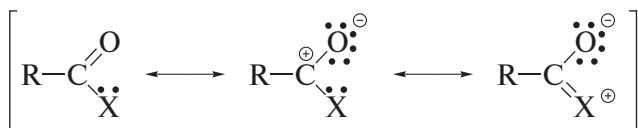
### 20.2.2. Электронное строение и общая характеристика реакционной способности

Как и все карбонильные соединения, производные карбоновых кислот отличаются электрофильностью атома углерода карбонильной группы. При этом электрофильность снижается в ряду:

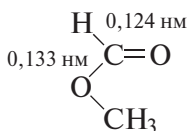


В названном ряду все заместители у ацильного фрагмента  $\text{R}-\text{C}=\text{O}$  проявляют  $-I$ - и  $+M$ -эффекты. В указанном направлении  $-I$ -эффект снижается, а  $+M$ -эффект возрастает, что приводит к уменьшению электрофильности ( $\delta\oplus$ ) карбонильного атома углерода и, соответственно, к снижению реакционной способности производного в реакциях нуклеофильного присоединения.

Делокализацию электронов в производных карбоновых кислот выражают следующим набором резонансных структур:



Пониженная двоесвязанность  $\text{C}=\text{O}$ -связи и повышенная кратность  $\text{C}-\text{X}$ -связи подтверждаются данными экспериментальных измерений длин связей, например, в метилформате:

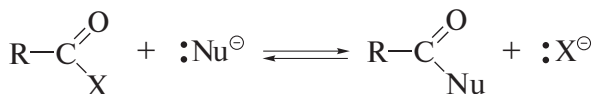




Как видно, длина C=O-связи в эфире несколько больше длины C=O-связи в альдегидах и кетонах (0,122 нм), а связь C—O, напротив, короче C—O-связи в спиртах (0,144 нм).

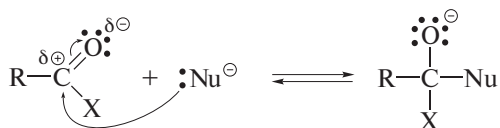
Указанный выше ряд относительной реакционной способности важен для получения функциональных производных карбоновых кислот. В этом ряду каждое последующее производное получают из предыдущего, но не наоборот. Например, хлорангидрид или сложный эфир нельзя получить из амида.

Взаимопревращения кислот и их функциональных производных протекают по общей схеме и формально могут рассматриваться как замещение у ацильного атома углерода:

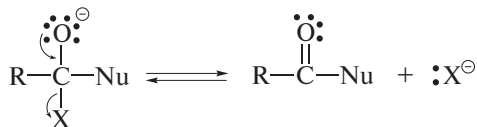


Механизм реакций производных карбоновых кислот с нуклеофилами включает две обязательные стадии: присоединение нуклеофила ( $Ad_N$ ) и отщепление аниона  $:\text{X}^{\ominus}$  ( $E$ ).

*Стадия 1* — присоединение нуклеофила по карбонильной группе C=O:



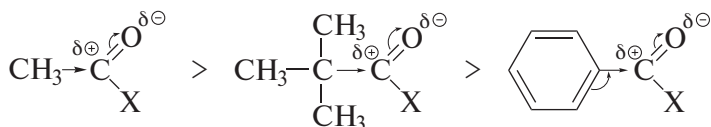
*Стадия 2* — отщепление аниона  $:\text{X}^{\ominus}$  с образованием продукта замещения:



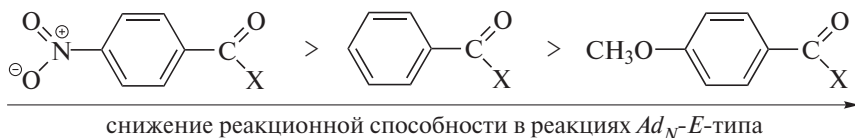
В общем случае скорость реакции зависит от двух факторов: от реакционной способности производного карбоновой кислоты и от нуклеофильности атакующего реагента.

Сильные нуклеофилы легко реагируют с производными карбоновых кислот и не требуют катализатора. Реакции со слабыми нуклеофилами протекают в присутствии кислотных или основных катализаторов.

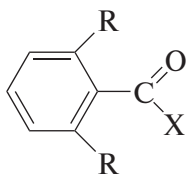
Производные алифатических кислот в стадии  $Ad_N$ -типа, в целом, более реакционноспособны, чем производные ароматических кислот. Объемные заместители у  $\alpha$ -углеродного атома снижают реакционную способность производного.



Влияние заместителей в ароматическом ядре на реакционную способность производных ароматических кислот иллюстрируется следующим рядом снижения относительной скорости:



Электронодонорные заместители в ароматическом ядре уменьшают электрофильность карбонильного углерода, что ведет к снижению реакционной способности соединения. Электроноакцепторные заместители оттягивают электронную плотность от карбонильного углерода и повышают реакционную способность. Введение заместителей в *орто*-положение ароматического кольца

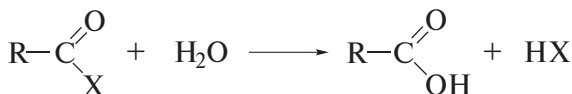


создает пространственные затруднения на первой стадии нуклеофильного присоединения, что также приводит к уменьшению реакционной способности производного кислоты.

### 20.2.3. Способы получения и реакции

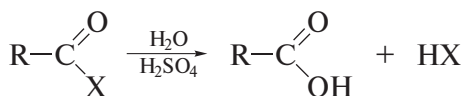
#### Гидролиз. Общие сведения

Характерной реакцией функциональных производных карбоновых кислот является их гидролиз — реакция с водой, приводящая к образованию соответствующей карбоновой кислоты:



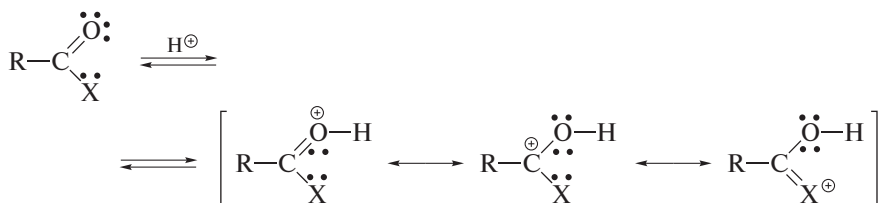
Ацилгалогениды гидролизуются водой с высокой скоростью без применения специальных катализаторов. Все остальные производные подвергаются гидролизу в присутствии катализаторов — кислот или оснований.

### ГИДРОЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В УСЛОВИЯХ КИСЛОТНОГО КАТАЛИЗА

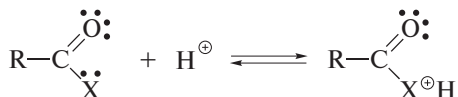


Механизм кислотного гидролиза производного карбоновой кислоты включает следующие стадии.

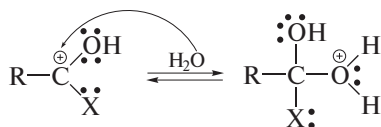
*Стадия 1* — протонирование производного; все производные карбоновых кислот протонируются по карбонильной группе, поскольку только в этом случае образующийся ион (сопряженная кислота) резонансно-стабилизирован:



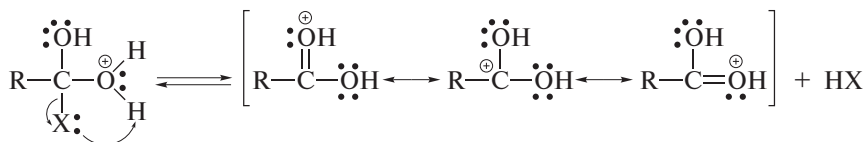
Напротив, присоединение протона по гетероатому X исключает возможность резонансной стабилизации образующегося иона:



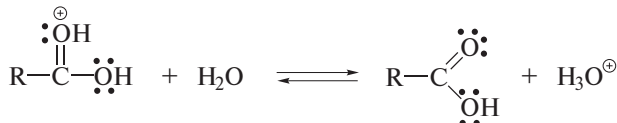
*Стадия 2* — нуклеофильная атака молекулой воды атома углерода карбонильной группы:



*Стадия 3* — отщепление HX:



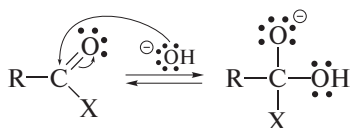
*Стадия 4* — депротонирование сопряженной кислоты продукта реакции:



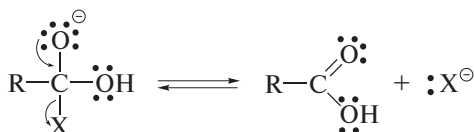
## ГИДРОЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В УСЛОВИЯХ ОСНОВНОГО КАТАЛИЗА

Механизм основно-катализируемого гидролиза производного карбоновой кислоты включает следующие стадии.

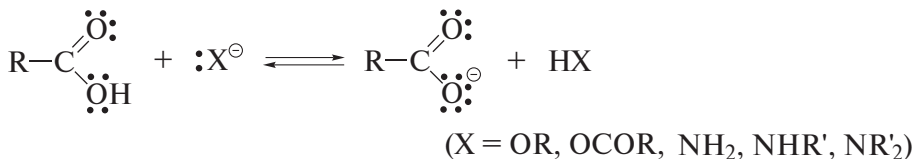
*Стадия 1* — присоединение гидроксид-иона к атому углерода карбонильной группы:



*Стадия 2* — отщепление аниона  $\text{:X}^-$ :

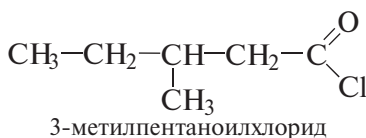
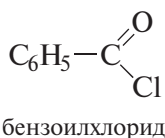
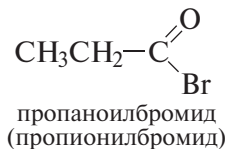
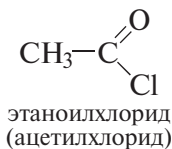


По окончании реакции карбоновая кислота находится в ионизированной форме, а именно в виде карбоксилат-иона:



## Галогенангидриды

Ниже показаны примеры галогенангидридов карбоновых кислот и приведены их названия.

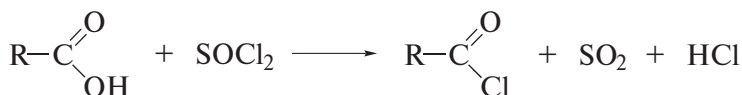


Как видно из приведенных примеров, название галогенангидрида образуется от названия карбоновой кислоты путем замены постфикса **-овая кислота** на **-ойлгалогенид**.

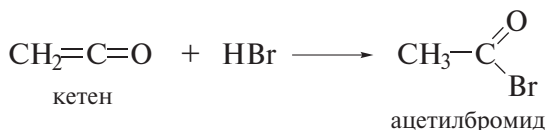
## СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Галогенангидриды карбоновых кислот можно получать следующими способами:

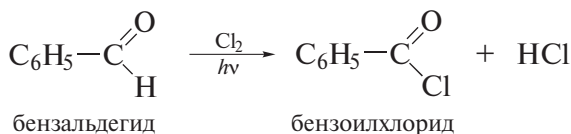
а) из карбоновых кислот действием  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$ , как было показано выше.



б) присоединением галогеноводородов к кетенам



в) из ароматических альдегидов, не содержащих водородных атомов у  $\alpha$ -С-атома, при действии хлора



## АЦИЛИРОВАНИЕ ХЛОРАНГИДРИДАМИ

Из хлорангидридов легко получают другие производные карбоновых кислот: ангидриды, сложные эфиры, амиды. Соответствующие реакции с карбоновыми кислотами, спиртами и аминами называют **реакциями ацилирования**.

В соответствии с природой атома той или иной функциональной группы, у которого происходит замещение водорода на ацильную группу, различают следующие реакции ацилирования:

О-ацилирование (спиртов и фенолов),

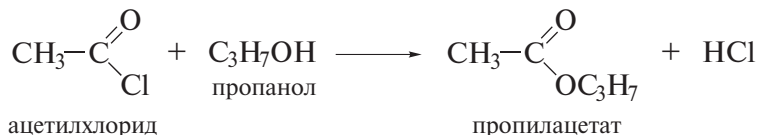
N-ацилирование (аммиака и аминов),

С-ацилирование (ароматических углеводородов).

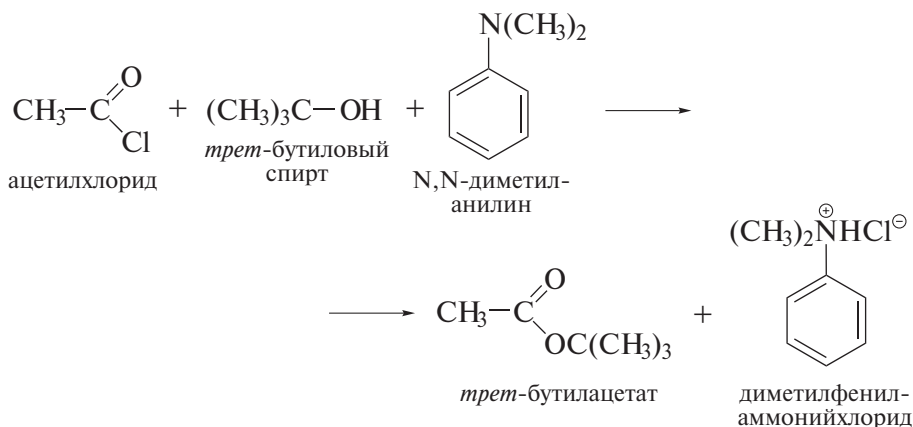
Галогенангидриды муравьиной кислоты неустойчивы и легко разлагаются на  $\text{CO}$  и  $\text{HX}$ . Их для ацилирования не применяют.

Наиболее часто применяют хлорангидриды, реже бром- и фторангидриды карбоновых кислот.

Среди других производных карбоновых кислот хлорангидриды являются наиболее активными ацилирующими реагентами:

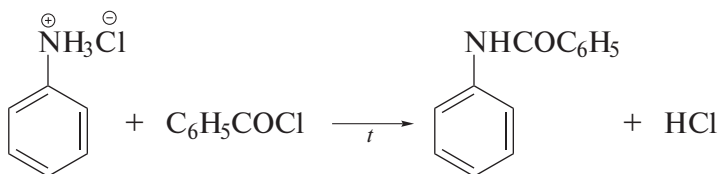


Как правило, реакции ацилирования проводят в присутствии слабого основания, например, пиридина, триэтиламина, N,N-диметиламина (механизм ацилирования спиртов в присутствии аминов обсуждается далее, в разд. «Для углубленного изучения»):



**трет-Бутилацетат.** К кипящему раствору трет-бутилового спирта (114 г; 1,54 моль) и N,N-диметиламина (202 г; 1,67 моль) в сухом эфире (200 мл) по каплям прибавляют ацетилхлорид (121 г; 1,54 моль). Затем смесь охлаждают в ледяной бане и отфильтровывают солянокислую соль N,N-диметиламина. Эфирный слой промывают водной серной кислотой для удаления избытка амина. Продукт выделяют перегонкой, т. кип. 95–98 °С. Выход 115 г (64%).

Примером N-ацилирования может служить получение бензанилида:

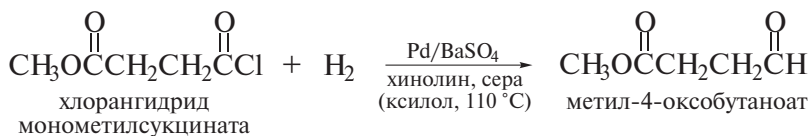


**Бензанилид.** Смесь гидрохлорида анилина (9 г; 0,07 моль) и бензоилхлорида (9 г; 0,06 моль) в 50 мл бензола кипятят 8 ч. Реакционную массу охлаждают, продукт отфильтровывают, промывают бензолом и водой, т. пл. 162 °С (из спирта). Выход 12,6 г (100%).

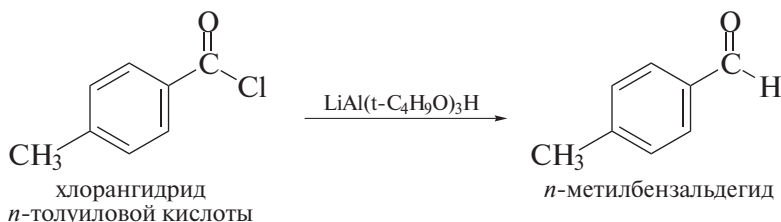
## ВОССТАНОВЛЕНИЕ ХЛОРАНГИДРИДОВ

Избирательное восстановление хлорангидридов — один из наиболее удобных методов получения альдегидов. Восстановление может быть проведено несколькими способами.

**Восстановление по Розенмунду–Зайцеву** (см. т. II, разд. 19.1.2) проводят как каталитическое гидрирование. Как и при гидрировании алкинов до алкенов, при восстановлении хлорангидридов применяют «отравленные» катализаторы:



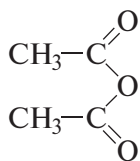
В качестве восстановителя применяют и литийтрис(*т*рет-бутокси)алюмогидрид  $\text{LiAl}(\text{трет-}\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_3\text{H}$ :



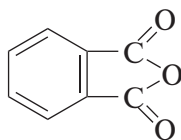
В избытке восстановителя реакция заканчивается получением спирта.

## Ангидриды

Ангидриды карбоновых кислот называют согласно названиям соответствующих кислот.



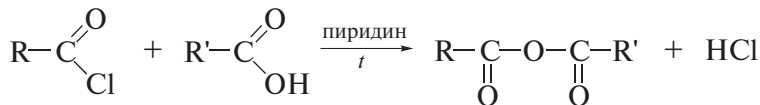
уксусный ангидрид



фталевый ангидрид

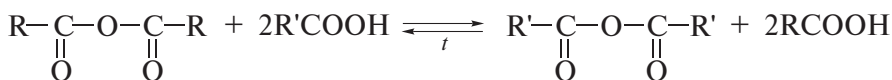
## СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

а) Ацилирование карбоновых кислот и их солей ацилгалогенидами:

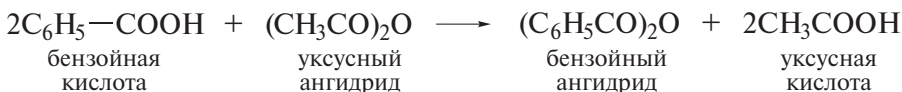


При этом заместители R и R' могут быть различными или одинаковыми.

б) Ацилирование карбоновых кислот ангидридами:



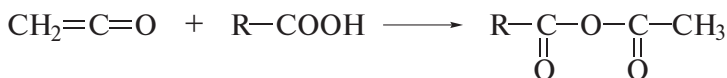
Реакция обратима. Равновесие смещается отгонкой более низкокипящей кислоты:



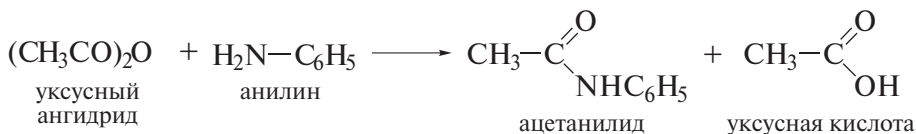
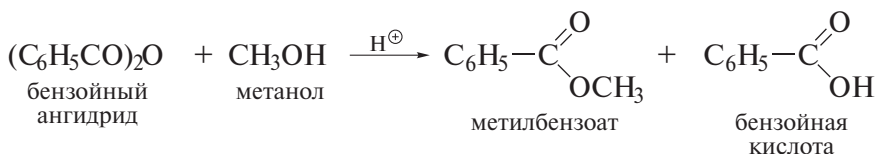
в) Ацилирование карбоновой кислоты кетеном. Реакция уксусной кислоты с кетеном является промышленным способом получения уксусного ангидрида:



Реакцией кетена с другими карбоновыми кислотами получают смешанные ангидриды:



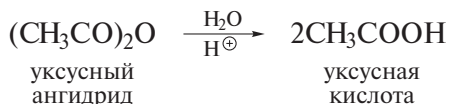
Ангидриды карбоновых кислот менее реакционноспособны, чем хлорангидриды. Их реакции со спиртами и фенолами протекают в присутствии кислотных или основных катализаторов. Более сильные нуклеофильные реагенты — аммиак и амины — не требуют применения катализаторов. При использовании, например, уксусного ангидрида легко и с количественным выходом получают ацетамиды.



***п-Нитроацетанилид.*** К горячему концентрированному раствору *п*-нитроанилина (13,8 г; 0,1 моль) в бензоле прибавляют уксусный ангидрид (10,5 г; 0,1 моль). Реакционная масса вскипает. Через некоторое время выкристаллизовывается продукт, его отфильтровывают, т. пл. 215–216 °С. Выход ~18 г (100%).

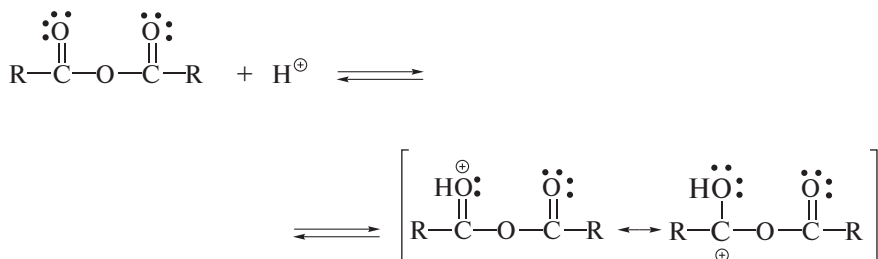


Гидролиз ангидридов карбоновых кислот легко протекает в присутствии кислот как катализаторов:

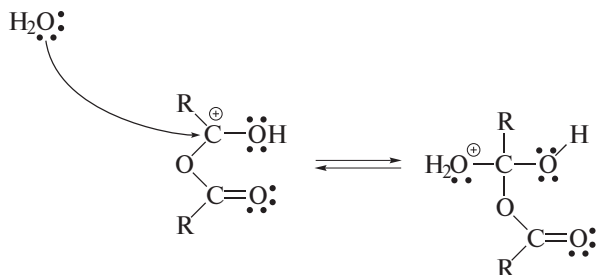


Как и все другие реакции производных карбоновых кислот с нуклеофильными реагентами, гидролиз ангидрида карбоновой кислоты включает две основные стадии: нуклеофильное присоединение и отщепление.

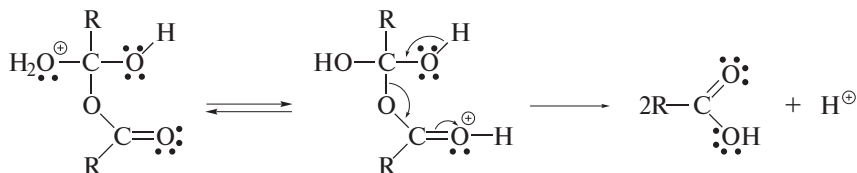
*Стадия 1* — кислотнo-катализируемая реакция начинается с протонирования молекулы ангидрида по одной из карбонильных групп:



*Стадия 2* — нуклеофильное присоединение молекулы воды:



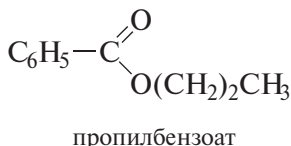
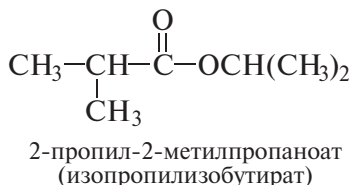
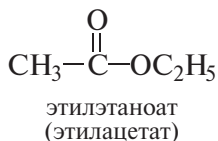
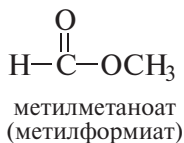
*Стадия 3* — депротонирование—протонирование интермедиата и элиминирование молекулы карбоновой кислоты:



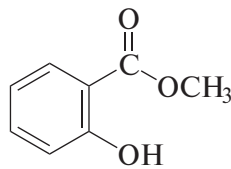
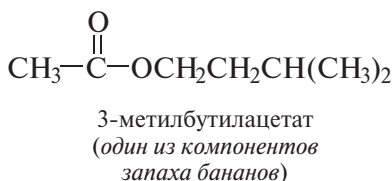
**Задача 20.7.** Бензойный ангидрид может быть получен взаимодействием двух молей бензоилхлорида с одним молем воды. Предложите схему механизма протекающих при этом превращений.

## Сложные эфиры

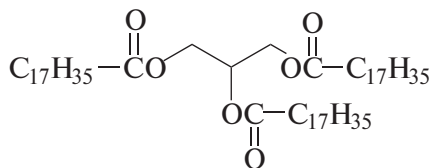
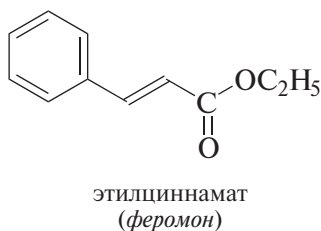
В названии сложного эфира сначала указывают алкильную группу, связанную с кислородом, затем кислоту, заменяя постфикс в названии кислоты **-овая кислота** на **-оат**.



Многие представители сложных эфиров встречаются в природе: душистые вещества, феромоны, жиры и масла.

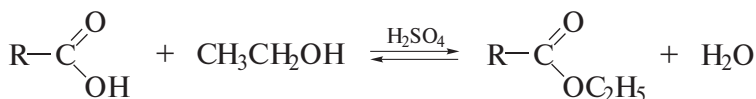


(содержится в эфирном масле жасмина)

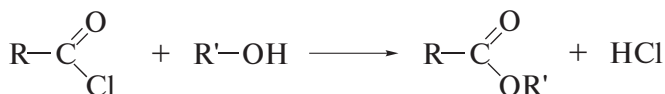


## СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

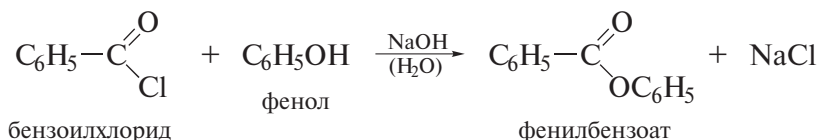
а) Этерификация карбоновых кислот спиртами (главным образом первичными) в присутствии кислотных катализаторов:



б) Ацилирование спиртов и фенолов хлорангидридами карбоновых кислот. Чаще всего эту реакцию проводят в присутствии оснований для нейтрализации выделяющегося HCl:

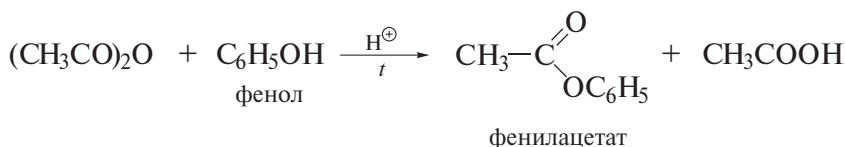
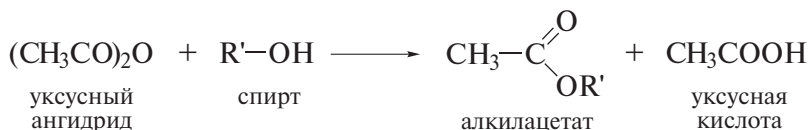


Ароматические ацилгалогениды реагируют медленнее, чем алифатические. По методу Шоттена–Баумана реакции ацилирования хлорангидридами проводят в водных растворах щелочей:



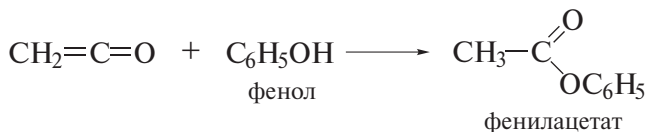
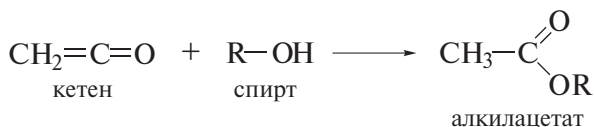
Ацилирование легко гидролизующимися хлорангидридами алифатических карбоновых кислот следует проводить в инертных растворителях и при охлаждении. Этот метод ацилирования часто применяют в промышленных и препаративных лабораторных синтезах.

в) Ацилирование спиртов и фенолов ангидридами карбоновых кислот:



Этим методом обычно получают эфиры уксусной кислоты (ацетаты).

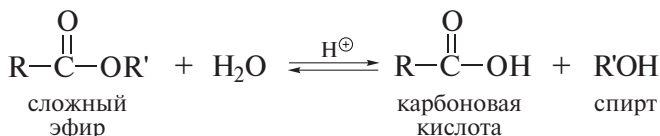
г) Присоединение спиртов и фенолов к кетенам:



## ГИДРОЛИЗ

Сложные эфиры весьма устойчивы в нейтральной водной среде, но легко расщепляются, будучи нагреты с водой в присутствии сильных кислот или оснований.

Гидролиз сложных эфиров в присутствии минеральной кислоты протекает как реакция, обратная реакции этерификации Фишера—Шпайера:

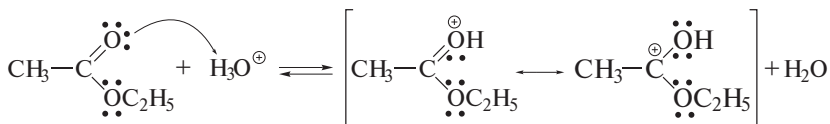


Как и в общей схеме кислотно-катализируемого гидролиза производных карбоновых кислот, гидролиз сложного эфира в присутствии сильной минеральной кислоты начинается с протонирования эфира по карбонильной группе:

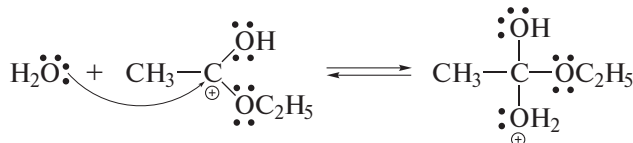


Схема кислотно-катализируемого гидролиза сложного эфира карбоновой кислоты дана ниже на примере гидролиза этилацетата.

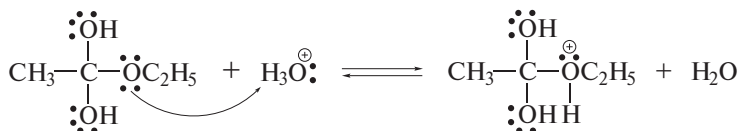
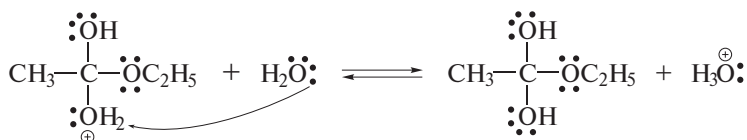
*Стадия 1* — протонирование карбонильного атома кислорода эфира:



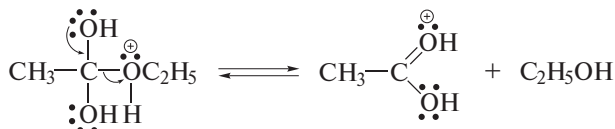
*Стадия 2* — нуклеофильное присоединение воды к протонированной молекуле сложного эфира с образованием протонированной формы тетраэдрического аддукта:



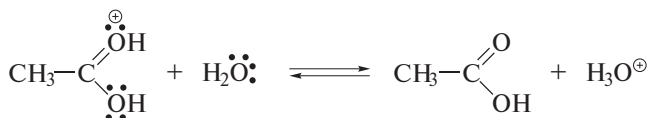
Стадия 3 — депротонирование—протонирование:



Стадия 4 — диссоциация протонированного интермедиата с образованием протонированной карбоновой кислоты и молекулы спирта:



Стадия 5 — образование нейтральной формы карбоновой кислоты:

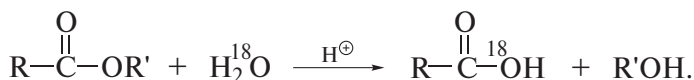


Анализ схемы кислотно-катализируемого гидролиза сложных эфиров вызывает два вопроса:

1) какой из атомов кислорода оказывается по окончании гидролиза в молекуле спирта — атом кислорода алкоксигруппы, находившейся в составе исходного эфира, или атом кислорода из молекулы воды?

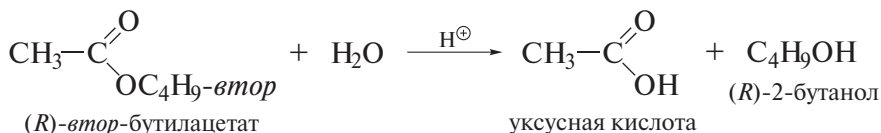
2) каков стереохимический результат реакции гидролиза сложного эфира, имеющего оптически активную эфирную алкильную группу?

Ответ на первый вопрос был найден на основе опытов с  $^{18}\text{O}$ -меченной водой:

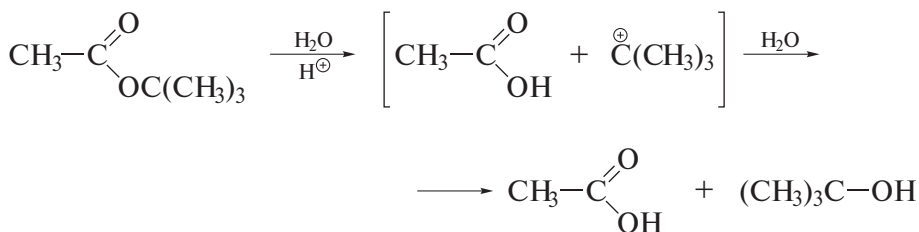


Атом кислорода из молекулы воды оказывается в молекуле карбоновой кислоты, а атом кислорода алкоксигруппы  $\text{OR}'$  сохраняет в ходе гидролиза связь с алкильной группой  $\text{R}'$ .

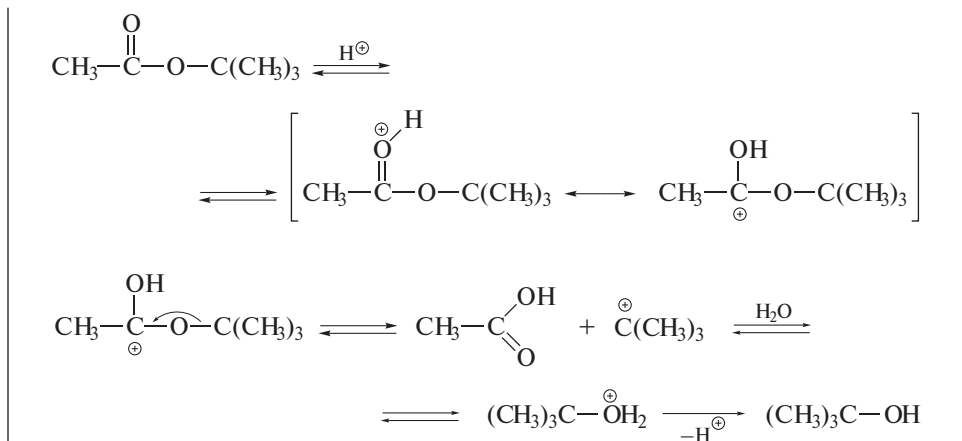
Этот результат дает ответ и на второй вопрос — о стереохимии реакции гидролиза. Поскольку алкоксигруппа сохраняет связь С–О, никакие изменения в хиральном центре фрагмента спирта не наблюдаются:



Приведенная схема кислотно-катализируемого гидролиза этилацетата носит универсальный характер: большинство сложных эфиров карбоновых кислот претерпевает кислотный гидролиз по аналогичному механизму. Исключение составляет лишь гидролиз эфиров третичных спиртов, который идет с промежуточным образованием третичного карбокатиона:



Формально реакция напоминает процесс  $S_N1$ , и в этом случае, казалось бы, вновь актуальным становится вопрос о месте протонирования молекулы сложного эфира. Показано, однако, что сложные эфиры и третичных спиртов в ходе кислотно-катализируемого гидролиза также протонируются по атому кислорода карбонильной группы:

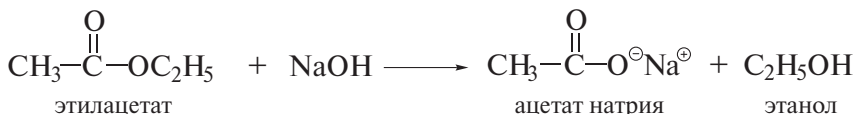


Гидролиз сложных эфиров карбоновых кислот в присутствии оснований приводит к получению солей карбоновых кислот и называется **омылением**.

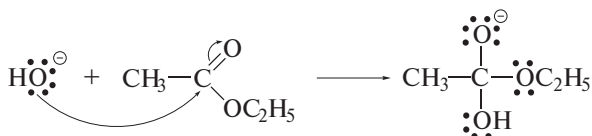
В противоположность кислотно-катализируемому гидролизу омыление сложных эфиров идет необратимо:



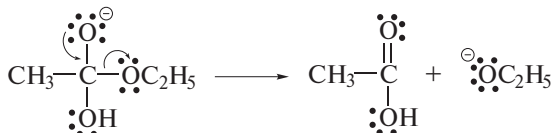
Механизм основно-катализируемого гидролиза сложных эфиров карбоновых кислот показан ниже на примере этилацетата.



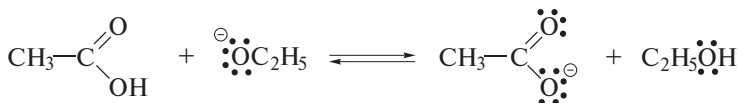
*Стадия 1* — нуклеофильное присоединение гидроксид-иона по карбонильной группе:



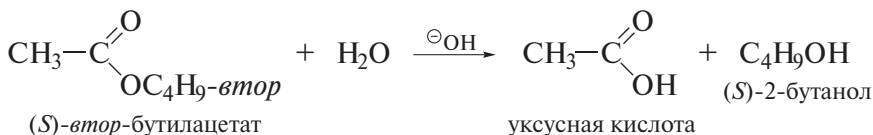
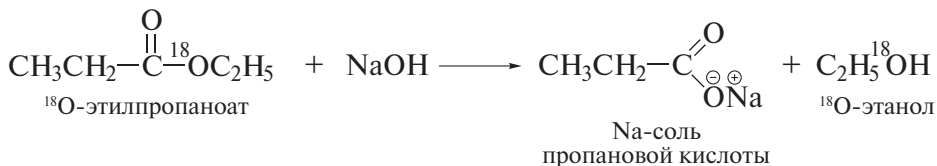
*Стадия 2* — диссоциация промежуточного тетраэдрического аниона:



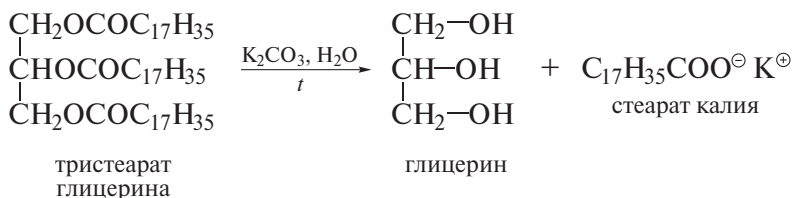
*Стадия 3* — кислотнo-основное взаимодействие продуктов гидролиза:



Основно-катализируемый гидролиз сложных эфиров также протекает с сохранением связи O—Alk и как следствие — с сохранением конфигурации алкильной группы:

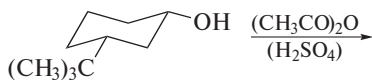


Основно-катализируемый гидролиз сложных эфиров имеет практическое применение, поскольку эта реакция лежит в основе мыловаренного производства. Еще в древние времена люди умели изготавливать мыло, нагревая животный жир с золой. В животном жире, как уже отмечалось, содержатся значительные количества тристеарата глицерина, а древесная зола является источником поташа  $K_2CO_3$ .



Получаемая в ходе гидролиза калиевая соль стеариновой кислоты идет на изготовление жидкого мыла, а из натриевой соли получают твердые мыла.

**Задача 20.8.** Завершите реакцию и предложите ее механизм. Назовите продукт по систематической номенклатуре, укажите конфигурацию.



### ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИЯ

Превращение одного сложного эфира в другой под действием соответствующего спирта в присутствии катализатора (кислоты или основания) называют *переэтерификацией*:

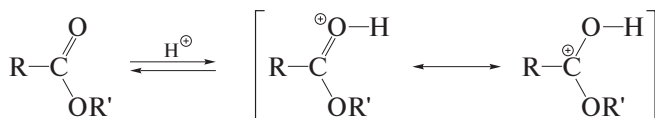


Хотя эти реакции обратимы, равновесие можно смещать, например, отгонкой низкокипящего спирта (чаще метанола или этанола).

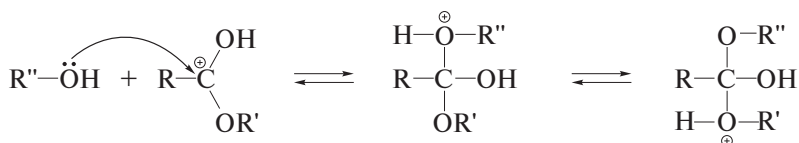
По механизму реакции переэтерификации аналогичны соответствующим реакциям гидролиза. В частности, механизм кислотно-катализируемой реакции переэтерификации включает следующие стадии.



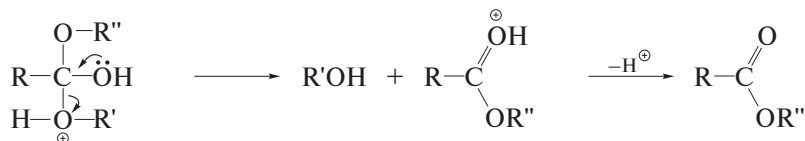
Стадия 1 — протонирование молекулы сложного эфира:



Стадия 2 — нуклеофильное присоединение спирта  $\text{R}''\text{—OH}$  к протонированной молекуле сложного эфира:

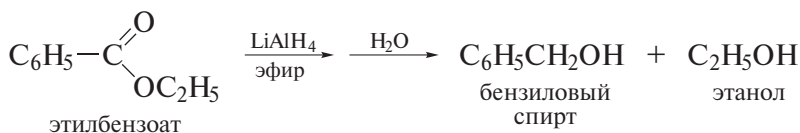


Стадия 3 — элиминирование спирта  $\text{R}'\text{—OH}$  из образовавшегося интермедиата:

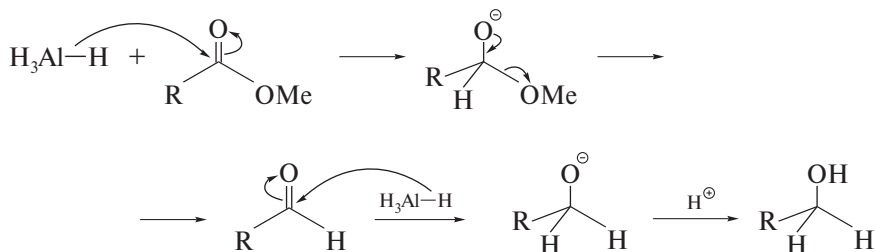


## ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Сложные эфиры восстанавливаются с разрывом связи между карбонильным атомом углерода и кислородом алкоксигруппы. При этом ацильный остаток восстанавливается до первичного спирта. Литийалюминийгидрид является для этих целей наиболее эффективным реагентом:

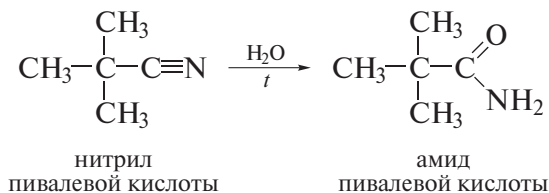


Как и в случае восстановления кетонов и карбоновых кислот, при обсуждении механизма восстановления сложных эфиров действием литий-алюминийгидрида следует иметь ввиду нуклеофильное присоединение гидрид-иона к карбонильной группе:



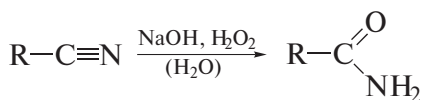


д) гидролизом нитрилов — реакция идет гладко в присутствии как кислот, так и оснований:

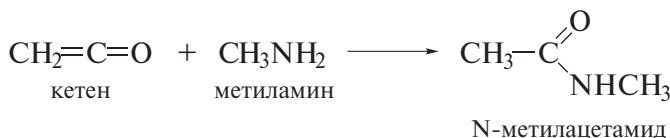


**Фенилацетамид.** Смесь фенилацетонитрила (227 г; 1,94 моль) и конц. HCl (800 мл) размешивают при 50 °С в течение 20–30 мин, после чего прибавляют ледяную воду. Продукт отфильтровывают, т. пл. 154–155 °С. Выход 220 г (84%).

Для ускорения реакции в щелочной среде иногда применяют пероксид водорода:

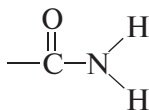


е) из кетенов присоединением первичных и вторичных аминов:



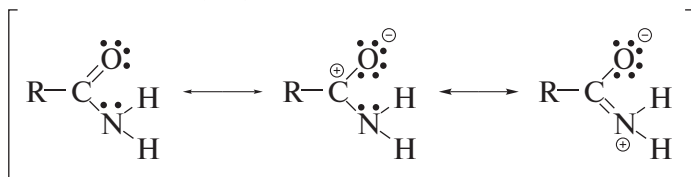
## КИСЛОТНОСТЬ И ОСНОВНОСТЬ

Амидная группа

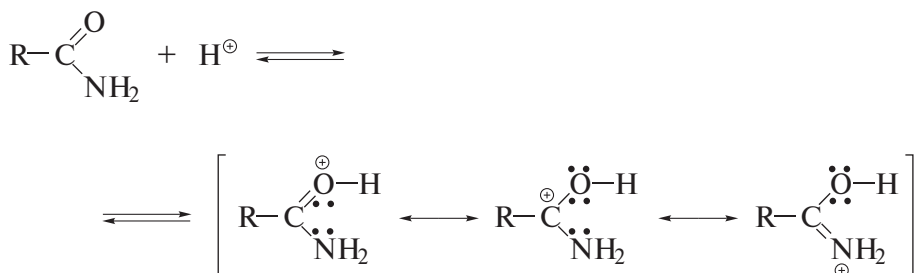


имеет плоское строение: атомы углерода, кислорода, азота, водорода и ключевой атом фрагмента R лежат в одной плоскости.

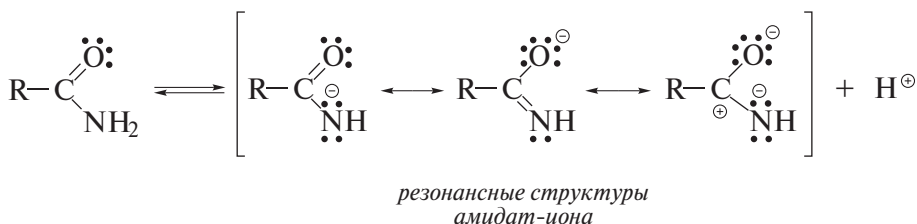
Делокализация электронов в амидной группе описывается следующими резонансными структурами:



Вследствие смещения  $\pi$ -электронной плотности в амидной функции к атому углерода карбонильной группы основность амидов значительно ниже, чем основность алифатических аминов (например, значение  $pK_a$  сопряженной кислоты для ацетамида  $pK_{a(BH^+)}$  0,5). Поэтому, как и другие производные карбоновых кислот, амиды протонируются по карбонильной группе:



Амиды обладают повышенной **NH-кислотностью** ( $pK_a \approx 15$ ). Они являются гораздо более сильными NH-кислотами, чем аммиак ( $pK_a \approx 33$ ). Это обусловлено резонансной стабилизацией сопряженных оснований — *амидат-ионов*, образующихся при ионизации амидов:

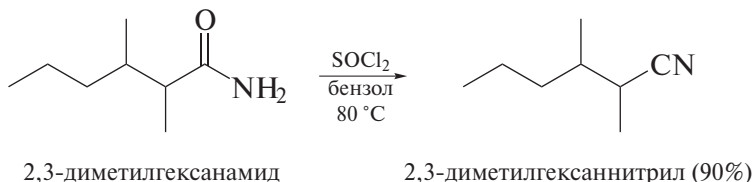


В водных растворах амиды не образуют устойчивых солей ни как основания, ни как кислоты, т. е. являются нейтральными соединениями.

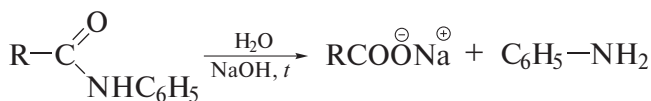
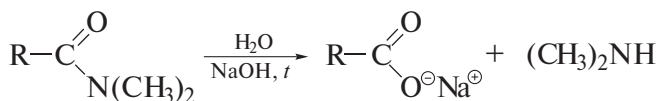
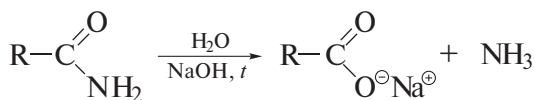
## РЕАКЦИИ

*Превращение амидов в нитрилы* — еще один после NH-кислотности пример лабильности N—H-связи в амидах карбоновых кислот.

Превращение амида карбоновой кислоты в нитрил протекает как под действием высокой температуры, так и при обработке амида дегидратирующими агентами ( $P_2O_5$ ,  $POCl_3$ ,  $SOCl_2$ ):

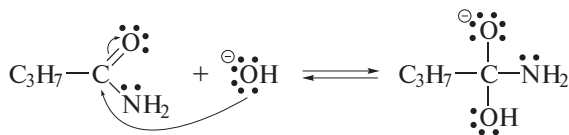


*Гидролиз амидов* проводят при их нагревании с водой в присутствии оснований (реже в присутствии кислот). В результате реакции образуются карбоновая кислота и аммиак (или амин):

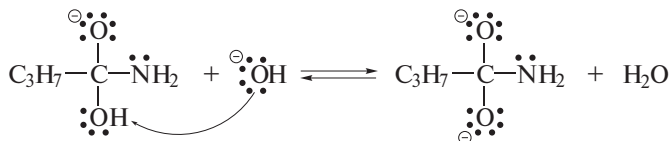


В препаративных целях гидролиз амидов карбоновых кислот, как правило, проводят в присутствии водного раствора едкого натра. Ниже показан механизм этой реакции на примере гидролиза бутанамида.

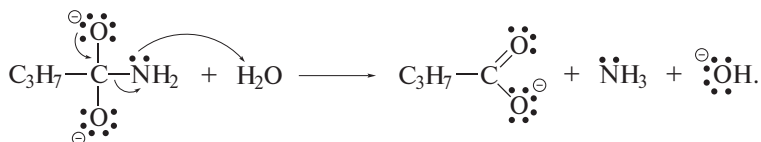
*Стадия 1* — присоединение гидроксид-иона как нуклеофила к молекуле амида:



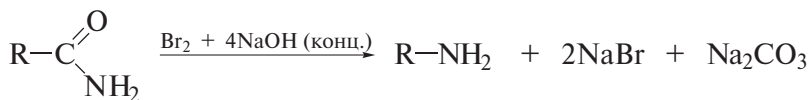
*Стадия 2* — ионизация промежуточного тетраэдрического продукта присоединения:



*Стадия 3* — отщепление амид-иона из промежуточного аддукта и выделение его в виде аммиака:

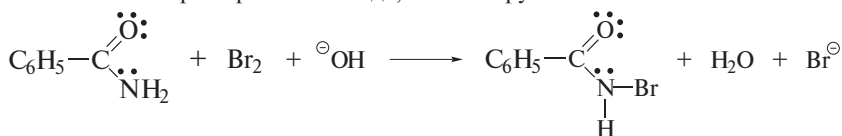


**Гипогалогенитная реакция Гофмана.** Реакция амидов с щелочными растворами галогенов (иода, брома или хлора) известна как **реакция Гофмана** (1881 г.). Эта реакция, называемая также **перегруппировкой Гофмана**, ведет к получению амина с укорочением углеродной цепи амида на один атом углерода. Реакция гладко протекает с амидами как жирных, так и ароматических кислот:

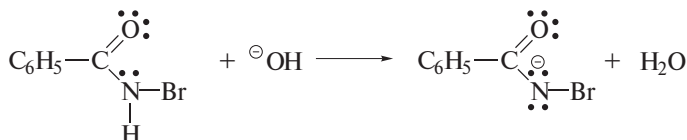


Механизм расщепления амидов по Гофману включает следующие стадии.

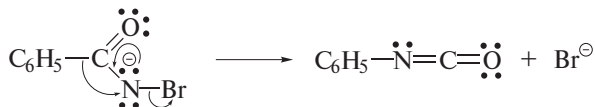
*Стадия 1* — N-бромирование амида, катализируемое основанием:



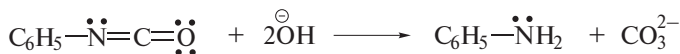
*Стадия 2* — ионизация N-бромида действием основания:



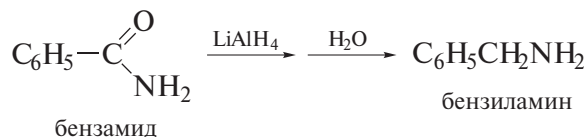
*Стадия 3* — внутримолекулярная перегруппировка с образованием изоцианата:

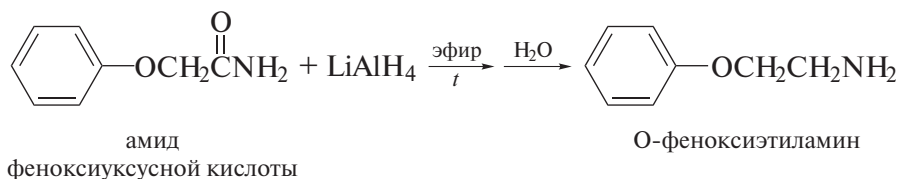
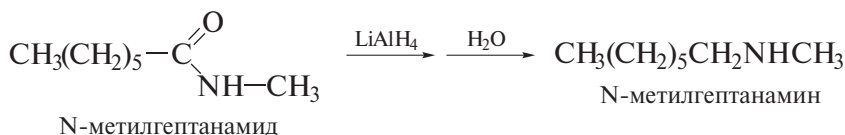


*Стадия 4* — гидролиз изоцианата с образованием амина:

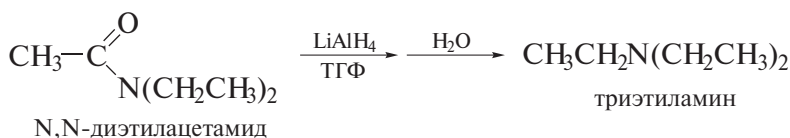


**Восстановление амидов** проводят действием литийалюминийгидрида (как правило, избытка) в эфире или тетрагидрофуране. В качестве восстановителя можно применять и диборан:





N,N-Диалкиламидамы также могут быть восстановлены до аминов при действии избытка  $\text{LiAlH}_4$ :

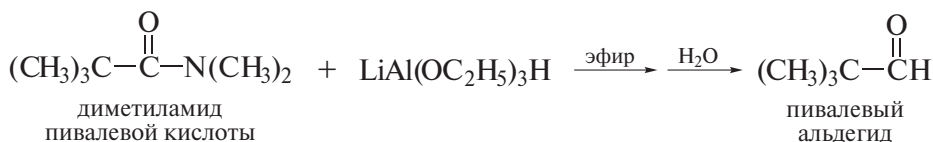
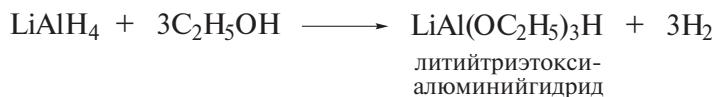



---

**N-Метилдодециламин.** К раствору  $\text{LiAlH}_4$  (3,8 г; 0,1 моль) в сухом эфире (180 мл) при слабом кипении в течение 3 ч прибавляют N-метилдодеканамидамы (16 г; 0,07 моль). Смесь кипятят еще 2 ч, после чего размешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Обрабатывают водой (10 мл), соли лития и алюминия отфильтровывают. Продукт выделяют перегонкой, т. кип. 108–110 °C (145 мм рт. ст.). Выход 13 г (93%).

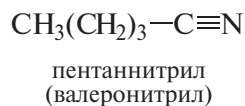
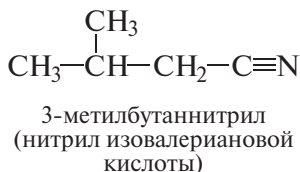
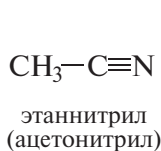
---

При медленном внесении контролируемых количеств восстановителя амидамы могут быть восстановлены и до альдегида. В этом случае в качестве восстановителя рекомендуется применять литийтриэтоксисилициевый-гидрид:

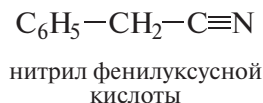
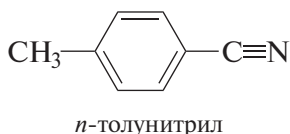
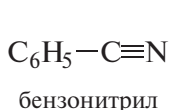


## Нитрилы

При образовании названия нитрила карбоновой кислоты по номенклатуре ИЮПАК постфикс **-нитрил** добавляют к названию углеводорода (в название углеводорода учитывают атом углерода группы  $C\equiv N$ ).

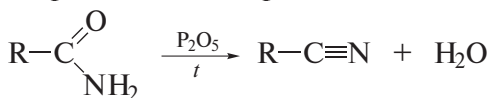


Часто нитрилы называют как производные кислот, в которые они превращаются при гидролизе:

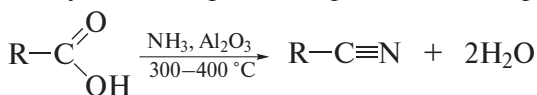


## СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

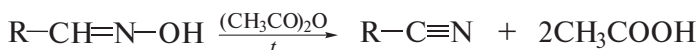
а) Дегидратация амидов позволяет получать нитрилы как алифатических, так и ароматических карбоновых кислот:



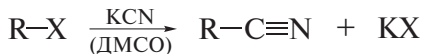
б) Аммонолиз карбоновых кислот также является универсальным методом получения нитрилов и применяется в промышленности:



в) Дегидратация оксимов альдегидов относится к лабораторным методам получения нитрилов:



г) Галогеналканы, способные вступать в реакции  $S_N2$ , легко образуют нитрилы алифатических карбоновых кислот (см. т. II, разд. 13.4.1).



д) Превращение арендиазониевых солей по реакции Зандмейера является надежным источником нитрилов ароматических карбоновых кислот (см. разд. 24.2.3):





е) Сплавление арилсульфонатов с цианидом калия также ведет к нитрилам ароматических карбоновых кислот:



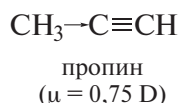
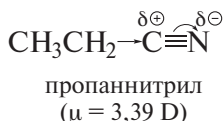
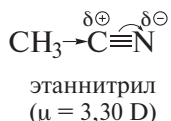
ж) Циангидринный синтез открывает путь к получению нитрилов  $\alpha$ -замещенных карбоновых кислот:



### СТРОЕНИЕ

Тройная  $\text{C}\equiv\text{N}$ -связь подобна тройной связи  $\text{C}\equiv\text{C}$ : атомы углерода и азота нитрильной группы находятся в  $sp$ -гибридном состоянии.

Тройная связь  $\text{C}\equiv\text{N}$  более прочна, чем тройная связь  $\text{C}\equiv\text{C}$ . Энергии диссоциации этих связей равны 886,6 кДж/моль (212 ккал/моль) и 836,4 кДж/моль (200 ккал/моль) соответственно. Связь  $\text{C}\equiv\text{N}$  является и гораздо более полярной.



Связь  $\text{C}\equiv\text{N}$  заметно короче связи  $\text{C}\equiv\text{C}$ : их длины равны 0,110 и 0,120 нм соответственно.

Нитрилы имеют высокие температуры кипения. Многие нитрилы хорошо растворимы в воде, так как образуют водородные связи с молекулами воды. Атом азота нитрильной группы имеет свободную пару электронов. Однако эта пара находится на  $sp$ -орбитали, что является причиной очень низкой основности нитрилов. Значение  $pK_{a(\text{BH}^\oplus)}$  сопряженной кислоты ацетонитрила составляет  $-10,1$ . Тем не менее азот нитрильной группы присоединяет протон в присутствии сильных минеральных кислот. Это увеличивает электрофильность атома углерода (кислотный катализ):



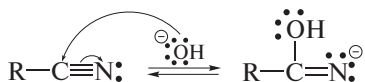
### РЕАКЦИИ

*Гидролиз нитрилов* протекает при нагревании с водными растворами кислот или оснований. При этом промежуточно образуются амиды карбоновых кислот:

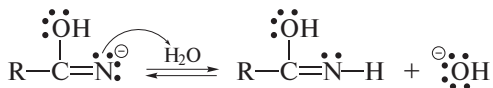


Гидролиз нитрила до амида *в присутствии основания* включает следующие стадии (гидролиз амида до карбоксилат-иона показан выше).

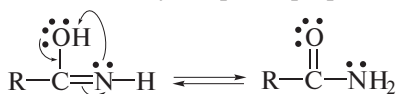
Стадия 1 — нуклеофильное присоединение гидроксид-иона к нитрильной группе:



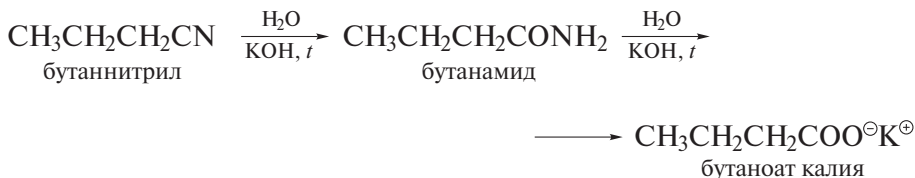
Стадия 2 — протонирование продукта присоединения взаимодействием с водой:



Стадия 3 — таутомерное превращение продукта реакции:



В качестве еще одного примера можно назвать гидролиз бутаннитрила до соли бутановой кислоты:

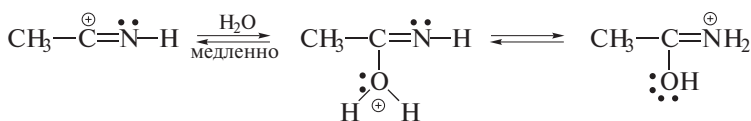


Гидролиз нитрила до амида *в присутствии кислоты* протекает по следующему механизму.

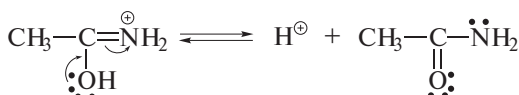
Стадия 1 — протонирование молекулы нитрила:



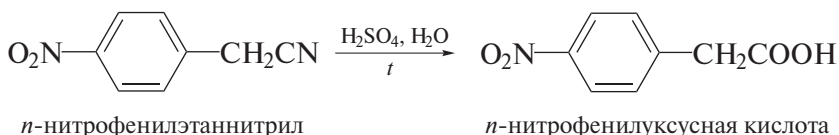
Стадия 2 — нуклеофильное присоединение молекулы воды:



Стадия 3 — депротонирование сопряженной кислоты амида:

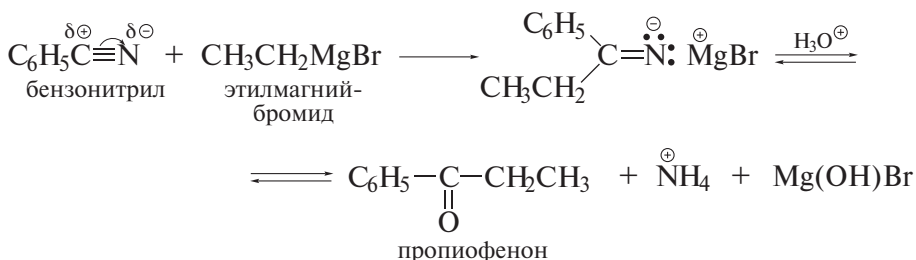


Например, *n*-нитрофенилэтаннитрил в результате нагревания с водной серной кислотой практически количественно превращается в *n*-нитрофенилуксусную кислоту:

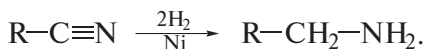


**Реакции нитрилов с реагентами Гриньяра.** Реакции нуклеофильного присоединения нитрилов протекают значительно менее энергично, чем реакции присоединения альдегидов и кетонов.

Однако реагент Гриньяра, будучи сильным нуклеофилом, присоединяется к нитрилу по тройной связи  $\text{C}\equiv\text{N}$  достаточно легко с образованием соли кетимина. При разложении соли разбавленной кислотой образуется кетон:



**Восстановление нитрилов.** Нитрилы легко восстанавливаются до первичных аминов. В качестве восстановителей применяют литийалюминийгидрид и водород над металлическим никелем:



## 20.3. ЕНОЛЯТ-ИОНЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

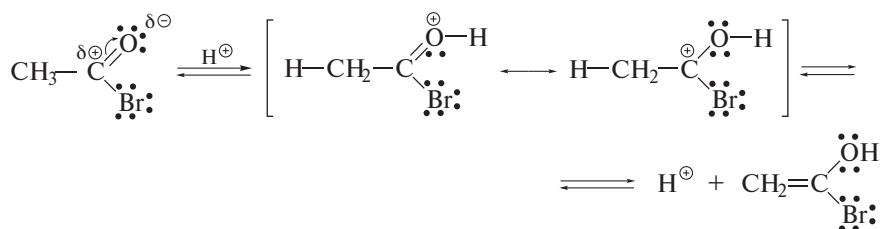
### 20.3.1. СН-Кислотность карбоновых кислот и их производных

Карбоновые кислоты и их производные, имеющие водород у  $\alpha$ -углеродного атома, обладают СН-кислотностью и способны к реакциям, протекающим через промежуточное образование соответствующих енольных форм.

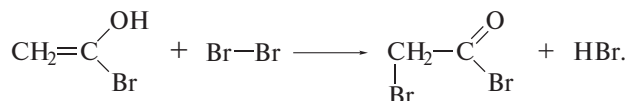




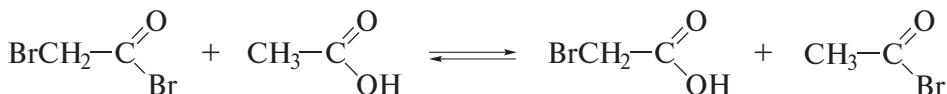
Стадия 3 — образование енольной формы бромангидрида:



Стадия 4 — бромирование енольной формы бромангидрида:



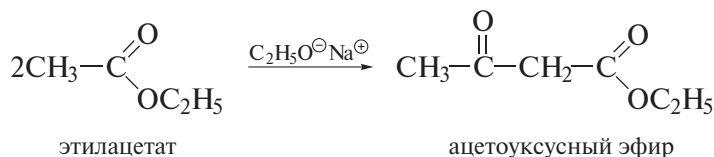
Как следует из схемы, эта реакция по механизму аналогична реакции кислотно-катализируемого галогенирования кетонов. Для этой реакции необходимы только каталитические количества  $\text{PBr}_3$ , поскольку образовавшийся бромангидрид бромуксусной кислоты, взаимодействуя с исходной карбоновой кислотой, превращается в  $\alpha$ -бромкарбоновую кислоту, регенерируя при этом бромангидрид уксусной кислоты:



### 20.3.3. Реакции С—С-конденсации

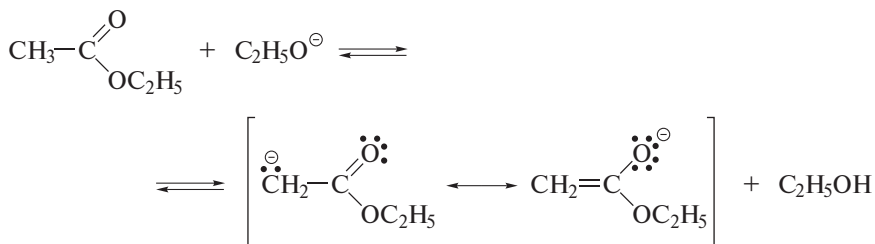
#### Сложноэфирная конденсация Кляйзена

Характерной реакцией эфиров карбоновых кислот, обусловленной их  $\alpha$ -СН-кислотностью, является реакция *сложноэфирной конденсации Кляйзена* (1887 г.). Эта реакция ведет к получению эфиров  $\beta$ -кетокрбоновых кислот. В классическом варианте конденсация этилацетата проводится в присутствии этоксида натрия; продуктом реакции является этиловый эфир ацетоуксусной кислоты (*ацетоуксусный эфир*):

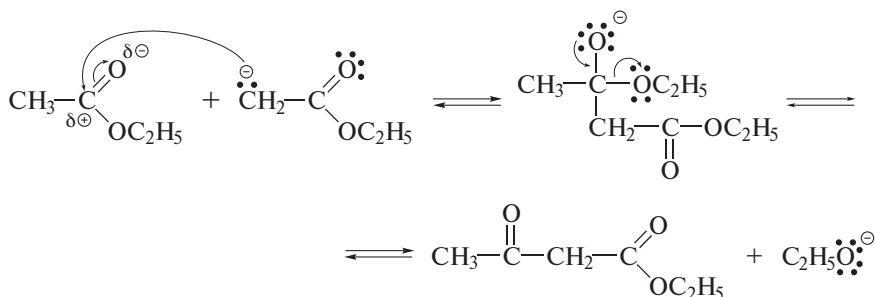


Механизм реакции включает следующие стадии.

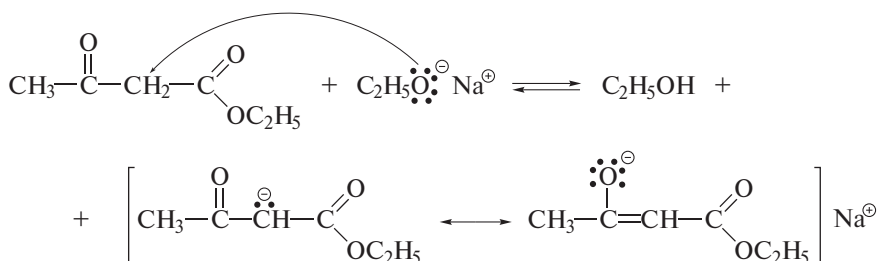
*Стадия 1* — этилацетат как СН-кислота ионизируется с образованием енолят-иона:



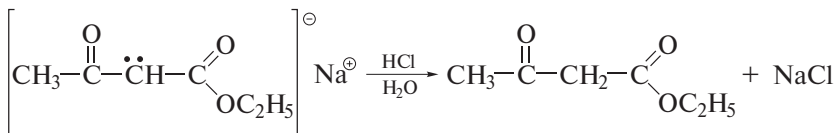
*Стадия 2* — образовавшийся анион как сильный нуклеофил атакует карбонильный атом углерода неионизированной молекулы этилацетата с образованием тетраэдрического аддукта, который затем стабилизируется в результате отщепления этоксид-иона:



*Стадия 3* — ацетоуксусный эфир как сильная СН-кислота реагирует с этоксид-ионом, образуя анион ацетоуксусного эфира и этиловый спирт:



*Стадия 4* — после подкисления реакционной массы получают ацетоуксусный эфир в неионизированной форме:



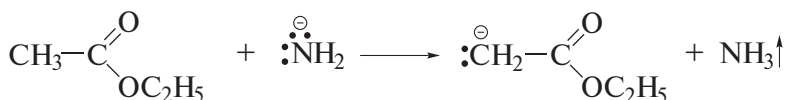
Все стадии конденсации Кляйзена являются обратимыми, поэтому для повышения выхода ацетоуксусного эфира реакцию в препаративном варианте ведут в отсутствии спирта.

---

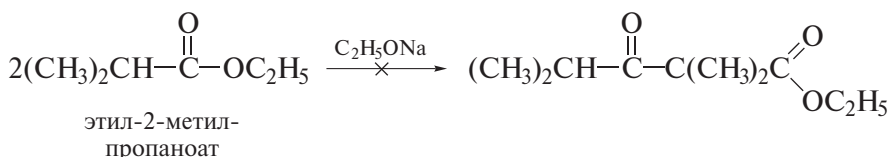
**Ацетоуксусный эфир.** Смесь этилацетата (106 г; 1,2 моль) и этоксида натрия (13,6 г; 0,2 моль), свободного от этанола, нагревают при 78 °С в течение 8 ч. Смесь охлаждают до 10 °С и медленно вносят в нее 33%-ю уксусную кислоту (36 г). Продукт экстрагируют эфиром, сушат и выделяют перегонкой, т. кип. 78–80 °С (16 мм рт.ст.). Выход 59 г (76%).

---

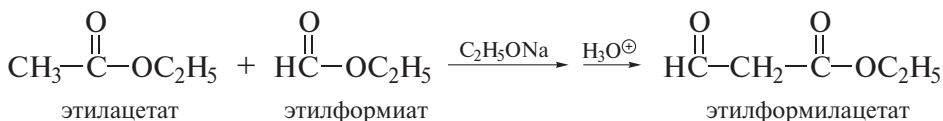
Повышению выхода способствует также применение более сильных оснований, таких как амид натрия. Тогда первая стадия становится необратимой:



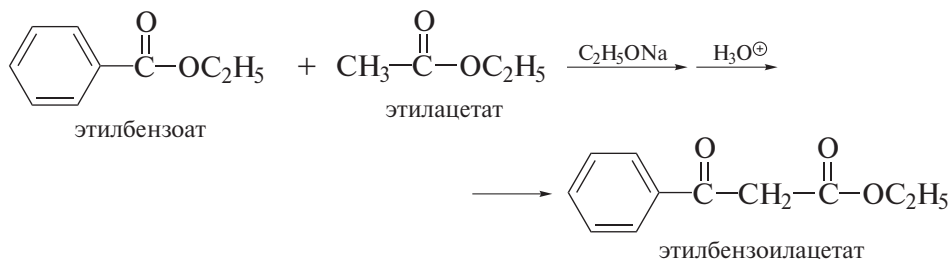
Поскольку в соответствии с показанной схемой продукт реакции — эфир β-кетокислоты — образуется по окончании конденсации в ионизированной форме, в реакцию сложноэфирной конденсации могут вступать эфиры лишь тех карбоновых кислот, которые имеют не менее двух атомов водорода в α-положении к сложноэфирной группе, т. е. эфиры общей формулы  $\text{RCH}_2\text{COOR}'$ . В частности, сложноэфирная конденсация Кляйзена не протекает с этил-2-метилпропаноатом:



При применении смеси эфира  $\text{RCH}_2\text{COOR}'$  и какого-либо неенолизируемого эфира (этилформиат, этилбензоат) в присутствии этоксида натрия протекают смешанные конденсации Кляйзена:



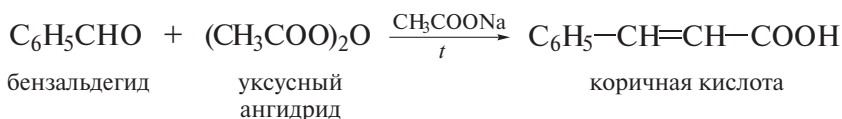




О конденсациях сложных эфиров  $\alpha$ -галогенкарбоновых кислот (реакции Реформатского и Дарзана — см. в т. II, разд. 20.7.4).

## Конденсация Перкина

Взаимодействие бензальдегида с уксусным ангидридом в присутствии слабого основания при нагревании ведет к получению коричной кислоты (*реакция Перкина*, 1868 г.):



**Коричная кислота.** Смесь свежеперегнанного бензальдегида (20 г; 0,19 моль), уксусного ангидрида (30 г; 0,29 моль) и свежерасплавленного ацетата натрия (10 г; 0,12 моль) кипятят в отсутствие влаги 24 ч. После охлаждения добавляют к реакционной смеси воду, отгоняют с водяным паром непрореагировавший бензальдегид и часть уксусной кислоты. Остаток нейтрализуют разбавленной щелочью, фильтруют в горячем виде и подкисляют соляной кислотой. Продукт отфильтровывают, сушат, т. пл. 133 °С. Выход 20,3 г (72%).

Эта реакция — еще один характерный пример конденсации с участием енольной формы производного карбоновой кислоты.

## 20.4. ДИКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

### 20.4.1. Номенклатура

По номенклатуре ИЮПАК названия алифатических **дикарбоновых кислот** образуют прибавлением постфикса **-диовая кислота** к названию соответ-

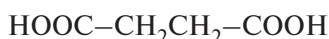
вующего углеводорода. Для простейших кислот применяют тривиальные названия (ниже в примерах эти названия указаны в скобках).



этандиовая кислота  
(щавелевая кислота)



пропандиовая кислота  
(малоновая кислота)



бутандиовая кислота  
(янтарная кислота)



пентандиовая кислота  
(глутаровая кислота)



гександиовая кислота (адипиновая кислота)

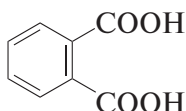


этилпропандиовая кислота  
(этилмалоновая кислота)

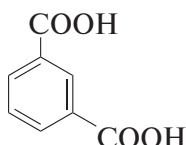


2-метилпентандиовая кислота  
( $\alpha$ -метилглутаровая кислота)

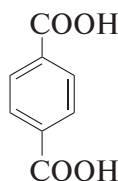
Ароматические дикарбоновые кислоты бензольного ряда называют фталевыми кислотами.



фталевая кислота  
(орто-изомер)



изофталевая кислота  
(мета-изомер)

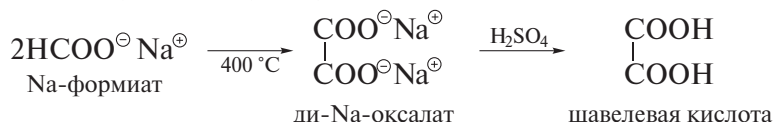


терефталевая кислота  
(пара-изомер)

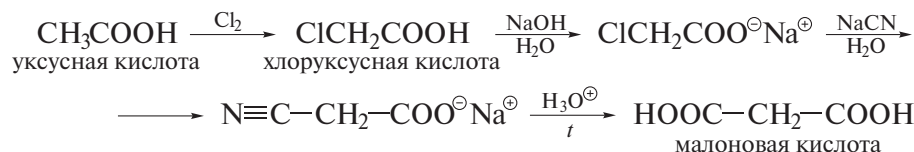
## 20.4.2. Способы получения

Для получения дикарбоновых кислот применимы обычные способы введения карбоксильной группы. Ниже даны примеры синтеза некоторых дикарбоновых кислот.

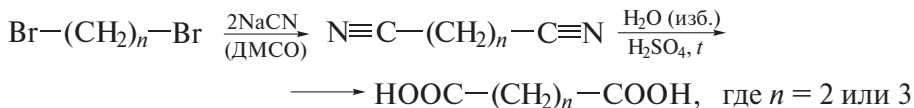
Щавелевую кислоту получают при нагревании формиата натрия:



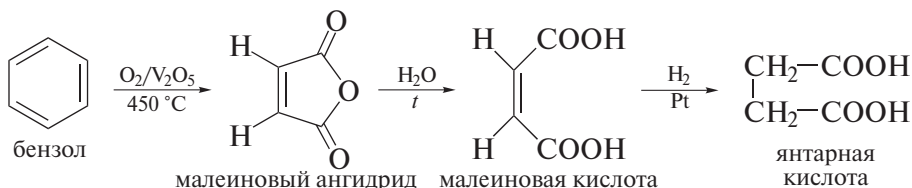
Малоновую кислоту синтезируют из уксусной кислоты:



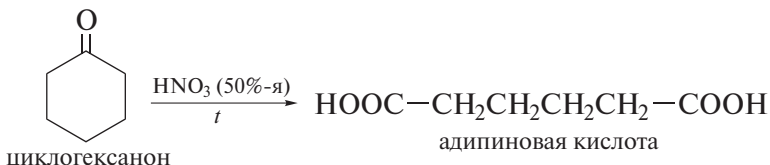
Янтарную и glutаровую кислоты можно получить через соответствующие динитрилы:



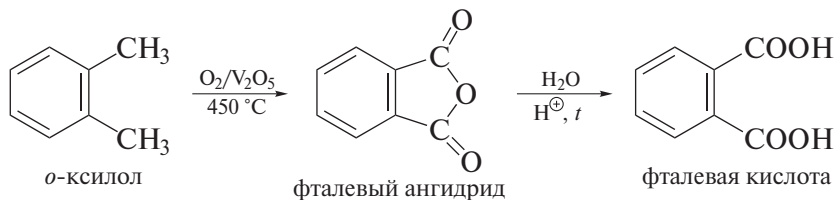
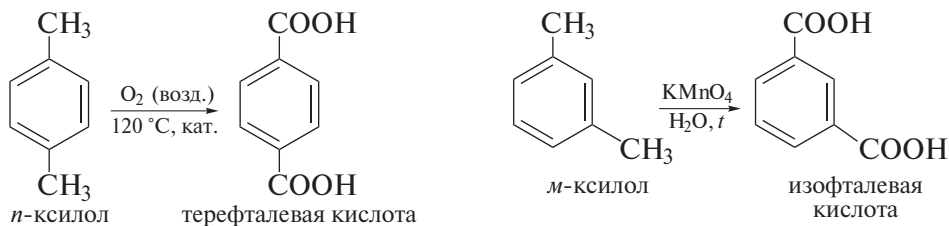
Янтарная кислота доступна также и по следующей схеме:



Глутаровую и адипиновую кислоты получают окислением цикlopентанона и циклогексанона соответственно. При этом в промышленности в качестве окислителя применяют разбавленную азотную кислоту:



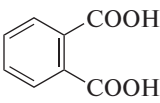
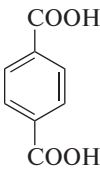
Фталевые кислоты получают окислением соответствующих ксилолов. Терфталевую и изофталевую кислоты получают жидкофазным окислением соответственно *n*- и *m*-кислолов, а фталевую кислоту — парофазным окислением *o*-кислола или нафталина с последующим гидролизом фталового ангидрида:



### 20.4.3. Физические свойства

Дикарбоновые кислоты — твердые вещества. Низшие кислоты хорошо растворяются в воде, но плохо растворимы в органических растворителях. Некоторые физические свойства ряда дикарбоновых кислот представлены в табл. 20.2.

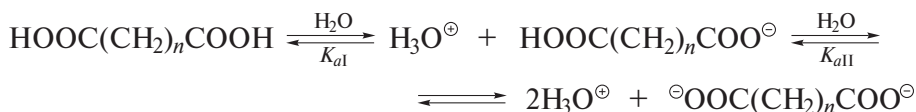
**Таблица 20.2.** Физические свойства дикарбоновых кислот

Кислота	Т. пл., °С	Растворимость при 20 °С, г/100 г H <sub>2</sub> O	pK <sub>аI</sub>	pK <sub>аII</sub>
(COOH) <sub>2</sub> шавелевая	189	9	1,27	4,27
CH <sub>2</sub> (COOH) <sub>2</sub> малоновая	136	74	2,85	5,70
HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH янтарная	185	6	4,21	5,64
HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH глутаровая	98	64	4,34	5,41
HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH адипиновая	152	2	4,43	5,41
 фталевая	200	0,7	2,98	—
 терефталевая	425 (в запаянном капилляре)	0,002	3,51	—

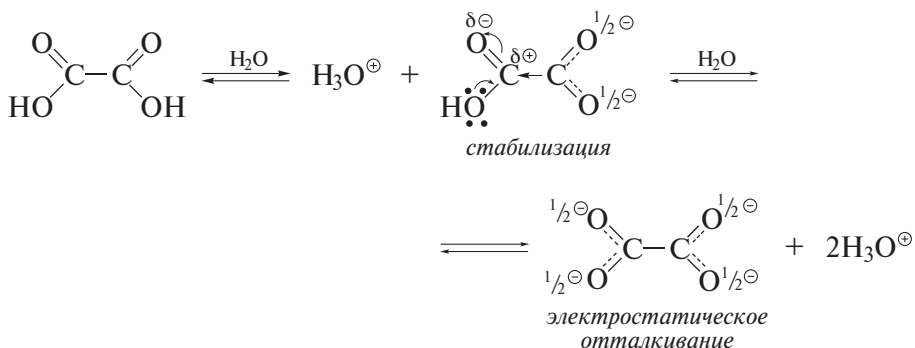
### 20.4.4. Реакции

#### ОН-Кислотность

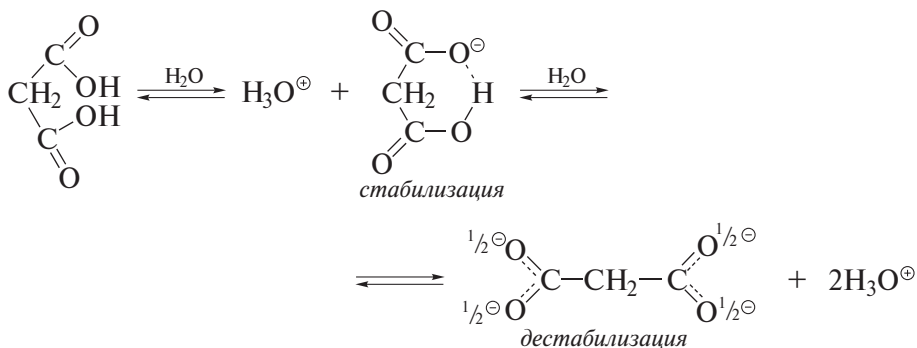
Дикарбоновые кислоты характеризуются двумя константами кислотной диссоциации —  $K_{aI}$  и  $K_{aII}$ :



Ионизация первой карбоксильной группы протекает легче, чем ионизация второй. Это особенно заметно для щавелевой и малоновой кислот и связано с тем, что неионизированная карбоксильная группа проявляет электроноакцепторный индуктивный эффект по отношению к ионизированной карбоксильной группе и стабилизирует тем самым образующийся карбоксилат-ион.



Кроме того, высокая кислотность щавелевой и малоновой кислот на первой ступени диссоциации объясняется стабилизацией их анионов в результате образования внутримолекулярной водородной связи. Этот же эффект заметно снижает вторую константу ионизации, что отражается на росте значения  $pK_{aII}$ . Снижению кислотности способствует и электростатическое отталкивание отрицательных зарядов в дианионе. Такое отталкивание дестабилизирует дианион:

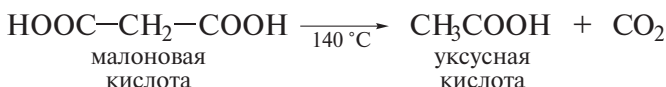
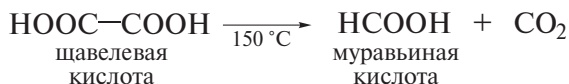


По мере удаления карбоксильных групп друг от друга указанные выше электронные эффекты ослабевают.

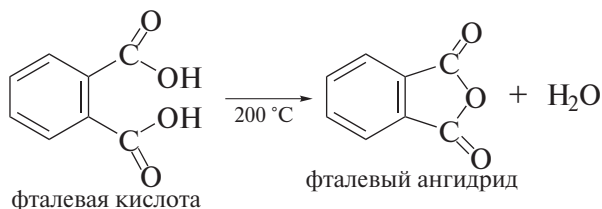
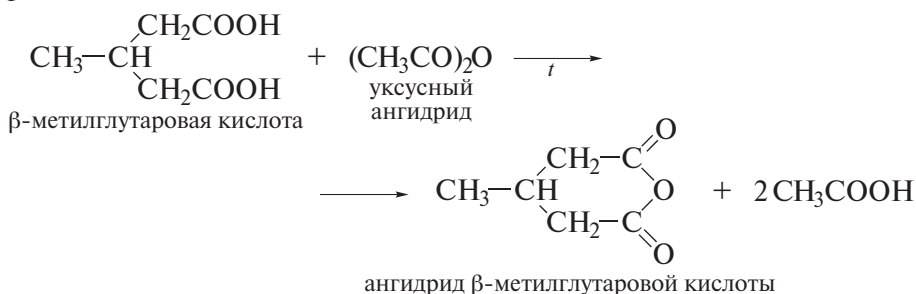
### Термические реакции

Характер превращений, протекающих при нагревании дикарбоновых кислот, обусловлен наличием двух карбоксильных групп, а результат термической реакции зависит от длины углеродной цепи, их разделяющей.

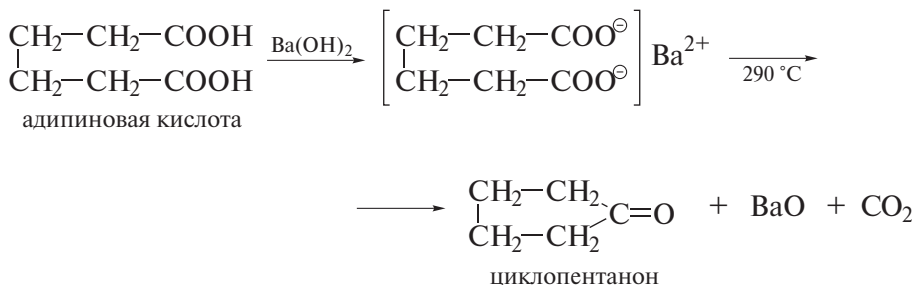
Щавелевая и малоновая кислоты при нагревании отщепляют диоксид углерода с образованием муравьиной и уксусной кислот соответственно:



Янтарная, глутаровая и фталевая кислоты при нагревании отщепляют воду. При этом образуются циклические ангидриды. Легкость образования этих ангидридов обусловлена устойчивостью пяти- и шестичленного циклов. С препаративной целью такие ангидриды удобнее получать нагреванием указанных кислот и их замещенных с ацетилхлоридом или уксусным ангидридом:



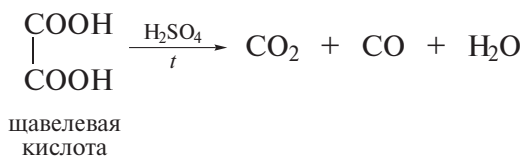
Из адипиновой кислоты семичленный цикл не образуется. При ее нагревании в присутствии гидроксида бария или кальция протекает процесс декарбоксилирования с образованием цикlopentanона.



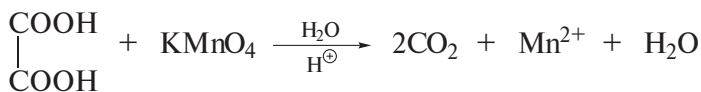
**Задача 20.9.** При нагревании 3-*трет*-бутилциклогексан-1,1-дикарбоновой кислоты образуются два изомерных продукта. Назовите их по систематической номенклатуре и определите конфигурацию. Предположите, какой изомер окажется преобладающим.

### Особые свойства щавелевой кислоты

При нагревании в присутствии серной кислоты разложение щавелевой кислоты не останавливается на стадии декарбоксилирования:



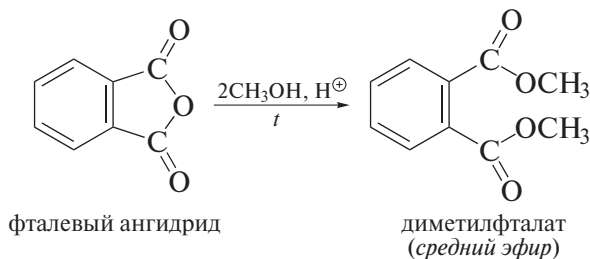
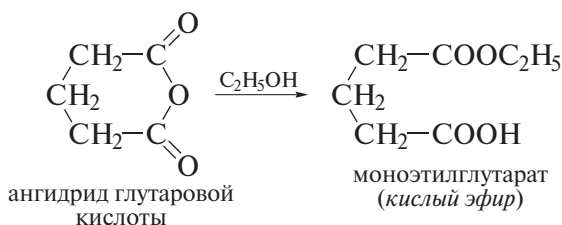
В отличие от других ди- и монокарбоновых кислот (кроме муравьиной) щавелевая кислота обладает восстановительными свойствами. Она количественно окисляется перманганатом калия в кислом растворе:



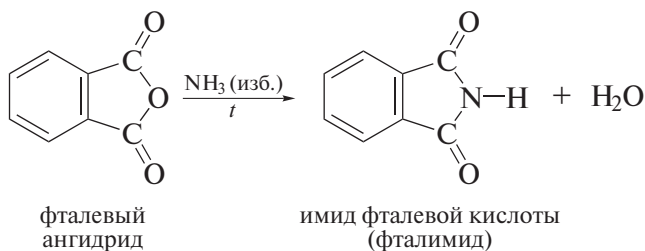
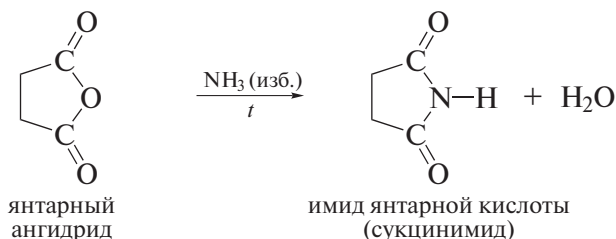
На этой реакции основано применение щавелевой кислоты в аналитической химии.

## Реакции циклических ангидридов дикарбоновых кислот

Как и ангидриды монокарбоновых кислот, циклические ангидриды реагируют со спиртами, аммиаком и аминами. При этом можно получать как кислые, так и средние производные.



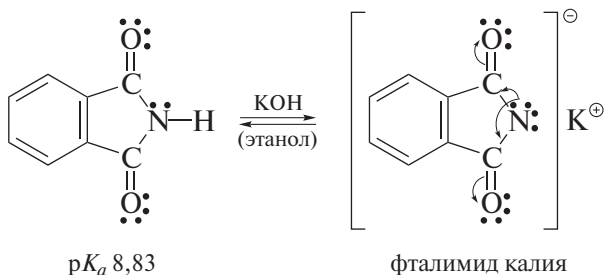
Реакции циклических ангидридов с аммиаком при нагревании приводят к образованию циклических **имидов**:



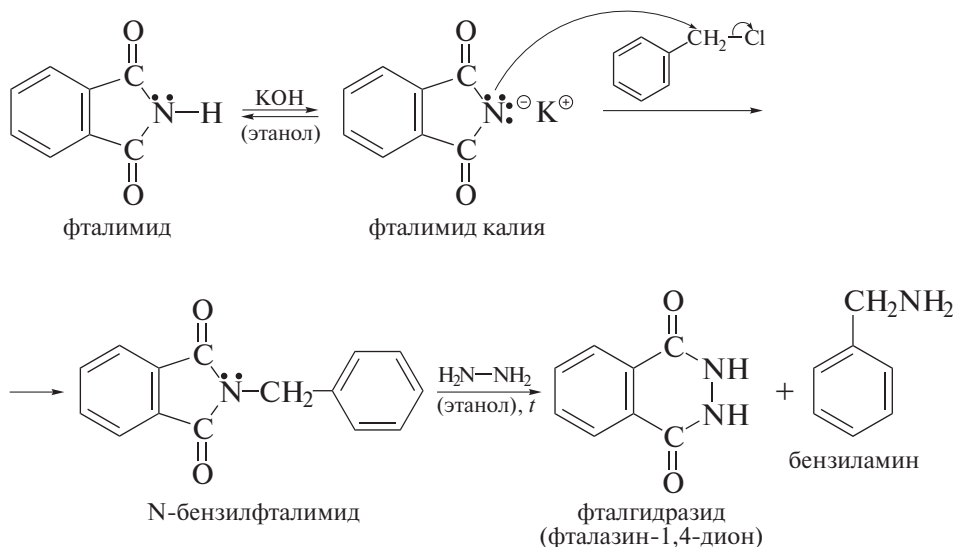
Электронная пара атома азота в циклическом имиде делокализована в большей степени, чем в амиде, вследствие электроноакцепторного действия двух С=О-групп. Это уменьшает основность NH-группы, но повышает ее кислотность, поскольку способствует делокализации электронов в со-



пряженном основании — имидат-ионе, образующемся при отщеплении протона. NH-Группа в циклических имидах практически не обладает основными свойствами, но проявляет четко выраженные кислотные свойства. В водных и спиртовых растворах щелочей циклические имиды реагируют как NH-кислоты с образованием солей:



Важное применение фталимида — синтез первичных аминов по Габриэлю. Например, бензиламин может быть получен по методу Габриэля из бензилхлорида согласно следующей схеме:



N-Бензилфталимид легко расщепляется при нагревании с гидразином. Для гидролиза N-замещенных имидов можно также использовать водные растворы щелочей.

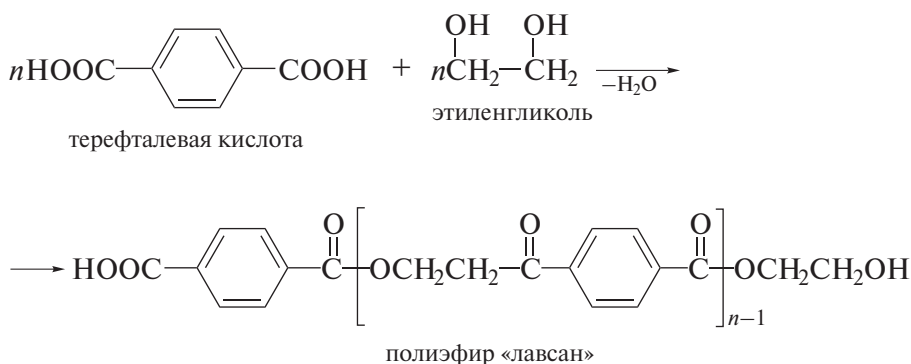
Бесспорным преимуществом получения первичных аминов по Габриэлю служит отсутствие среди продуктов реакции вторичных и третичных аминов. Побочные продукты такого рода неизбежны при получении первичных аминов из галогеналканов и аммиака по схеме реакций  $S_N2$  (см. т. II, разд. 13.4.1 и разд. 23.4.2).

## Получение конденсационных полимеров

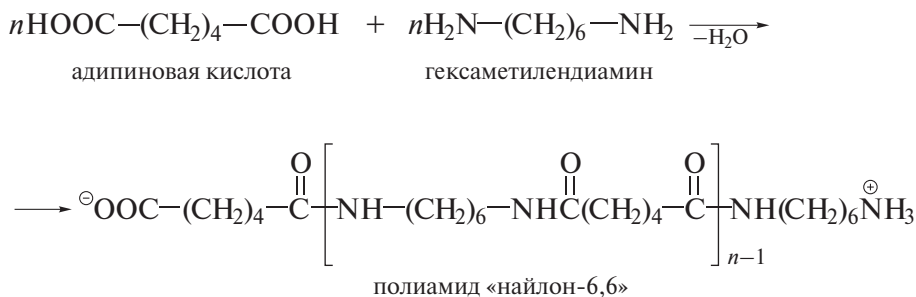
Реакции этерификации и получения амидов дикарбоновых кислот лежат в основе промышленного производства исключительно важных в практическом отношении **конденсационных полимеров**.

Способом формирования полимерной цепи конденсационные полимеры отличаются от полимеров, получаемых по реакциям полимеризации алкенов и алкадиенов.

Конденсация дикарбоновой кислоты и алкандиола ведет к образованию **полиэфира**. Полиэфиры широко используют в производстве синтетических волокон (*полиэфирные волокна*). Один из наиболее промышленно важных полиэфиров — **лавсан** — получают поликонденсацией терефталевой кислоты и этиленгликоля:



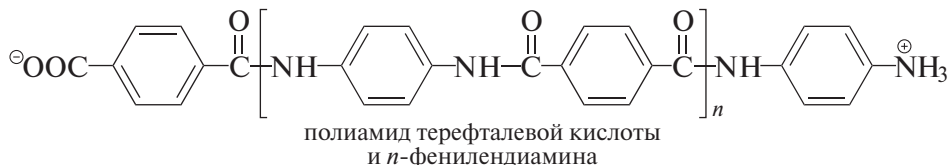
Конденсация дикарбоновой кислоты с диамином ведет к образованию **полиамида**. Полиамиды также служат для получения синтетических материалов (*синтетическая шерсть*). Важный в практическом отношении полиамид — **найлон-6,6** — получают поликонденсацией адипиновой кислоты и гексаметилендиамина:



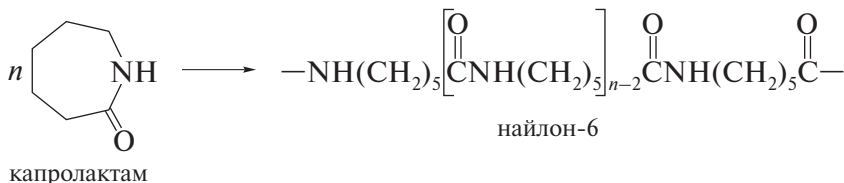
В названии «найлон-6,6» первая цифра означает число атомов углерода в дикарбоновой кислоте, а вторая — число углеродных атомов в диамине.

Если процессу поликонденсации подвергают смесь ароматической дикарбоновой кислоты (например, терефталевой кислоты) и ароматического

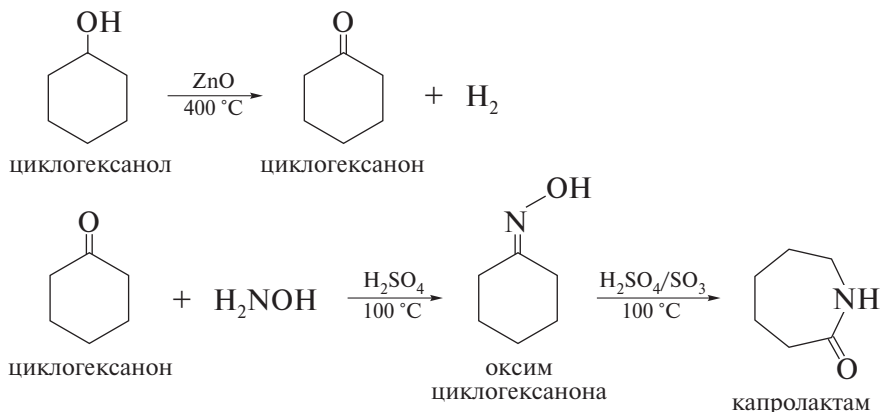
диамина (например, *n*-фенилендиамина), то получают полиамидные материалы, сравнимые по прочностным характеристикам с изделиями из стали:



Реакция поликонденсации не является единственным способом получения полиамидных волокон. Найдон-6 (капрон), например, получают полимеризацией капролактама в присутствии каталитических количеств воды:



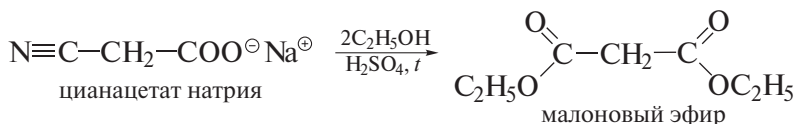
Исходный капролактam получают бекмановской перегруппировкой оксима циклогексанона:



## Реакции енольных форм дикарбоновых кислот и их производных

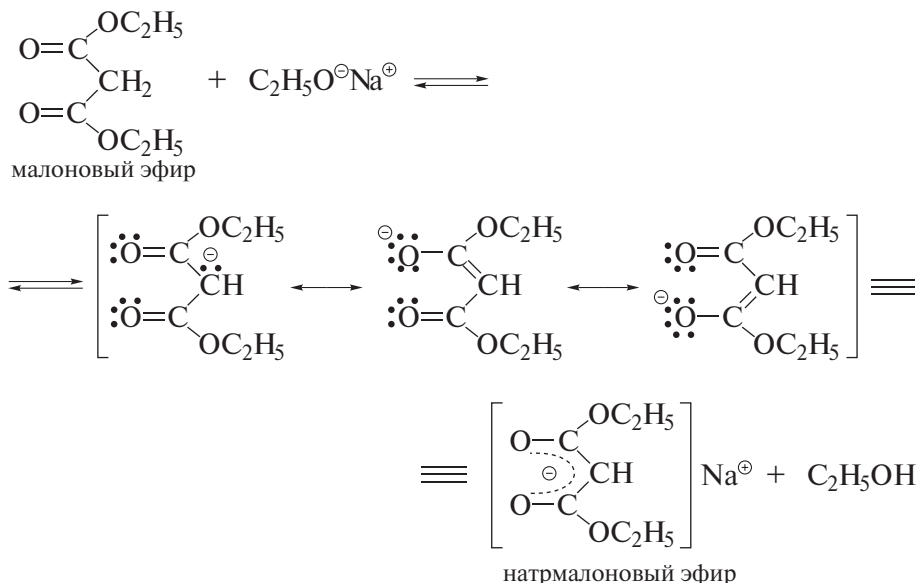
### РЕАКЦИИ МАЛОНОВОГО ЭФИРА. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Реакции диэтилового эфира малоновой кислоты (малонового эфира) имеют важное значение в органическом синтезе. Малоновый эфир получают из цианацетата натрия:

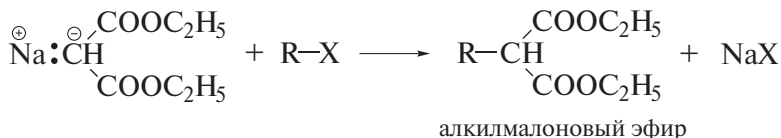


Метиленовая группа малонового эфира, находящаяся между двух электроноакцепторных карбэтоксигрупп, обладает повышенной кислотностью. Значение  $pK_a$  малонового эфира как СН-кислоты составляет 13,3.

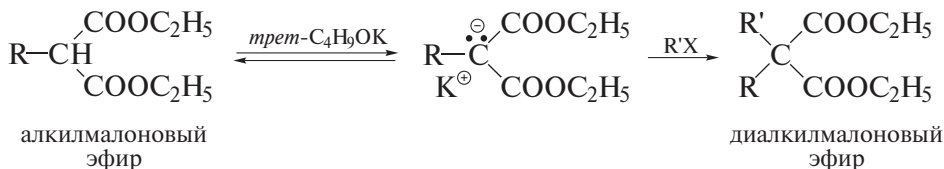
Под действием этилата натрия в абсолютном спирте малоновый эфир целиком превращается в соль — натрмалоновый эфир. Анион этой соли стабилизирован резонансом с участием двух электроноакцепторных карбэтоксигрупп:



Взаимодействие натрмалонового эфира с галогенпроизводными, вступающими в реакции  $S_N2$ , приводит к образованию алкилмалоновых эфиров:

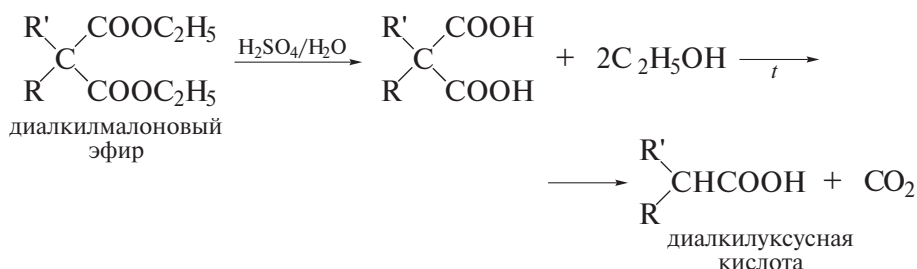
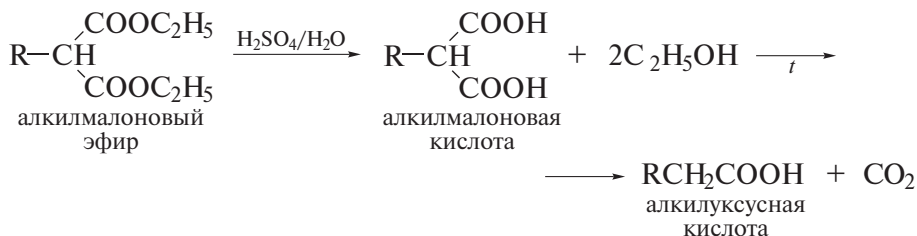


Алкилмалоновый эфир является более слабой СН-кислотой, чем малоновый. Поэтому для его ионизации вместо этилата натрия необходимо применять более сильное основание, например *т*-мет-бутилат калия:



Анионы малонового и алкилмалонового эфиров являются сильными нуклеофильными реагентами. Наиболее высокие выходы моно- и диалкилмалоновых эфиров достигаются в реакциях с первичными галогеналканами, более

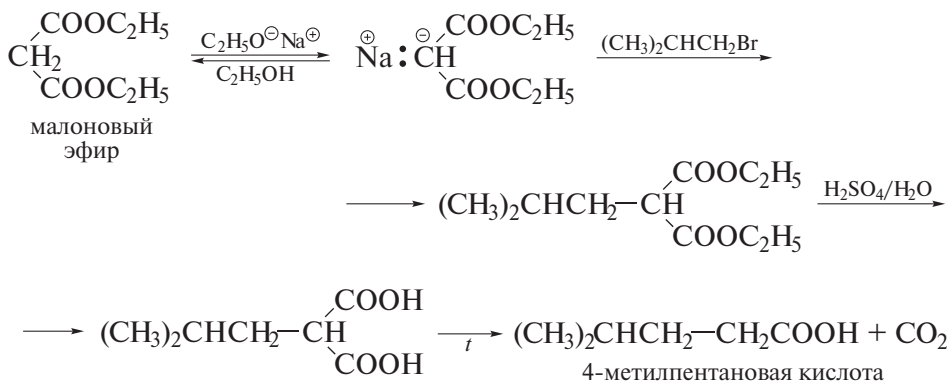
низкие — со вторичными. С третичными галогеналканами идут реакции  $E2$ , а с галогенаренами указанные анионы не реагируют. Гидролиз и декарбоксилирование моно- и диалкилмалоновых эфиров приводят к образованию монокарбоновых кислот — соответственно алкил- и диалкилуксусных кислот:



Синтез на основе малонового эфира является одним из лучших способов получения карбоновых кислот.

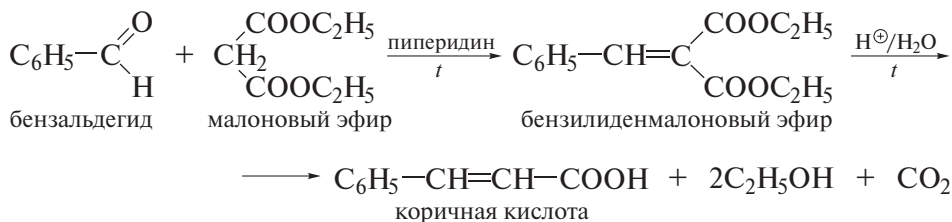
Планирование синтеза карбоновых кислот при помощи малонового эфира сводится к выбору подходящего алкилгалогенида. Для этого рассматривают структуру искомой кислоты как моно- или диалкилуксусную кислоту.

**Пример 1.** 4-Метилпентановая кислота  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  представляет собой изобутилуksусную кислоту. В таком случае для синтеза этой кислоты реакцией с натрмалоновым эфиром в качестве галогеналкана следует применить изобутилбромид:

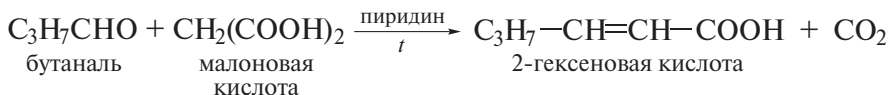




Реакция малонового эфира с альдегидами идет в присутствии вторичных аминов как основных катализаторов. Такая реакция с бензальдегидом открывает путь к получению коричной кислоты с промежуточным образованием бензилиденмалонового эфира:



Малоновая кислота в аналогичных условиях сразу дает  $\alpha,\beta$ -ненасыщенную карбоновую кислоту:

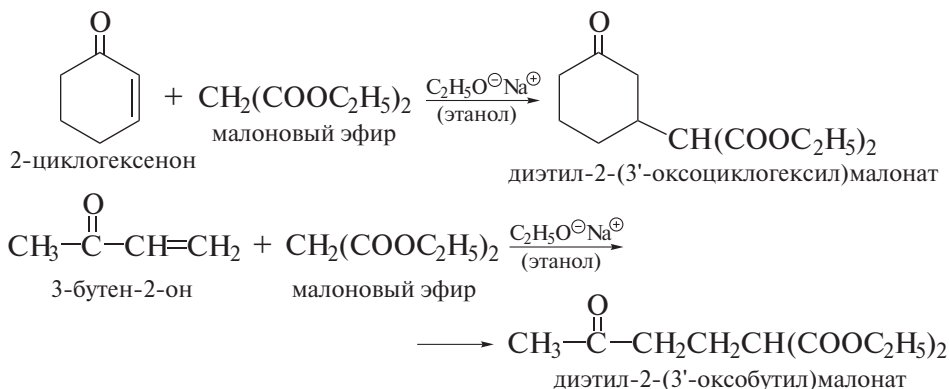


В обоих случаях реакция начинается с ионизации  $\beta$ -дикарбонильного производного, после чего образовавшейся карбанион присоединяется по схеме  $Ad_N$  к формильной группе альдегида. Полученный таким образом альдоль дегидратируется далее до ненасыщенного диэфира. При использовании малоновой кислоты в качестве исходного соединения одновременно протекает и декарбоксилирование, так что конечным продуктом оказывается  $\alpha,\beta$ -ненасыщенная монокарбоновая кислота.

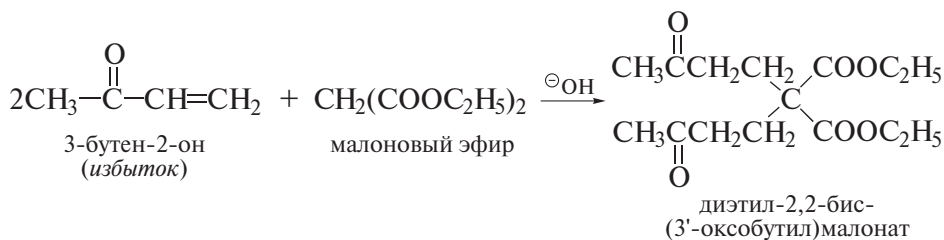
### РЕАКЦИЯ МИХАЭЛЯ

Ранее уже были рассмотрены реакции присоединения карбанионов, полученных из сильных СН-кислот, к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным карбонильным соединениям (реакция Михаэля, см. т. II, разд. 19.2.4).

Анион, образующийся из малонового эфира, также способен к сопряженному присоединению, если он реагирует с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным карбонильным соединением (кетонем, сложным эфиром или нитрилом):

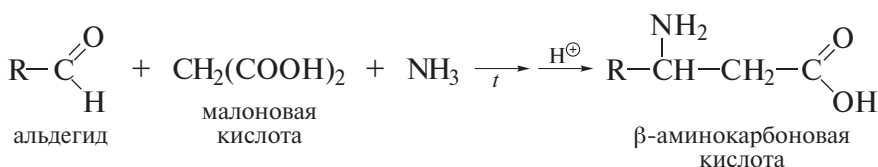


В случае избытка  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного карбонильного соединения две его молекулы взаимодействуют с молекулой малонового эфира:



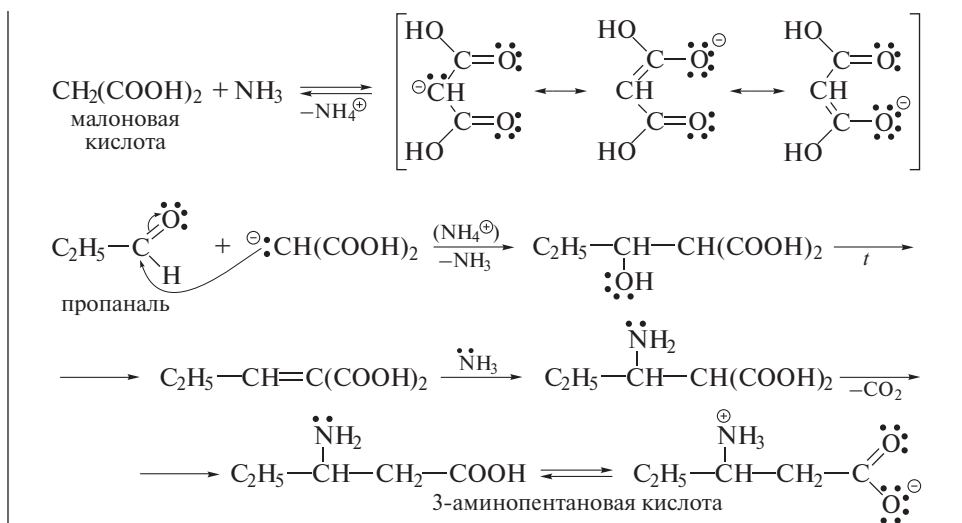
### РЕАКЦИЯ РОДИОНОВА

Основным методом получения  $\beta$ -аминокарбоновых кислот является **реакция Родионова** (1926 г.):



И эта реакция протекает через енольную форму малоновой кислоты.

Реакция Родионова имеет следующий механизм (чтобы не загромождать схему механизма, карбоксильные группы в молекуле малоновой кислоты показаны в неионизированной форме):

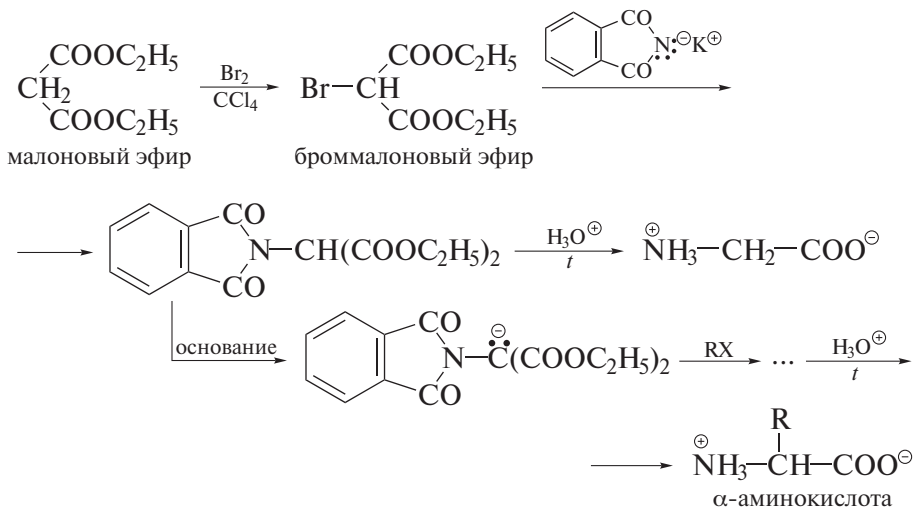


Как и другие аминокислоты, конечный продукт этой реакции — 3-аминопентановая кислота — существует в виде биполярного иона (**бетаин**).



## Получение α-аминокислот

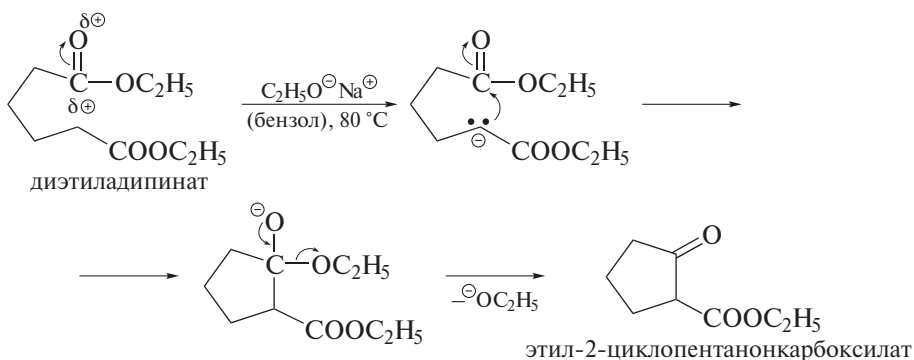
α-Аминокислоты также могут быть получены из малонового эфира:



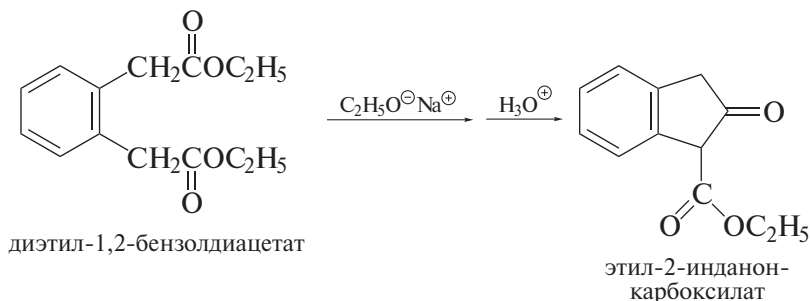
## КОНДЕНСАЦИЯ ДИКМАНА

Реакции енольных форм характерны не только для малонового эфира. И другие производные дикарбоновых кислот обнаруживают способность к ионизации α-СН-связи и превращениям образующихся при этом енолят-ионов. Характерным примером служит **конденсация Дикмана** (1894 г.). Сложные эфиры адипиновой и пимелиновой кислот под действием этоксида натрия способны к ионизации одной из своих α-СН<sub>2</sub>-групп и последующей *внутримолекулярной конденсации* (по типу конденсации Кляйзена) с образованием соответствующих производных пяти- и шестичленных циклоалканонов.

Ниже показаны механизм конденсации Дикмана диэтилового эфира адипиновой кислоты:

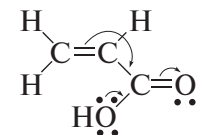
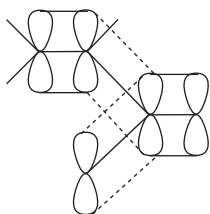


и схема получения этилового эфира 2-инданонкарбоновой кислоты:

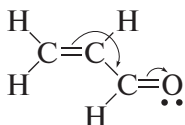
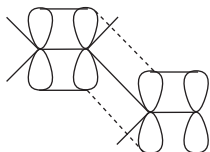


## 20.5. $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

Соединения, содержащие  $C=C$ -связь, сопряженную с карбонильной группой  $C=O$  в кислотах или их производных, менее стабильны, чем  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные альдегиды и кетоны. Полагают, что в молекулах таких соединений имеет место «перекрестное» сопряжение  $C=O$ -группы со связью  $C=C$  и кислородом или азотом групп  $OH$ ,  $OR$  или  $NH_2$ . Такое «перекрестное» сопряжение менее эффективно стабилизирует систему, чем линейное сопряжение в молекулах  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов и кетонов.



акриловая кислота



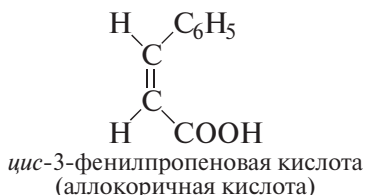
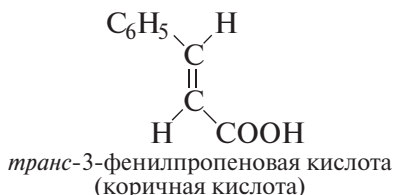
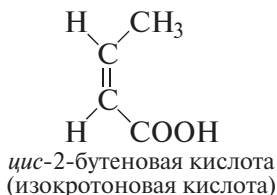
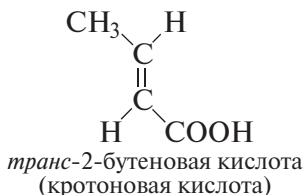
акролеин

### 20.5.1. Номенклатура и геометрическая изомерия

Нижe приведены примеры названий  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбоновых кислот по номенклатуре ИЮПАК (тривиальные названия даны в скобках).



пропеновая кислота  
(акриловая кислота)

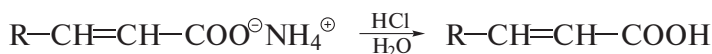
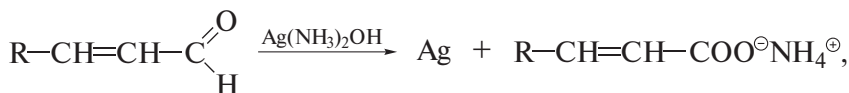


*транс*-Изомеры более устойчивы, чем *цис*-изомеры. Например, изокротоновая кислота при нагревании до 100 °С изомеризуется в кротоновую. *цис*-Изомеры образуются из *транс*-изомеров при облучении УФ-светом.

### 20.5.2. Способы получения

#### Окисление $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов

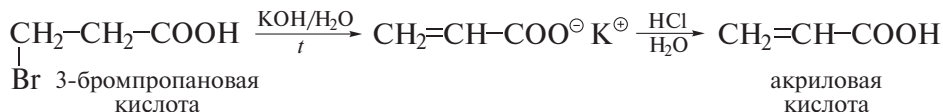
Окисление  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов проводят мягкими окислителями, которые не окисляют двойную C=C-связь (см. т. II, разд. 19.2.4):



## Отщепление галогеноводородов

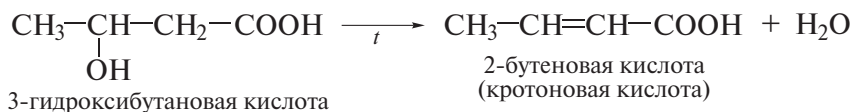
### от $\alpha$ - и $\beta$ -галогенкарбоновых кислот

Особенно легко галогеноводород отщепляется от  $\beta$ -галогенкарбоновых кислот, иногда — при незначительном нагревании:



## Дегидратация $\beta$ -гидроксикарбоновых кислот

$\beta$ -Гидроксикарбоновые кислоты также легко дегидратируются при нагревании:



## Гидролиз нитрилов

Гидролиз нитрильной группы в соответствующих нитрилах открывает путь к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным карбоновым кислотам:



## Конденсация Перкина

$\alpha,\beta$ -Ненасыщенные карбоновые кислоты можно получить конденсацией Перкина (см. стр. 65).

### 20.5.3. Реакции

#### Кислотность $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кислот

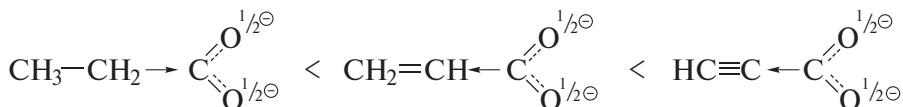
$\alpha,\beta$ -Ненасыщенные кислоты обладают большей кислотностью, чем насыщенные кислоты.

Соединение	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ пропановая кислота	$\text{CH}_2\text{=CH—COOH}$ пропеновая кислота	$\text{HC}\equiv\text{C—COOH}$ пропиновая кислота
$pK_a$	4,87	4,26	1,84

Причиной их большей кислотности является увеличение электроотрицательности атомов углерода в ряду:



В том же направлении увеличивается устойчивость карбоксилат-иона, образующегося при ионизации карбоновой кислоты:



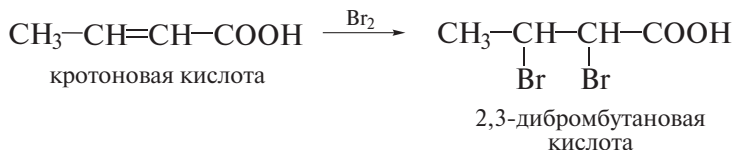
## Реакции карбоксильной группы

$\alpha,\beta$ -Ненасыщенные кислоты образуют по карбоксильной группе функциональные производные (хлорангидриды, сложные эфиры, амиды) аналогично насыщенным карбоновым кислотам. Гидролиз этих производных приводит к соответствующим исходным кислотам.

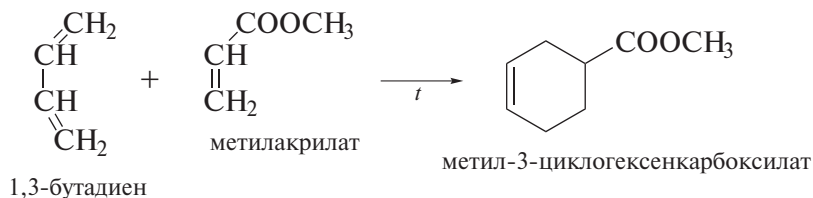
## РЕАКЦИИ 1,2-ПРИСОЕДИНЕНИЯ

Реакции присоединения  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кислот и их производных могут протекать по типу 1,2-присоединения (*прямое присоединение*) и по типу 1,4-присоединения, т. е. по концам сопряженной системы  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$  (*сопряженное присоединение*).

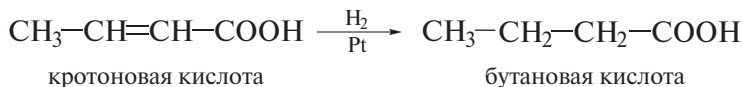
Присоединение галогенов ( $\text{Br}_2$  и  $\text{Cl}_2$ ) протекает по  $\text{C}=\text{C}$ -связи:



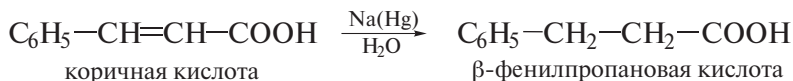
Диеновый синтез — еще один пример реакции 1,2-присоединения:



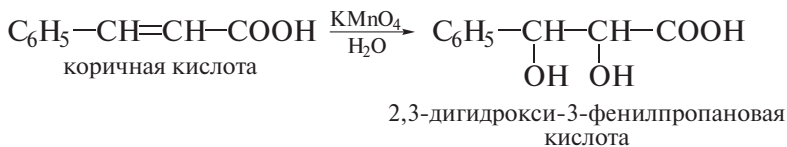
Двойная  $\text{C}=\text{C}$ -связь ненасыщенных кислот гидрируется водородом в условиях гетерогенного катализа ( $\text{Ni}$ ,  $\text{Pt}$ ,  $\text{Pd}$ ):



Так же протекает и реакция восстановления  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбоновых кислот до насыщенных кислот действием, например, амальгамы натрия:

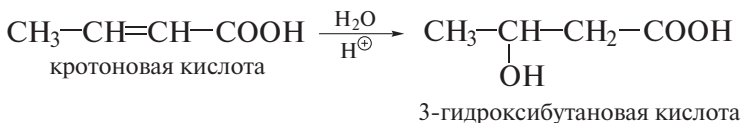
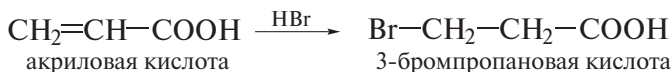


Окисление водным раствором  $\text{KMnO}_4$  на холоду также протекает по типу 1,2-присоединения и ведет к получению  $\alpha,\beta$ -дигидроксикарбоновой кислоты:

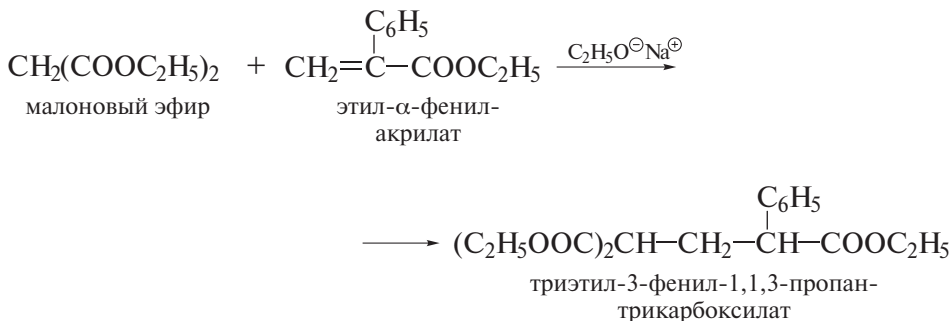
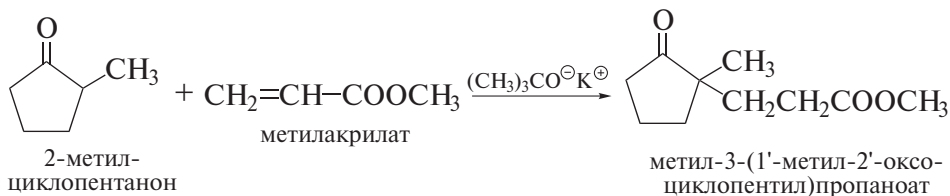


### РЕАКЦИИ 1,4-ПРИСОЕДИНЕНИЯ

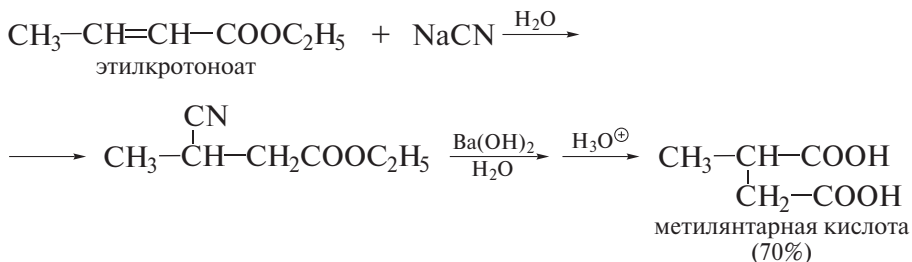
Реакции присоединения  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ , а также воды в присутствии сильных минеральных кислот к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кислотам протекают по типу *сопряженного присоединения* с последующим превращением енольной формы в более устойчивую кето-форму. При этом образуется продукт присоединения против правила Марковникова:



Карбанионы также сопряженно (т. е. по типу 1,4) присоединяются к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным эфирам:



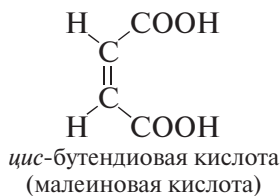
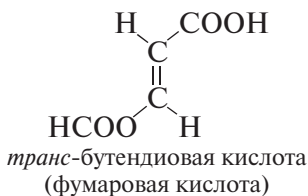
По типу 1,4 присоединяется к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным эфирам и цианид-ион. Эта реакция открывает путь к замещенным янтарным кислотам:



Механизм 1,4-присоединения  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кислот аналогичен механизму реакции соответствующих альдегидов и кетонов (см. т. II, разд. 19.2.4).

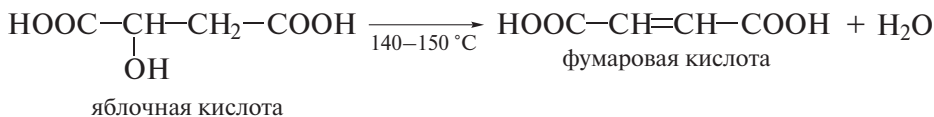
## 20.6. НЕНАСЫЩЕННЫЕ ДИКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Простейшими представителями этого класса являются фумаровая и малеиновая кислоты.

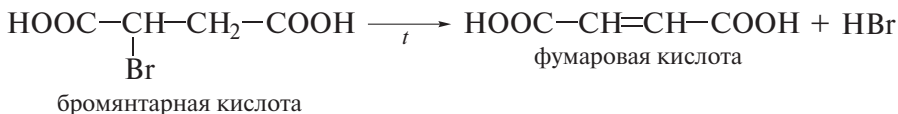


### 20.6.1. Способы получения

Фумаровую кислоту получают дегидратацией яблочной кислоты (гидроксijантарной кислоты):



или дегидробромированием бромjантарной кислоты:







ровой кислоты до 300 °С она превращается в малеиновый ангидрид (со значительным разложением):

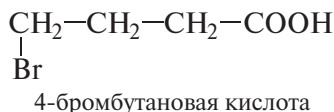
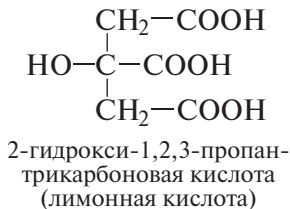
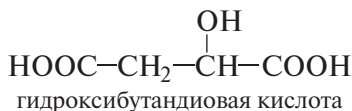
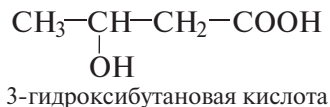
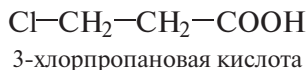
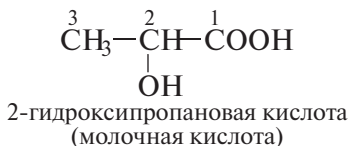


Фумаровая кислота находится во многих растениях, грибах, лишайниках и встречается в небольших количествах во всех живых клетках, где играет важную роль в качестве промежуточного продукта углеводного обмена. Малеиновая кислота в природе не найдена.

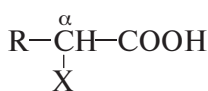
## 20.7. ГАЛОГЕН- И ГИДРОКСИКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

### 20.7.1. Номенклатура

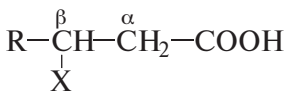
Названия замещенных карбоновых кислот образуют по правилам номенклатуры ИЮПАК. Примеры этих названий даны ниже. В скобках приведены тривиальные названия.



Положение заместителя относительно карбоксильной группы может быть указано с помощью букв греческого алфавита. Различают  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и т. д. замещенные кислоты.

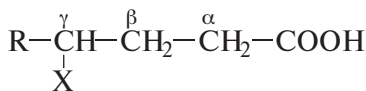


$\alpha$ -замещенные  
кислоты



$\beta$ -замещенные кислоты

(X = F, Cl, Br, I, OH)



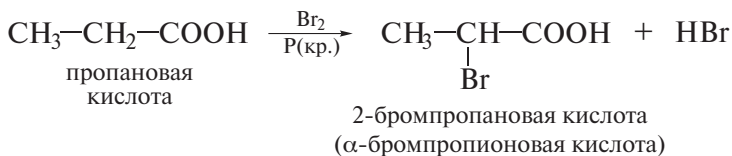
$\gamma$ -замещенные кислоты

$\alpha$ -Гидроксикарбоновые кислоты распространены среди природных соединений. Гликолевая кислота является составной частью сиропа, получаемого в производстве тростникового сахара. Молочная кислота ответственна за специфический запах кислого молока. Яблочная кислота встречается во фруктовых соках. Лимонная кислота является исходным компонентом в большинстве метаболических циклов. (*S*)- $\beta$ -Гидроксимасляная кислота образует полимерный эфир, широко встречающийся в клетках и клеточных мембранах.

### 20.7.2. Способы получения

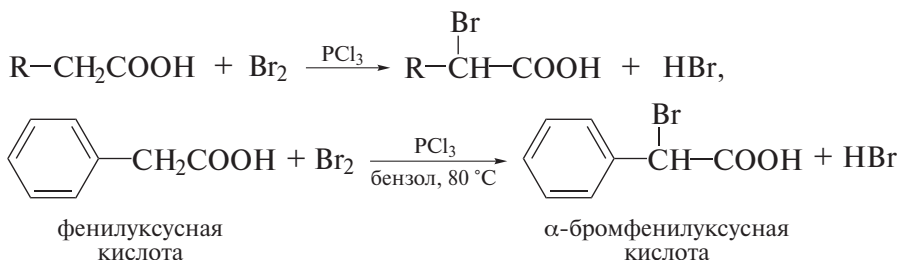
#### Галогенирование карбоновых кислот в присутствии красного фосфора

По этой реакции получают  $\alpha$ -галогенкарбоновые кислоты. В частности, бромированием синтезируют  $\alpha$ -бромкарбоновые кислоты:



Как уже отмечалось в разд. 20.3.2, реакция начинается с образования каталитических количеств  $\text{PBr}_3$ .

Реакцию  $\alpha$ -бромирования карбоновых кислот можно, однако, провести и в присутствии  $\text{PCl}_3$ , причем также применив его лишь в каталитических количествах:

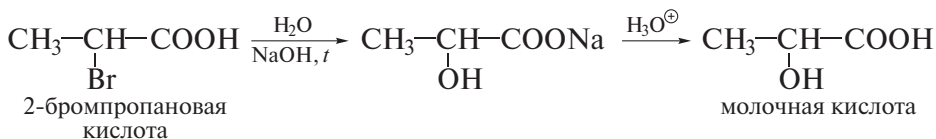


В аналогичных условиях проводят и  $\alpha$ -хлорирование карбоновых кислот.

**$\alpha$ -Хлормасляная кислота.** Через смесь масляной кислоты (88 г; 1 моль), иода (1,3 г; 0,005 моль), фосфора (1,2 г; 0,038 моль) и  $\text{PCl}_5$  (1,2 г; 0,006 моль) при 100 °С и освещении пропускают хлор (1 моль). К охлажденной реакционной массе в течение 30 мин добавляют воду (10 мл). Продукт выделяют простой перегонкой. Тонким фракционированием получают  $\alpha$ -хлормасляную кислоту, т. кип. 104,2 °С (20 мм рт. ст.). Выход 87 г (71%).

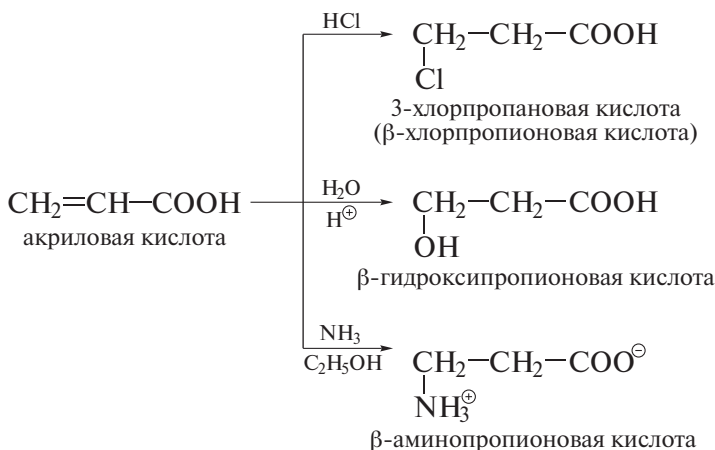
### Гидролиз $\alpha$ -галогензамещенных кислот

Гидролиз  $\alpha$ -галогенкарбоновых кислот ведет к получению  $\alpha$ -гидроксикарбоновых кислот:



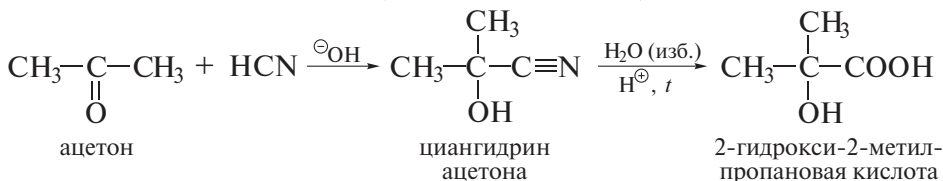
### Реакции присоединения к $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кислотам

Из  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кислот получают  $\beta$ -замещенные кислоты:



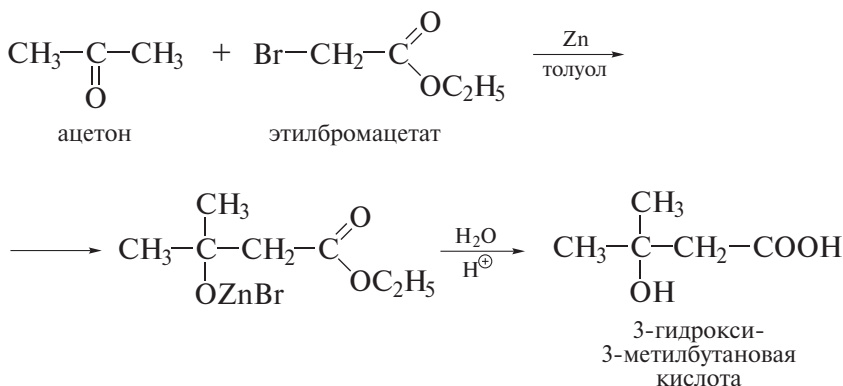
### Циангидринный синтез

Из кетонов и альдегидов  $\alpha$ -гидроксикислоты получают с промежуточным образованием циангидринов (см. т. II, разд. 19.1.4):



## Реакция Реформатского

Из карбонильных соединений по *реакции Реформатского* (1887 г.) получают β-гидроксизамещенные кислоты:



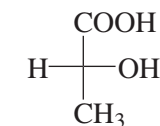
В ходе реакции промежуточно образуется цинкорганическое соединение, которое, будучи сильным нуклеофилом, присоединяется по карбонильной группе кетона.

### 20.7.3. Стереизомерия

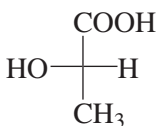
Замещение атома водорода у α-углеродного атома в карбоновой кислоте общего строения  $\text{R}-\text{CH}_2-\text{COOH}$  на функциональную группу ведет к появлению хирального центра.



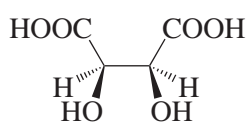
Ниже показаны стереоизомеры ряда замещенных гидроксикарбоновых кислот.



(R)-молочная  
кислота



(S)-молочная  
кислота



мезо-винная  
кислота

Как уже отмечалось, α-гидроксикарбоновые кислоты широко распространены в природе, причем встречаются в природных источниках только в виде L-энантиомеров.

### 20.7.4. Реакции

#### ОН-Кислотность

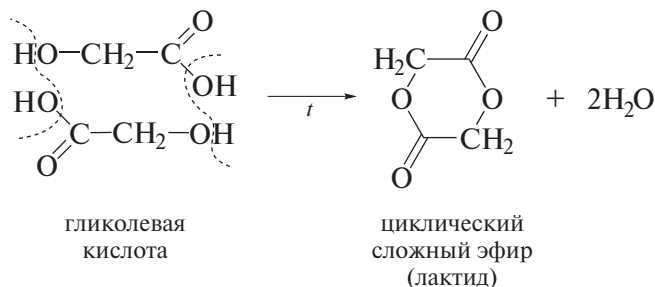
Замещение атома водорода в молекуле карбоновой кислоты на галоген или гидроксигруппу у  $\alpha$ -углеродного атома повышает кислотные свойства соединения, так как электроноакцепторное действие указанных заместителей стабилизирует образующийся карбоксилат-ион.

<b>Кислота</b>	$\text{CH}_3\text{COOH}$ уксусная кислота	$\text{HO}-\text{CH}_2\text{COOH}$ гликолевая кислота	$\text{Cl}-\text{CH}_2\text{COOH}$ хлоруксусная кислота
<b><math>pK_a</math></b>	4,76	3,83	2,87

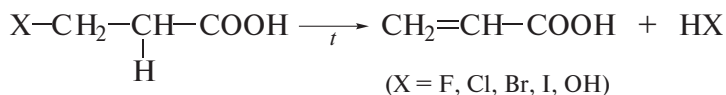
Как и другие полифункциональные соединения, замещенные карбоновые кислоты вступают во все реакции, характерные для имеющих в молекуле функциональных групп. Ряд свойств таких кислот обусловлен взаимным расположением функциональных групп в их молекулах.

#### Отношение к нагреванию

$\alpha$ -Гидроксикислоты образуют при нагревании циклические сложные эфиры (лактиды):



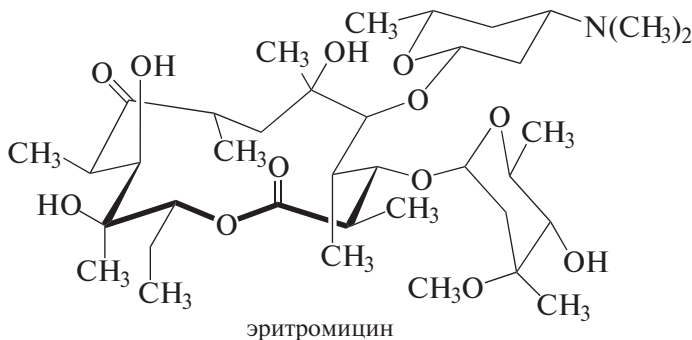
$\beta$ -Замещенные кислоты, имеющие атом водорода у  $\alpha$ -углеродного атома, при нагревании дают соответствующие  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кислоты:



При нагревании  $\gamma$ - и  $\delta$ -галоген- и гидроксикислот протекает внутримолекулярная реакция этерификации с образованием циклических сложных эфиров — **лактонов** (соответственно  $\gamma$ - и  $\delta$ -лактоны).

Многие природные соединения являются макроциклическими лактонами (**макролидами**). Например, антибиотик *эритромицин* содержит в своей структуре 14-членный лактонный цикл. Для медицинских целей его произ-

водят ферментативным путем, однако в лабораторных условиях он получен и синтетически.



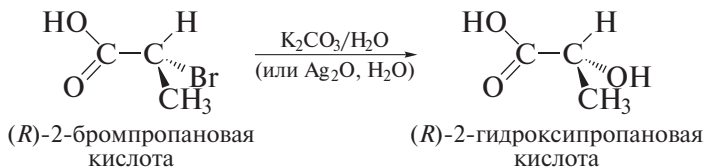
## Реакции нуклеофильного замещения

### $\alpha$ -галогенкарбоновых кислот

Галоген в  $\alpha$ -галогенкарбоновых кислотах легко замещается под действием различных нуклеофильных агентов. В результате этих реакций из  $\alpha$ -галогенкарбоновых кислот получают  $\alpha$ -гидрокси-,  $\alpha$ -амино-,  $\alpha$ -нитро-,  $\alpha$ -циано- и другие  $\alpha$ -замещенные карбоновые кислоты.

Реакции оптически активных  $\alpha$ -галогенкарбоновых кислот с *сильными нуклеофильными реагентами* протекают по механизму  $S_N2$  и сопровождаются обращением конфигурации.

$\alpha$ -Галогензамещенные кислоты реагируют и со *слабыми нуклеофильными реагентами*, причем особый интерес представляет нуклеофильное замещение, протекающее в слабощелочной среде или при действии влажного оксида серебра. Если в этих условиях в реакцию вступает кислота с хиральным  $\alpha$ -C-атомом, то ее конфигурация в ходе реакции сохраняется:

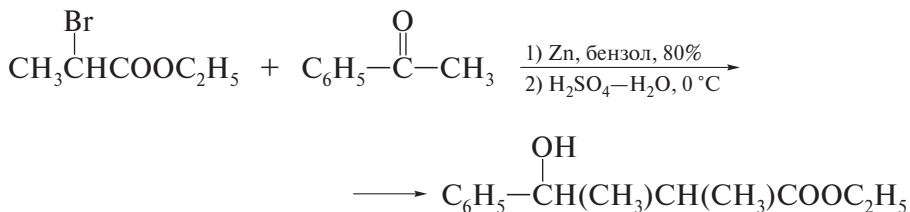


Сохранение конфигурации в этих условиях объясняется влиянием соседней карбоксилатной группы. Механизм этой реакции был подробно обсужден в т. II, разд. 13.4.1.

## Конденсации сложных эфиров $\alpha$ -галогенкарбоновых кислот

$\alpha$ -Бромэфиры реагируют с альдегидами и кетонами в присутствии металлического цинка в неполярной апротонной среде (бензол, толуол) с образованием эфиров  $\beta$ -гидроксикислот (*реакция Реформатского*, 1887 г.). При про-

ведении реакции цинк постепенно добавляют к смеси  $\alpha$ -бромэфира и альдегида (кетона) в растворителе, причем промежуточно образующееся Zn-органическое соединение не выделяется:

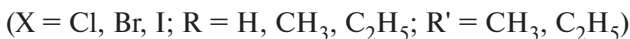
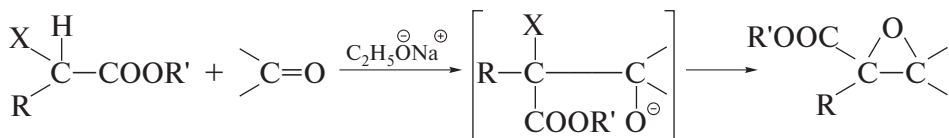


Полагают, однако, что истинным интермедиатом в реакции Реформатского выступает не Zn-органическое соединение А, а Zn-енолят Б:



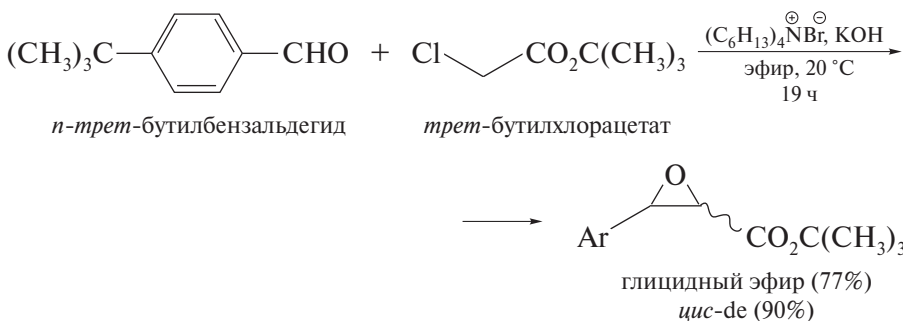
В этом случае реакция Реформатского представляет собой частный случай альдольной конденсации карбонильного соединения и Zn-енолята сложного эфира.

Эфиры  $\alpha$ -галогенкарбоновых кислот реагируют с альдегидами и кетонами под действием оснований в атмосфере азота с образованием глицидных эфиров (*реакция Дарзана*, 1904 г.):



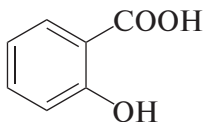
В реакцию вступают алифатические, ароматические, и гетероциклические альдегиды и кетоны.

Реакция может быть проведена и стереоселективно.

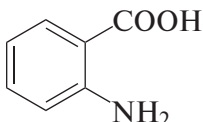


## 20.8. ГИДРОКСИ- И АМИНОКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ БЕНЗОЛЬНОГО РЯДА

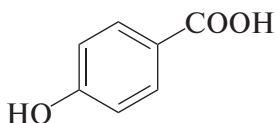
Наиболее распространенными представителями этих соединений являются салициловая и антралиловая кислоты, а также их *para*-изомеры.



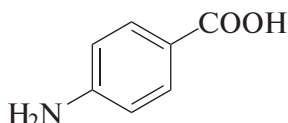
2-гидроксibenзойная кислота  
(салициловая кислота)



2-аминобензойная кислота  
(антралиловая кислота)



4-гидроксibenзойная кислота

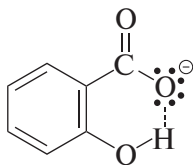


4-аминобензойная кислота

Основным способом получения салициловой кислоты является карбоксилирование феноксида натрия диоксидом углерода под давлением при 120–130 °C:



Салициловая кислота является более сильной кислотой ( $pK_a$  2,98), чем бензойная, вероятно, за счет стабилизации салицилат-иона внутримолекулярной водородной связью.

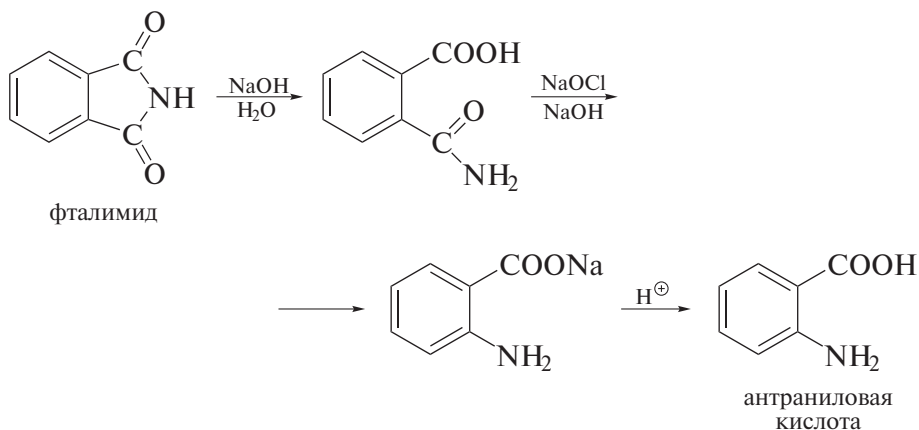


Карбоксилированием феноксида калия при более высокой температуре (200 °C) получают *n*-гидроксibenзойную кислоту (подробнее о реакции карбоксилирования феноксида — реакции Кольбе–Шмитта — см. в т. II, разд. 17.4.2).

Для получения антралиловой кислоты чаще всего используют гипогалогенитную реакцию Гофмана, действуя на фталимид гипохлоритом

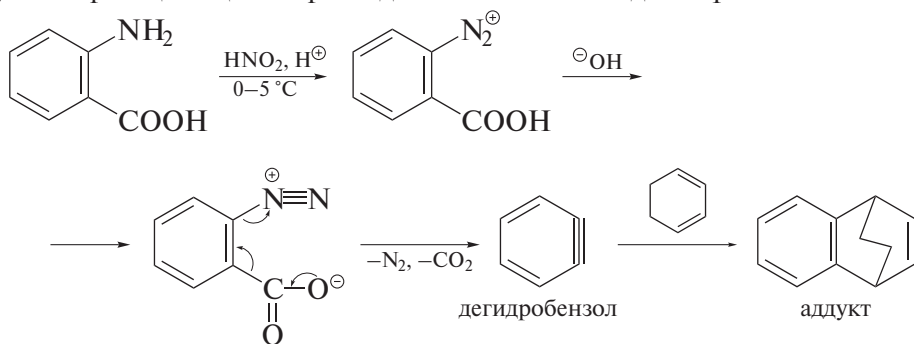


натрия в щелочной среде (механизм реакции Гофмана подробно обсужден на стр. 54):



Антраниловая кислота, как все аминокислоты, является амфотерным соединением. Ее кислотность ( $pK_a$  4,89) ниже кислотности бензойной кислоты ( $pK_a$  4,21).

Химические свойства гидрокси- и аминокарбоновых кислот определяются теми функциональными группами, которые имеются в их молекулах. Вместе с тем, отмечен и ряд их необычных свойств. Например, в условиях диазотирования (подробнее о реакции диазотирования см. гл. 24, стр. 210) антраниловая кислота подвергается сложному превращению, в ходе которого отщепляются молекулы азота и диоксида углерода и генерируется частица дегидробензола. Как отмечалось в т. II, разд. 14.4.2, дегидробензол выступает в реакциях циклоприсоединения в качестве диенофила.



Салициловую кислоту применяют для получения лекарственных средств (аспирин — ацетилсалициловая кислота), протравных красителей, душистых веществ, а также в качестве антисептика в пищевой промышленности при консервировании и реагента в аналитической химии.

Антраниловую кислоту используют в производстве красителей, душистых веществ, пестицидов, лекарственных средств.

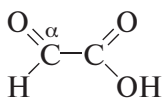
## 20.9. АЛЬДЕГИДО- И КЕТОКИСЛОТЫ. АЦЕТОУКСУСНЫЙ ЭФИР

Карбоновые кислоты, в которых наряду с карбоксильной группой содержатся альдегидная или кето(оксо)группа, называют соответственно *альдегидо-* и *кетокислотами*. И те, и другие часто называют *оксокислотами*.

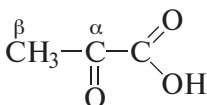
### 20.9.1. Номенклатура

Названия кетокислот образуют по правилам номенклатуры ИЮПАК. Примеры названий даны ниже.

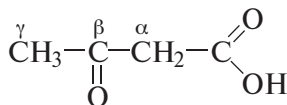
В зависимости от взаимного расположения карбоксильной и карбонильной групп оксокислоты можно рассматривать как  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - (и т. д.) альдегидо- и кетокислоты.



глиоксиловая кислота  
( $\alpha$ -альдегидокислота)



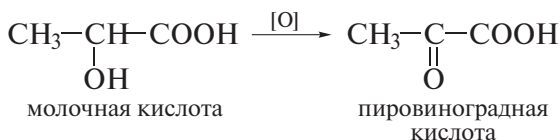
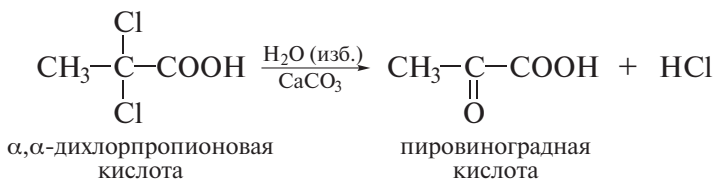
2-оксoproпановая кислота  
пировиноградная кислота  
( $\alpha$ -кетокислота)

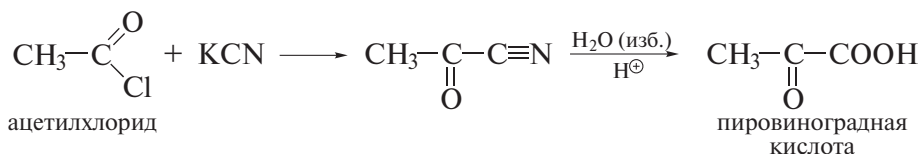


3-оксobутановая кислота  
ацетоуксусная кислота  
( $\beta$ -кетокислота)

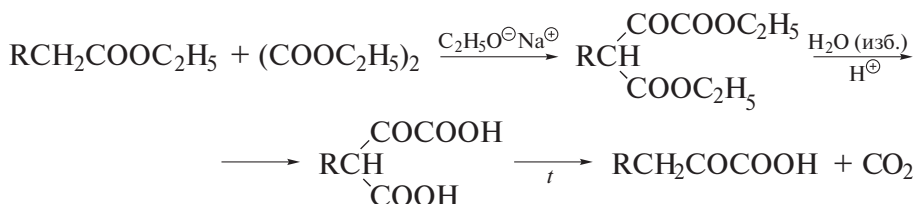
### 20.9.2. Способы получения

$\alpha$ -Кетокислоты получают гидролизом  $\alpha, \alpha$ -дигалогенкарбоновых кислот, окислением  $\alpha$ -гидроксикислот или гидролизом нитрилов  $\alpha$ -кетокислот:

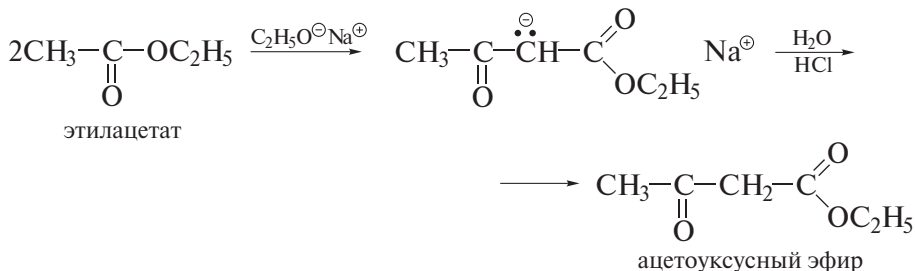




$\alpha$ -Кетокарбоновые кислоты получают также конденсацией эфиров щавелевой кислоты с эфирами карбоновых кислот (перекрестная конденсация Кляйзена) и последующим кислотным расщеплением продуктов конденсации:

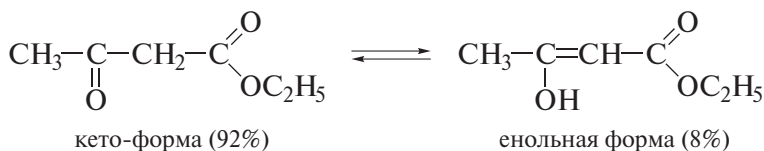


Этиловый эфир ацетоуксусной кислоты (ацетоуксусный эфир) получают сложноэфирной конденсацией Кляйзена (см. разд. 20.3.3):



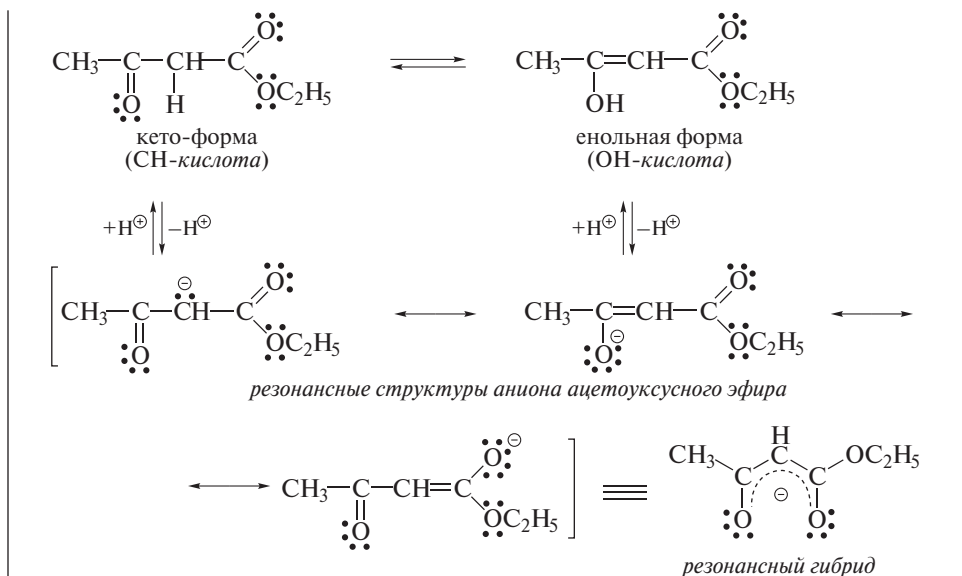
### 20.9.3. Строение и таутомерия ацетоуксусного эфира

Ацетоуксусный эфир представляет собой равновесную смесь двух таутомерных форм — кето-формы и енольной формы:

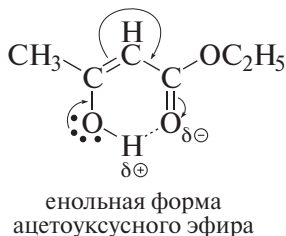


Соотношение таутомеров в значительной мере зависит от характера растворителя. При применении гексана в качестве растворителя содержание енола достигает 49%, а в воде оно резко падает.

Переход из одной формы ацетоуксусного эфира в другую осуществляется путем переноса протона с промежуточным образованием резонансно-стабилизированного аниона:



Таутомерные формы ацетоуксусного эфира можно наблюдать и в индивидуальном виде. Большая устойчивость енольной формы ацетоуксусного эфира объясняется наличием в нем сопряженной системы  $\pi$ -связей, которая замкнута внутримолекулярной водородной связью в шестичленный псевдоароматический цикл. Вода как растворитель разрушает внутримолекулярные водородные связи и поэтому снижает содержание енольной формы.



#### 20.9.4. Реакции

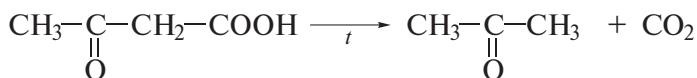
Альдегидо- и кетокислоты обладают свойствами, присущими соединениям, содержащим эти функциональные группы в отдельности. Кетокислота, например, вступает в реакции по карбонильной группе, характерные для ке-



## Синтезы на основе ацетоуксусного эфира

### ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Значительное применение в органическом синтезе имеют производные  $\beta$ -кетокислот. Простейшая  $\beta$ -кетокислота — ацетоуксусная кислота — неустойчива и легко декарбоксилируется при нагревании с образованием ацетона:

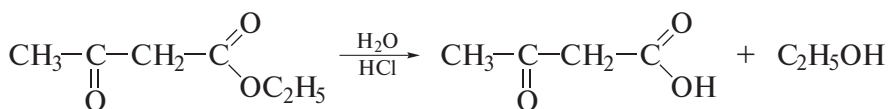


ацетоуксусная кислота

ацетон

Однако эфиры ацетоуксусной кислоты представляют собой устойчивые соединения и в то же время обладают высокой реакционной способностью.

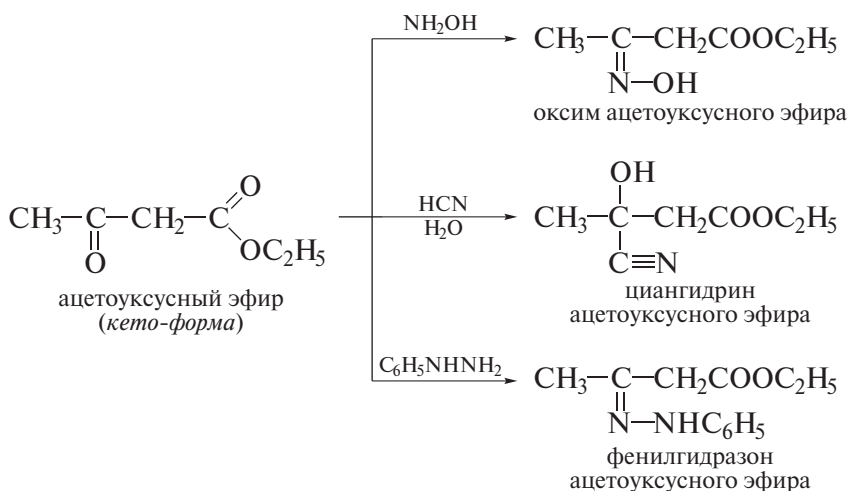
Являясь сложным эфиром, ацетоуксусный эфир подвергается гидролизу с образованием ацетоуксусной кислоты:



ацетоуксусный эфир

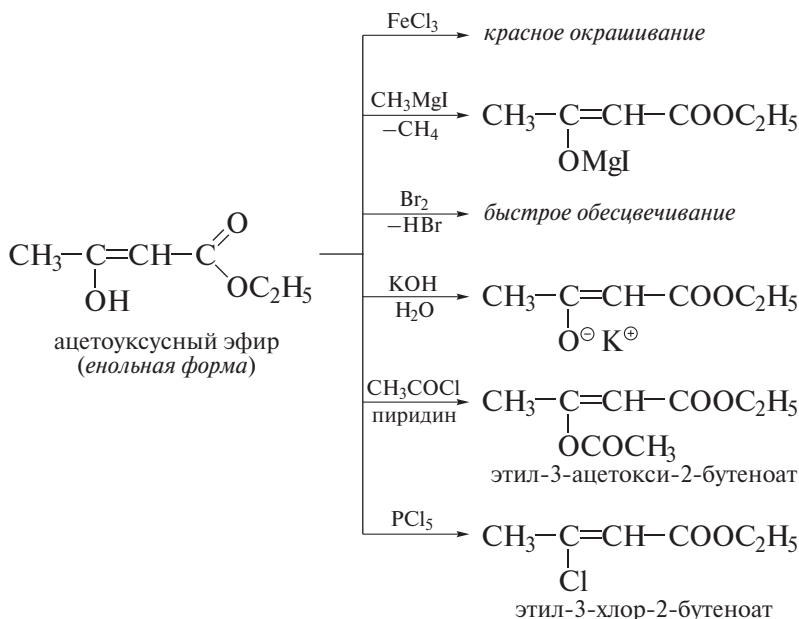
ацетоуксусная кислота

Как кетон ацетоуксусный эфир реагирует с гидросиламином, циановодородом, фенилгидразином с образованием оксима, циангидрина и фенилгидразона соответственно:



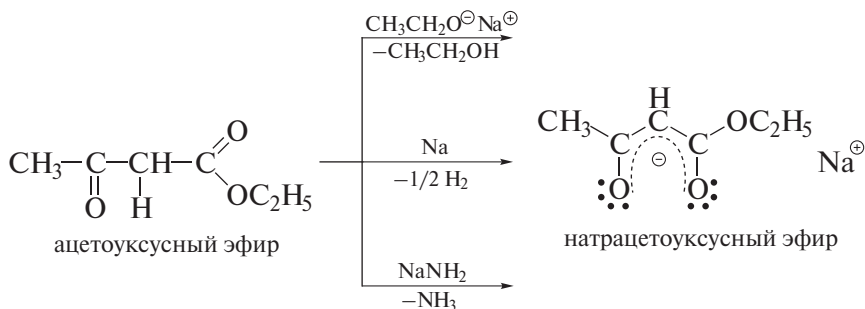
Как енол ацетоуксусный эфир проявляет  $\text{OH}$ -кислотность и подобно фенолу дает красное окрашивание с хлоридом железа(III). Так же, как енол, ацетоуксусный эфир реагирует с  $\text{CH}_3\text{MgI}$  с выделением метана, обесцвечи-

вает раствор брома, растворяется на холоду в 2%-м растворе KOH, взаимодействует с ацетилхлоридом и хлоридом фосфора(V):



Большая часть специфических свойств ацетоуксусного эфира обусловлена его высокой СН-кислотностью ( $pK_a$  10,7) и способностью к таутомерным превращениям.

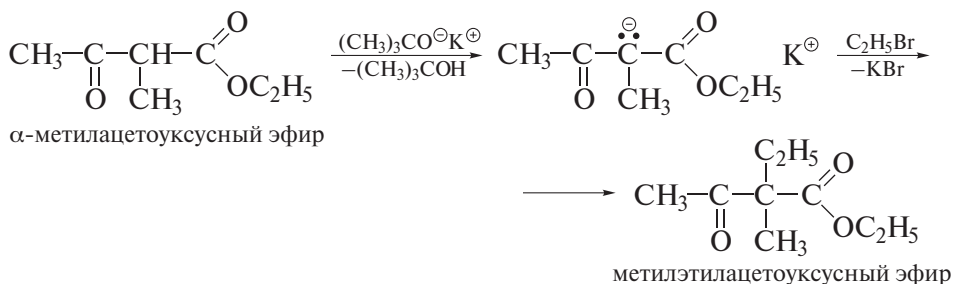
Ацетоуксусный эфир легко ионизируется при действии оснований:



Анион ацетоуксусного эфира является амбидентным нуклеофильным реагентом. Взаимодействие его с галогенпроизводными приводит к продуктам С- или О-замещения. Направление реакции зависит от строения галогенпроизводного и условий реакции (подробнее см. ниже в этом разделе).

Значительное синтетическое применение имеют реакции С-алкилирования, которые протекают при взаимодействии натрацетоуксусного эфира с галогенпроизводными, способными вступать в реакции  $S_N2$ .

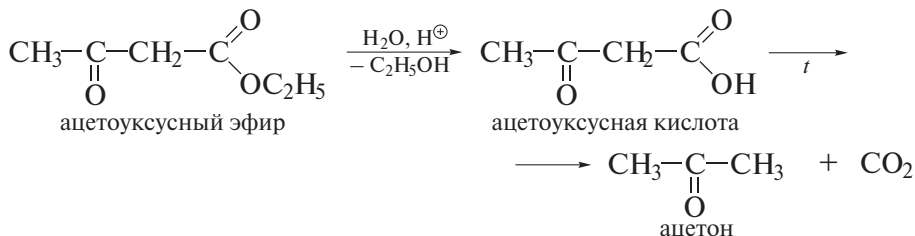
Монозамещенные ацетоуксусные эфиры обладают меньшей СН-кислотностью. Их ионизируют действием *трет*-бутоксиды калия. Калиевые соли также реагируют по механизму  $S_N2$  с образованием дизамещенных эфиров:



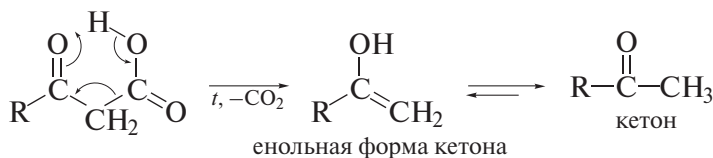
Моно- и дизамещенные ацетоуксусные эфиры применяют для синтеза соответствующих кетонов и карбоновых кислот.

#### КЕТОННОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ АЦЕТОУКСУСНЫХ ЭФИРОВ. СИНТЕЗ КЕТОНОВ

В водных растворах кислот и щелочей ацетоуксусный эфир и его алкил- и диалкилпроизводные гидролизуются до соответствующих кислот, которые при нагревании декарбоксилируются с образованием кетонов.

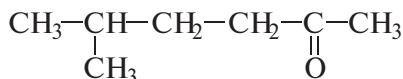


Полагают, что декарбоксилирование  $\beta$ -кетокислоты при нагревании первоначально ведет к образованию кетона в его енольной форме.



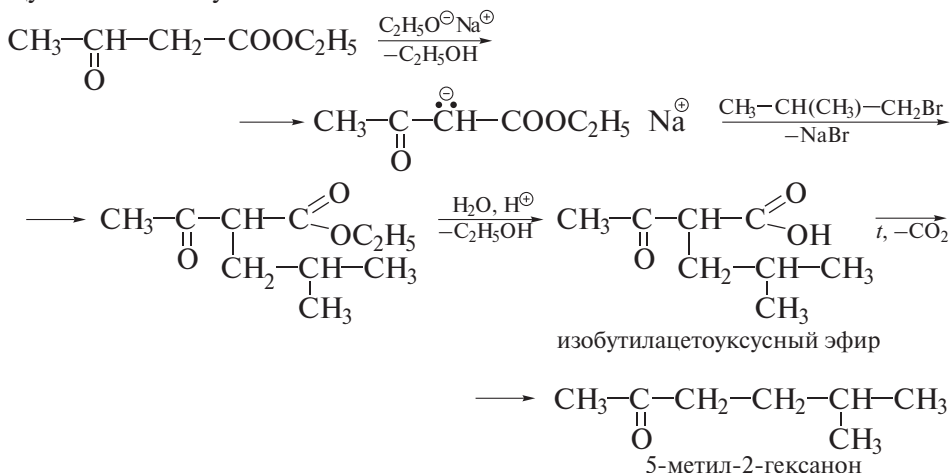
При планировании синтеза кетона при помощи ацетоуксусного эфира задача заключается в выборе подходящего галогеналкана. Рассмотрим некоторые примеры.

**Пример 1.** С помощью ацетоуксусного эфира нужно синтезировать 5-метил-2-гексанон:

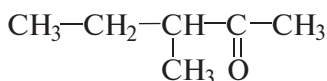




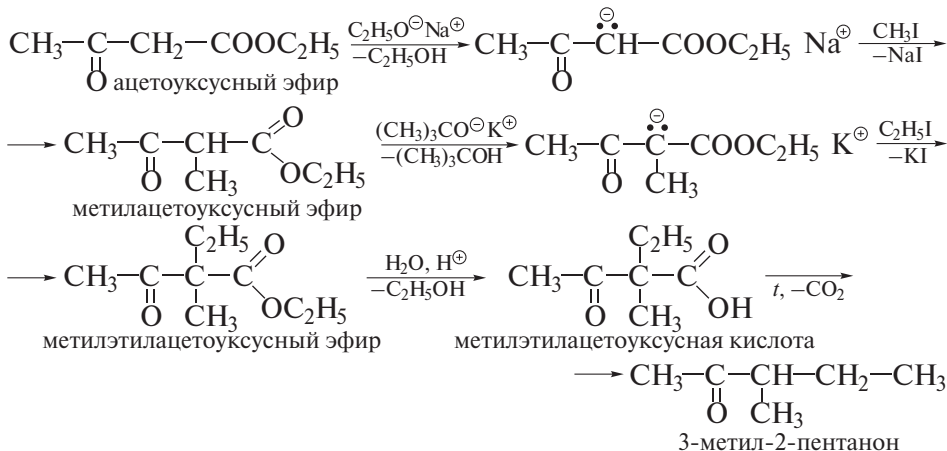
Искомый кетон можно рассматривать как ацетон, в котором один атом водорода замещен на изобутильную группу. Следовательно, для получения этого кетона из ацетоуксусного эфира необходимо получить изобутилацетоуксусный эфир, гидролизовать его и декарбоксилировать соответствующую кетокислоту:



**Пример 2.** С помощью ацетоуксусного эфира нужно синтезировать 3-метил-2-пентанон:

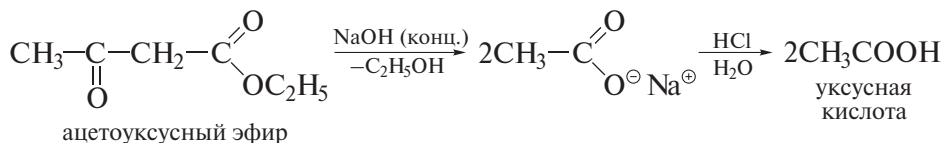


Искомый кетон можно рассматривать как ацетон, в котором один атом водорода замещен на метильную группу, а второй — на этильную группу. Следовательно, именно эти группы необходимо ввести в ацетоуксусный эфир перед гидролизом и декарбоксилированием соответствующей кислоты:



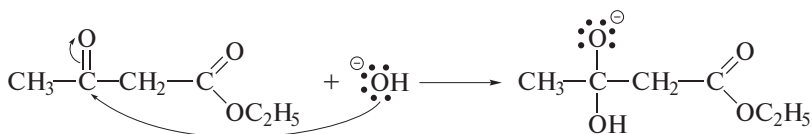
**КИСЛОТНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ АЦЕТОУКСУСНЫХ ЭФИРОВ. СИНТЕЗ КИСЛОТ**

Кислотное расщепление представляет собой процесс, обратный сложно-эфирной конденсации Кляйзена. Он осуществляется под действием концентрированных щелочей:

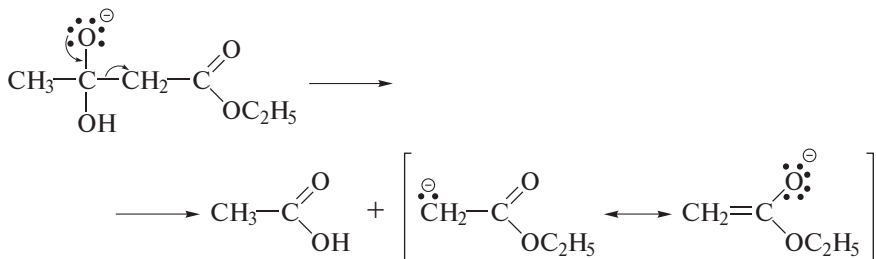


Кислотное расщепление протекает как последовательность  $Ad_N$ - и  $E$ -реакций.

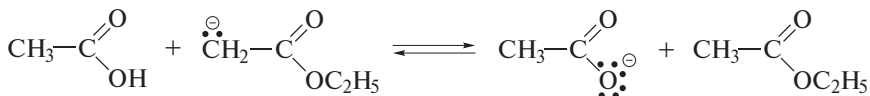
*Стадия 1* — нуклеофильное присоединение гидроксид-иона (реакция  $Ad_N$ ):



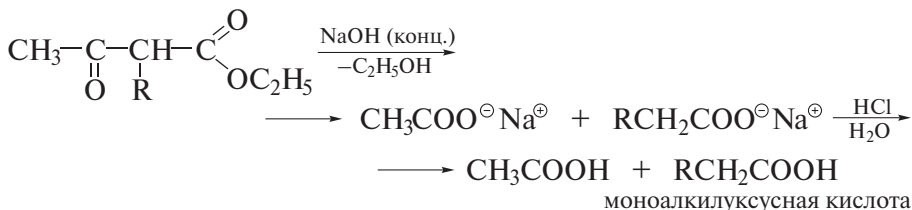
*Стадия 2* — элиминирование енолят-иона из аддукта:



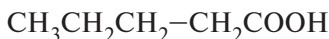
*Стадия 3* — кислотно-основное взаимодействие:



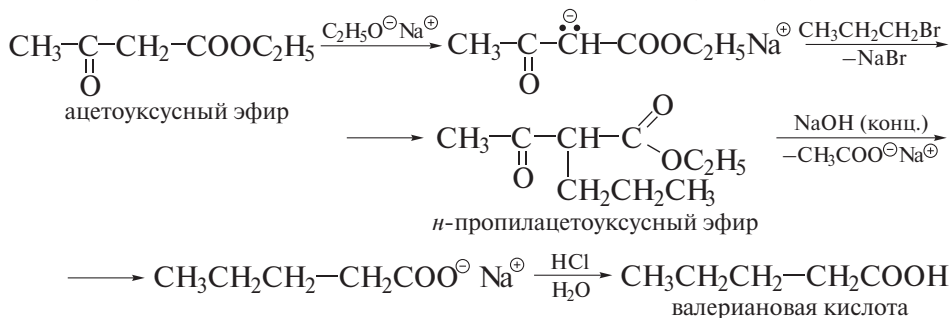
Если кислотному расщеплению подвергается алкил- или диалкилацетоуксусный эфир, то наряду с уксусной кислотой образуется моно- или диалкилуксусная кислота:



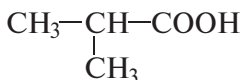
**Пример 1.** С помощью ацетоуксусного эфира нужно синтезировать валериановую кислоту:



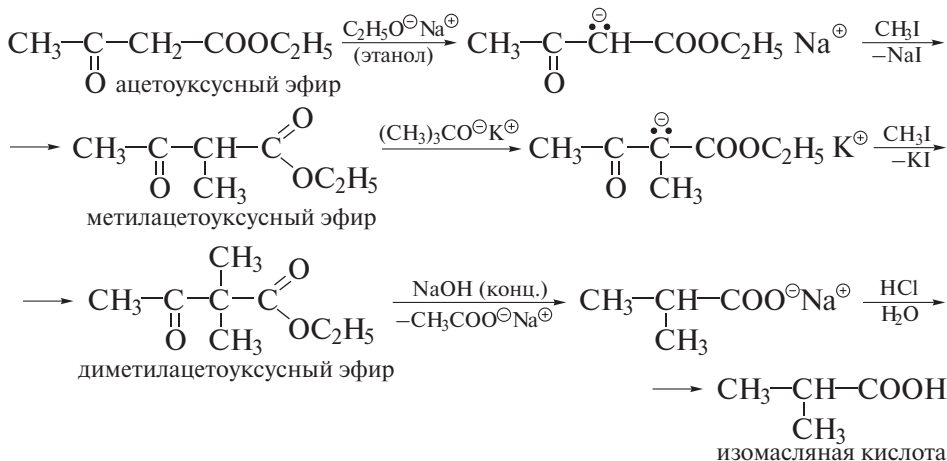
Валериановую кислоту можно рассматривать как продукт замещения в уксусной кислоте одного атома водорода на *n*-пропильную группу. Следовательно, для получения этого соединения перед кислотным расщеплением в ацетоуксусный эфир необходимо ввести *n*-пропильную группу:



**Пример 2.** С помощью ацетоуксусного эфира нужно синтезировать изомасляную кислоту:



Очевидно, что для синтеза этого соединения в ацетоуксусный эфир необходимо ввести два метильных заместителя:



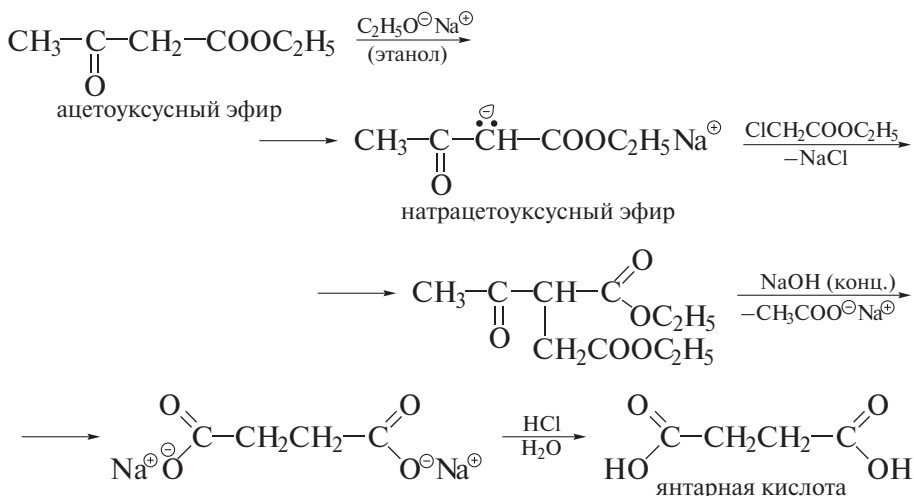
### ❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Даже для введения двух одинаковых заместителей процесс алкилирования ацетоуксусного эфира необходимо проводить в два этапа.

**Пример 3.** С помощью ацетоуксусного эфира нужно синтезировать янтарную кислоту:



Для синтеза этого соединения необходимо, чтобы между двумя карбоксильными группами находились две  $\text{CH}_2$ -группы. Такую задачу легко решить по следующей схеме:



### ! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

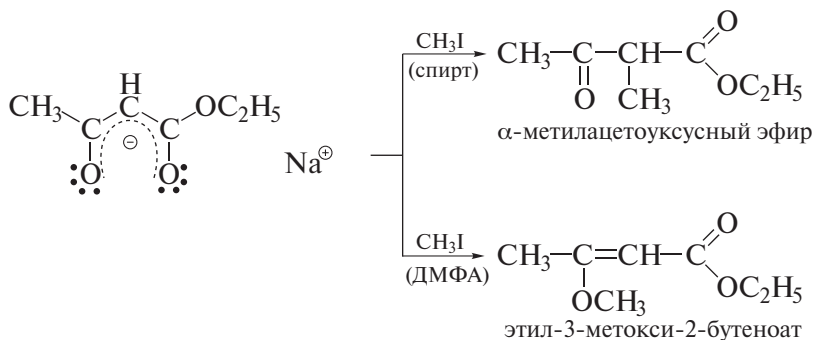
Алкилировать натрацетоуксусный эфир свободной хлоруксусной кислотой нельзя!

### Амбидентные свойства ацетоуксусного эфира

Выше мы подробно рассмотрели применение реакций енолят-иона ацетоуксусного эфира с галогеналканами для образования новых углерод-углеродных связей. Вместе с тем следует иметь в виду, что анион ацетоуксусного эфира является *амбидентным нуклеофильным реагентом*. Его взаимодействие с галогенпроизводными может приводить к продуктам и C-, и O-алкилирования. Направление реакции зависит от строения галогенпроизводного и условий реакции.

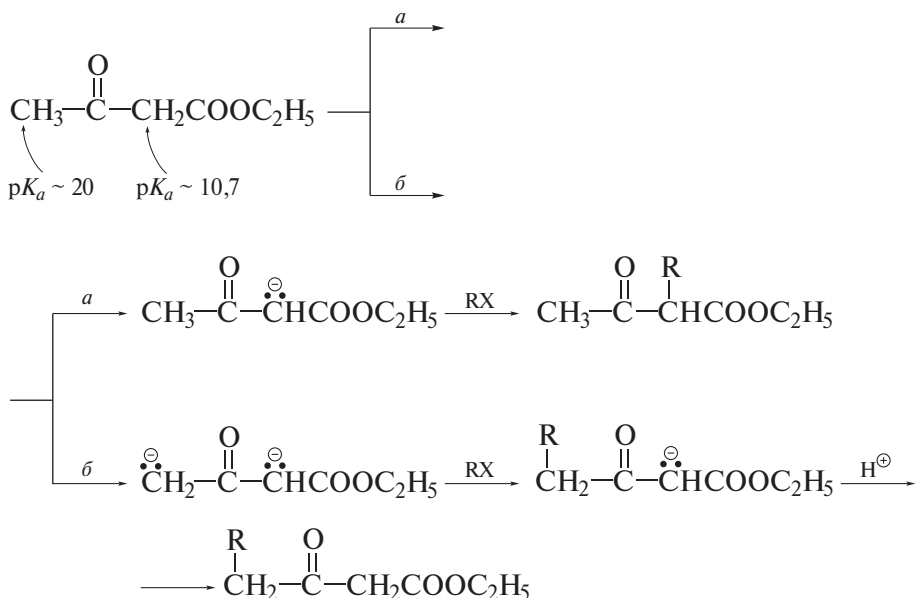
При проведении реакции в спирте более электроотрицательный атом кислорода енолят-иона сильно сольватирован, вследствие чего большую нуклеофильность проявляет атом углерода. Эти условия способствуют C-алкилированию. В диметилформамиде оба нуклеофильных центра не

сольватированы, вследствие чего преимущественно наблюдается реакция О-алкилирования:



Следует также отметить, что ацетоуксусный эфир может реагировать с алкилирующими агентами не только по метиленовой, но и по метильной группе. Эти два реакционных центра ацетоуксусного эфира существенно различаются по кислотности: ионизация по метиленовой группе оценивается значением  $pK_a \sim 10,7$ , а ионизация по метильной группе — значением  $pK_a \sim 20$ .

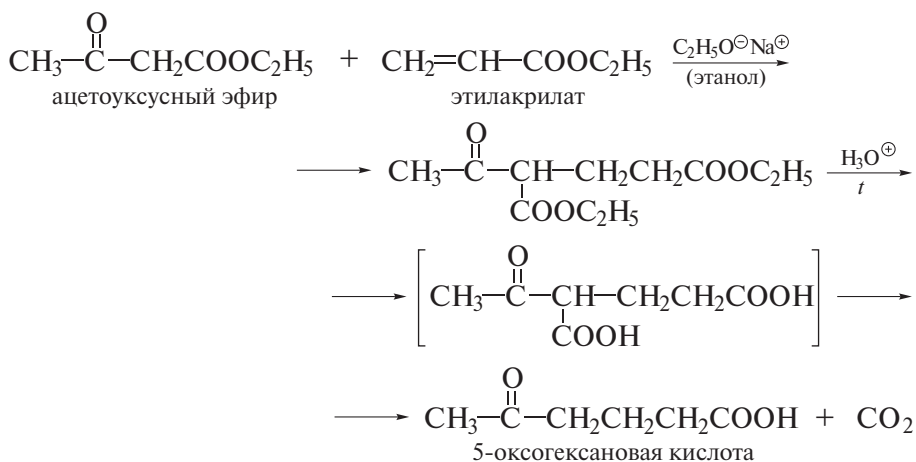
Поэтому при применении 1 моль основания в качестве реакционного центра, конкурирующего с О-атомом в реакции с галогеналканом, выступает только карбанион, образовавшийся при ионизации метиленовой группы (направление *a*):



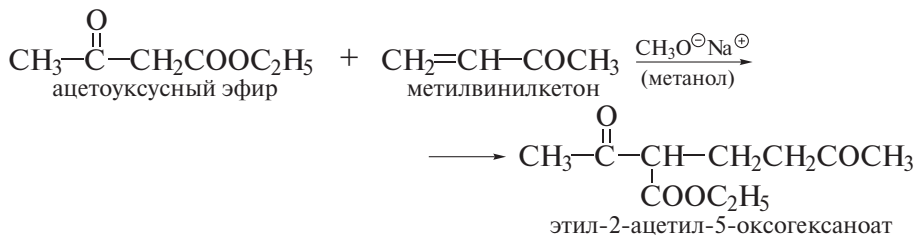
При применении 2 моль сильного основания (например, литийдиизо-пропиламида) оба СН-кислотных центра ацетоуксусного эфира подвергаются ионизации (направление б). При этом карбанион, образующийся при ионизации метильной группы, является более сильным основанием (как сопряженное основание более слабой кислоты), а следовательно, и более сильным нуклеофилом. Именно этот реакционный центр будет реагировать при прочих равных условиях с галогеналканом.

### Ацетоуксусный эфир в реакции Михаэля

Как и другие карбанионы, енолят-ион ацетоуксусного эфира может вступать в реакцию сопряженного присоединения к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным карбонильным соединениям:



Аналогично проходит реакция и с метилвинилкетонам:



**Этил-2-ацетил-5-оксогексаноат.** К смеси ацетоуксусного эфира (78 г; 0,6 моль) и метилата натрия [из 2,3 г (0,1 моль) натрия и 40 мл метанола] при 30–35 °С прибавляют по каплям метилвинилкетон (42 г; 0,6 моль). На следующий день реакционную массу разбавляют метиленхлоридом, нейтрализуют разбавленной уксусной кислотой. Продукт отгоняют и очищают перегонкой, т. кип. 127–129 °С (4,5 мм рт. ст.). Выход 103 г (86%).

**Задача 20.10.** Ацетоуксусный и малоновый эфиры являются сильными СН-кислотами: их значения  $pK_a$  равны 10,7 и 13,3 соответственно. Предложите объяснение этому факту. Напишите все резонансные структуры их сопряженных оснований. Укажите, какие из енолятных структур наиболее устойчивы.

## НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

**Уксусная кислота** (этановая кислота)  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Получают окислением ацетальдегида, бутана, пентана, гексана, а также карбонилированием метанола. Пищевую уксусную кислоту получают уксуснокислым брожением спиртовых жидкостей. Бесцветная жидкость, т. кип.  $118^\circ\text{C}$ ; в любых пропорциях смешивается с водой, этанолом, диэтиловым эфиром, бензолом. Применяют в производстве солей и эфиров (ацетатов), лекарственных средств, красителей и инсектицидов. ПДК  $5\text{ мг/м}^3$ .

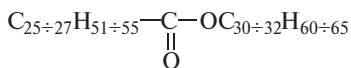
**Муравьиная кислота** (метановая кислота)  $\text{HCOOH}$ . Получают как побочный продукт в производстве уксусной кислоты, ацетальдегида и формальдегида окислением углеводородов. Бесцветная жидкость, т. кип.  $101^\circ\text{C}$ , растворима в воде, этаноле, диэтиловом эфире. Применяют в качестве протравы при крашении, отделке текстиля, бумаги, обработке кожи, а также для получения лекарственных средств, средств защиты растений, консервантов. Обладает бактерицидным действием. ПДК  $1\text{ мг/м}^3$ .

**Бензойная кислота**  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$ . Получают окислением толуола кислородом воздуха. Бесцветные кристаллы, т. пл.  $122,3^\circ\text{C}$ ; хорошо растворима в этаноле, диэтиловом эфире, бензоле; плохо — в воде. Применяют как антисептическое и консервирующее средство, фунгицид, а также в производстве красителей, лекарственных средств, душистых веществ и алкидных смол.

**Адипиновая кислота** (1,6-гександиовая кислота)  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ . Получают окислением циклогексанона. Бесцветные кристаллы, т. пл.  $152^\circ\text{C}$ , растворима в воде и этаноле. Является исходным веществом в производстве полиамидного синтетического волокна — нейлона, а также инсектицидов, смазок и пластификаторов.

**Ацетоуксусный эфир**  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  получают взаимодействием этоксида натрия с этилацетатом. Бесцветная жидкость, т. кип.  $180,8^\circ\text{C}$ ; растворим в воде, этаноле, диэтиловом эфире. Применяют в синтезе лекарственных веществ (амидопирин, акрихин и т. п.), витамина  $\text{B}_1$ , азокрасителей, кислот и кетонов, а также в качестве ароматизирующего вещества для пищевых продуктов. Раздражает кожу.

**Воски природные** — жироподобные вещества животного или растительного происхождения. Состоят из сложных эфиров высших жирных кислот, имеющих четное число углеродных атомов от  $\text{C}_{24}$  до  $\text{C}_{36}$  и высших алифатических спиртов с четным числом атомов углерода от  $\text{C}_{16}$  до  $\text{C}_{36}$ . Например, пчелиный воск представляет собой смесь эфиров строения



Аморфные вещества с т. пл.  $40\text{--}90^\circ\text{C}$ ; нерастворимы в воде, растворимы в органических растворителях. Применяют для приготовления косметических средств, полировочных мастик, водоотталкивающих пропиток для тканей, красок, а также в медицине.

**Жиры и масла** — полные эфиры высших жирных карбоновых кислот и глицерина. Их называют триглицеридами (или триацилглицеридами). Карбоновые кислоты, входя-

щие в состав жиров и масел, содержат от 8 до 24 атомов углерода в цепи. Начиная с  $C_6$ , число атомов углерода в цепи бывает четным, а цепи — неразветвленными насыщенными и ненасыщенными, содержащими одну или более двойных связей.

Температура плавления жира зависит от степени ненасыщенности остатков жирных кислот в молекуле триглицерида. Жиры с незначительным содержанием двойных связей в алифатических фрагментах их молекул являются твердыми при комнатной температуре. Жиры, в составе которых присутствует значительное число остатков ненасыщенных карбоновых кислот, имеют температуры плавления ниже комнатной и называются *маслами*.

Твердые жиры устойчивы в хранении. Поэтому жидкие растительные масла часто подвергают *отверждению*. Этот процесс заключается в гидрировании фрагментов ненасыщенных карбоновых кислот в молекулах триглицеридов. Как правило, проводят лишь *частичное гидрирование*, сохраняя часть двойных связей в углеводородных фрагментах незатронутыми. Это позволяет избежать чрезмерного повышения температуры плавления гидрогенизированного жира. Гидрирование растительных масел имеет еще одно нежелательное свойство. Незатронутые при гидрировании двойные связи, имеющие *цис*-конфигурацию в природном растительном масле, приобретают *транс*-конфигурацию в гидрогенизированном продукте. Полагают, что значительное употребление в пищу таких «*транс*-жиров» может стать причиной ряда сердечных и онкологических заболеваний.

Кроме функции одного из трех важнейших продуктов питания (два другие — углеводы и белки) жиры в организме выполняют несколько биологических задач, из которых главная — запас энергии. Жиры также играют первостепенную роль в формировании клеточных мембран. Около 1/3 жиров, вырабатываемых во всем мире, применяют для технических целей, например в производстве мыла.

**Малоновая кислота** (1,3-пропандиовая кислота)  $CH_2(COOH)_2$ . Получают гидролизом циануксусной кислоты. Бесцветные кристаллы, т. пл.  $135,6^\circ C$ ; растворима в воде, этаноле и диэтиловом эфире. Применяют для получения карбоновых кислот, аминокислот,  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кислот, лекарственных веществ (барбитураты), витаминов  $B_1$  и  $B_6$ .

**Щавелевая кислота** (этандиовая кислота)  $HOOC-COOH$ . Получают быстрым нагреванием формиата натрия. Бесцветные кристаллы, т. пл.  $189,5^\circ C$ , т. возг.  $125^\circ C$ . Растворима в воде, этаноле, диэтиловом эфире. Применяют как восстановитель для аналитических целей и как средство для удаления ржавчины. ПДК  $1\text{ мг/м}^3$ .

**Фталевый ангидрид**  $o-C_6H_4(CO)_2O$  получают газофазным окислением *o*-ксилола или нафталина. Бесцветные кристаллы, т. пл.  $130,8^\circ C$ . Легко растворим в этаноле, умеренно — в других органических растворителях. Применяют в производстве красителей, алкидных смол, пластификаторов, инсектицидов, лекарственных веществ.

**Терефталевая кислота** (*n*-фталевая кислота)  $C_6H_4(COOH)_2$ . Получают окислением *n*-ксилола кислородом воздуха. Растворима в пиридине, ДМФА. Бесцветные кристаллы, т. пл.  $425^\circ C$ , т. возг.  $300^\circ C$ . Крупнотоннажный промышленный продукт, применяется в производстве синтетического полиэфирного волокна, например лавсана (терилена).

**Янтарная кислота** (1,4-бутандиовая кислота)  $HOOC(CH_2)_2COOH$ . Получают гидрированием малеинового ангидрида с последующей гидратацией. Бесцветные кристаллы, т. пл.  $185^\circ C$ . Применяют в органическом синтезе, в производстве полимерных материалов, инсектицидов и красителей.



**Хлоруксусная кислота** (моноклоруксусная кислота)  $\text{ClCH}_2\text{COOH}$ . Получают хлорированием уксусной кислоты и гидратацией трихлорэтилена. Бесцветные кристаллы, т. пл.  $63^\circ\text{C}$ ; растворима в воде и органических растворителях. Является исходным веществом для получения карбоксиметилцеллюлозы, красителей, гербицидов, комплексонов. ПДК  $1 \text{ мг/м}^3$ .

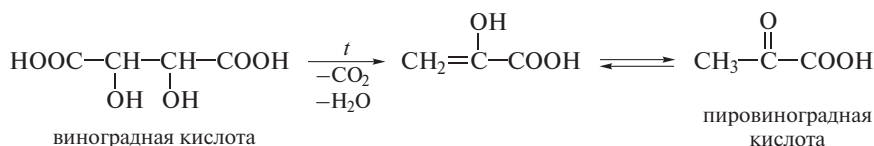
**Трифторуксусная кислота**  $\text{CF}_3\text{COOH}$ . Получают электрохимическим фторированием  $\text{CH}_3\text{COOH}$  в безводном  $\text{HF}$ . Жидкость, дымящая на воздухе, имеет резкий запах, т. кип.  $72,4^\circ\text{C}$ . Растворима в воде. Сильная кислота ( $\text{p}K_a$  0,23). Применяется как растворитель и катализатор электрофильных реакций; используется для борьбы с эпизootиями. Ангидрид трифторуксусной кислоты — эффективный катализатор для реакций ацилирования и хорошее водоотнимающее средство. При попадании на кожу вызывает ожоги. ПДК  $2 \text{ мг/м}^3$ .

**Молочная кислота** (2-гидроксипропановая кислота)  $\text{CH}_3\text{—CH(OH)—COOH}$ . Получают ферментативным брожением растительной массы (мелассы, картофеля), а также гидролизом лактонитрила. Существует в виде энантиомеров и оптически неактивной рацемической смеси. Энантиомеры — бесцветные кристаллы, т. пл.  $25\text{--}28^\circ\text{C}$ ; рацемат, т. пл.  $18^\circ\text{C}$ . Растворима в воде, этаноле, диэтиловом эфире. Применяют в производстве лекарственных средств и пластификаторов. В последние годы интенсивно изучается возможность использования молочной кислоты для производства биоразлагаемых полимерных материалов (см. т. I, гл. 5, разд. «Дополнения» и т. II, разд. 14.6).

**Винные кислоты**  $\text{HOOC—CH(OH)—CH(OH)—COOH}$  существуют в виде пары энантиомеров *трео*-ряда, рацемическая смесь которых называется *виноградной кислотой*. Ее получают взаимодействием малеинового ангидрида с  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Кристаллы, т. пл.  $205^\circ\text{C}$ , хорошо растворимы в воде, плохо — в этаноле, диэтиловом эфире. Пространственный изомер *эритро*-ряда является оптически неактивной мезоформой и называется *мезовинной кислотой* (антивинная кислота).



Нагреванием виноградной кислоты получают *пировиноградную кислоту*:



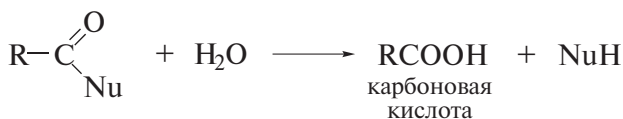
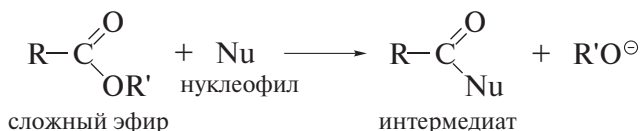
Применение находит в основном (+)-винная кислота, т. пл.  $170^\circ\text{C}$ . Она используется в пищевой промышленности (напитки, фруктовые эссенции), в гальванопластике, в производстве цветных металлов и зеркал, а также в качестве протравы при крашении.

## Для углубленного изучения

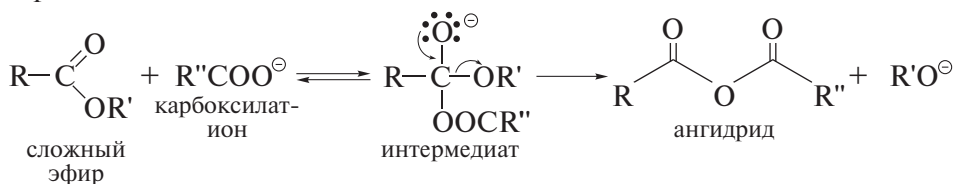
### НУКЛЕОФИЛЬНЫЙ КАТАЛИЗ В РЕАКЦИЯХ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Кроме кислотного и основного катализа ряда реакций производных карбоновых кислот, рассмотренного выше, представляет интерес еще один тип катализа этих реакций — **нуклеофильный катализ**.

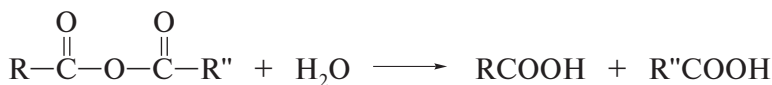
В частности, при гидролизе сложных эфиров нуклеофильный катализ наблюдается, если один из компонентов реагирующей смеси более нуклеофилен, чем вода или гидроксид-ион, а образующийся интермедиат атакует-ся водой или гидроксид-ионом быстрее, чем исходный эфир.



В качестве нуклеофильных катализаторов могут выступать, например, карбоксилат-ионы



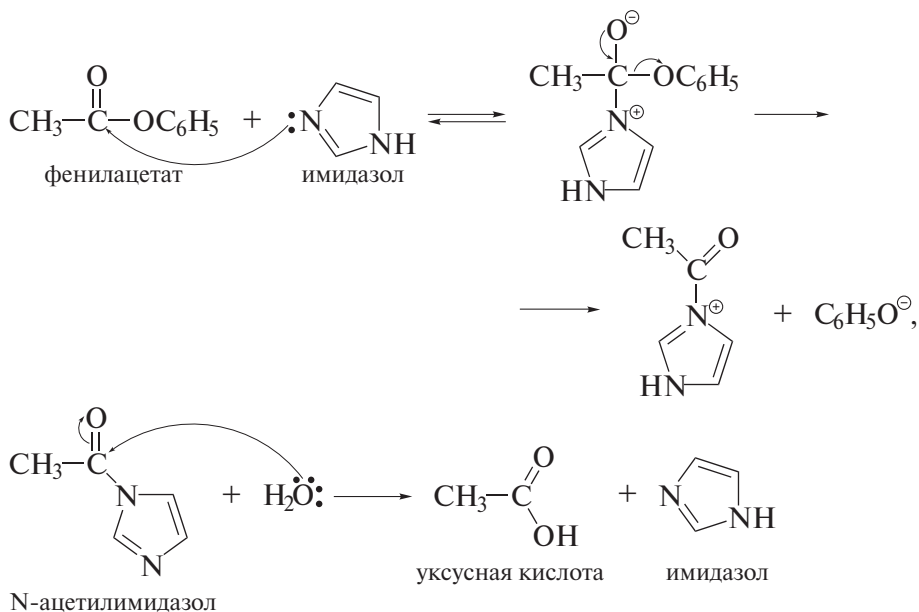
поскольку промежуточно образующийся ангидрид гидролизуется значительно легче, чем исходный эфир:



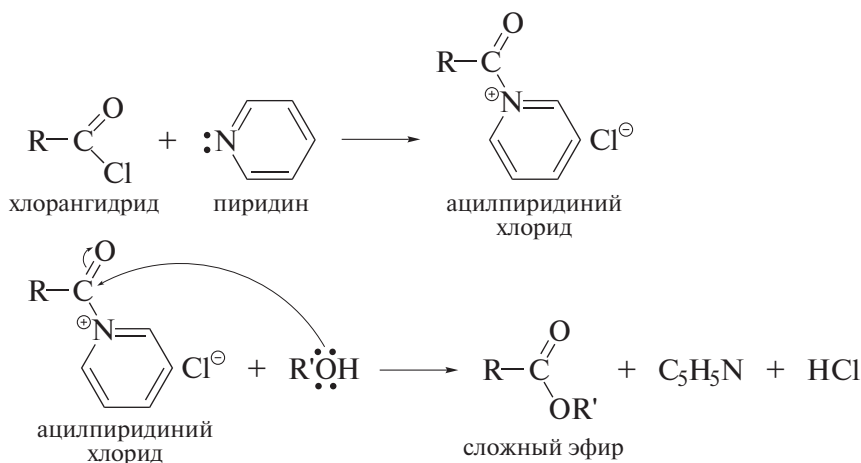
Необходимым условием нуклеофильного катализа в этих примерах является следующее обстоятельство. Анионы  $\text{R}''\text{COO}^{\ominus}$  и  $\text{R'O}^{\ominus}$  не должны сильно различаться по основности. В противном случае тетраэдрический интермедиат быстрее распадается до исходных реагентов, нежели до конечных продуктов, так как карбоксилат-ион  $\text{R}''\text{COO}^{\ominus}$  — значительно лучшая входящая группа.

По этой причине нуклеофильный катализ чаще наблюдается в реакциях фениловых эфиров карбоновых кислот. Эффективными нуклеофильными

катализаторами в этих реакциях выступают, например, амины и гетероциклические азотистые основания (пиридин, имидазол):



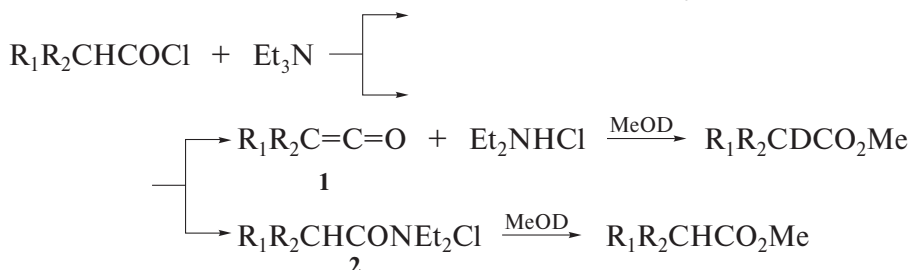
Нуклеофильный катализ обнаружен и в других реакциях производных карбоновых кислот, например в реакции ацилирования гидроксисоединений хлорангидридами карбоновых кислот с участием пиридина:



Успех применения пиридина как катализатора в этой реакции определяется тем, что пиридин является более сильным нуклеофилом по отношению к С-атому карбонильной группы по сравнению с молекулой спирта, а промежуточно образующийся хлорид N-ацилпиридиния является значи-

тельно более активным ацилирующим агентом, нежели исходный хлорангидрид. К обсуждаемой схеме катализа пиридином реакции ацилирования спиртов можно добавить, что ацетилпиридиниевый ион удалось наблюдать спектрально [1], а 4-диметиламинопиридин найден еще более эффективным катализатором аналогичных реакций производных карбоновых кислот [2].

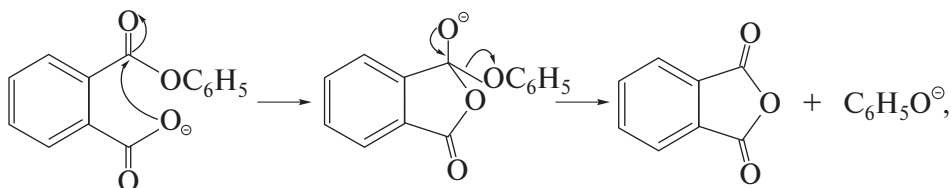
Полагают, что катализ реакций ацилирования с применением более сильных оснований, например  $N(C_2H_5)_3$ , имеет иную природу и сопровождается промежуточным образованием кетена [3]. В показанной ниже реакции промежуточное образование кетена (1) было доказано обнаружением монодейтерированного сложного эфира в реакции с  $CH_3OD$ :



Появление монодейтерированного эфира однозначно указывает на промежуточное образование кетена **1**. Если бы интермедиатом выступал продукт замещения атома хлора **2**, следовало ожидать образования недедейтерированной молекулы сложного эфира. Например, обработка ацетилхлорида смесью эквимольных количеств триэтиламина и d-метанола в n-октане при 0 °С в течение 4 ч дала 39% монодейтерированного эфира, а обработка фенилацетилхлорида в тех же условиях — 77%.

Особый интерес представляет **внутримолекулярный нуклеофильный катализ**. Этот интерес обусловлен важностью такого катализа в реакциях, протекающих в биологических системах, прежде всего, в реакциях, катализируемых ферментами. Соответствующие нуклеофильные фрагменты молекулы могут оказывать влияние на реакционный центр по механизму анхимерного содействия.

Например, фениловые моноэфиры фталевой кислоты гидролизуются существенно быстрее, чем соответствующие бензоаты:



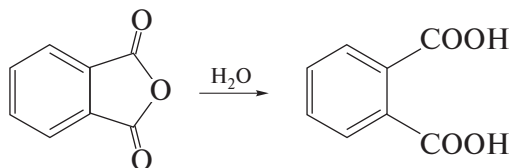
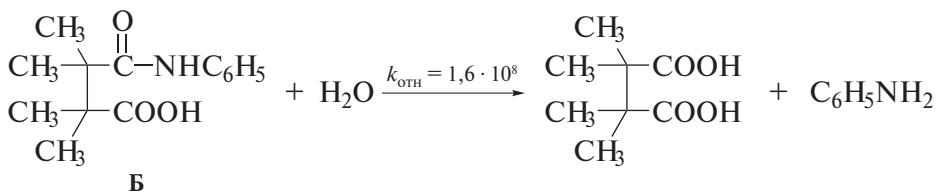
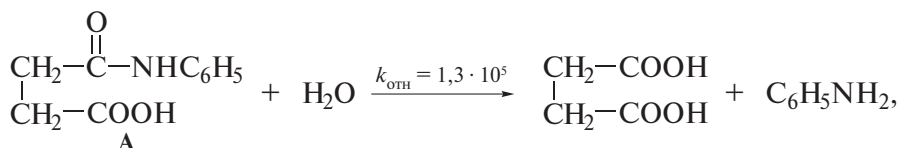
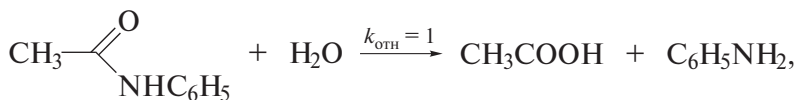


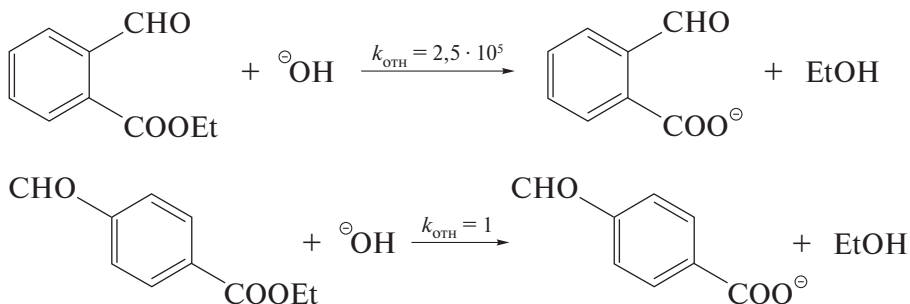
Схема катализа объясняет, почему кроме фениловых эфиров быстро гидролизуются и трифторэтиловый эфир. В то же время метиловый и другие алкиловые эфиры не подвержены внутримолекулярному нуклеофильному катализу вследствие того, что алкоксид-ионы по сравнению с феноксид-ионами являются плохими уходящими группами. По тем же причинам ацетилсалицилаты с электрооакцепторными нитрогруппами в фениле гидролизуются по схеме внутримолекулярного нуклеофильного катализа [4].

Аналогичные схемы внутримолекулярного нуклеофильного катализа были предложены для гидролиза моноанилидов янтарной кислоты и замещенных янтарных кислот, которые при pH 5 гидролизуются значительно быстрее ацетанилида [5]:

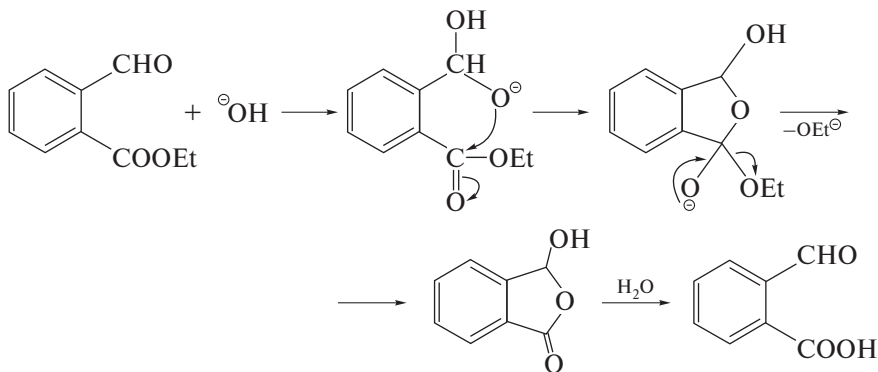


Сравнение параметров гидролиза анилидов янтарной (А) и тетраметил-янтарной кислот (Б) позволяет оценить роль энтальпийного и энтропийного факторов в энергетике этой реакции. При этом следует иметь в виду, что переход от анилида А кислоты к анилиду Б повышает энтальпию активации на 6 ккал/моль. Наблюдаемое, тем не менее, резкое увеличение скорости гидролиза анилида Б можно объяснить только энтропийным фактором: введение в молекулу метильных групп придает ей жесткость, увеличивают упорядоченность реакционной системы, а тем самым и вероятность пребывания ионизированной карбоксильной группы, оказывающей каталитический эффект, вблизи реакционного центра.

Ниже показан еще один пример внутримолекулярного катализа: этиловый эфир *o*-формилбензойной кислоты гидролизруется в  $2,5 \cdot 10^5$  раз быстрее *para*-изомера [6].



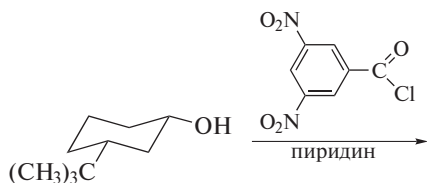
Гидроксид-ион присоединяется к *o*-формильной группе и создает внутримолекулярный нуклеофильный центр. Располагаясь в *o*-изомере по соседству со сложноэфирной группой, этот центр активирует ее по механизму анхимерного содействия:



Промежуточно образующийся высокореакционноспособный  $\alpha$ -гидроксилактон быстро гидролизруется водой с образованием конечного продукта.

По аналогичной схеме гидролиз указанного эфира катализируется морфолином [7].

**Задача 20.11.** Завершите реакцию и предложите ее механизм. Назовите продукт по систематической номенклатуре, укажите конфигурацию.



# Глава 21. СУЛЬФОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Соединения общей формулы



где R = Alk, Ar или гетероциклический заместитель, называют **сульфоновыми кислотами (сульфокислотами)**.

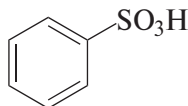
## 21.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

Название «сульфоновые кислоты» принято в номенклатуре ИЮПАК. Общепринятым является также название «сульфокислота».

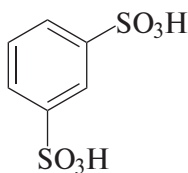
Сульфоновые кислоты классифицируют в зависимости от природы углеводородного радикала (ароматические, гетероциклические и алкансульфокислоты) и количества сульфогрупп.



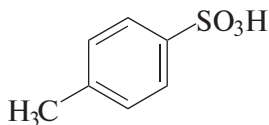
этансульфоновая кислота  
(этансульфокислота)



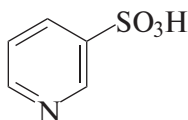
бензолсульфоновая кислота  
(бензолсульфокислота)



1,3-бензолдисульфоновая кислота  
(*m*-бензолдисульфокислота)



*n*-толуолсульфоновая кислота  
(*n*-толуолсульфокислота)



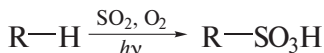
3-пиридинсульфоновая кислота  
(3-пиридинсульфокислота)

## 21.2. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Получение алкансульфоновых кислот подробно обсуждается в т. I, разд. 2.4.1, а аренсульфоновых кислот — в т. II, разд. 9.2.2.

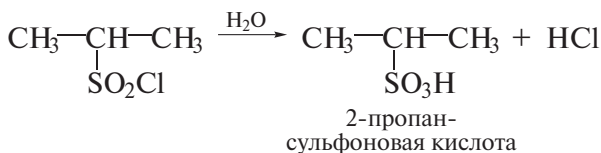
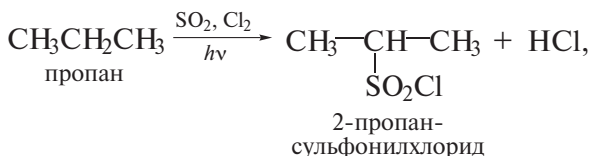
### Сульфокисление алканов и циклоалканов

Таким способом получают алкан- и циклоалкансульфоновые кислоты в промышленном масштабе:



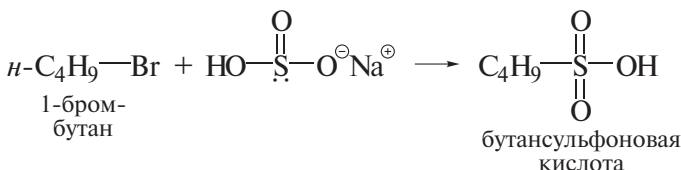
### Гидролиз сульфонилхлоридов

В промышленности проводят также и сульфохлорирование алканов. Алкансульфоновую кислоту можно получить гидролизом соответствующего алкансульфонилхлорида и в лабораторных условиях:



### Нуклеофильное замещение галогена в галогеналканах

В лаборатории алкансульфоновые кислоты также могут быть легко получены нуклеофильным замещением галогена в галогеналканах действием гидросульфит-иона:



Применение  $\text{NaHSO}_3$  обеспечивает количественный выход алкансульфоновой кислоты.

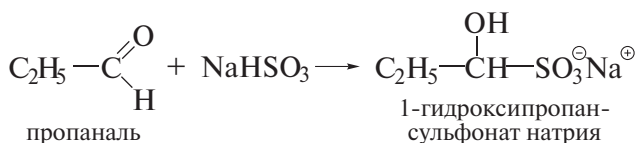


**1,2-Этандисульфоновая кислота** (динатриевая соль). К раствору сульфита натрия (13,4 г; 0,1 моль) в 45 мл воды прибавляют по каплям в течение 45 мин и при перемешивании 1,2-дибромэтан (10 г; 0,05 моль). При смешении и после смешения в течение 1 ч поддерживают слабое кипение реакционной смеси. К окончанию кипячения органический слой исчезает. Смесь охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат. Продукт очищают перекристаллизацией из воды. Выход динатриевой соли 1,2-этандисульфоновой кислоты 10,9 г (87%).

## Нуклеофильное присоединение гидросульфит-иона

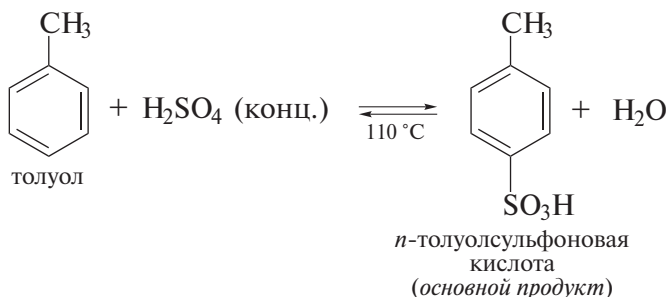
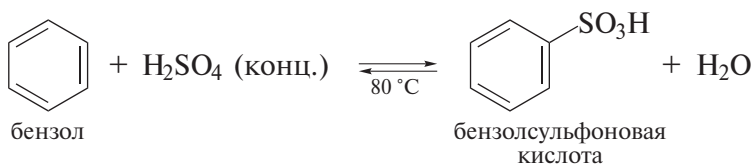
### к альдегидам и кетонам

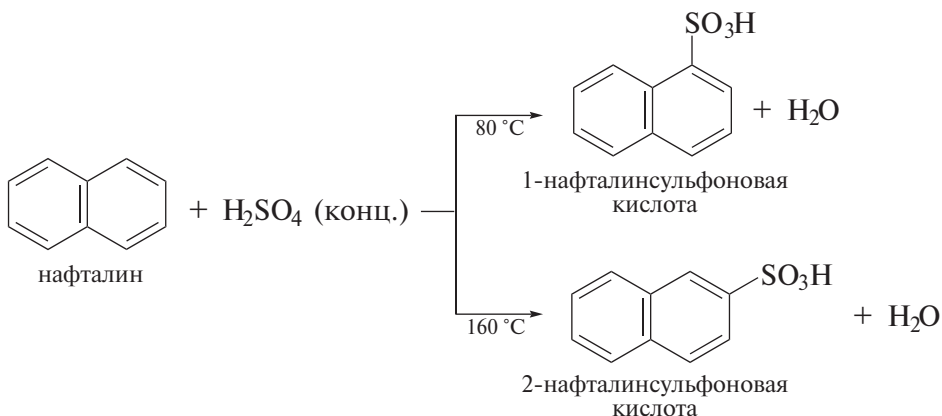
Присоединяясь к альдегидам и кетонам, гидросульфит-ион также с высоким выходом образует  $\alpha$ -гидроксисульфоновые кислоты:



## Сульфирование ароматических соединений

В лабораторных условиях сульфирование проводят, действуя на ароматический субстрат концентрированной серной кислотой или олеумом при умеренном нагревании (40–50 °С). В промышленном масштабе применяют более высокие температуры. Образующуюся воду в ходе реакции удаляют и благодаря этому достигают высоких степеней превращения исходного углеводорода:



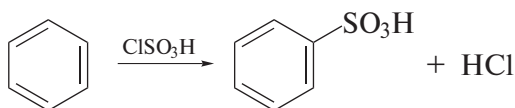


Механизм и особенности протекания процесса сульфирования в этих условиях, в частности его обратимость, подробно рассмотрены в т. II, разд. 9.2.2. В разд. 11.2.2 (т. II) дан анализ результатов сульфирования нафталина: образование 1-нафталинсульфоновой кислоты при температуре  $80\text{ }^\circ\text{C}$  (*кинетический фактор*) и 2-нафталинсульфоновой кислоты при температуре  $160\text{ }^\circ\text{C}$  (*термодинамический фактор*).

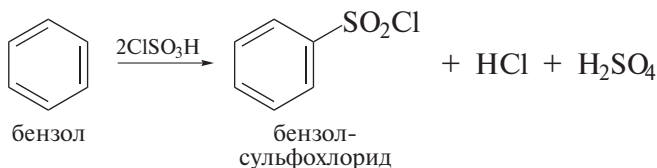
Недостатком применения концентрированной серной кислоты или олеума в качестве сульфлирующих агентов следует признать обратимость реакции: накопление воды в реакционной массе постепенно увеличивает скорость обратной реакции и останавливает процесс сульфирования при достижении некоторой концентрации серной кислоты (определенной для каждого арена).

Обратимость реакции сульфирования исключена при использовании серного ангидрида, который применяют в свободном виде, в виде растворов в моногидрате (олеум), а также в виде комплексов с диоксаном или пиридином. При этом получение сульфокислоты не сопровождается образованием каких-либо побочных продуктов и, как правило, идет с количественным выходом.

Сульфировать ароматические соединения можно также и хлорсульфоновой кислотой:



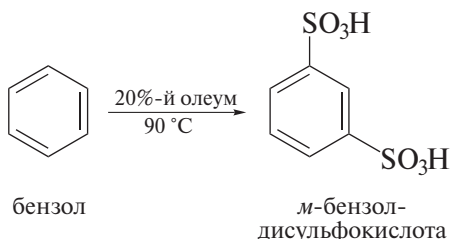
Чаше эту реакцию применяют для получения хлорангидрида сульфокислоты в одну стадию:





### 21.4.2. Реакции $S_EAr$ аренсульфоновых кислот

Сульфоновая группа — сильный дезактивирующий заместитель, ориентирующий атаку электрофильного агента в *мета*-положение. Поэтому введение второй сульфоновой группы протекает в значительно более жестких условиях с образованием *м*-бензолдисульфокислоты:

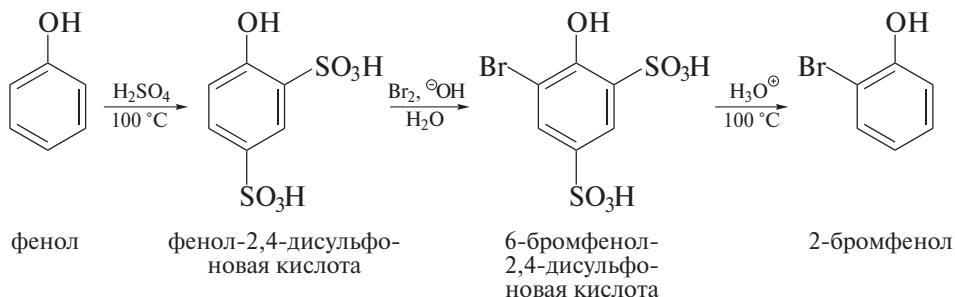


Также в жестких условиях и с образованием *мета*-изомера сульфируют нитробензол. При этом получают *м*-нитробензолсульфоновую кислоту.

При нагревании ароматической сульфоновой кислоты при 100–170 °С в водном растворе образуется ароматический углеводород с отщеплением молекулы серной кислоты, т. е. протекает реакция десульфирования:

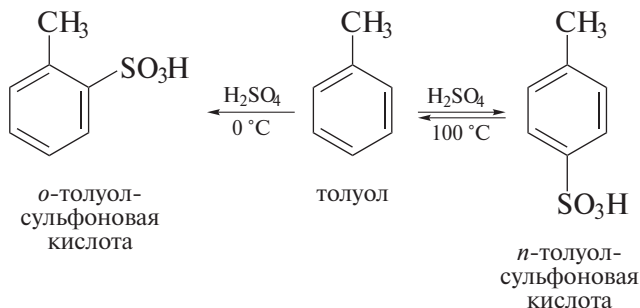


Это свойство аренсульфоновых кислот применяют в схемах направленного синтеза замещенных аренов, вводя сульфоновую группу в качестве защитной функциональной группы, а по окончании синтеза легко удаляя ее нагреванием продукта в разбавленной серной кислоте. В качестве примера ниже показан синтез 2-бромфенола.

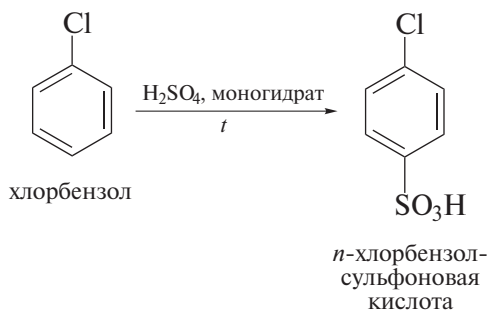


Ориентация при сульфировании аренов сильно зависит от температуры. Сульфирование толуола при низкой температуре (0 °С) приводит к

образованию 54% *n*-изомера и 42% *o*-толуолсульфоновой кислоты, а при высокой температуре (100 °C) — 79% *para*-изомера и лишь 13% *o*-толуолсульфоновой кислоты:



Сульфирование хлорбензола протекает более избирательно, преимущественно с образованием *n*-хлорбензолсульфоновой кислоты:

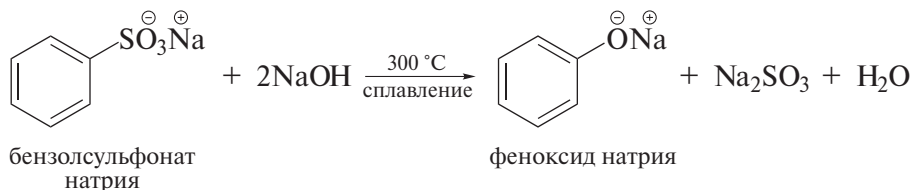


**Задача 21.2.** В синтезах замещенных бензолов часто применяют временное введение сульфогруппы. Используя этот прием, предложите схемы следующих превращений:

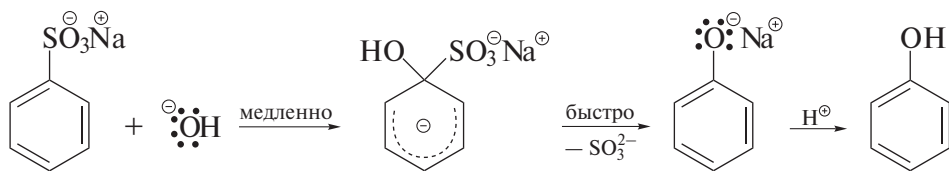
- а) бензол → *o*-бромтолуол;  
 б) резорцин → 2-нитрорезорцин.

### 21.4.3. Реакции щелочного плавления

При сплавлении Na-соли бензолсульфокислоты с твердой щелочью образуется феноксид натрия.

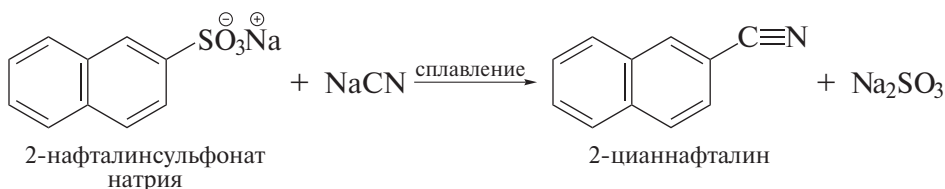


Эту реакцию называют **реакцией щелочного плавления**. Она протекает по механизму  $S_NAr$  с промежуточным образованием отрицательно заряженного  $\sigma$ -комплекса:



и находит значительное практическое применение, особенно для синтеза промежуточных продуктов нафталинового ряда.

Так же гладко, но в жестких условиях проходит замещение сульфогруппы на нитрильную группу:



## 21.5. ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНОВЫХ КИСЛОТ

Как и карбоновые кислоты, сульфоновые кислоты образуют соответствующие производные по кислотной функции. Наиболее важными среди этих производных являются хлорангидриды, эфиры и амиды.

### 21.5.1. Сульфонилхлориды

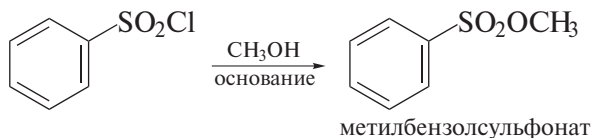
Хлорангидриды сульфоновых кислот, называемые **сульфонилхлоридами (сульфохлоридами)**, получают действием хлорида фосфора(V) или тионилхлорида на сульфокислоты или их соли:



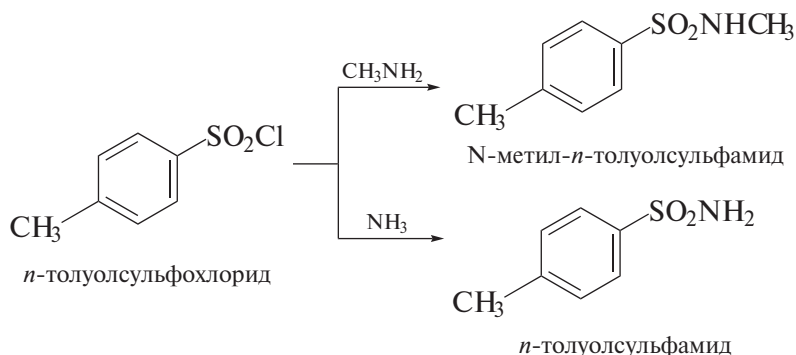
При обработке избытком хлорсульфоновой кислоты  $\text{HSO}_3\text{Cl}$  ароматические углеводороды можно непосредственно превращать в сульфонилхлориды:



Сульфонилхлориды удобны для получения других производных сульфоновых кислот и прежде всего тех, которые нельзя получить непосредственно из сульфокислот. Так, сульфонилхлориды реагируют со спиртами и фенолами, давая сложные эфиры сульфоновых кислот:

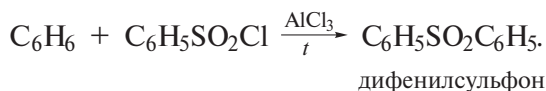


С аммиаком и с аминами сульфонилхлориды образуют амиды:



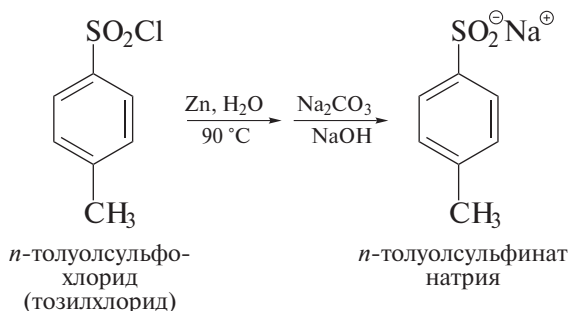
В этих реакциях сульфохлориды менее активны, чем хлорангидриды карбоновых кислот.

Аренсульфонилхлориды гладко взаимодействуют с ароматическими углеводородами в присутствии хлорида алюминия:

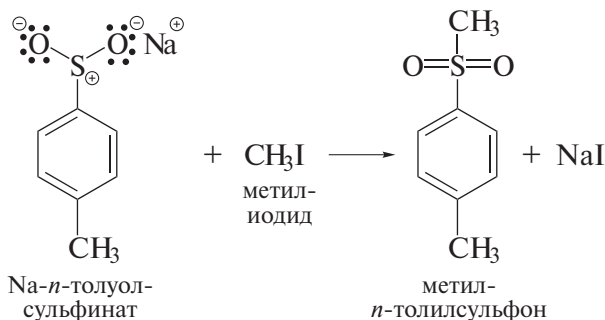


Эта реакция аналогична реакциям ацилирования по Фриделю–Крафтсу и ведет к получению диарилсульфонов.

Восстановление сульфонилхлоридов Zn-пылью дает сульфиновые кислоты:

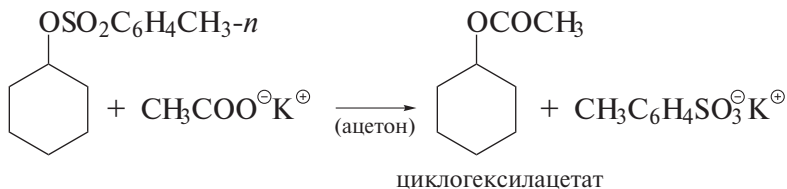
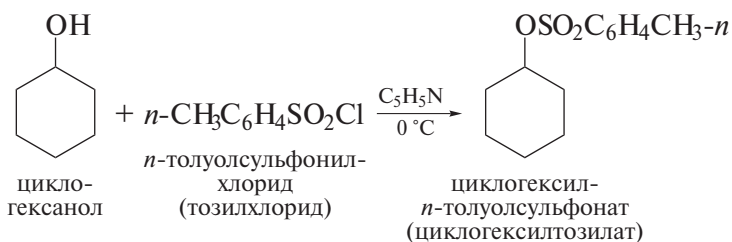


Сульфинат-ионы, как и сульфит-, и гидросульфит-ионы, являются *амбидентными нуклеофилами* и в реакциях с галогеналканами реагируют по атому серы с образованием сульфонов:



### 21.5.2. Эфиры

Эфиры сульфоновых кислот являются эффективными реагентами в реакциях нуклеофильного замещения у алифатического атома углерода. Для этих целей широкое применение получили прежде всего эфиры *n*-толуолсульфокислоты (*тозилаты*). Тозилаты, в свою очередь, легко образуются при обработке спиртов тозилхлоридом в присутствии пиридина.

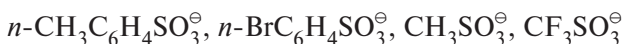


В реакциях  $S_N2$  успешно применяют также:

- эфиры *n*-бромбензолсульфоновой кислоты (*брозилаты*)  $n\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{OR}$ ,
- эфиры метансульфоновой кислоты (*мезилаты*)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OR}$ ,
- эфиры трифторметансульфоновой кислоты (*трифлаты*)  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OR}$ .

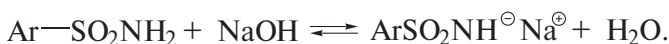


Тозилаты, брозилаты, мезилаты и трифлаты обнаруживают выдающиеся алкилирующие свойства благодаря тому, что реакции нуклеофильного замещения с участием этих эфиров сопровождаются образованием очень хороших (стабильных) уходящих групп — анионов соответствующих сульфоновых кислот:

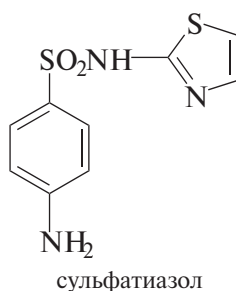
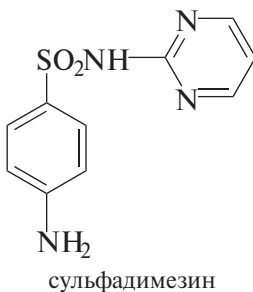
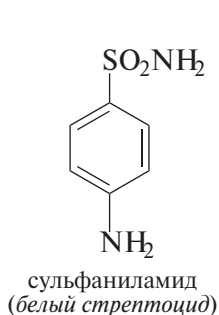


### 21.5.3. Амиды

Амиды сульфоновых кислот, называемые **сульфонамидами (сульфамидами)**, являются сильными NH-кислотами и легко растворяются в водных растворах щелочей:



Амиды сульфаниловой кислоты (4-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OH) и некоторые родственные амиды представляют значительный интерес для медицины. Речь идет о группе лекарственных средств, называемых **сульфамидными препаратами**. Некоторые из сульфамидных препаратов показаны ниже.



### НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

**Бензолсульфовая кислота** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>H. Получают сульфированием бензола. Бесцветные гигроскопичные кристаллы, расплывающиеся на воздухе, т. пл. 171–172 °С (безводн.), 45–46 °С (моногидрат); хорошо растворима в воде и этаноле. Натриевая соль бензолсульфоновой кислоты применяется в производстве фенола.

**Бензолсульфонилхлорид** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>Cl получают взаимодействием бензола с хлорсульфоновой кислотой. Жидкость, дымящая на воздухе, т. кип. 251,5 °С. Нерастворим в воде, хорошо растворяется в этаноле, диэтиловом эфире и хлороформе. Применяют для получения бензолсульфамида, алкиловых эфиров бензолсульфокислоты (алкилирующие агенты). Пары сильно раздражают слизистые оболочки глаз и дыхательных путей. ПДК 0,3 мг/м<sup>3</sup>.

**Синтетические моющие средства** — смеси солей различных сульфоновых кислот. При сульфировании смеси алканов с числом углеродных атомов C<sub>10</sub>–C<sub>20</sub> получают смесь

алкансульфоновых кислот и их солей (мерсоляты). Такие смеси являются ПАВ и хорошими моющими средствами (детергентами). При сульфировании алкилбензолов или алкилнафталинов с длинными алкильными группами ( $C_6-C_{15}$ ) получают алкиларилсульфоновые кислоты, соли которых также являются хорошими моющими средствами (сульфонолы).

**Сульфолан** (тетраметиленсульфон)  $(CH_2)_4SO_2$  получают из 1,4-бутадиена и  $SO_2$  с последующим гидрированием аддукта. Бесцветная жидкость, т. кип.  $283^\circ C$  (743 мм рт.ст.); растворяется в воде и этаноле. Применяется как растворитель для проведения реакций нуклеофильного замещения, хорошо сольватирует катионы и растворяет некоторые неорганические соли.

***n*-Толуолсульфоновая кислота**  $n-CH_3C_6H_4SO_3H$ . Получают сульфированием толуола при  $100-110^\circ C$ . Бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в воде, этаноле и диэтиловом эфире. Применяют в качестве кислотного катализатора во многих органических реакциях, так как это соединение хорошо растворимо в различных органических растворителях.

**Хлорамин Т** (натриевая соль N-хлор-*n*-толуолсульфонамида) — дезинфицирующее и дегазирующее средство, действует как сильный окислитель.

## Для углубленного изучения

### ТИОЛЫ, СУЛЬФИДЫ, ДИСУЛЬФИДЫ

#### Строение и получение

**Тиолами** называют S-аналоги спиртов. В названиях по систематической номенклатуре к названию алкана прибавляют окончание «тиол».



этантиол



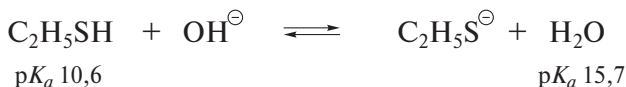
2-бутантиол

Основные структурные отличия тиолов от спиртов состоят в следующем:

- связь  $C-S$  на  $0,4 \text{ \AA}$  длиннее, чем связь  $C-O$  ( $1,82 \text{ \AA}$  против  $1,42 \text{ \AA}$ );
- угол  $C-S-H$  равен  $100^\circ$  против значения  $108^\circ$  для угла  $C-O-H$ , что соответствует большему *p*-характеру НЭП атома серы по сравнению с НЭП атома кислорода.

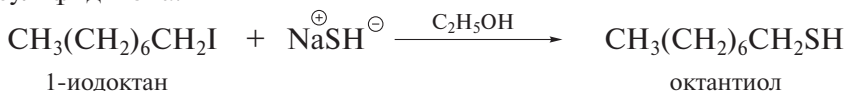
Тиолы обладают сильнейшим неприятным запахом: запах этантиола ощутим при разбавлении  $1 : 50 \cdot 10^9$ .

Тиолы — значительно более сильные кислоты, нежели спирты:



что объясняется, по-видимому, большей устойчивостью тиолят-ионов вследствие лучшей делокализации отрицательного заряда по сравнению с алкоксид-ионами.

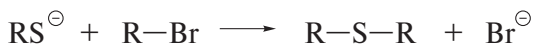
Тиолы получают замещением галогена в галогеналкане действием гидросульфид-иона:



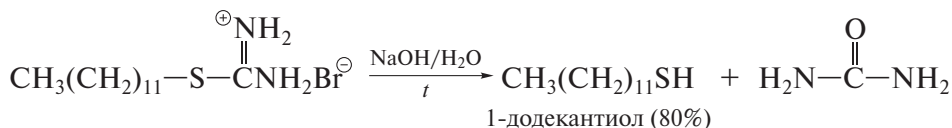
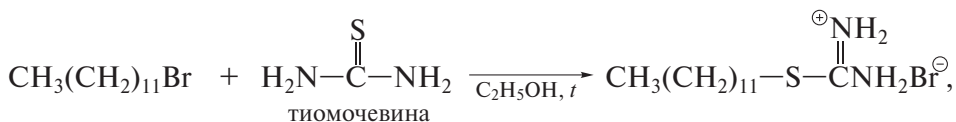
При получении тиолов этим методом необходимо применять значительный избыток SH-иона вследствие равновесия



Тиолят-ионы являются сильными нуклеофилами и могут реагировать с галогеналканами с образованием соответствующих сульфидов:

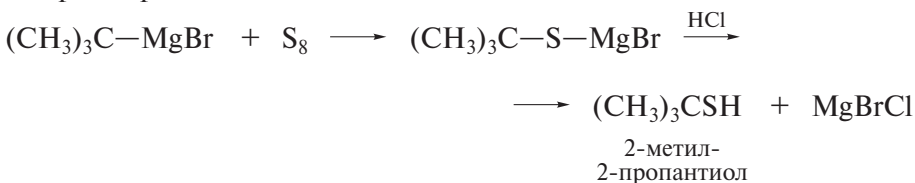


Значительно более эффективен при получении тиолов метод, основанный на применении тиомочевины:

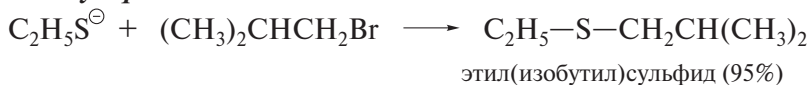


Этот метод позволяет избежать побочного образования сульфидов.

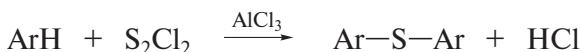
Тиолы могут быть приготовлены и взаимодействием реактивов Гриньяра с серой:



Реакцией  $\text{S}_{\text{N}}2$  могут быть получены как симметричные, так и несимметричные **сульфиды**:



Для получения диарилсульфидов применяют реакцию галогенидов серы с ароматами в присутствии кислот Льюиса:

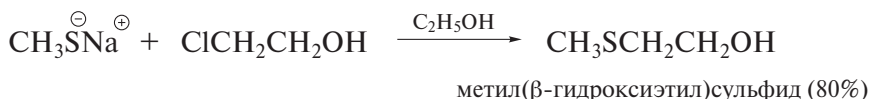


**Дисульфиды** получают окислением тиолятов или алкилированием неорганических дисульфидов:

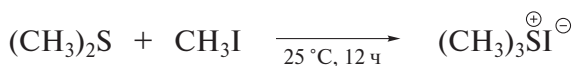


### Химические свойства

Как уже отмечено выше, анионы, полученные из тиолов, являются одними из самых активных нуклеофилов [1]:



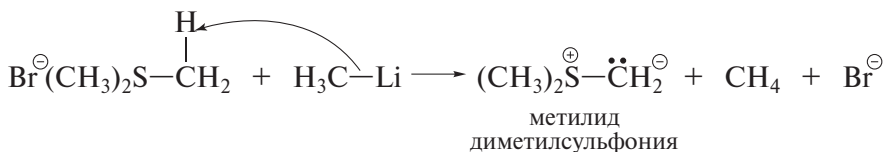
Нейтральные сульфиды также являются хорошими нуклеофилами [2]



Продукты алкилирования сульфидов — **ионы сульфония** — имеют пирамидальное строение и способны существовать в виде энантиомеров:

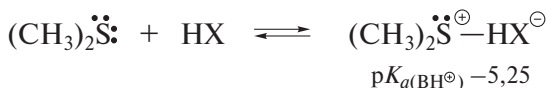


Ионы сульфония характеризуются повышенной α-СН-кислотностью. Они легко подвергаются металлированию с образованием илидов (бета-инов).

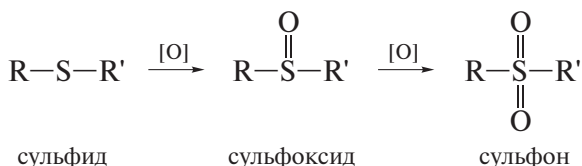


Сульфонийилиды представляют собой стабилизированные карбанионы и находят применение в органическом синтезе.

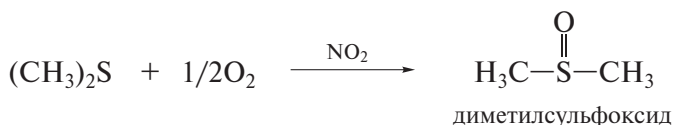
Будучи сильными нуклеофилами, сульфиды являются очень слабыми основаниями: их основность почти на 2–3 порядка ниже основности эфиров:



Сульфиды легко окисляются с образованием *сульфоксидов* и *сульфонов*:



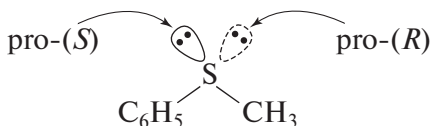
Наиболее известный диалкилсульфоксид — диметилсульфоксид — получают окислением диметилсульфида кислородом воздуха в присутствии  $\text{NO}_2$ :



Диметилсульфоксид (ДМСО) является уникальным растворителем: он легко растворяет многие неорганические соли и большинство органических веществ. При работе с ДМСО следует проявлять осторожность и не допускать его попадания на кожу, поскольку он легко проникает через кожный покров и вносит в ткани организма растворенные вещества.

## ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ СУЛЬФОКСИДОВ

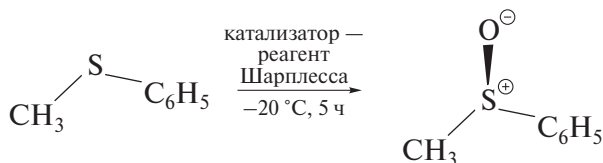
Получение сульфоксидов окислением сульфидов — уникальный пример того, как хиральный катализатор «дискриминирует» энантиотопные атомы или стороны прохиральной молекулы — примеры, с которыми мы знакомимся в конце гл. 3 (т. I). При окислении сульфидов речь идет о «распознавании» в реакционном комплексе энантиотопных пар неподеленных электронов атома серы.



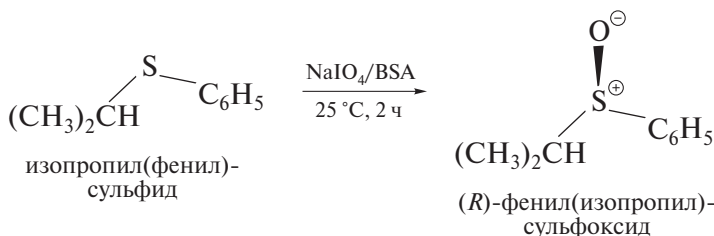
Как и в реакциях других прохиральных молекул, ахиральный реагент не различает энантиотопные пары НЭП. С хиральным реагентом или катализатором прохиральный сульфид образует два реакционных комплекса, которые, как и в других примерах энантиоселективного синтеза, являются *диастереоселективными*, т. е. образуются и реагируют с различными скоростями. Ниже приведены данные для двух реакционных систем.

Окисление алкил(арил)сульфидов при температуре  $-20^\circ\text{C}$  реагентом Шарплесса,  $[\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4\text{-}m\text{-}t\text{-BuOOH-(R,R)\text{-диэтилтарtrat}}$ ], предложенным для асимметрического эпоксицирования алкенов и модифицирован-

ным добавлением одного эквивалента воды, обеспечивает энантиоселективный синтез сульфоксидов с энантиомерным избытком (*ee*) до 90%. Энантиоселективность окисления диалкилсульфидов несколько ниже и не превышает 70% [3]:



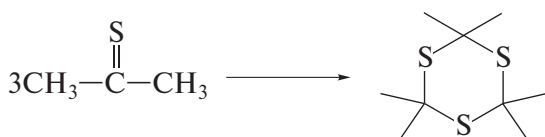
Хиральные сульфоксиды могут быть получены и при окислении сульфидов периодатом натрия в присутствии каталитических количеств альбумина (bovine serum albumin, BSA). Как известно, BSA является транспортным белком, который содержит в своей структуре гидрофобные полости, способные включать низкомолекулярные органические субстраты без образования ковалентных связей. С этой точки зрения, BSA следует признать весьма перспективным хиральным инструментом для асимметрического синтеза. Окисление изопропил(фенил)сульфида действием периодата натрия в присутствии каталитических количеств альбумина (0,05 моль-экв) при 25 °С в течение 2 часов обеспечивает получение (*R*)-энантиомера с высокой энантиоселективностью (81% *ee*) [4]:



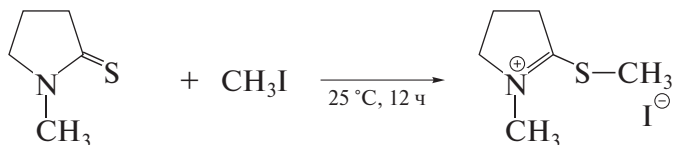
Хиральные сульфоксиды представляют несомненный интерес для синтеза хиральных синтонов в процессах асимметрического образования СС-связей.

## ТИОКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ. АЦЕТИЛКОЭНЗИМ А

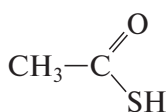
**Тиоальдегиды** и **тиокетоны** в синтетической практике встречаются сравнительно редко. Они могут быть получены в мономерной форме, но быстро олигомеризуются до циклических тримеров:



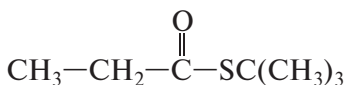
Атом серы в тиокарбонильной группе обладает нуклеофильными свойствами [5]:



**Тиокислоты**  $\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{SH}$  и **тиоэфиры**  $\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{S-R}'$  достаточно стабильны  
 и распространены в отличие от  $\text{R}-\text{C}(=\text{S})\text{OH}$  и  $\text{R}-\text{C}(=\text{S})\text{OR}'$



тиоуксусная кислота


*трет*-бутилтиопропаноат

Теоэфиры получают реакцией тиолов с хлорангидридами карбоновых кислот. Теоэфиры отличаются повышенной реакционной способностью, поскольку  $\text{RS}^-$  — очень хорошая уходящая группа. Превращения теоэфиров играют огромную роль в живых организмах, обеспечивая синтез биологических молекул, образованных углеродными цепями.

Наиболее известный пример теоэфира — ацетилкоэнзим А. В живом организме функционирует ряд биохимических циклов по синтезу жизненно необходимых для него органических молекул [6]. Ниже изложены начальные сведения о схемах биосинтеза, которые лежат в основе указанных циклов, в том числе с участием ацетилкоэнзима А.

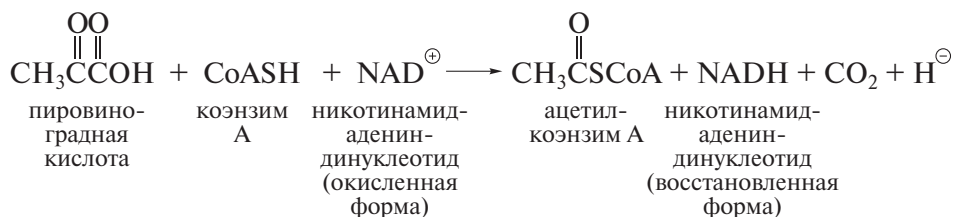
Один из сырьевых источников биохимического синтеза обеспечивается метаболизмом углеводов. Трансформация углевода в ходе метаболизма в организме может быть *полной* (в этом случае метаболизм является источником энергии)



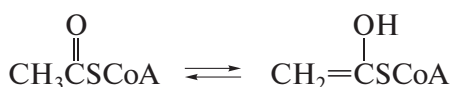
или *частичной*. В этом случае метаболизм становится сырьевым источником биосинтеза:



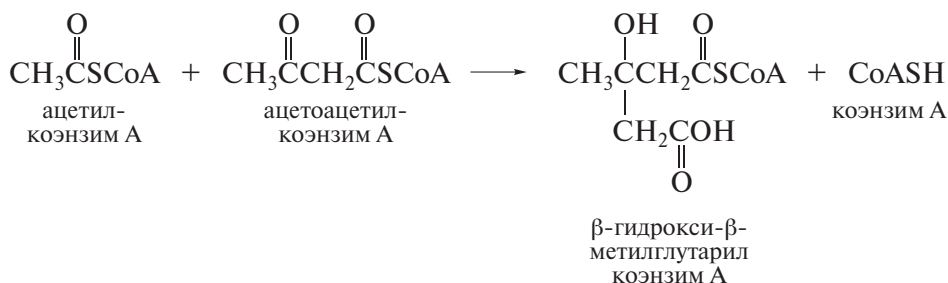
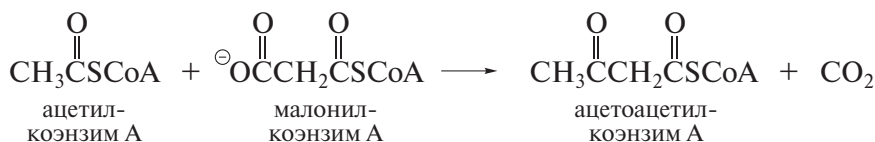
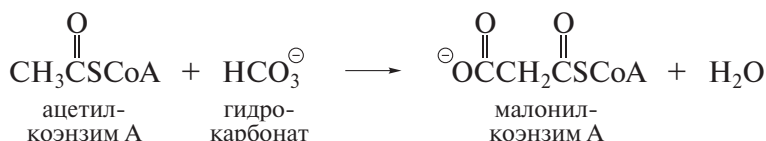
В частности, живому организму пировиноградная кислота нужна для разных целей. Основная из них — синтез ацетилкоэнзима А:



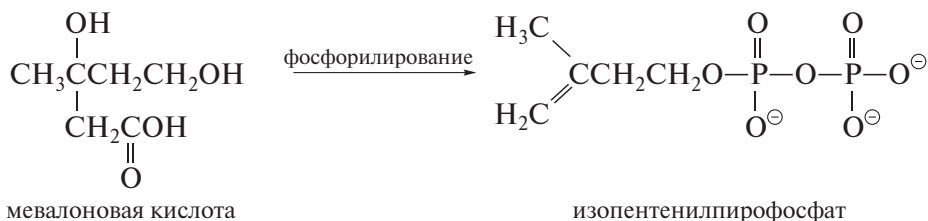
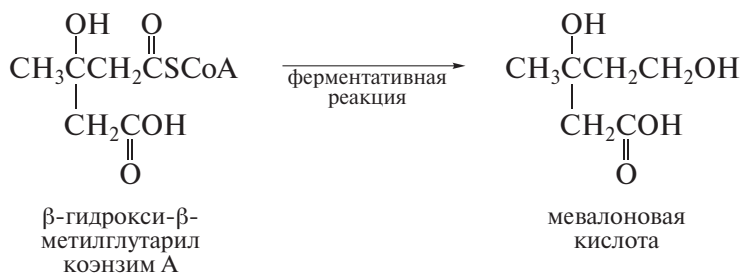
Ацетилкоэнзим А является более сильным ацетилирующим агентом, нежели сложный эфир. Кроме того, ацетилкоэнзим А может находиться в енольной форме:



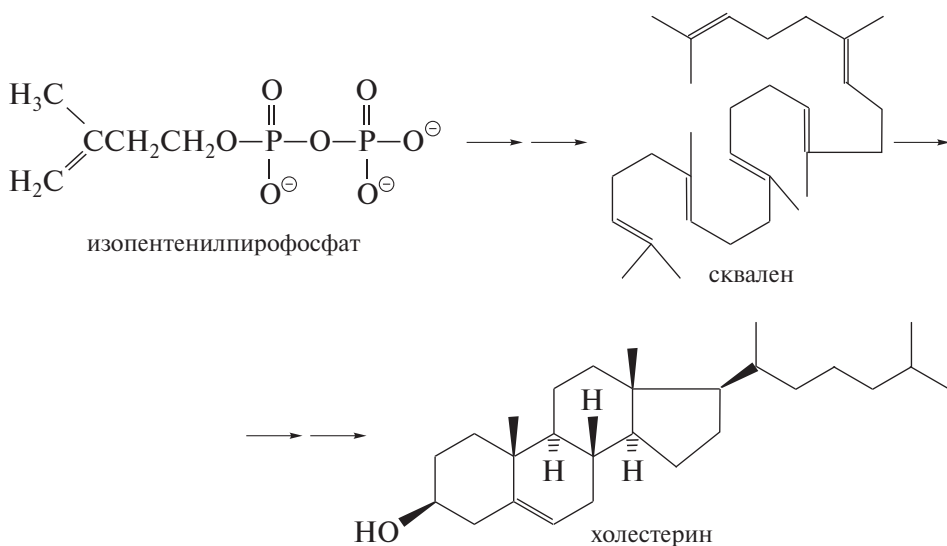
Эта способность еще более повышает его синтетический потенциал. Ниже показан ряд простейших реакций, которые ведут к образованию одного из основных «строительных кирпичиков» биосинтеза — изопентенилпирогсфата:







Последующие превращения перечисленных коэнзимов, а также изопентенилпирофосфата, неизмеримо ускоряемые в живых системах соответствующими ферментами, лежат в основе биосинтеза липидов, терпенов и стероидов.



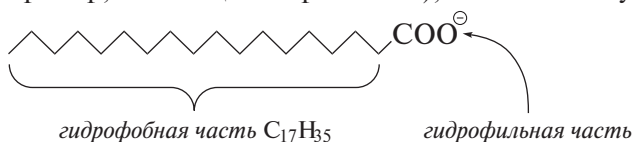
Работа этой схемы в физиологических условиях была подтверждена экспериментально: введение в пищу крысам меченого ацетата приводит к образованию меченого сквалена, а затем и меченого холестерина [7].

## Дополнения

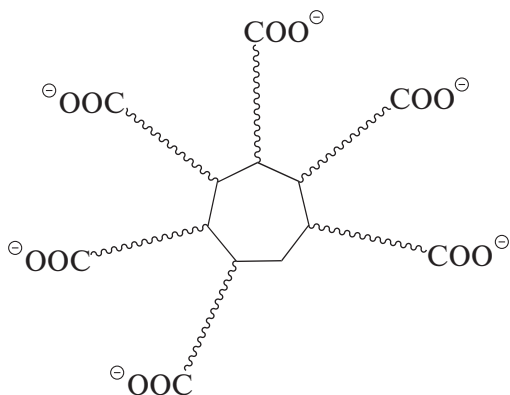
## ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА. МОЮЩИЕ СРЕДСТВА. ДЕТЕРГЕНТЫ. ФОСФОЛИПИДЫ

В составе некоторых органических молекул присутствуют фрагменты с противоположными свойствами по отношению к воде: длинный алкильный (или полициклоалкильный) гидрофобный фрагмент и ионизируемая группа, сообщающая молекуле гидрофильные свойства (см. т. II, гл. 12, разд. «Дополнения»). Такие молекулы характерны для поверхностно-активных веществ (ПАВ). В гл. 19 (т. II, разд. «Дополнения») было показано, что именно одновременное присутствие гидрофильного и гидрофобного фрагментов позволяет молекуле убихинона эффективно выполнять свою роль переносчика электронов в живой клетке.

Механизм поверхностной активности органических веществ можно разобрать на примере моющих свойств мыла. Очищающий эффект стеаратов калия и натрия основан на том, что стеарат-ион, находящийся в их составе, обладает поверхностно-активными свойствами. Этот ион содержит в своем составе гидрофобную ( $C_{17}H_{35}$ ) и гидрофильную ( $COO^-$ ) части, поэтому стеарат-ион имеет сродство как к водонерастворимым частицам (например, к частицам загрязнений), так и к молекулам воды.

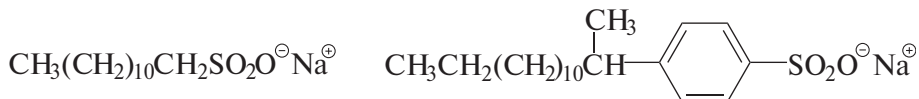


Частицы грязи, окруженные большим числом стеарат-ионов, приобретают свойства полианионов и как следствие растворяются в воде.



Растворение в воде как раз и является неременным условием удаления загрязнения, например, с поверхности ткани.

К синтетическим мылам относят алкан- и алкиларенсульфонаты. Их называют *детергентами*, или *синтетическими моющими средствами*.

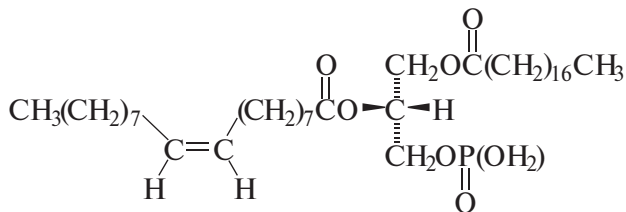


додекансульфонат натрия

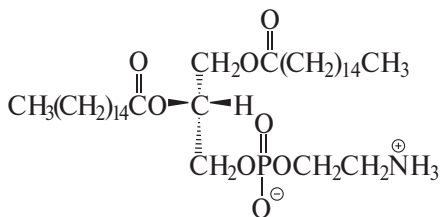
*n*-(2-тетрадецил)бензолсульфонат натрия

Преимуществом (и основным отличием) детергентов перед мылами является их способность «работать» и в жесткой воде — в воде, содержащей ионы  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ . В настоящее время предпочтение отдается детергентам, имеющим в своей структуре неразветвленные алкильные группы. Эти детергенты значительно легче поддаются биоразложению в природных условиях.

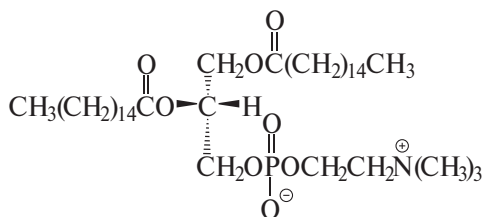
Поверхностно-активными свойствами обладают и другие органические соединения. К ним относят, например, фосфолипиды. *Фосфолипидами* называют такие глиcerиды, в которых молекула глицерина этерифицирована двумя молекулами алифатических кислот и молекулой фосфорной кислоты. Эти монофосфаты называют *фосфатидными кислотами*. Ниже показана одна из таких кислот.



Свободные фосфатидные кислоты в природе встречаются редко. Как правило, остаток фосфорной кислоты этерифицирован еще одним спиртом. Такие эфиры — *фосфатиды* — являются основными компонентами биологических мембран. При этом речь идет прежде всего о фосфатидах этаноламина и холина.



фосфатид этаноламина  
(лецитин)



фосфатид холина

Как видно, фосфолипиды также имеют длинные неполярные «хвосты» и небольшой высокополярный фрагмент. Являясь ПАВ, они образуют упорядоченные структуры даже легче, чем мыла и детергенты. Поэтому природа и избрала фосфолипиды в качестве строительного материала для изготовления клеточных мембран, т. е. оболочки клетки.

Легко представить, насколько важно качество клеточной мембраны для нормального функционирования клетки. Ведь именно через оболочку внутрь клетки поступают все необходимые молекулы и удаляются продукты биохимического синтеза.

## Глава 22. НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

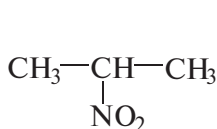
Производные углеводородов, в молекулах которых один или несколько атомов водорода замещены на нитрогруппу, называют **нитросоединениями**.

### 22.1. НОМЕНКЛАТУРА

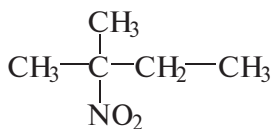
В зависимости от типа углеродного атома, с которым связана нитрогруппа, различают **первичные, вторичные и третичные нитросоединения**.

В зависимости от строения углеводородного фрагмента, с которым связана нитрогруппа, различают **нитроалканы (нитроциклоалканы) и нитроарены**.

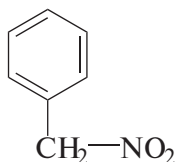
Название нитросоединения образуют от названия углеводорода и префикса **нитро-**:



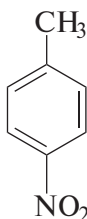
2-нитропропан  
(вторичный  
нитроалкан)



2-метил-2-нитробутан  
(третичный  
нитроалкан)



фенилнитрометан  
(первичный  
нитроалкиларен)



4-нитротолуол  
(нитроарен)

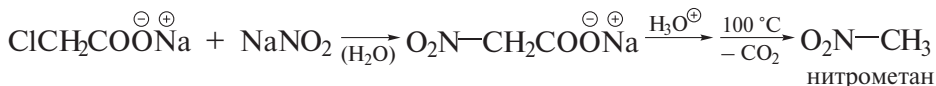
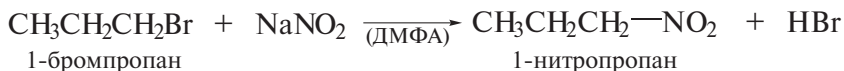


### Замещение галогена на нитрогруппу в галогеналканах

Удобным лабораторным способом получения некоторых нитроалканов является реакция нуклеофильного замещения галогена нитрит-ионом (см. в т. II, разд. 13.4):

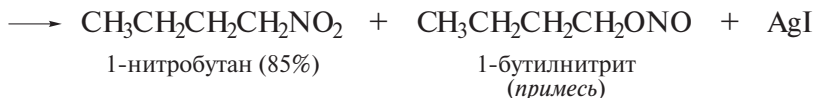
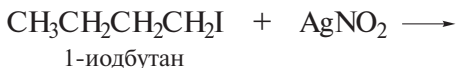


По этой схеме, например, можно получить нитропропан и нитрометан:



Поскольку нитрит-ион обладает амбидентными свойствами, в качестве побочного продукта в таких реакциях образуются алкилнитриты  $\text{R}-\text{ONO}$ .

Выходы нитроалканов, достигаемые в процессе замещения галогена в галогеналканах, увеличиваются при применении нитрита серебра. Однако при общей оценке экономичности метода следует учитывать значительную стоимость этого реагента.



## 22.3. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРОЕНИЕ

Нитроалканы представляют собой бесцветные жидкости с высокими для их молекулярных масс температурами кипения: нитрометан, т. кип.  $101,2^\circ\text{C}$ ; нитроэтан, т. кип.  $114^\circ\text{C}$ . Нитроалкены и нитроарены — жидкие или твердые вещества желтоватого цвета. Эти нитросоединения имеют острый запах и высоко токсичны.

Оба атома кислорода в нитрогруппе находятся на равном расстоянии от атома азота (0,122 нм), а углы  $\text{C}-\text{N}-\text{O}$  равны  $120^\circ$ . Об этом говорят данные метода дифракции электронов и рентгеноструктурного анализа. При этом следует иметь в виду, что стандартное значение длины простой связи  $\text{N}-\text{O}$  равно 0,136 нм, а двойной связи  $\text{N}=\text{O}$  — 0,115 нм. Равноценность атомов

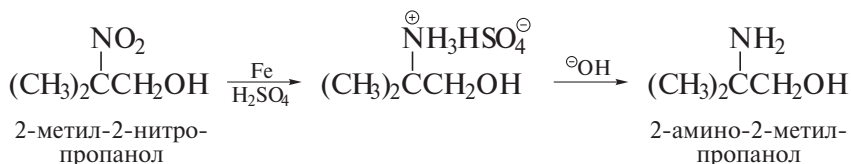




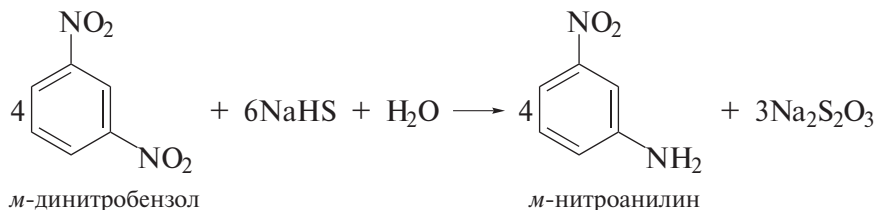
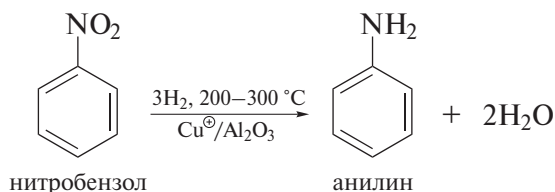
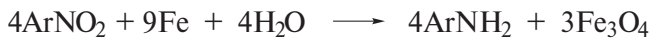
## 22.4. РЕАКЦИИ

### 22.4.1. Восстановление

Нитроалканы восстанавливают до алкиламинов железом в кислой среде или гидразином. Например, восстановление  $\beta$ -гидроксинитроалканов железом в разбавленной серной кислоте является удобным методом получения 1,2-аминоспиртов:

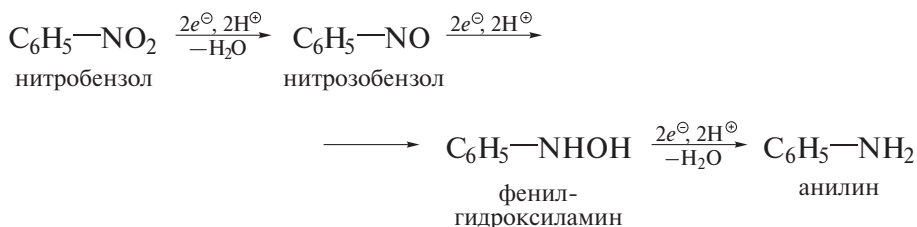


Значительное распространение имеет восстановление нитроаренов. Эту реакцию, в том числе в промышленных масштабах, проводят, действуя разнообразными восстановителями: металлами и солями металлов в присутствии кислот и в воде, водородом в условиях гетерогенного катализа, сульфидами металлов, цинком в щелочной среде:



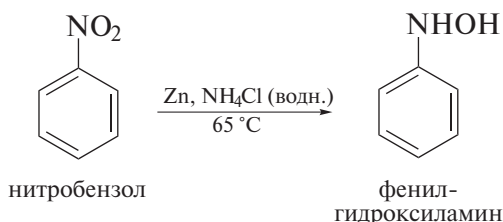
Во всех реакциях процесс восстановления нитросоединений начинается с переноса электрона от восстановителя к молекуле нитросоединения. Ниже показана последовательность промежуточных продуктов, образующихся

при восстановлении нитробензола железными стружками в нейтральной или слабощелочной среде:

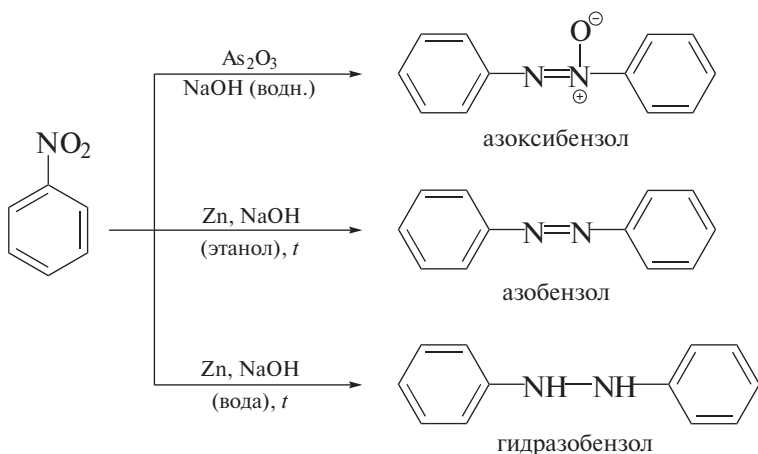


Впервые нитробензол был восстановлен до анилина действием сульфида аммония русским химиком Н.Н. Зининым в 1842 г. Эта реакция восстановления нитробензола известна как **реакция Зинина**.

В нейтральной среде процесс восстановления может быть остановлен на стадии образования фенилгидроксиламина:



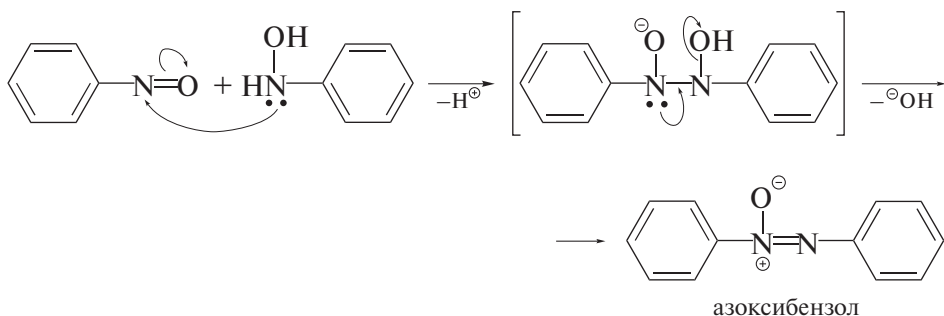
Восстановление нитробензола в щелочной среде дает производные азобензола.



Каждое из этих производных в кислой среде легко восстанавливается до анилина.

Полагают, что названные производные азобензола образуются конденсацией промежуточных продуктов восстановления нитробензола. В частно-

сти, азоксибензол можно получить основно-катализируемой конденсацией фенилгидроксиламина и нитрозобензола:

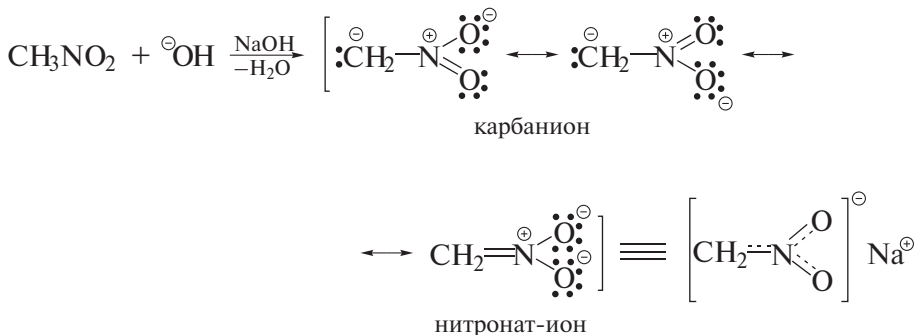


### 22.4.2. СН-Кислотность

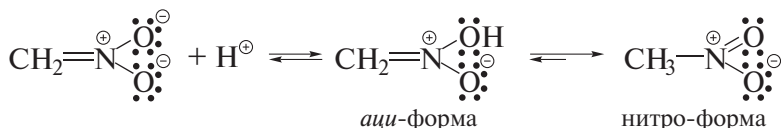
Высокие электроноакцепторные свойства нитрогруппы обуславливают повышенную кислотность соседних С–Н-связей. Ниже приводятся значения СН-кислотности ряда нитроалканов.

Нитроалкан	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{NO}_2)\text{CH}_3$	$\text{CH}_2(\text{NO}_2)_2$	$\text{CH}(\text{NO}_2)_3$
$\text{p}K_a$	10,2	8,5	7,8	4,0	0,0

2-Нитропропан является столь сильной кислотой, что подвергается значительной ионизации даже в воде. Важно иметь в виду, что для каждого нитросоединения указанное значение  $\text{p}K_a$  относится к отщеплению протона, находящегося у  $\alpha$ -углеродного атома. Только в этом случае образующееся сопряженное основание может быть стабилизировано с участием нитрогруппы. Именно поэтому первичные и вторичные нитросоединения реагируют с концентрированными растворами щелочей с образованием солей, растворимых в воде:



При подкислении раствора соли нитронат-ион сначала образует *аци*-форму, которая затем переходит в нитро-форму:



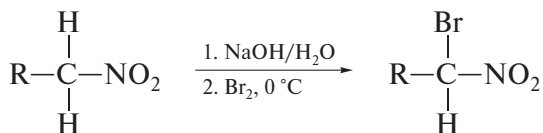
Нитро- и *аци*-формы являются таутомерными формами нитросоединений. Их взаимные превращения представляют собой еще один пример прототропной таутомерии (в качестве первого такого примера в разд. 19.1 (т. II) была рассмотрена кето-енольная таутомерия).

К этому можно добавить, что ни третичные нитроалканы, ни ароматические нитросоединения не обладают кислотными свойствами, поскольку ни те, ни другие не имеют атомов водорода у  $\alpha$ -углеродного атома.

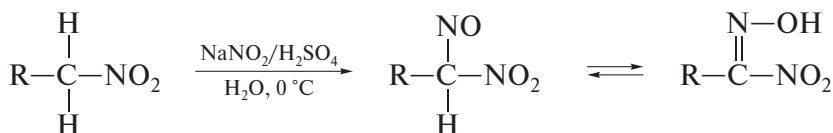
### 22.4.3. Реакции нитронат-ионов

Химические свойства нитронат-ионов, образуемых при ионизации нитросоединений, во многом аналогичны свойствам енолят-ионов, образуемых при ионизации карбонильных соединений. Как нуклеофилы, нитронат-ионы легко реагируют со многими электрофильными реагентами и субстратами. Наиболее типичные их реакции — галогенирование, алкилирование, ацилирование, нитрозирование, конденсации с карбонильными соединениями, участие в качестве нуклеофилов в реакциях Манниха и Михаэля.

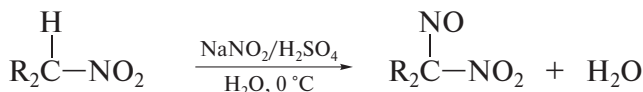
**Галогенирование и нитрозирование** нитроалканов протекает с промежуточным образованием нитронат-иона и только по атому углерода:



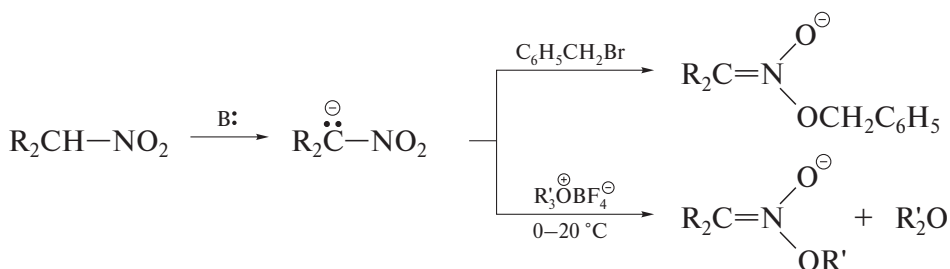
При нитрозировании первичных нитроалканов образуются нитроловые кислоты:



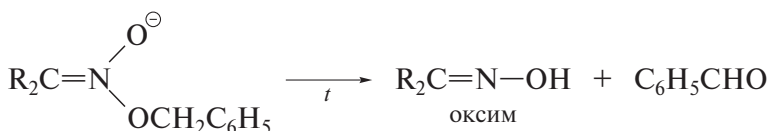
Вторичные нитроалканы в тех же условиях образуют псевдонитролы:



В отличие от галогенирования и нитрозирования, **алкилирование нитронат-ионов** различными алкилирующими агентами протекает почти исключительно по O-атому с образованием эфиров нитроновых кислот:

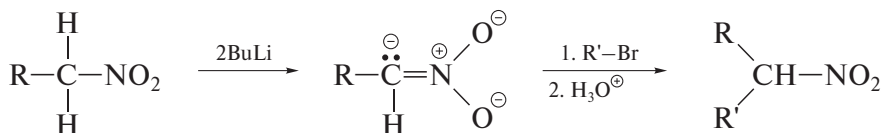


Нитроновые эфиры выше  $20^\circ\text{C}$  неустойчивы и легко подвергаются термолизу, распадаясь на оксим и карбонильное соединение:

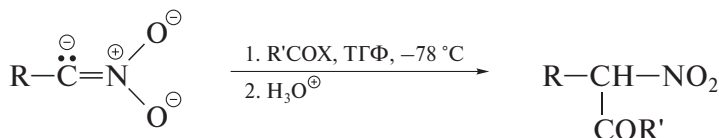


Оксим всегда оказывается конечным продуктом превращения нитроалкана, а карбонильное соединение образуется из алкилирующего агента.

**C-Алкилирование** может быть проведено как единственное направление реакции, если превращению подвергают дианионы нитроалканов:



Точно также региоселективно можно провести и **C-ацилирование**. При этом C-ацилирование дианионов выгодно отличается от O-ацилирования моноанионов нитросоединений, которое приводит к образованию сложных смесей вторичных превращений первоначально образовавшихся продуктов O-ацилирования:

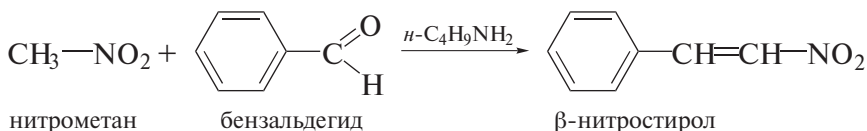


**Реакция Нефа (1894 г.).** Нитронат-ионы, полученные ионизацией нитроалканов, расщепляются до карбонильных соединений при их обработке разбавленной минеральной кислотой при низкой температуре. При этом

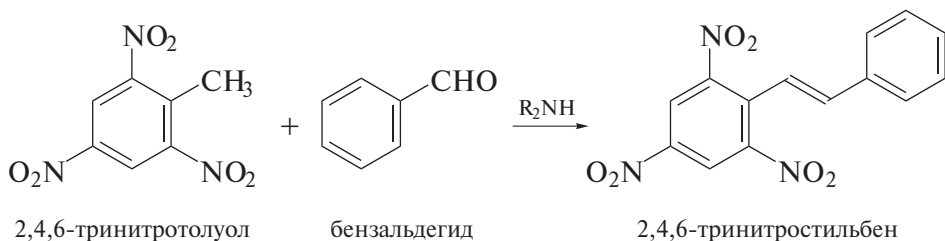


Поскольку кислотность нитросоединений очень высока, для их реакций рекомендуют только низкоосновные катализаторы.

В случае ароматических альдегидов (как и в их перекрестных конденсациях с различными карбонильными соединениями) промежуточное гидроксид(нитро)соединение выделить не удастся, а реакция завершается образованием ненасыщенного нитросоединения:

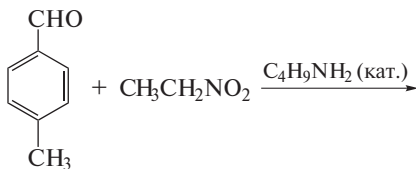


Реакцией нитрометиларенов, аналогичной реакции Анри, является конденсация тринитротолуола с бензальдегидом в присутствии вторичного амина как основания:



СН-кислотность метильной группы в тринитротолуоле резко повышена за счет трех нитрогрупп, связанных с бензольным кольцом.

**Задача 22.2.** Завершите следующую реакцию и предложите ее механизм.



## НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

**Нитрометан**  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  получают парофазным нитрованием пропана. Бесцветная жидкость, т. кип.  $101,2^\circ\text{C}$ , мало растворим в воде (9,5% при  $20^\circ\text{C}$ ), смешивается с органическими растворителями. Применяют в производстве хлорпикрина  $\text{CCl}_3\text{NO}_2$ , нитроспиртов; в качестве топлива для ракетных двигателей; в качестве растворителя и экстрагента. Огне- и взрывоопасен. ПДК  $30 \text{ мг/м}^3$ .

**Нитробензол**  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$  получают нитрованием бензола нитрующей смесью. Зелено-желтая жидкость, т. кип.  $210,8^\circ\text{C}$ , мало растворим в воде (0,19%), смешивается с органическими растворителями. Применяют в производстве анилина, хинолина; в качестве растворителя; в качестве компонента полировочных составов для металлов. Т. самовоспл.  $482^\circ\text{C}$ .

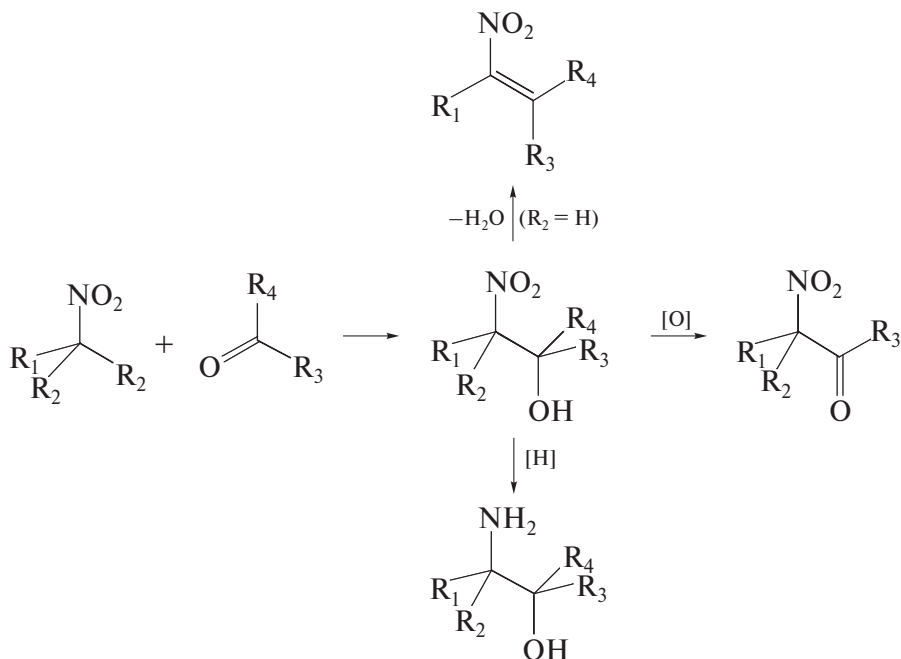
**2,4,6-Тринитротолуол** (тротил)  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3$  получают нитрованием толуола. Желтые кристаллы, т. пл.  $80,8^\circ\text{C}$ ; почти нерастворим в воде (0,013%), растворяется в бензоле, ацетоне. Применяют в качестве бризантного (вторичного) взрывчатого вещества для снаряжения боеприпасов и для мирных взрывных работ (строительство, разработка месторождений полезных ископаемых).

**Пикриновая кислота** (2,4,6-тринитрофенол)  $\text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3\text{OH}$  получают нитрованием фенола. Желтые кристаллы, т. пл.  $122-122,5^\circ\text{C}$ , растворима в воде (1,22%), этаноле (4,91%), диэтиловом эфире (1,43%) и других органических растворителях. Применяется в производстве азокрасителей; в качестве бризантного взрывчатого вещества; для выделения и идентификации органических веществ.

## Для углубленного изучения

### СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ НИТРОСПИРТОВ И НИТРОАМИНОВ

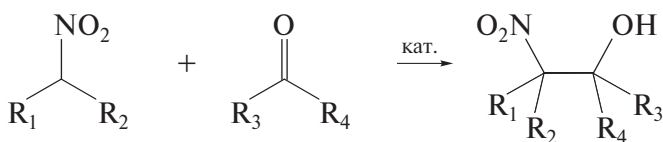
Синтетическая ценность реакции Анри несомненна: сочетание карбонильного соединения с нитроалканом, имеющим  $\alpha$ -H-атом, ведет к образованию СС-связи с одновременным формированием  $\beta$ -нитроспиртового фрагмента. Продукт реакции —  $\beta$ -нитроспирт — может быть подвергнут окислению, восстановлению или дегидратации до нитроалкена, как показано на схеме:





Поскольку реакция Анри проводится в мягких условиях, реакции нитроальдолей получили значительное распространение в синтезе соединений, содержащих лабильные защитные группы и реакционноспособные функции [1].

Обсуждая новые данные о применении этой реакции в органическом синтезе, в первую очередь, следует отметить успешный поиск новых катализаторов, в том числе тех, которые обеспечивают стереоселективность ее протекания. В первых сообщениях о реакции Анри для катализа превращений простейших субстратов упоминалось о применении гидроксид- и алкоксид-ионов в спиртовых и водных растворах. Впоследствии, учитывая высокую СН-кислотность нитроалканов, были предложены и более мягкие основания — триалкиламины, гуанидины, различные неорганические соли ( $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{KF}$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и др.).

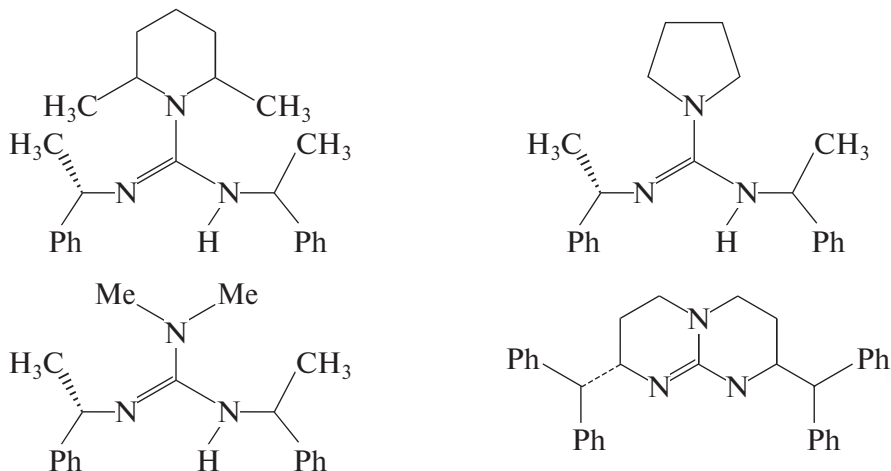


В табл. 22.1 представлены данные об эффективности различных катализаторов и условий для синтеза простых нитроальдолей.

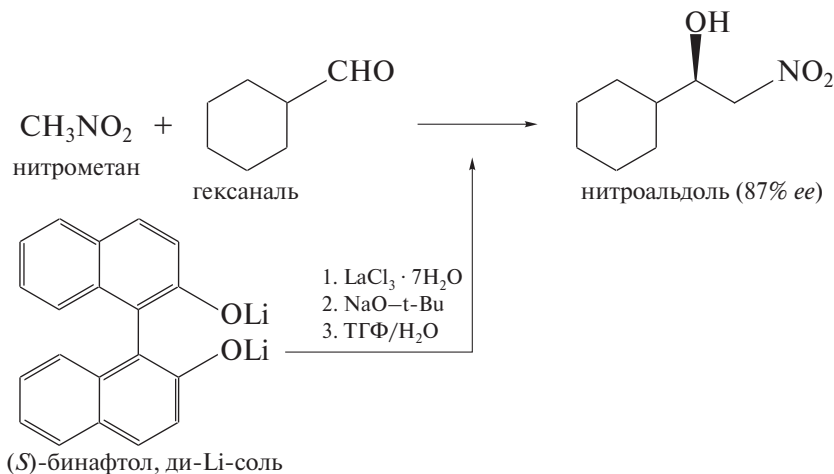
**Таблица 22.1.** Эффективность различных катализаторов в синтезе простых нитроальдолей [1]

Катализатор	Условия	Выход, %
КОН	без растворителя, 0–5 °С, 10 мин	60–90
$\text{Mg}-\text{Al}$ –гидротальцит	ТГФ, кипение, 6–8 ч	72–95
$\text{CH}_3\text{COONH}_4^{\oplus\ominus}$	без растворителя, микроволновое излучение, 2,5–8 ч	80–92
$(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^{\oplus}\text{F}^{\ominus}$	без растворителя, под давлением	63–100
$\text{Al}_2\text{O}_3$	без растворителя, 0–5 °С, 1 ч	69–86
$\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$	без растворителя, 0 °С, 5–15 ч	50–78
$\text{Zr}(\text{KOP}_3)_2$	без растворителя, 25 °С, 6–25 ч	62–89
$\text{SiO}_2$	без растворителя, микроволновое излучение	56–82
Дендример из триэтаноламина	нитроалкан	75–90

Новейшие достижения в изучении реакции Анри связаны со стереоселективным синтезом нитроальдолей. Поэтому следует назвать и хиральные катализаторы, предложенные для этой реакции, в том числе энантиомерные гуанидины [2, 3]:

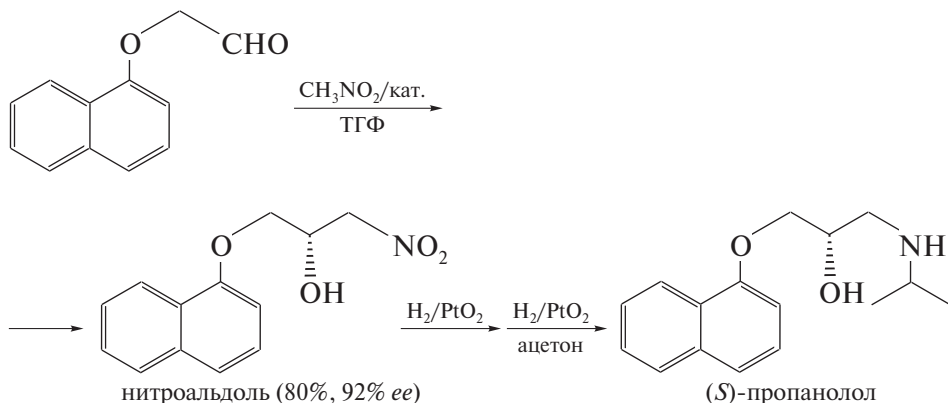


Первый пример каталитической асимметрической нитроальдольной реакции был представлен Шибасаки с сотр. Гептагидрат  $\text{LaCl}_3$  с ди-Li-(*S*)-бинафтолом в присутствии различных солей и алкоксидов найдены оптимальными для синтеза (*R*)-нитроальдолей из нитрометана и гексаналя (и циклогексанкарбальдегида) [4, 5]:



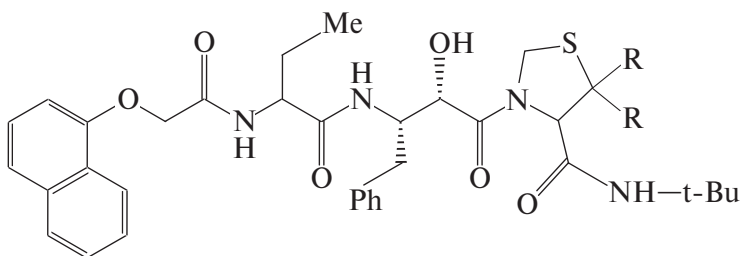
Многочисленные примеры стереоселективных нитроальдольных конденсаций относятся, прежде всего, к синтезу хиральных лекарственных препаратов [6–9]. Ниже показаны структуры некоторых таких препаратов и соответствующих нитроальдолей — ключевых интермедиатов.

(*S*)-Пропанол — препарат для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Ключевая стадия в его синтезе (как и в последующих примерах) проводится в присутствии энантиомерного комплекса лантана(3+) с дилитиевой солью (*R*)-(+)-бинафтоксида в качестве катализатора [6]:

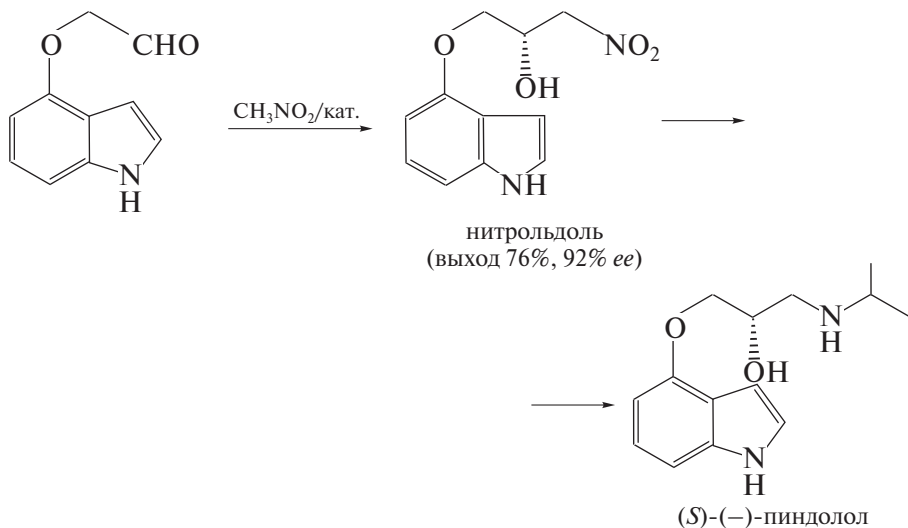


По сравнению с (*R*)-энантиомером и рацематом, (*S*)-энантиомер пропанола обнаруживает сильный  $\beta$ -блокирующий эффект при лечении стенокардии, артериальной гипертензии, аритмии.

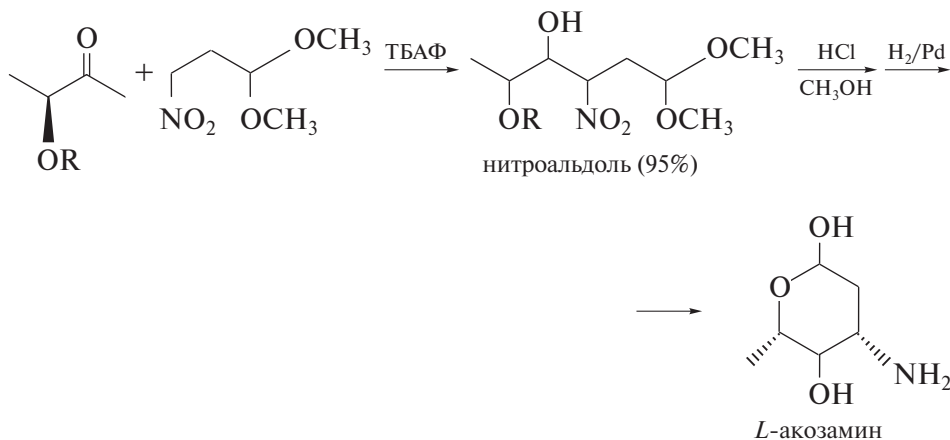
*эритро*-3-Амино-2-гидрокси-4-фенилмасляная кислота является фрагментом ингибиторов HIV-протеазы KNI-227 и KNI-272 [7].



(*S*)-(-)-Пиндолол является адренергическим антагонистом, блокируя действие адреналина и норадреналина; при этом он относится к симпатомиметикам, т. е. вызывает эффект, сходный с адреналином. В работе [8] разработана схема его синтеза на основе реакции Анри:

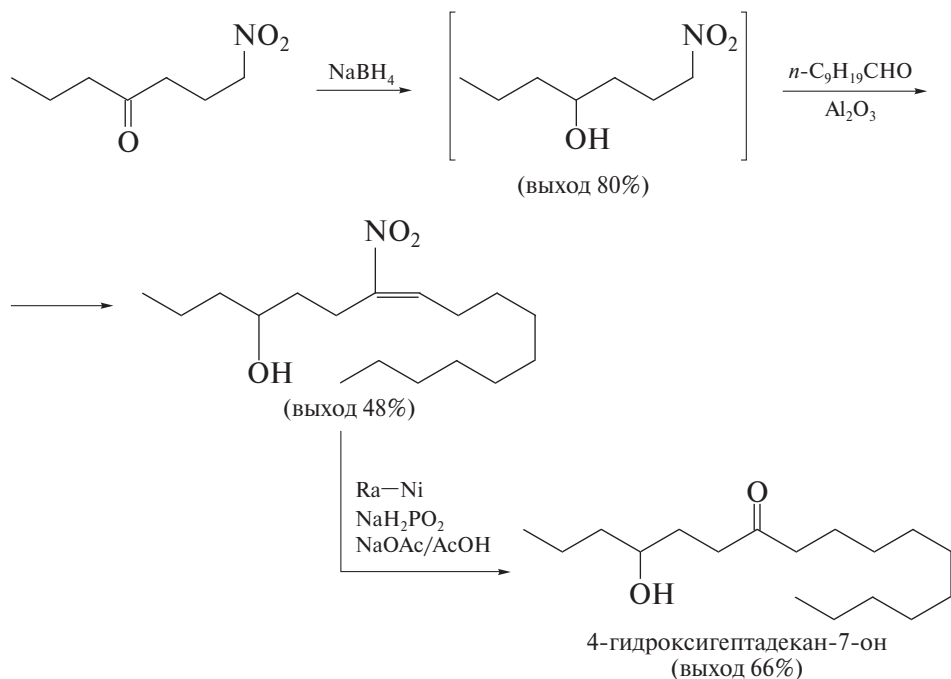


*L*-Акозамин является углеводным фрагментом антрациклиновых антибиотиков. Ключевая стадия — нитроальдольная конденсация — в синтезе *L*-акозамина проведена в присутствии тетра-*N*-бутиламмоний фторида (ТБАФ) [9]:



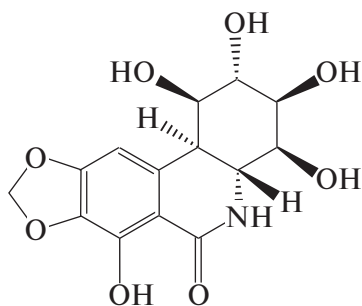
Нитроальдольная стратегия широко применяется и для синтеза природных соединений. Рассмотренные ниже примеры иллюстрируют синтетические

возможности нитронат-ионов. Так, например, синтезирован 4-гидроксигептадекан-7-он — новый гидроксикетон, выделенный из экстракта листьев *Chiccoca alba* (Rubiaceae) [10]:

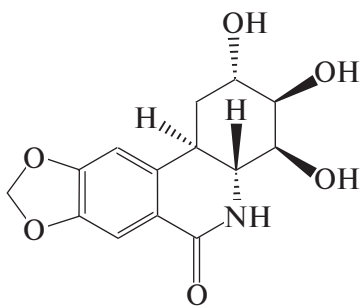


На стадии альдольной конденсации в качестве катализатора применен оксид алюминия, а на заключительной стадии (реакция Нефа) нитрогруппа превращается в карбонильную группу с промежуточным образованием нитронат-иона.

Синтез двух алкалоидов иллюстрирует синтетический потенциал *внутримолекулярной реакции Анри*:

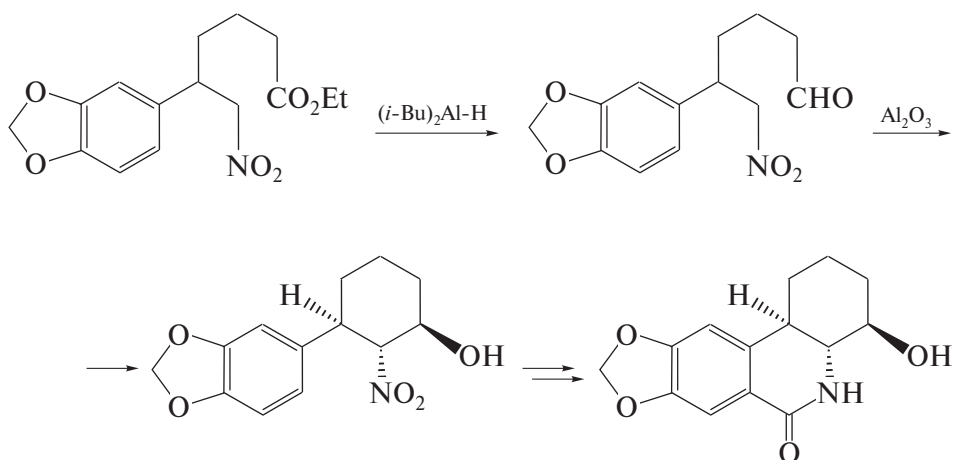


панкратистатин

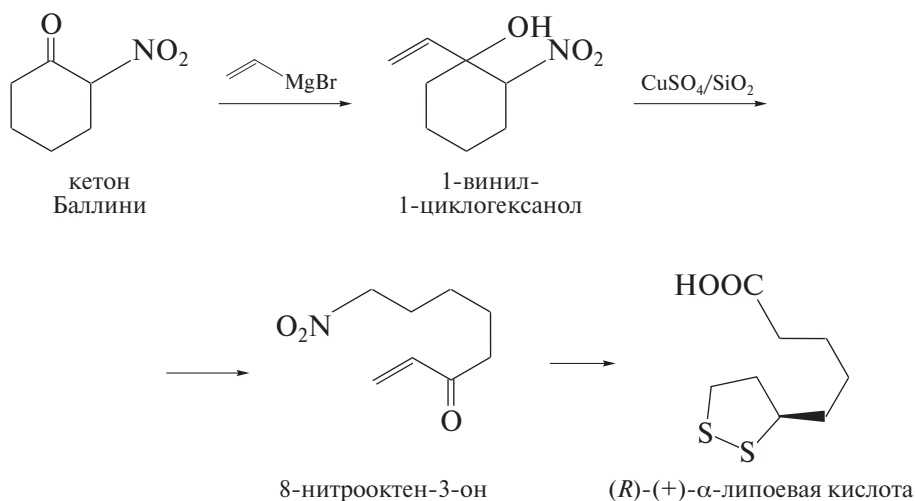


ликорицин

Нижe показаны ключевые стадии получения каркаса ликорицидина [11]. В качестве катализатора на стадии получения нитроальдоля применен нейтральный оксид алюминия:

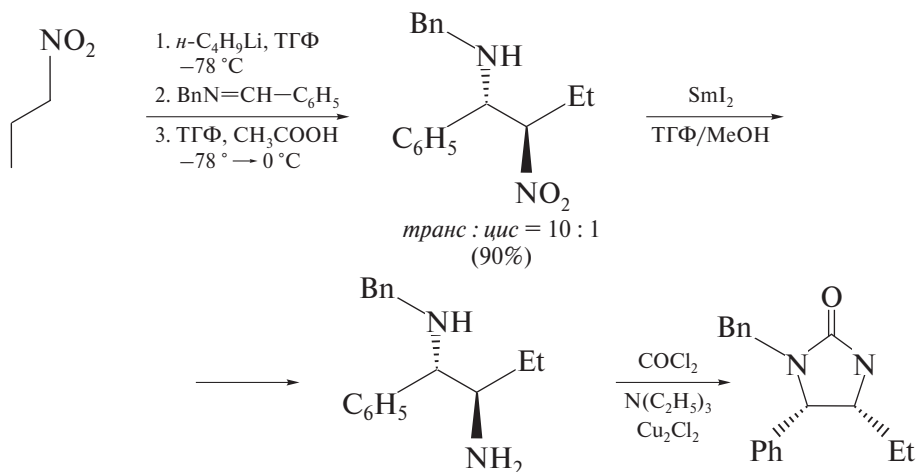


Синтез 8-нитрооктен-3-она, важного интермедиата при получении (*R*)-(+)- $\alpha$ -липоевой кислоты, — еще один пример генерации нитронат-иона — **ретро-Апри реакция** [12]. Ключевая стадия — раскрытие цикла нитро-циклогексанола проведена в присутствии безводного  $\text{CuSO}_4/\text{SiO}_2$  в кипящем бензоле:

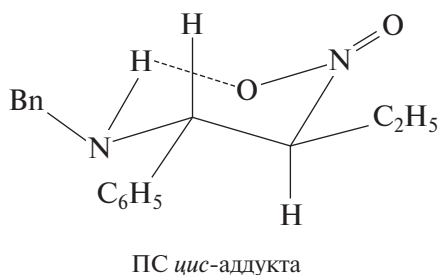
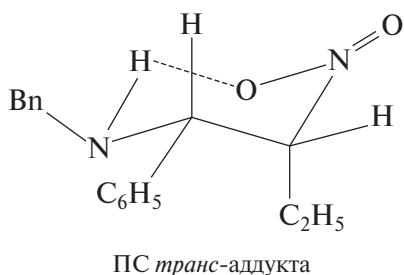


Хиральные катализаторы разработаны и для стереоселективного проведения **аза-Апри реакций** [13–15], поскольку фрагмент 1,2-диамина, формируемый с помощью этой реакции, входит в состав многих биологически

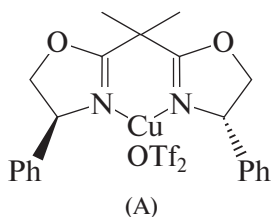
активных природных соединений и лекарств, а также является ключевой структурной единицей хиральных лигандов в асимметрическом катализе. Пример стереоселективной аза-Анри реакции показан на этой схеме [13]:



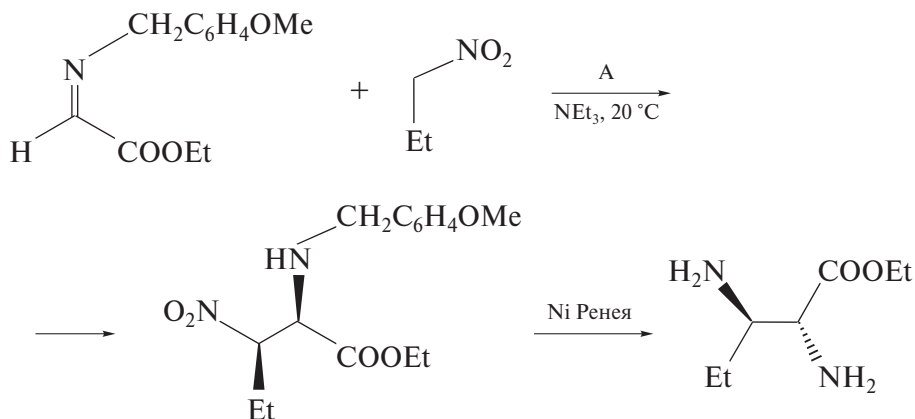
Ионизация нитропропана действием  $n$ -бутиллития, последующее присоединение образующегося нитронат-иона к  $N$ -бензилиденбензиламину и обработка конечной реакционной смеси уксусной кислотой дают практически количественный выход  $\beta$ -нитроамина с диастереоселективностью выше 95%. Ниже показаны переходные состояния (ПС), соответствующие процессам *анти*- и *син*-присоединения.



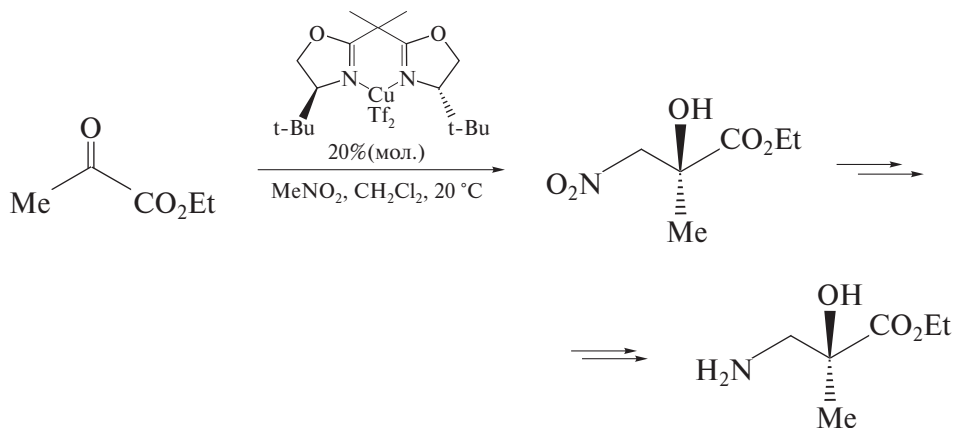
Одним из последних достижений в развитии аза-Анри реакции оказался ряд хиральных катализаторов — производных бис-оксазолинов [14].



Эти катализаторы обеспечивают высокую стереоселективность присоединения нитронат-ионов к иминам при комнатной температуре [15]:



Определенным условием успешного протекания реакции является наличие электронодонорного бензильного фрагмента у атома азота имина. Высокая стереоселективность присоединения объясняется циклическим переходным состоянием, в котором оба компонента координированы с атомом меди хирального катализатора. Необходимо отметить, что катализаторы из группы комплексов меди с бисоксазолинами с успехом применены для энантиоселективного проведения классической реакции Анри [16]:



Этилпирuvat присоединяет нитронат-ион, генерированный из нитрометана, и с высоким выходом превращается в этиловый эфир (S)-2-гидрокси-2-метил-3-нитропропановой кислоты. Новый стереоцентр генерируется при этом с высокой селективностью (92% *ee*). Реакция Анри дает, таким образом, надежный путь к получению  $\alpha$ -гидрокси- $\beta$ -аминокарбоновых кислот.



## Дополнения

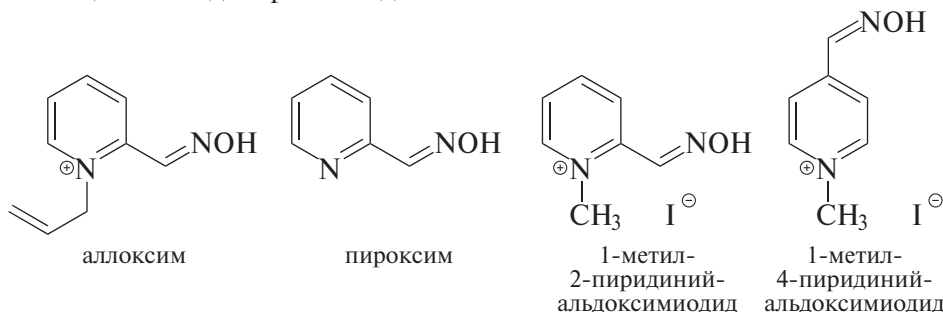
## ОКСИД АЗОТА В БИОХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ

В 1998 г. Нобелевской премией в области физиологии и медицины были отмечены работы **Р. Ферчготта**, **Л. Игнарро** и **Ф. Мюрада** по изучению роли оксида азота в биохимических реакциях. Оказалось, что оксид азота NO участвует в целом ряде важнейших процессов: регулировании сердечной деятельности, передаче нервных импульсов, процессах запоминания и распознавания запахов. Было установлено, что иммунная система клетки производит оксид азота в качестве средства против инфекционных бактерий, а также для защиты от онкологических заболеваний. Механизм передачи сигнала с помощью газообразного NO, проникающего через мембрану от одной клетки к другой и таким образом регулирующего функцию последней, оказался принципиально новым способом передачи информации в биологических системах.

Подробнее других процессов с участием оксида азота изучен процесс регулирования работы сердца, в которых оксид азота проявляет себя как эндогенное релаксирующее средство. NO выделяется в кровеносных сосудах из особых клеток в результате повышения содержания ионов кальция и диффундирует в соседние клетки, где вызывает активацию фермента, ответственного за релаксацию стенок сосудов и снижение артериального давления.

Естественно, возникает вопрос об источниках оксида азота в организме. Полагают, что таковыми могут быть ряд ксенобиотиков и их превращения.

Установлено, что донорами оксида азота способны быть и некоторые лекарственные препараты. Так, лишь недавно выяснилось, что механизм действия нитроглицерина, уже более 100 лет применяемого для стимуляции сердечной мышцы, основан на биохимических реакциях с участием оксида азота (см. т. II, разд. 16.4.2). Структуры некоторых других препаратов — потенциальных доноров оксида азота — показаны ниже.



В заключение следует отметить, что в нормально функционирующем организме взрослого человека количество оксида азота весьма невелико. Более того, избыточное количество NO может привести к сердечно-сосудистым нарушениям, а также повреждению мозга.

## Глава 23. АМИНЫ

Производные аммиака, в которых атомы водорода замещены углеводородными группами, называют **аминами**.

### 23.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

Атом азота в аминах может быть связан с одним, двумя или тремя углеводородными заместителями. В зависимости от числа углеводородных групп различают:

<i>первичные амины</i>	$R-NH_2$	$Ar-NH_2$ ,	
<i>вторичные амины</i>	$R-NH-R'$	$Ar-NH-Ar'$	$Ar-NH-R$ ,
<i>третичные амины</i>	$R-\underset{\substack{  \\ R'}}{N}-R''$	$Ar-\underset{\substack{  \\ Ar'}}{N}-Ar''$	$Ar-\underset{\substack{  \\ R'}}{N}-R$ ,

где R, R' и R'' — алкильные группы, а Ar, Ar' и Ar'' — арильные группы.

В соответствии с этим группу  $NH_2$  называют аминогруппой, группу  $NHR$  — алкиламиногруппой, а группу  $NR_2$  — диалкиламиногруппой и т. д.

Группы R, R', R'' могут быть одинаковыми или различными, так же как и заместители Ar, Ar' и Ar''.

По числу аминогрупп в молекуле различают *моно-, ди-, три- и полиамины*.

В зависимости от природы углеводородных заместителей различают **амины алифатические, ароматические и алкилароматические**.

Чаще всего амины называют по радикало-функциональной номенклатуре.

Алифатические амины:



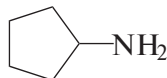
этиламин  
(первичный  
амин)



метилэтиламин  
(вторичный  
амин)

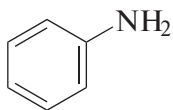


$\underset{\substack{| \\ CH(CH_3)_2}}{N}$   
диметилизопропил-  
амин (третичный амин)

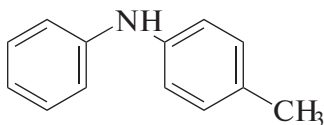


циклопентиламин  
(первичный  
амин)

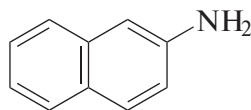
Ароматические амины:



анилин  
(первичный амин)

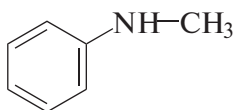


фенил(*п*-толил)амин  
(вторичный амин)

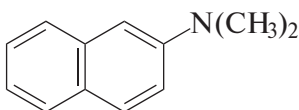


β-нафтиламин  
(первичный амин)

Алкилароматические амины:



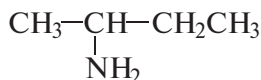
N-метиланилин  
(вторичный амин)



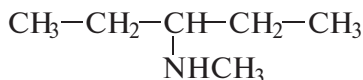
N,N-диметил-β-нафтиламин  
(третичный амин)

Из примеров следует, что названия аминов производят, как правило, от названий углеводородных групп, связанных с атомом азота.

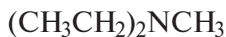
По номенклатуре ИЮПАК названия алифатических аминов образуют от названий соответствующих углеводородов прибавлением постфикса **-амин**.



2-бутанамин

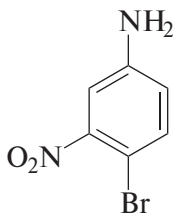


N-метил-3-пентанамин

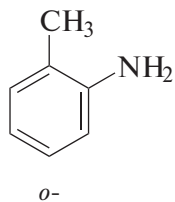


N-метил-N-этил-этанами́н

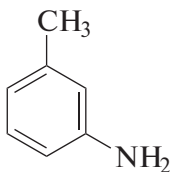
Для ароматических аминов часто применяют тривиальные названия. В то же время тривиальное название фениламина — анилин — принято и в номенклатуре ИЮПАК.



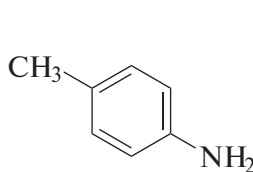
4-бром-3-нитро-анилин



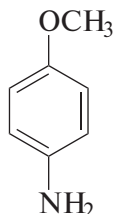
*о*-



*м*-



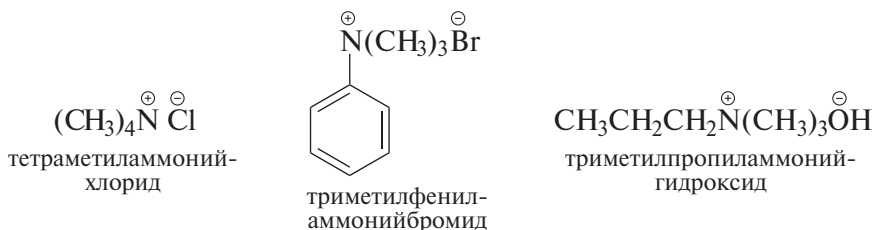
*п*-



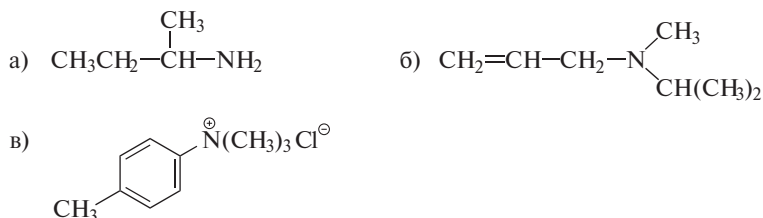
*п*-анизидин

толуидины

Четвертичные аммониевые соединения родственны простым неорганическим аммониевым солям.



**Задача 23.1.** Назовите следующие соединения по систематической номенклатуре:



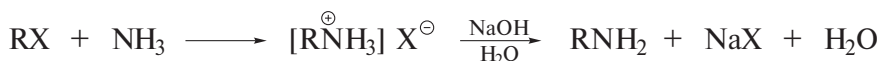
## 23.2. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Большая часть из перечисленных ниже реакций уже была рассмотрена в предыдущих главах. В этом разделе обсуждены некоторые примеры препаративного получения аминов.

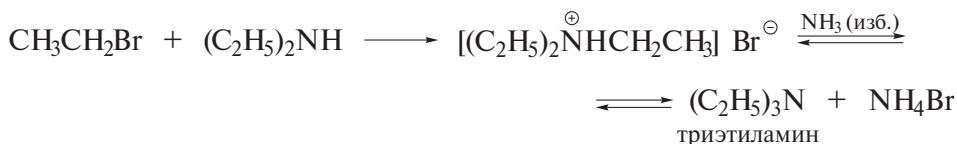
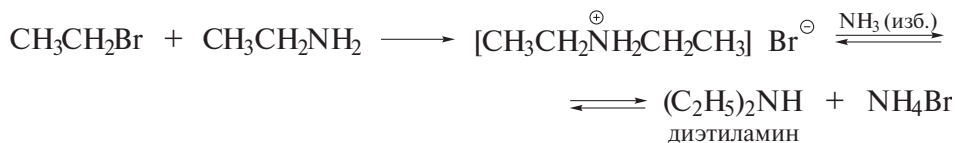
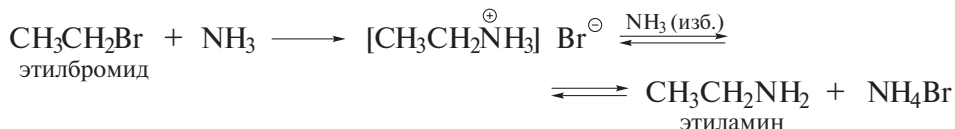
### 23.2.1. Реакции N-алкилирования и N-арилирования

#### Реакция между галогеналканом и аммиаком или амином

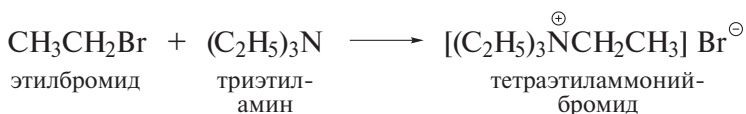
Реакции между галогеналканами и аминами протекают по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения  $S_N2$ . Роль нуклеофила в этой реакции выполняет молекула аммиака или амина (см. т. II, разд. 13.4.1). Продукт замещения — амин — в реакционной смеси присутствует в виде соли; в свободном виде его выделяют, обрабатывая соль раствором едкого натра:



Действием аммиака на галогеналканы могут быть получены первичные, вторичные и третичные амины:

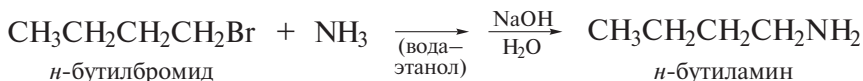


Как правило, в реакции галогеналкана с аммиаком образуется смесь первичных, вторичных и третичных аминов, что является серьезным недостатком этого метода. Более того, при применении избытка галогеналкана третичный амин подвергается дальнейшему алкилированию с образованием *четвертичной аммониевой соли (переалкилирование амина)*:



На этой стадии реакция заканчивается.

Реакция переалкилирования может быть подавлена применением значительного избытка аммиака или амина, который подвергается алкилированию. Этот прием имеет практическое значение, если амин относительно дешев и весьма летуч, что позволяет легко удалить его по окончании реакции. В качестве примера можно привести получение *н*-бутиламина реакцией *н*-бутилбромид с аммиаком (выход целевого амина в этом случае достигает 50%):

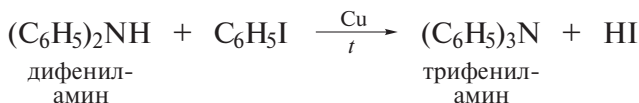


***н*-Бутиламин.** *н*-Бутилбромид (151 г; 1,1 моль) медленно прибавляют к раствору аммиака (30 г; 1,8 моль) в 90%-м водном этаноле (800 мл). Реакционную смесь размешивают при 25 °С в течение 48 ч, после чего подщелачивают водным раствором едкого натра. Продукт выделяют перегонкой органического слоя, т. кип. 76–78 °С. Выход 38 г (47%).



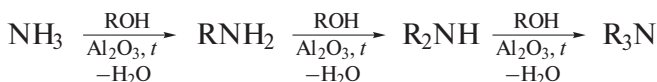
## N-Арилирование ариламинов

Третичные ароматические амины получают нагреванием вторичных аминов с арилодидами в присутствии медного порошка (см. т. II, разд. 14.4).

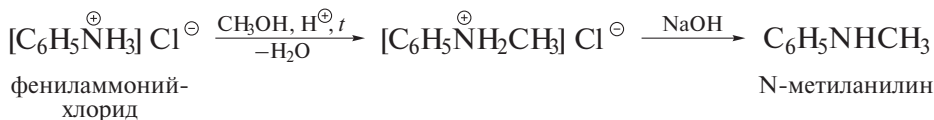


## Алкилирование аминов спиртами

В промышленности амины получают *аммонолизом* спиртов в присутствии катализаторов дегидратации ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{ThO}_2$  и т. п.) при 300–500 °С. При этом также образуется смесь первичных, вторичных и третичных аминов:



Этот метод, называемый также *аминолизом*, применяют для производства N-алкил- и N,N-диалкиланилинов. Обычно в таких случаях алкилирование спиртами ведут в присутствии кислот:

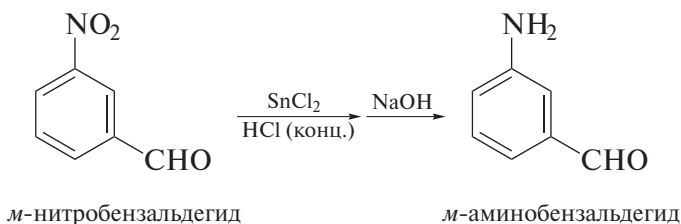


### 23.2.2. Восстановление азотсодержащих соединений

#### Восстановление нитросоединений

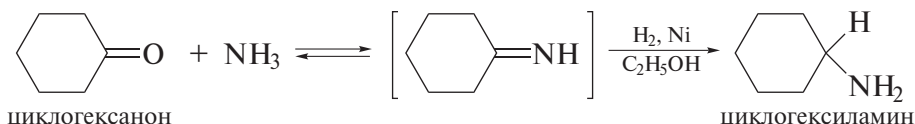
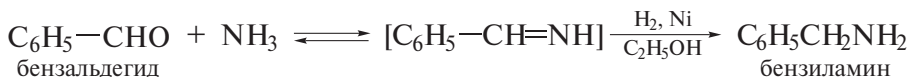
Восстановление нитросоединений чаще всего применяют для получения первичных ароматических аминов (см. разд. 22.4.1).

При восстановлении нитросоединений, содержащих и другие группы, способные к восстановлению (например, карбонильные группы), рекомендуется использовать хлорид олова(II):

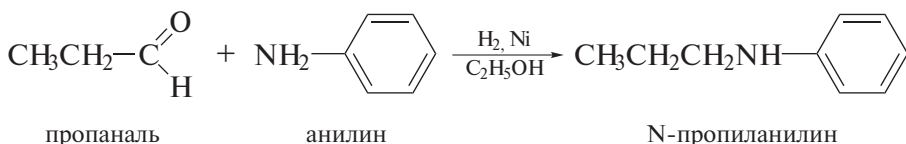








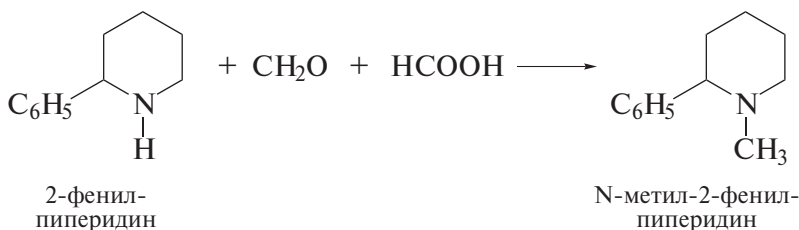
Вторичные амины получают гидрированием смеси карбонильного соединения с первичным амином:



Разновидностью восстановительного аминирования является **реакция Эшвайлера—Кларка** (1905 г.) — метилирование вторичных или первичных аминов действием формальдегида и муравьиной кислоты:



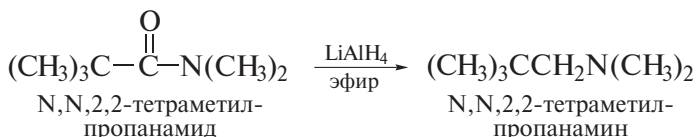
Роль восстановителя промежуточного имина в этом случае выполняет муравьиная кислота. Продукты метилирования, как правило, получают с количественным выходом:



### 23.2.3. Превращения амидов карбоновых кислот

#### Восстановление амидов

Как и другие азотсодержащие функции, амидные группы гладко могут быть восстановлены до аминогрупп. Восстановление амидов проводят действием  $\text{LiAlH}_4$  в эфире или диборана  $\text{B}_2\text{H}_6$  в тетрагидрофуране.



## Получение аминов по методу Габриэля

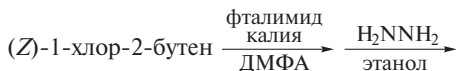
Этот метод позволяет получать с хорошими выходами первичные амины без примеси вторичных и третичных аминов. В основе метода лежит реакция нуклеофильного замещения между фталимид-ионом и галогеналканом. Поскольку образующийся N-алкилфталимид не имеет протона у атома азота, реакция завершается получением продукта моноалкилирования. Гидролиз или обработка этого продукта гидразином дают чистый моноалкиламин. Подробнее об этой реакции см. в разд. 20.4.4.

---

**Бензиламин.** Смесь фталимида (300 г; 2,04 моль), сухого  $K_2CO_3$  (150 г; 1,09 моль) и бензилхлорида (300 г; 2,13 моль) нагревают 3 ч на масляной бане. Избыток бензилхлорида отгоняют с водяным паром. Бензилфталимид отфильтровывают, промывают водой, сушат, т. пл.  $116^\circ C$  (из ледяной уксусной кислоты). Выход 370 г (76%). Обработкой бензилфталимида гидразингидратом в спирте или водным раствором щелочи получают бензиламин, т. кип.  $185\text{--}187^\circ C$ . Выход 344 г (93%).

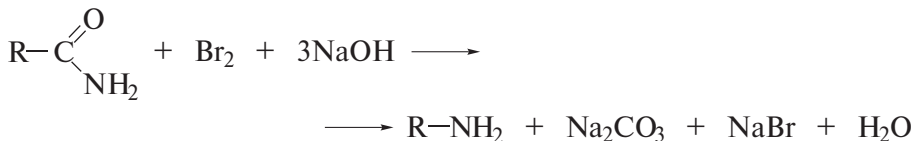
---

**Задача 23.2.** Завершите следующие реакции. Назовите конечный и промежуточный продукты по номенклатуре ИЮПАК. Укажите их конфигурацию.



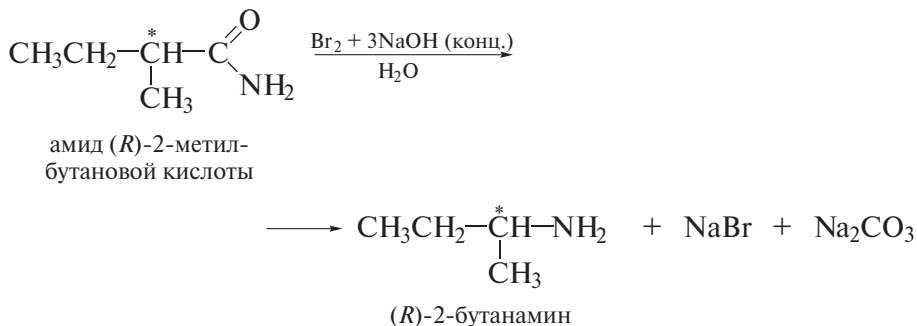
## Гипогалогенитная реакция Гофмана

Реакцией амидов алифатических и ароматических карбоновых кислот со щелочным раствором галогена (хлора, брома или иода) получают первичные амины. В ходе реакции углеродная цепь укорачивается на один атом углерода. Эту реакцию называют также *перегруппировкой Гофмана*.



Механизм перегруппировки подробно изложен в разд. 20.2.3. Следует отметить, что реакция пригодна и для получения оптически активных аминов. В соответствии с ее внутримолекулярным характером наблюдается сохранение конфигурации при применении оптически активных амидов.

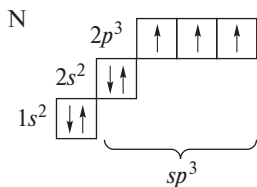
В частности, при перегруппировке амида (*R*)-2-метилбутановой кислоты образуется только (*R*)-2-бутанамин.



## 23.3. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРОЕНИЕ

### 23.3.1. Алифатические амины

Как и в аммиаке, атом азота в аминах находится в  $sp^3$ -гибридизации и образует четыре  $sp^3$ -гибридные орбитали.



Одна из орбиталей атома азота занята неподеленной парой электронов. В соответствии с принципом наименьшего отталкивания электронных пар три связывающие и одна неподеленная электронные пары в молекуле аммиака имеют тетраэдрическую ориентацию, а три связи N—H образуют трехгранную пирамиду.

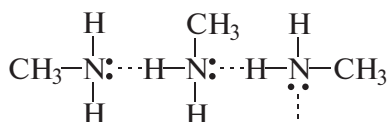


Склонность к пирамидальной конфигурации наблюдается и у аминов. Даже замена всех трех атомов водорода в аммиаке на метильные группы «раздвигает» валентный угол при атоме азота лишь до  $108^\circ$ .

Таблица 23.1. Параметры связей в молекулах аминов

Связь	Энергия, кДж/моль (ккал/моль)	Длина, нм	Полярность, D
C—N	305 (73)	0,147	0,45
N—H	389 (93)	0,103	1,31

В табл. 23.1 приведены некоторые параметры связей в молекулах аминов. Вследствие полярности связи N—H амины образуют водородные связи.



метиламин

Эти связи, однако, менее прочны, чем у воды или спиртов, из-за меньшей (чем у атома кислорода) электроотрицательности атома азота. Поэтому амины кипят при более низкой температуре, чем спирты. Температуры кипения и другие физические свойства некоторых аминов перечислены в табл. 23.2.

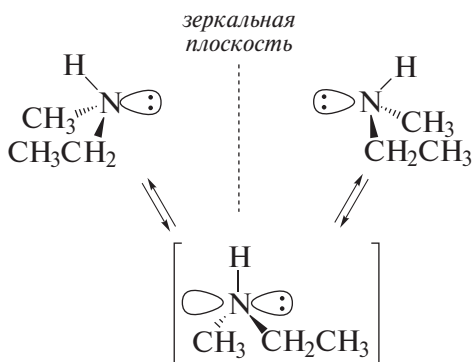
Низшие амины растворимы в воде, с молекулами которой они образуют водородные связи. Запах низших аминов сходен с запахом аммиака, средние амины обладают неприятным запахом рыбы.

Таблица 23.2. Физические свойства аминов

Амины	Мол. масса	Т. пл., °C	Т. кип., °C	$d_4^{20}$
<b>Первичные:</b>				
$\text{CH}_3\text{NH}_2$	31	−94	−6,5	0,6628
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	45	−81	16,6	0,6829
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	59	−83	47,8	0,7173
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	73	−49	77,8	0,7414
<b>Вторичные:</b>				
$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	45	−93	7,4	0,6804
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$	73	−48	56,3	0,7056
$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	101	−40	110	0,7400
$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	129	−60	159	0,7670
<b>Третичные:</b>				
$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	59	−117	2,9	0,6356
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	101	−114	89,7	0,7256
$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	143	−94	155	0,7558
$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	185	−70	213	0,7771

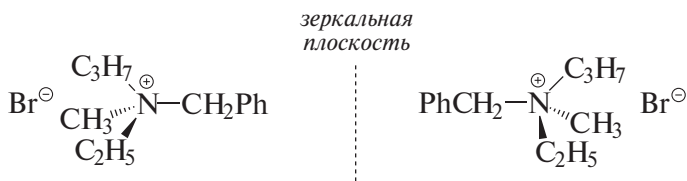
### 23.3.2. Четвертичные аммониевые соли

Хотя в алкиламинах атом азота находится в состоянии  $sp^3$ -гибридизации, пирамидальная конфигурация их молекул не является устойчивой. Для таких аминов характерны быстрые взаимные переходы между двумя конфигурациями. При наличии трех различных заместителей у атома азота речь идет о быстрых взаимопревращениях энантиомеров. Этот процесс называют *инверсией азота*. По этой причине указанные амины не обнаруживают оптической активности.



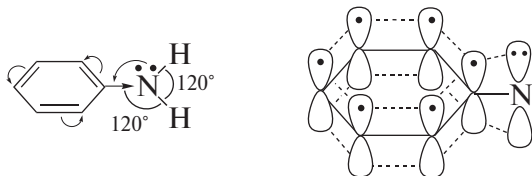
Для простых аминов энергия активации процесса инверсии весьма мала и составляет  $\sim 25$  кДж/моль (6 ккал/моль). В плоском переходном состоянии азот имеет  $sp^2$ -гибридизацию с НЭП, находящейся на  $2p_z$ -орбитали.

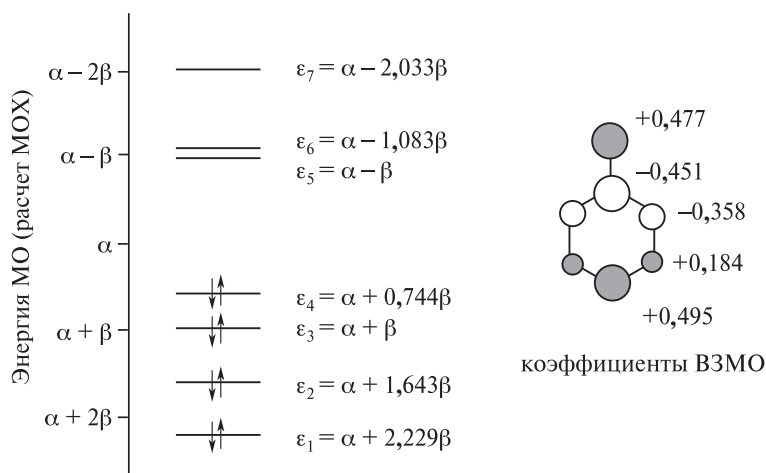
Четвертичные аммониевые соли могут существовать как устойчивые энантиомеры, поскольку инверсия азота в этих соединениях невозможна. Это видно на примере бензилметилпропилэтиламмонийбромида:



### 23.3.3. Ароматические амины

Атом азота и в ариламинах формально находится в состоянии  $sp^3$ -гибридизации. Однако структурные характеристики молекулы анилина согласуются скорее с  $sp^2$ -гибридным состоянием атома азота.





**Рис. 23.1.** Энергетическая диаграмма молекулярных  $\pi$ -орбиталей и коэффициенты ВЗМО анилина

Этот факт объясняется эффективным сопряжением орбитали, занимаемой НЭП на атоме азота, с  $\pi$ -орбиталями бензольного ядра. Об этом говорят и результаты квантово-химических расчетов анилина, в том числе простым методом МОХ. Включение в базис расчета семи атомных орбиталей, на которых находятся восемь электронов, дает семь молекулярных  $\pi$ -орбиталей (их энергии показаны на рис. 23.1). *орто*- и *пара*-Положения в молекуле анилина имеют повышенные значения и суммарной электронной плотности, и плотности на ВЗМО (на рисунке показаны значения коэффициентов ВЗМО анилина).

### 23.3.4. Потенциалы ионизации аминов

Присутствие аминогруппы в молекуле углеводорода значительно повышает его электронодонорные свойства, в том числе способность отдавать электроны. Ниже сравниваются значения первых потенциалов ионизации этана и этиламина, бензола и анилина. Эти значения указывают, что такая способность характерна как для ароматических, так и для алифатических аминов.

Соединение	$\text{C}_2\text{H}_6$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_6$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$
$I_1$ , эВ	12,00	8,9	9,24	8,00

В ряду аминов — первичные, вторичные, третичные амины — их электронодонорные свойства повышаются. Ниже сравниваются значения первых потенциалов ионизации этиламина, диэтиламина и триэтиламина.

Соединение	$C_2H_5NH_2$	$(C_2H_5)_2NH$	$(C_2H_5)_3N$
$I_1$ , эВ	8,9	8,0	7,9

## 23.4. РЕАКЦИИ

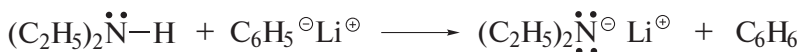
### 23.4.1. Кислотно-основные свойства

Наличие у атома азота НЭП во многом определяет химические свойства аминов. Прежде всего, это относится к их кислотно-основным и нуклеофильным свойствам.

#### НН-Кислотность

Первичные и вторичные амины ( $pK_a$  33–35) являются очень слабыми НН-кислотами, например по сравнению со спиртами ( $pK_a$  16–17).

Однако при действии очень сильных оснований амины образуют соли, причем анионы в этих солях, в свою очередь, также являются сильными основаниями:



#### Основность

Алифатические амины являются более сильными основаниями, чем аммиак, благодаря электронодонорному влиянию алкильных групп.

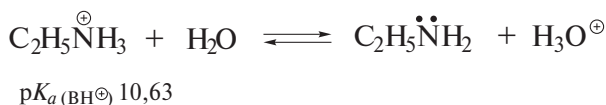
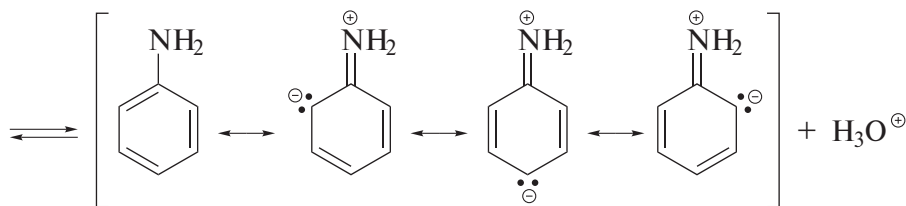
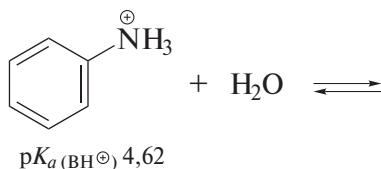
Основание	$NH_3$	$CH_3NH_2$	$(CH_3)_2NH$	$(CH_3)_3N$
$pK_a$ (вН $\Phi$ )	9,24	10,62	10,73	9,79

Основание	$C_2H_5NH_2$	$(C_2H_5)_2NH$	$(C_2H_5)_3N$
$pK_a$ (вН $\Phi$ )	10,63	10,94	10,75

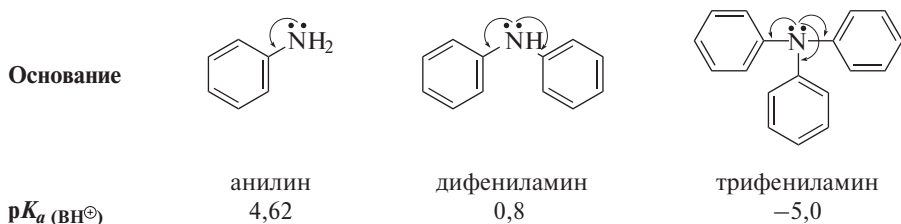
Однако из этих данных следует, что в водном растворе триметил- и триэтиламины обладают несколько меньшей основностью, чем диэтиламин. Полагают, что это противоречие объясняется *эффектами сольватации*. По-видимому, вследствие пространственных затруднений стабилизация положительного заряда в сопряженной кислоте триалкиламина молекулами растворителя ма-

лоэффективна. В газовой фазе, где эффекты сольватации сопряженных кислот аминов растворителем исключены, триметил- и триэтиламины (как и другие третичные амины) обладают наибольшей основностью.

**Ароматические амины** имеют пониженную основность вследствие мезомерного эффекта, благодаря которому амин как сопряженное основание иона анилина в большей степени стабилизирован. Этим объясняется повышенная кислотность иона анилина и низкая основность анилина по сравнению с алкиламинами, например с этиламино.

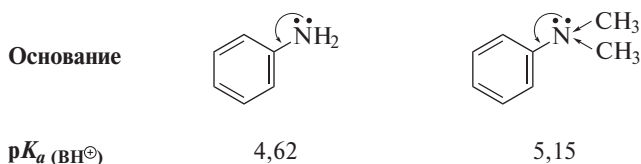


Еще более слабыми основаниями являются диарил- и триариламины.



Трифениламин практически не обладает основными свойствами.

Алкилароматические амины имеют несколько более высокий основной характер за счет электронодонорного влияния алкильных групп.



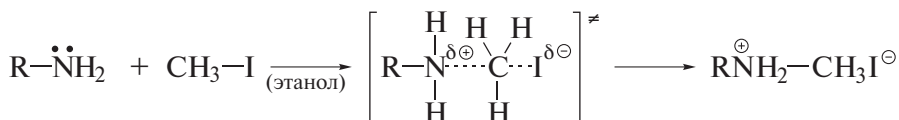




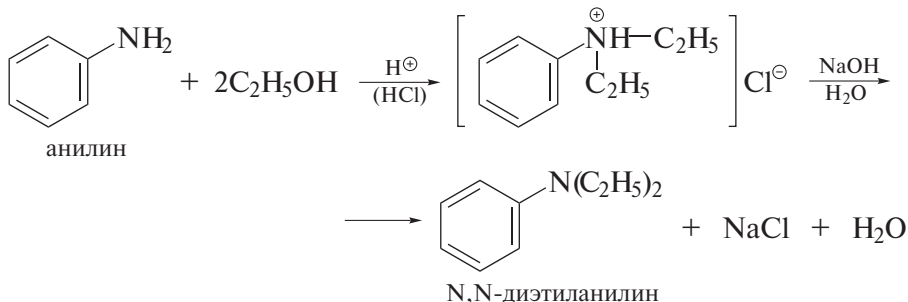
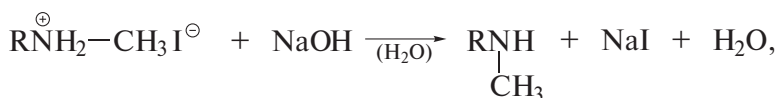
### 23.4.2. Нуклеофильные реакции

#### Алкилирование

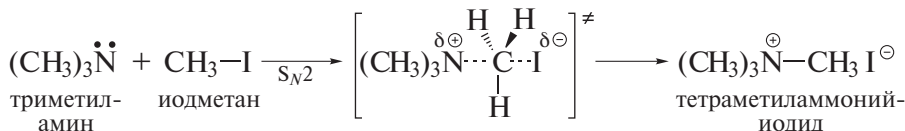
Как уже отмечалось в разд. 23.2, первичные, вторичные и третичные амины вступают в реакции с галогеналканами и спиртами. Эти реакции протекают как бимолекулярное нуклеофильное замещение ( $S_N2$ ):



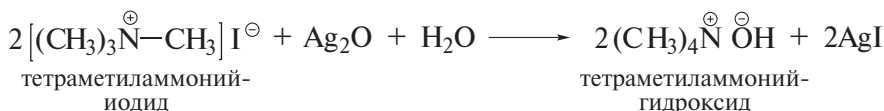
Обработкой соли водным раствором NaOH получают продукт алкилирования амина в свободном виде:



При алкилировании третичных аминов получают четвертичные аммониевые соединения. Например, триметиламин и метилиодид энергично реагируют при комнатной температуре с образованием тетраметиламмонийиодида:

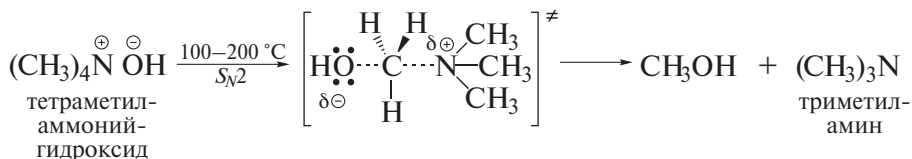


Четвертичные аммониевые соли при действии влажного гидроксида серебра переходят в гидроксиды тетраалкиламмония (**четвертичные аммониевые основания**):

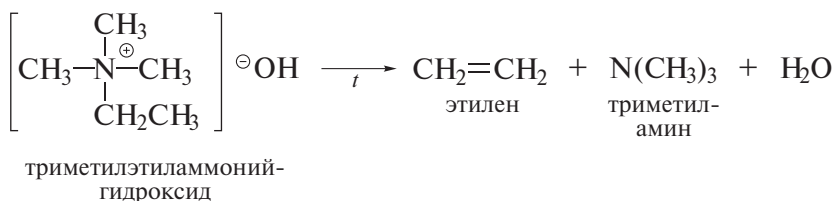


Эти соединения в водных растворах полностью диссоциированы и поэтому являются такими же сильными основаниями, как и гидроксиды щелочных металлов.

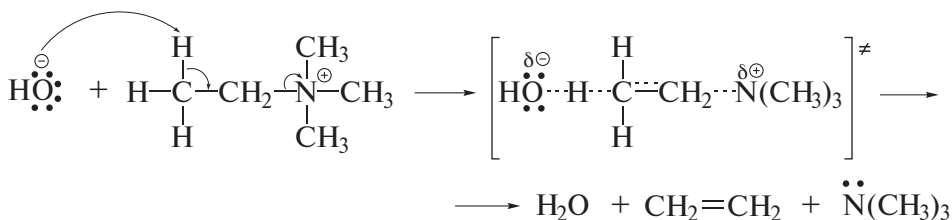
При нагревании четвертичные аммониевые основания подвергаются расщеплению. Это превращение известно как *расщепление по Гофману* (1881 г.). Простейшее основание — гидроксид тетраметиламмония — при 100–200 °C образует триметиламин и метанол:



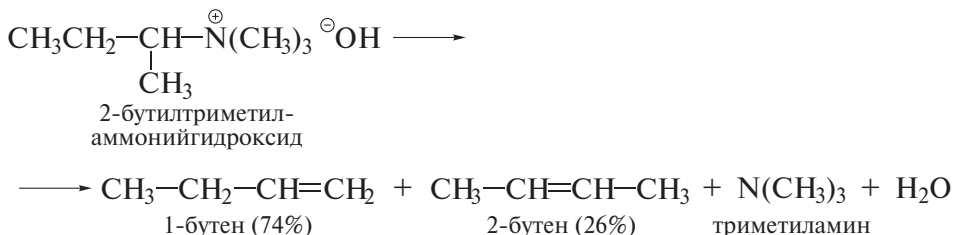
Если в аммониевом основании содержится хотя бы один более длинный (чем метил) углеводородный заместитель, то при нагревании протекает реакция элиминирования, сопровождаемая образованием алкена:



Поскольку у гидроксид-иона основные свойства выражены сильнее, чем нуклеофильные, такое превращение в целом протекает как реакция *E2*, но в модификации *E1<sub>св</sub>* (см. т. II, разд. 13.4.3):



Если строение радикала таково, что могут образоваться два алкена, то преимущественно образуется *менее замещенный алкен* (правило Гофмана, см. т. II, стр. 238):



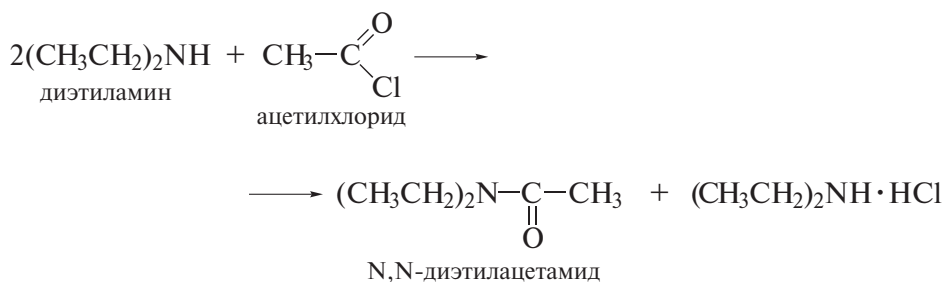
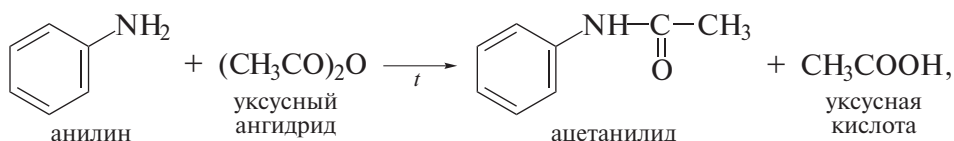
В ходе этой реакции разрыв связи C—H несколько опережает разрыв связи C—N. По этой причине переходное состояние носит анионоидный харак-



Расщепление четвертичных аммониевых оснований ранее широко применяли как для получения алкенов, так и для установления строения неизвестных аминов. С этой целью неизвестный амин превращали в четвертичное аммониевое основание, а затем основание подвергали расщеплению. По данным анализа продуктов расщепления определяли строение амина. В настоящее время строение неизвестных органических соединений определяют прежде всего на основе данных спектральных методов.

### Ацилирование

Первичные и вторичные амины гладко реагируют с галогенангидридами и ангидридами кислот. В результате ацилирования аминов образуются амиды кислот. Эти реакции известны как N-ацилирование аминов:

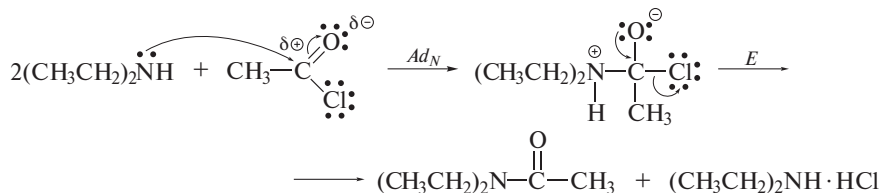


Третичные амины в реакции ацилирования не вступают.

При применении галогенангидридов выделяющийся галогеноводород связывают избытком амина или добавлением щелочного агента (например, соды).

Механизм ацилирования аминов аналогичен механизму ацилирования спиртов.

Реакция протекает как нуклеофильное присоединение—отщепление по карбонильной группе:



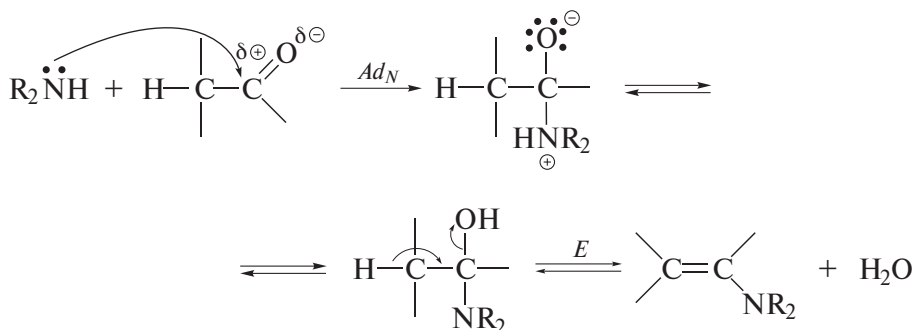


**Бензальанилин.** При хорошем размешивании смешивают бензальдегид (106 г; 1 моль) и анилин (93 г; 1 моль). По окончании разогревания и загустевания смеси ее переносят в спирт (165 мл), хорошо размешивают и охлаждают. Продукт отфильтровывают, т. пл. 52 °С. Выход 154 г (85%).

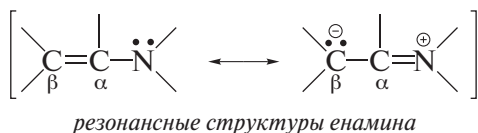
Реакции первичных аминов с альдегидами и кетонами подробно рассмотрены в т. II, разд. 19.1.4.

Эти реакции протекают как нуклеофильное присоединение по карбонильной группе с промежуточным образованием аминспирта и последующим отщеплением молекулы воды.

**Вторичные амины** образовать имины не могут, так как имеют единственный протон у атома азота. При наличии H-атома в β-положении к карбонильной группе исходного карбонильного соединения стадия элиминирования протекает с участием этого атома водорода и завершается образованием **енамина**:

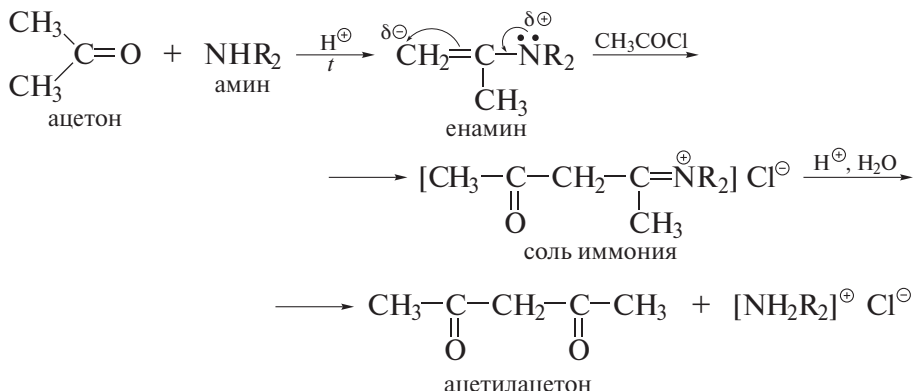


Процесс образования енамина обратим, поэтому воду в процессе получения енаминов обычно удаляют отгонкой. При взаимодействии с разбавленными кислотами енамин образует исходное карбонильное соединение.

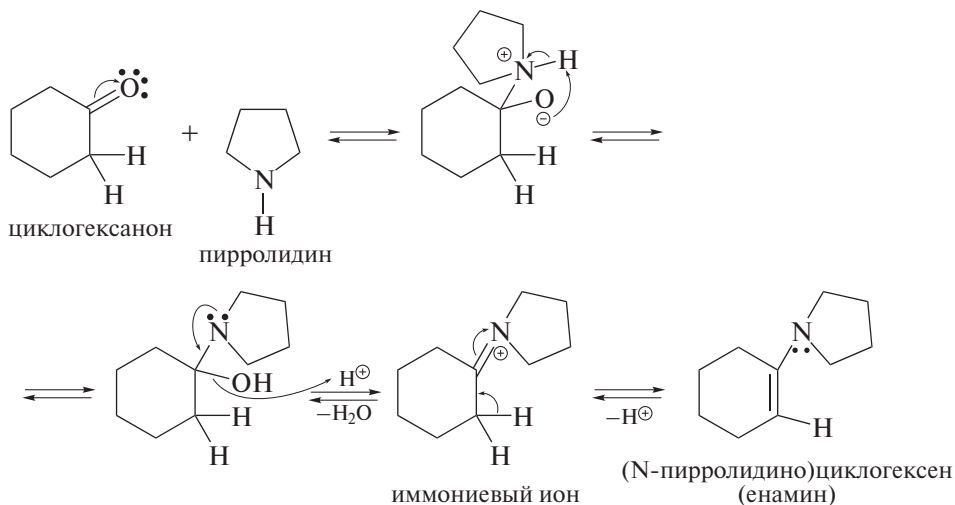


Енамины являются аналогами енолов. В молекуле енамина пара электронов азота находится в сопряжении с π-электронами двойной связи. Благодаря электронодонорному (+M-) эффекту атома азота нуклеофильным центром в молекуле енамина является β-углеродный атом. На этот атом обычно и направлена атака электрофильного агента. Как и енолы, енамины неустойчивы и отличаются высокой реакционной способностью. Они применяются чаще всего для алкилирования и ацилирования карбонильных соединений.

Например, ацилирование ацетона гладко протекает через енамин:



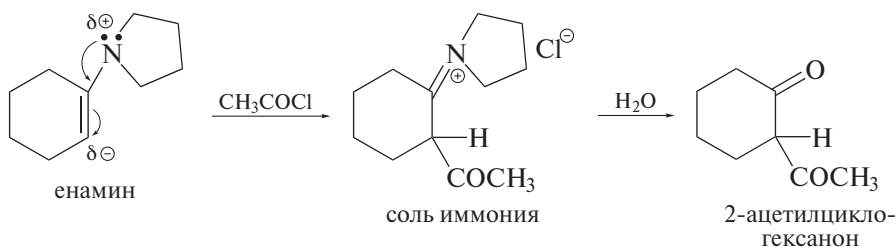
Ниже показано образование енамина из циклогексанона и пирролидина, а также последующее взаимодействие полученного енамина с алкилирующими и ацилирующими реагентами. Обе реакции идут через промежуточное образование *иммниевго иона*.



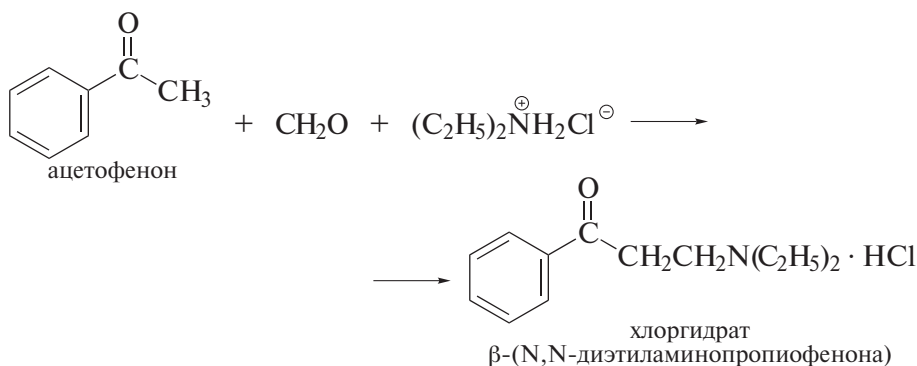
### Алкилирование енамина



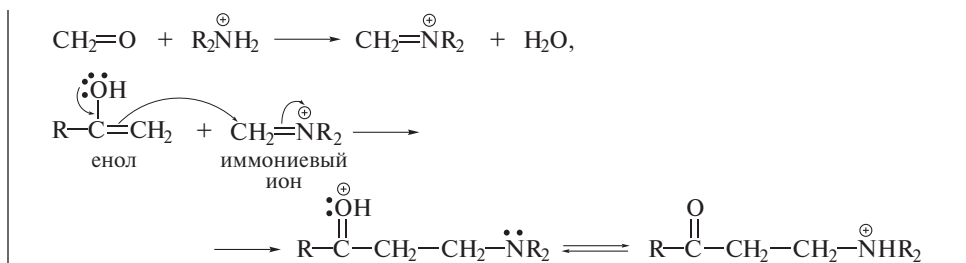


**Ацилирование енамина**

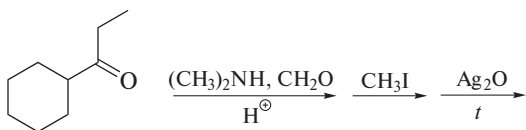
Иммониевые ионы являются промежуточными соединениями и во многих других реакциях, в частности в реакции Манниха (см. т. II, разд. 19.1.5). В этой реакции вторичный амин, кетон (или другое енолизируемое карбонильное соединение) и альдегид (как правило, формальдегид) образуют β-аминокетон:



В ходе реакции промежуточно образуется иммониевый ион, который реагирует с енольной формой кетона:



**Задача 23.5.** Завершите следующие реакции:

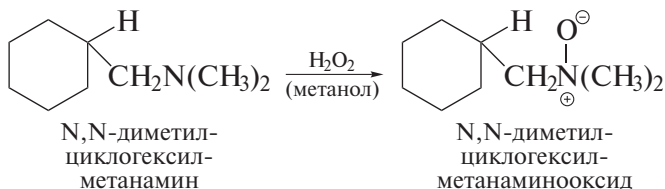
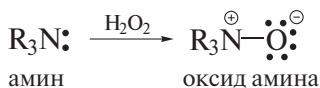


Назовите промежуточные и конечный продукты по систематической номенклатуре. Предложите механизмы этих реакций.

## Окисление. Элиминирование по Коупу

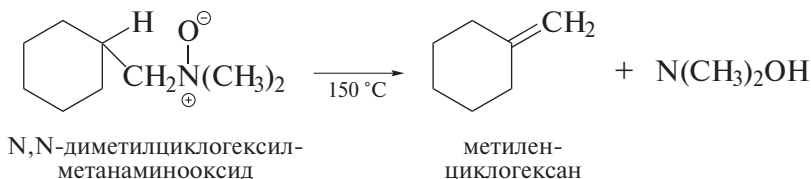
Первичные и вторичные амины подвержены окислению, однако в препаративных целях этот процесс провести не удастся.

Третичные амины гладко окисляются до **оксидов аминов** при применении 30%-го пероксида водорода или пероксикарбоновых кислот:



**N,N-Диметилциклогексилметанаминооксид.** Смесь N,N-диметилциклогексилметанамина (49 г; 0,35 моль), метанола (45 мл) и 30%-го пероксида водорода (120 г; 1,05 моль) выдерживают 36 ч при комнатной температуре. Избыток пероксида водорода удаляют добавлением незначительного количества коллоидальной платины. Осадок отфильтровывают. Продукт выделяют упариванием растворителя. Выход 49,5 г (90%).

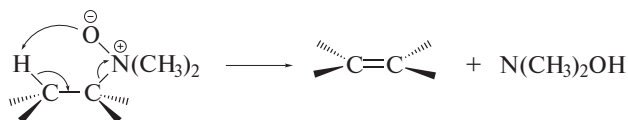
Будучи нагреты до 150–200 °С, оксиды третичных аминов подвергаются элиминированию при наличии хотя бы одного атома водорода у β-углеродного атома (**реакция Коупа**, 1949 г.). Так, нагреванием N,N-диметилциклогексилметанаминооксида с количественным выходом получают метиленциклогексан:



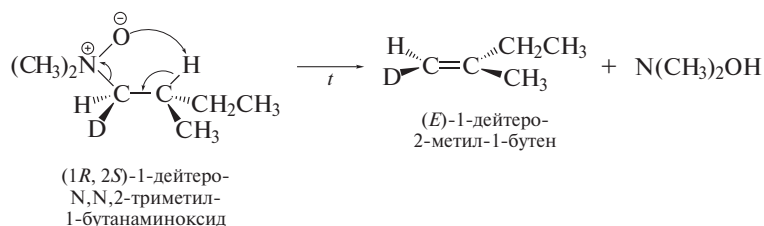
**Метиленциклогексан.** N,N-Диметилциклогексилметанаминооксид (50 г; 0,32 моль) нагревают в вакууме (10 мм рт. ст.) при 150 °С в течение 2 ч. Добавляют воду, слой алкена отделяют. Продукт выделяют перегонкой, т. кип. 102–103 °С (740 мм рт. ст.). Выход 30,2 г (98%).

По механизму термолит оксидов аминов аналогичен термолиту сложных эфиров.

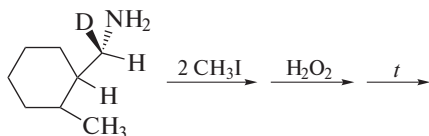
Условно реакцию можно характеризовать как внутримолекулярный процесс *E2*, в котором атом кислорода оксида выступает в роли основания, отщепляющего атом водорода от  $\beta$ -углеродного атома в синхронном переходном состоянии.



В соответствии с этим реакция протекает стереоспецифично как *син*-элиминирование.

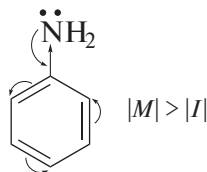


**Задача 23.6.** Завершите реакции. Назовите исходные соединения, промежуточные и конечный продукты. Определите конфигурацию каждого соединения.



### 23.4.3. Электрофильное замещение в ароматических аминах

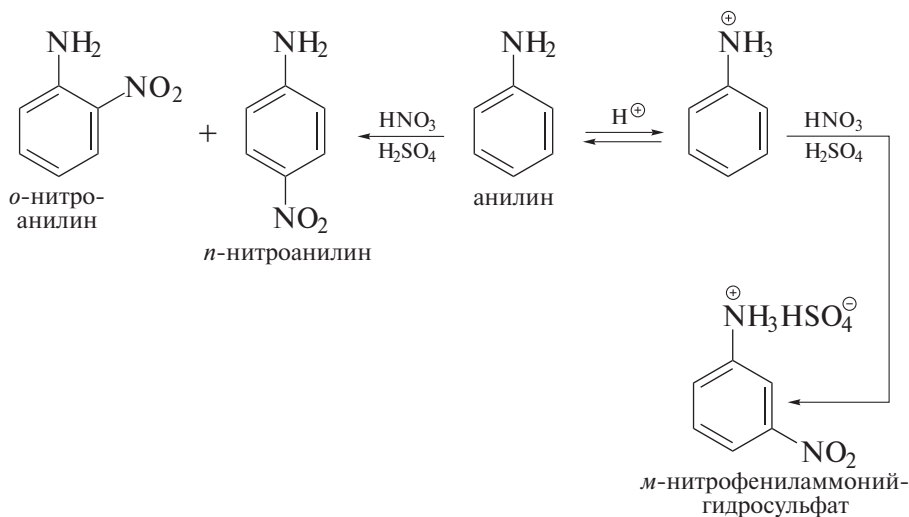
Аминогруппа, связанная с бензольным циклом, выступает как *орто,пара*-ориентант в реакциях электрофильного ароматического замещения.



Поскольку положительный эффект сопряжения аминогруппы в анилине и других ароматических аминах значительно преобладает над ее отрицательным индуктивным эффектом, аминогруппа является, в целом, сильным электронодонорным активирующим заместителем.



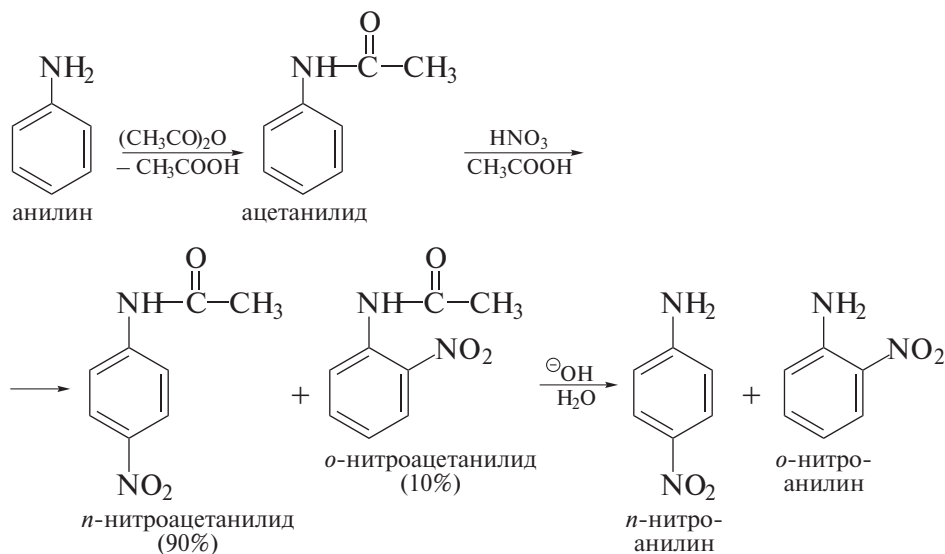
рующим электрофильную атаку. Поэтому при действии на анилин нитрующей смеси образуется сложная смесь *o*-, *n*- и *m*-нитроанилинов:



Это свойство ароматических аминов учитывают при их нитровании.

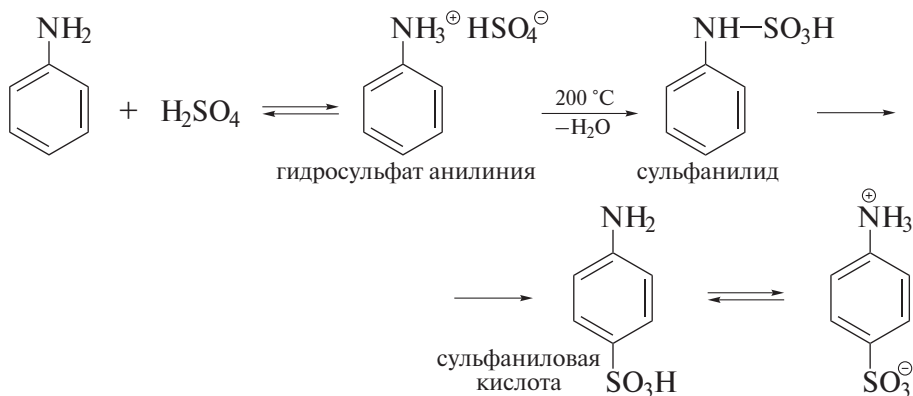
Кроме того, следует иметь в виду и окислительное действие азотной кислоты, вследствие чего смесь анилина с азотной кислотой может самовоспламеняться.

Для снижения основных свойств анилина и предотвращения возможных окислительных процессов при получении *n*-нитроанилина проводят предварительную защиту аминогруппы ацилированием:



## Сульфирование

Сульфирование анилина проводят концентрированной серной кислотой при 180–200 °С. Образующаяся вода в ходе процесса отгоняется (в промышленности этот метод известен как *запекание*). Продуктом реакции является анилин-4-сульфо кислота (*сульфаниловая кислота*):

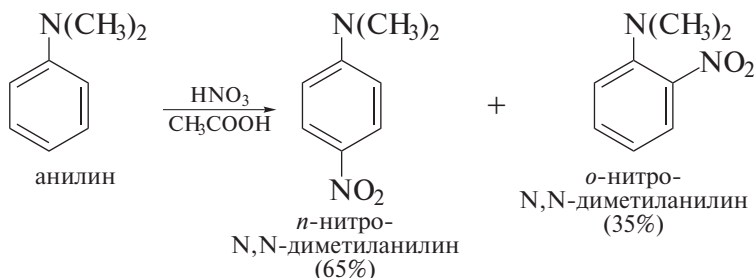


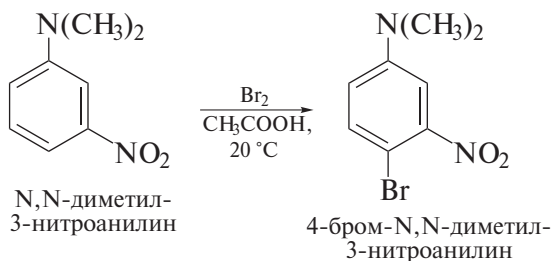
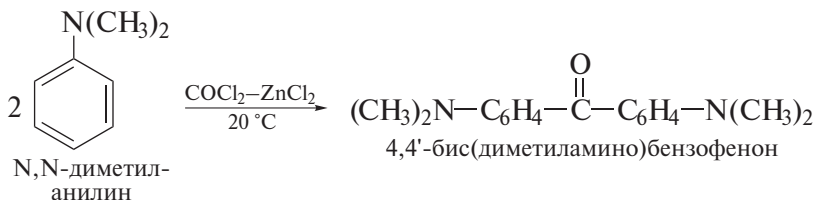
Первоначальным продуктом оказывается гидросульфат анилина, который при нагревании теряет воду с образованием сульфанилида, подвергающегося быстрой изомеризации. Поскольку сульфирование — обратимый процесс, то можно предположить, что *пара*-изомер образуется как термодинамически наиболее устойчивый изомер. Сульфаниловая кислота имеет строение внутренней соли, в которой катион и анион находятся в составе одной частицы. Она плохо растворима в холодной воде, но лучше растворяется в горячей воде.

## Реакции третичных аминов

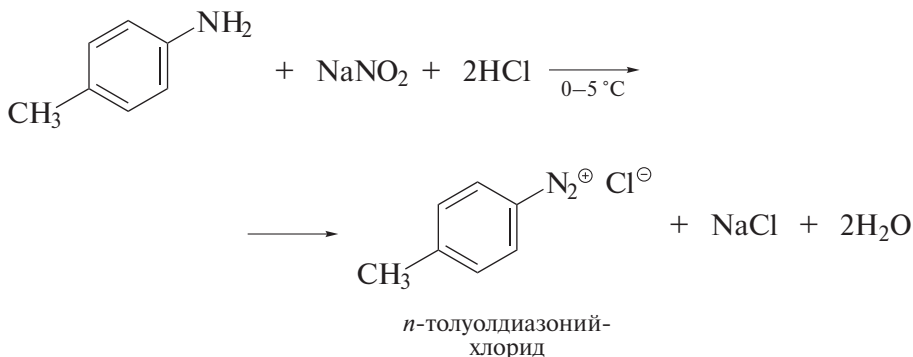
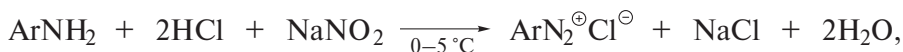
Диалкиламиногруппы  $R_2N$ — являются еще более сильными активирующими заместителями, чем аминогруппа. Поэтому третичные ароматические амины обрабатывают электрофильными агентами в более мягких условиях. Некоторые примеры соответствующих реакций приведены ниже.

### Нитрование



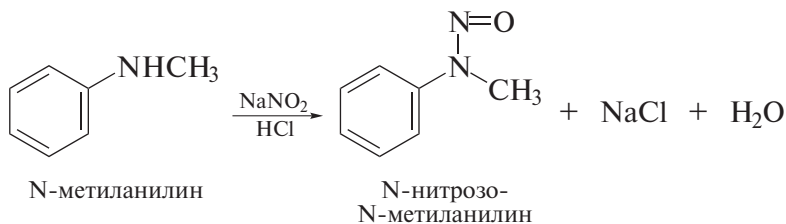
**Бромирование****Ацилирование****23.4.4. Реакции аминов с азотистой кислотой****Ароматические амины**

При взаимодействии первичных ароматических аминов с азотистой кислотой образуются устойчивые соли диазония, которые нашли широкое синтетическое применение (см. гл. 24). Фактическим реагентом при этом взаимодействии является смесь соляной (или серной) кислоты и нитрита натрия:

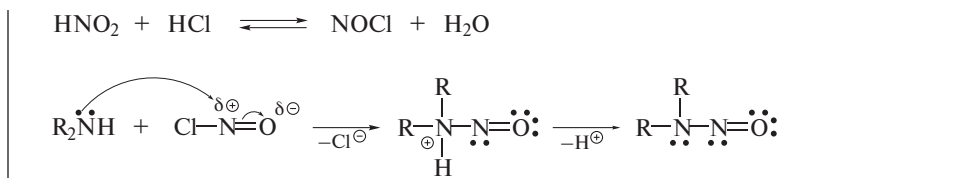


Реакцию получения ароматических солей диазония называют **дiazотированием**. Впервые эту реакцию провел **П. Грiss** в 1858 г.

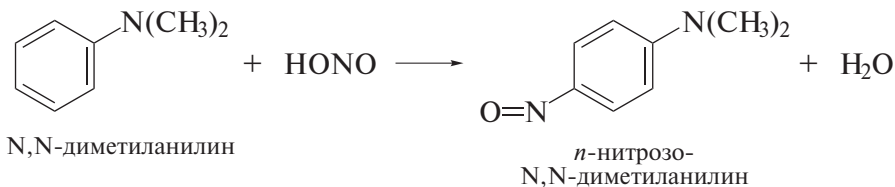
Вторичные амины при взаимодействии с азотистой кислотой образуют N-нитрозамины (нитрозамины):



Согласно предложенному механизму реакции, нитрозирующим агентом выступает нитрозилхлорид:

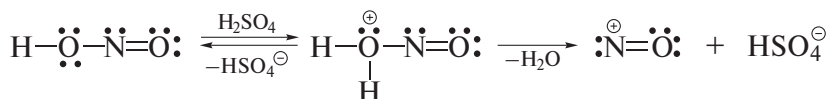


Третичные амины ароматического ряда реагируют с азотистой кислотой, но реакция нитрозирования идет не по аминогруппе, а в ароматическое ядро как электрофильное ароматическое замещение. В качестве продукта образуется C-нитрозосоединение:



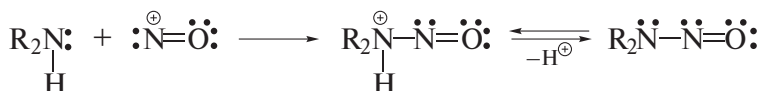
### Алкиламины

При подкислении водного раствора нитрита натрия образуется ряд частиц, которые могут выполнять роль нитрозирующего агента. Среди этих частиц наиболее активным электрофилом является нитрозил-катион, в заметной концентрации образующийся в концентрированной серной кислоте:

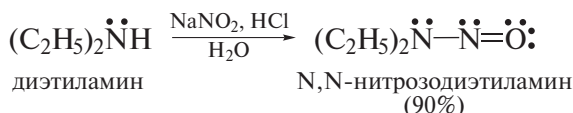




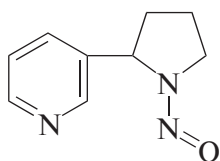
Наиболее простые превращения при взаимодействии с нитрозирующим агентом претерпевают вторичные амины:



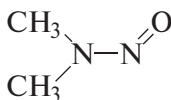
N-Нитрозоамины образуются по этой реакции с выходом до 90%.



Нитрозоамины встречаются в окружающей среде. Следует отметить, что эти соединения весьма токсичны и могут являться причиной онкологических заболеваний.



N-нитрозо-  
норникотин  
(присутствует  
в табачном дыме)

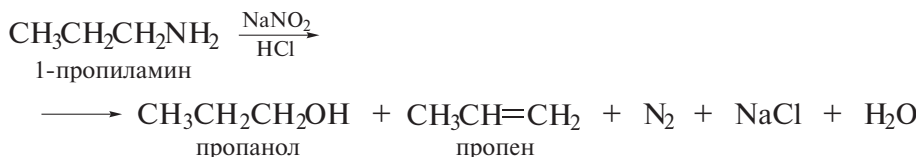
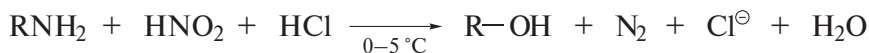


N-нитрозо-  
диметиламин  
(образуется при обработке  
коки таннином)

Более сложно протекает нитрозирование первичных аминов. Реакция сопровождается образованием алкандиазониевого иона в качестве промежуточной частицы:

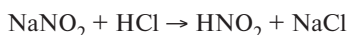


Алкандиазоний-ионы неустойчивы. Поэтому первичные амины алифатического ряда реагируют с азотистой кислотой с выделением азота, образованием спиртов, а также значительного количества алкенов и продуктов изомеризации.



Реакция диазотирования первичных алифатических аминов препаративного значения не имеет. Однако механизм реакции диазотирования алкиламинов представляет несомненный интерес.

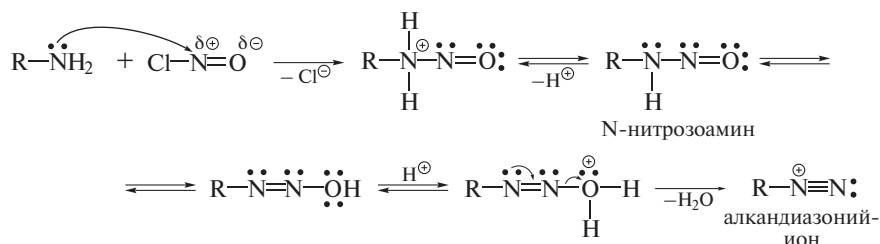
Стадия 1 — образование азотистой кислоты:



Стадия 2 — образование нитрозилхлорида:



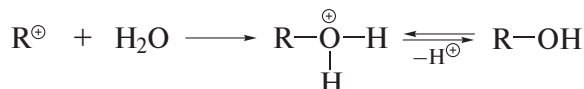
Стадия 3 — получение N-нитрозоамина и его превращение до алкилдиазоний-иона:



Стадия 4 — распад алкилдиазоний-иона:

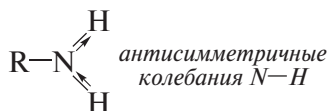
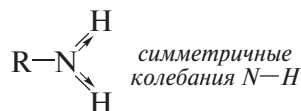


Образующийся при разложении диазоний-иона карбокатион стабилизируется далее различными путями: выбросом протона, перегруппировкой или взаимодействием с нуклеофильным агентом, например с водой:



## 23.5. СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

**ИК-спектры.** Характеристическое поглощение аминов в ИК-спектрах связано с валентными колебаниями N—H. Первичные алкил- и ариламины обнаруживают два перекрывающихся пика в области от 3000 до 3500 см<sup>-1</sup>, что соответствует симметричным и антисимметричным колебаниям N—H.

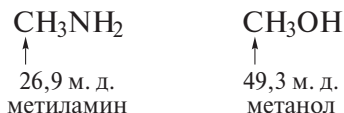


В ИК-спектре бутиламина, например, эти пики наблюдаются при 3270 и 3380 см<sup>-1</sup>. В ИК-спектрах вторичных аминов в той же области наблюдается лишь одиночный сигнал.

**ЯМР-спектры.** В спектрах ПМР аминов сигналы NH-протонов наблюдаются в несколько более сильном поле (~1,5 м. д.) по сравнению с сигналами

ОН-протонов ( $\sim 2,0$  м. д.) вследствие меньшей электроотрицательности атома азота по сравнению с атомом кислорода. Сигналы NH-протонов также чувствительны к растворителю, изменениям концентрации и температуры.

Аналогичные закономерности в значениях химических сдвигов характерны для спектров  $^{13}\text{C}$  ЯМР аминов. В частности, сигнал атома углерода в спектре метиламина наблюдается в более сильном поле, нежели сигнал атома углерода в спектре метанола.



**Масс-спектры.** Как уже отмечалось, соединения, в состав которых входят только атомы углерода, водорода и кислорода, имеют значение  $m/z$  для молекулярного иона, равное четному числу. Присутствие атома азота делает это значение в масс-спектрах аминов нечетным.

Наиболее характерное направление фрагментации аминов —  $\beta$ -распад молекулярного иона. Для вторичных и третичных аминов предпочтительно отщепление фрагмента с большей углеродной цепью.

**Задача 23.7.** В ИК-спектре амина  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$  в области  $3500\text{--}3200\text{ см}^{-1}$  отсутствует поглощение. В спектре ПМР этого соединения присутствуют два синглета  $\delta_1$  1,00 м. д. и  $\delta_2$  2,10 м. д. с соотношением интенсивностей 3 : 2. Определите строение амина.

## НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

**Метиламин**  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  получают взаимодействием метанола и диметилового эфира с  $\text{NH}_3$ . Бесцветный газ, т. кип.  $-6,5^\circ\text{C}$ , растворяется в воде и органических растворителях. Применяют в производстве инсектицидов, фунгицидов, ускорителей вулканизации, ПАВ, лекарственных средств, красителей. Т. самовоспл.  $410^\circ\text{C}$ . ПДК в воздухе  $1\text{ мг/м}^3$ , в воде  $1\text{ мг/л}$ .

**Триэтиламин**  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$  получают взаимодействием этанола с аммиаком и восстановительным аминированием ацетальдегида. Бесцветная жидкость, т. кип.  $89,7^\circ\text{C}$ , растворяется в воде и этаноле. Применяют в производстве ускорителей вулканизации, ингибиторов коррозии, а также в качестве основного растворителя. Т. самовоспл.  $510^\circ\text{C}$ . Слабо раздражает слизистые оболочки дыхательных путей.

**Этилендиамин** (1,2-диаминоэтан)  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  получают взаимодействием 1,2-дихлорэтана с аммиаком. Бесцветная жидкость, т. кип.  $117,2^\circ\text{C}$ , растворяется в воде, этаноле, ацетоне. Применяют в производстве ПАВ, гербицидов, лекарств, инсектицидов, а также в качестве присадки к моторным маслам. Т. самовоспл.  $403^\circ\text{C}$ . Раздражает слизистые оболочки верхних дыхательных путей и кожу, поражает печень. ПДК в воздухе  $2\text{ мг/м}^3$ , в воде  $0,2\text{ мг/л}$ .

**Пиперидин**  $(\text{CH}_2)_5\text{NH}$  получают каталитическим гидрированием пиридина. Является структурным фрагментом многих алкалоидов (лобелин, морфин, анабазин). Бес-

цветная жидкость, т. кип.  $106,3^{\circ}\text{C}$ , смешивается с водой, этанолом и диэтиловым эфиром. Применяют для синтеза лекарственных средств, а также в качестве основного растворителя и компонента смазочных масел.

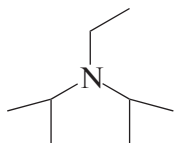
**Анилин**  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$  получают каталитическим восстановлением нитробензола водородом. Бесцветная жидкость, т. кип.  $184,4^{\circ}\text{C}$ ; растворим в воде (6% при  $90^{\circ}\text{C}$ ) и в органических растворителях. Применяют в производстве N,N-диметиланилина, дифениламина, лекарственных средств, антиоксидантов, ускорителей вулканизации и фотоматериалов. ПДК  $0,1 \text{ мг/м}^3$ .

### Для углубленного изучения

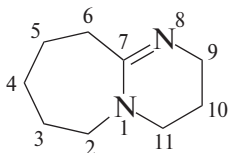
## ОСНОВНЫЕ И НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫХ АМИНОВ

Закономерности изменения основности и нуклеофильности, рассмотренные в разд. 23.4.1 на примере простейших аминов, не соблюдаются в тех соединениях, которые осложнены пространственными эффектами. В частности, по причине именно этих эффектов основность и нуклеофильность затрудненных аминов не изменяются синхронно.

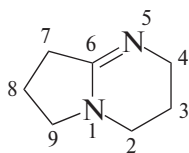
Вследствие крайне малого размера протона, реакция протонирования значительно менее чувствительна к пространственным затруднениям в амине, нежели, например, его взаимодействие с галогеналканами в реакции  $S_N2$ . Известны амины, в которых пространственное экранирование неподеленной электронной пары атома азота углеводородными фрагментами резко снижает их нуклеофильность (сродство к углероду), однако практически не сказывается на основности (сродство к протону). Они представляют особый интерес для синтетической практики. Некоторые из таких аминов показаны ниже.



диизопропил-  
этиламин (ДИЭА)



1,8-диазацикло-  
[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ)



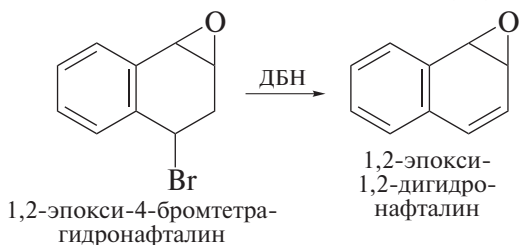
1,5-диазацикло-  
[4.3.0]нон-5-ен (ДБН)

В разд. 13.4.3 (т. II) указывалось, что для преимущественного проведения реакции элиминирования  $E2$  особенно рекомендуются основания, обладающие низкой нуклеофильностью. Их применение подавляет конкурирующую реакцию  $S_N2$ .

Для примера рассмотрим две реакции, каждую из которых удастся провести лишь с использованием громоздкого ненуклеофильного основания.

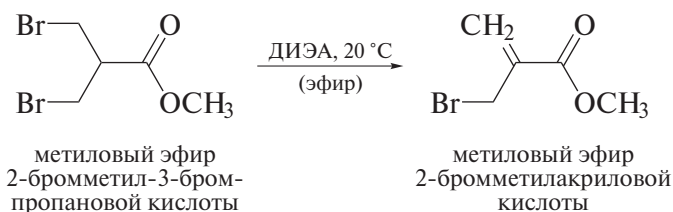
В первой реакции исходный 1,2-эпокси-4-бромтетрагидронафталин гладко подвергается элиминированию с образованием 1,2-эпокси-1,2-

дигидронафталина, а реакции нуклеофильного замещения и раскрытия оксиранового цикла сведены к минимуму:



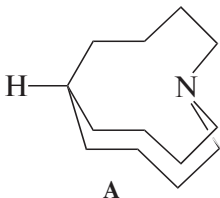
Как видим, в этой реакции бициклический амин проявляет только основные свойства и не «работает» как нуклеофил.

Аналогичная ситуация наблюдается и во второй реакции — применение ДИЭА в качестве основания позволяет провести с метиловым эфиром 2-бромметил-3-бромпропановой кислоты только реакцию элиминирования и превратить его в метиловый эфир 2-бромметилакриловой кислоты:



Этот пример заслуживает особого внимания, поскольку образующийся продукт является бромидом аллильного типа и отличается исключительной активностью в реакциях  $S_N2$ .

Вместе с тем, известны примеры пространственных затруднений и в реакциях протонирования аминов. Особенности пространственного строения некоторых аминов таковы, что создают препятствия подходу к НЭП атома азота даже для такой малой частицы, как протон. В частности, по мере увеличения размеров бициклического алифатического амина аминный фрагмент приобретает возможность перехода в *эндо*-пирамидальную конформацию. В такой конформации находится, например, амин **A** (6Н-1-азабицикло[4,4,4]тетрадекан) [1, 2]:

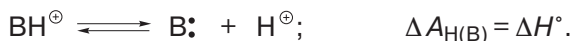


Этот амин обладает очень низкой основностью. Значение  $pK_a$  его сопряженной кислоты оценивается величиной +0,6. Полагают, что и в растворе,

и в газовой фазе амин **A** может протонироваться только с «внешней» стороны. Такое предположение подтверждается тем фактом, что энергия инверсии этого амина оценивается величиной 71,2 кДж/моль (17 ккал/моль), практически совпадающей со снижением сродства этого амина к протону по сравнению с трибутиламином.

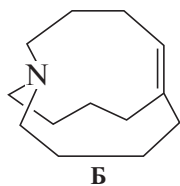
### ! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Сродство к протону  $\Delta A_{H(B)}$  измеряется в газовой фазе как энергия гетеролитической диссоциации сопряженной кислоты

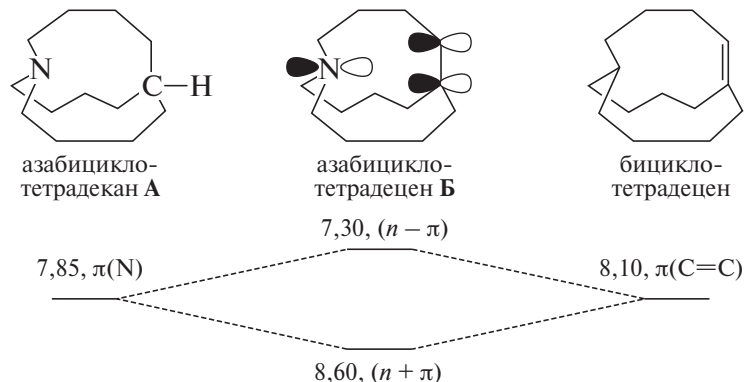


Величина сродства к протону, таким образом, не зависит от сольватационных эффектов.

Интересные особенности протонирования и нуклеофильности имеют бициклические амины — аналоги амина **A**, в которых *n*-орбиталь атома азота может перекрываться через пространство с *n*-орбиталью второго N-атома,  $\pi$ -орбиталью C=C-связи или карбонильной группы [3]. Оказалось, например, что в низкоэнергетической области фотоэлектронного спектра 1-азабицикло[4,4,4]тетрадец-5-ена (амин **B**), так же как и в спектрах аналогичных бициклических диаминов, имеются две полосы ионизации, что соответствует эффективному взаимодействию через пространство НЭП атома азота и  $\pi(C=C)$ -орбитали.

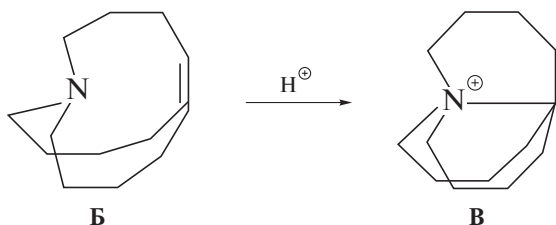


Показанная ниже диаграмма иллюстрирует указанное взаимодействие.

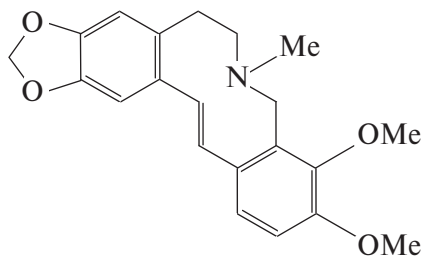


Методом молекулярной механики была рассчитана структура амина **Б**: конформация с «внешней» ориентацией НЭП атома азота оказалась почти на 41 кДж/моль менее устойчивой, чем конформация с «внутренней» ориентацией, благоприятной для перекрывания  $n(\text{N})$ - и  $\pi(\text{C}=\text{C})$ -орбиталей. Неэмпирическими квантово-химическими расчетами было показано, что указанные орбитали перекрываются, причем энергия такого взаимодействия достигает 0,64 эВ.

Важно отметить, что не только электронные уровни, но и химическое поведение амина **Б** определяется трансаннулярным взаимодействием НЭП азота и  $\pi(\text{C}=\text{C})$ -орбитали. По существу, это соединение ведет себя как енамин. Оно легче окисляется, чем его насыщенный аналог — амин **А**, а при протонировании легко образует катион **В** (даже этанол оказывается для амина **А** слишком сильной кислотой). Будучи растворен в этом растворителе, **Б** уже через 9 мин при 25 °С полностью превращается в катион **В**:



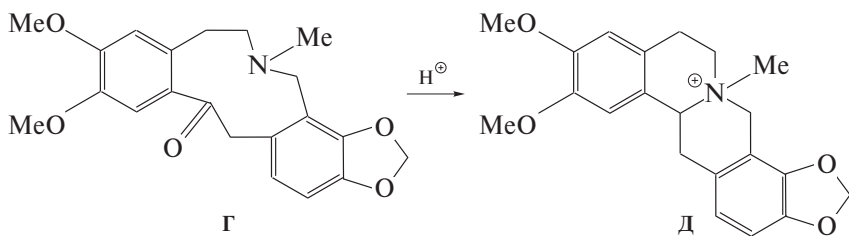
Подробное изучение структурных особенностей бициклических аминов **А** и **Б** обусловлено тем, что их фрагменты находятся в составе многих алкалоидов, отличающихся высокой биологической активностью и известных как сильные лекарственные средства (атропин, кокаин, хинин, морфин, кодеин и др.). Например, совершенно аналогично амину **Б**, N-метилтетрагидроберберин протонируется в этаноле с образованием соответствующего катиона: время полупревращения составляет 2 мин [4].



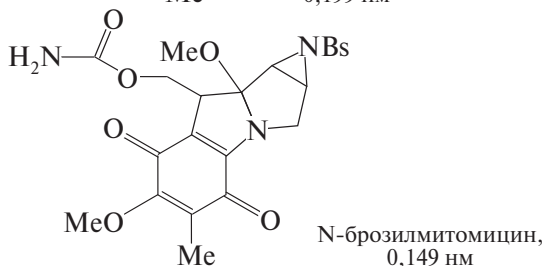
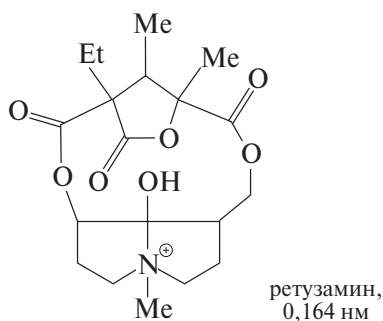
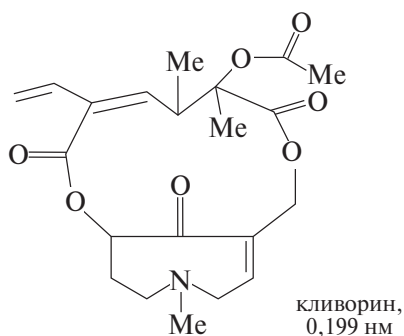
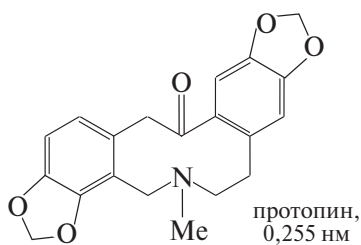
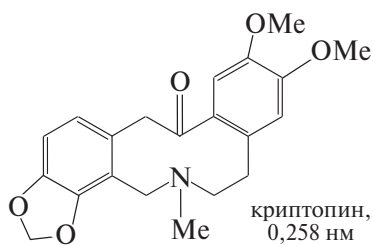
N-метилтетрагидроберберин

Наличие трансаннулярной связи между N-атомом и C-атомом карбонильной группы в молекуле алкалоида **Г** доказывается данными ИК-спектра: значение частоты валентных колебаний  $\text{C}=\text{O}$ -группы, равное  $1675\text{ см}^{-1}$ , соответствует карбонильной группе амида, а не арилкетона ( $1693\text{ см}^{-1}$ ). При

протонировании алкалоида Г полоса валентных колебаний  $C=O$  исчезает вовсе, что соответствует образованию структуры Д:



Методом рентгеноструктурного анализа установлено, что НЭП атома азота в молекулах алкалоидов группы тетрагидроберберина направлена внутрь цикла, а атомы азота и углерода сближены. Ниже указаны длины трансаннулярных связей между N и C(O) в некоторых алкалоидах по данным рентгеноструктурного анализа [4, 5].



Данные о длинах связей между N и C(O) в обсуждаемых алкалоидах оказались интересны тем, что на их основе был составлен пространственный



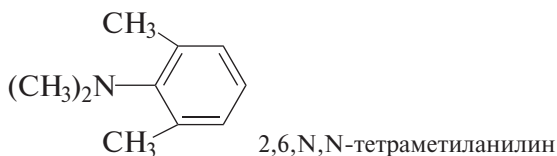
маршрут реакции присоединения нуклеофила к карбонильной группе, поскольку в их структурах наблюдается широкий спектр расстояний между нуклеофилом (аминогруппа) и электрофилом (карбонильная группа): от дальнего трансаннулярного взаимодействия (0,30 нм) до ковалентного связывания (0,15 нм). Сближение атомов азота и углерода в молекулах алкалоидов сопровождается удлинением связи C=O и «вытягиванием» углеродного атома карбонильной группы из плоскости. Еще более удивительным оказывается тот факт, что нуклеофил «приближается» к карбонилу не в плоскости  $\text{CCC}=\text{O}$  и не перпендикулярно ей, а под углом  $107^\circ$  к направлению связи  $\text{C}=\text{O}$ : нуклеофил заранее «знает» о переходе тригональной конфигурации атома углерода карбонильной группы в тетраэдрическую. В целом установлено, что определяемая из рентгенографических данных стереохимия присоединения аминогруппы к карбонильному фрагменту оказывается идентичной той, которая предсказывается неэмпирическим расчетом модельной реакции между молекулой формальдегида и гидрид-ионом в газовой фазе.

Примеры влияния пространственных условий на нуклеофильность аминов имеются и в химии ариламинов. В частности, соседние заместители способны выводить НЭП атома азота в ароматических аминах из сопряжения с  $\pi$ -системой ароматического фрагмента и вследствие этого заметно снижать его С-нуклеофильность. Например, N,N-диметиланилин гладко сочетается с солью диазония, полученной из сульфаниловой кислоты, с образованием индикатора Метилоранжевый (рН перехода 3,5):

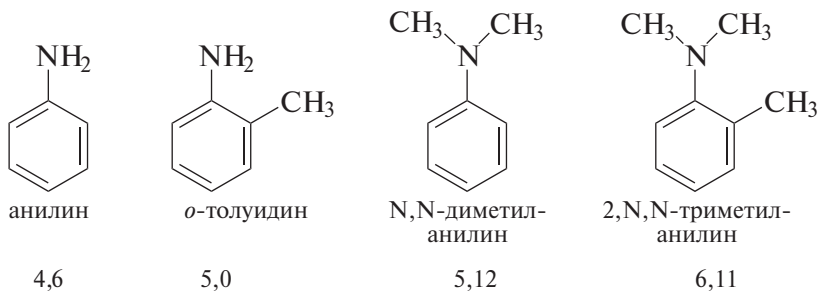


**Метилоранжевый.** Сульфаниловую кислоту (5 г, 0,028 моль), переосажденную из водного раствора NaOH, диазотируют нитритом натрия (2 г, 0,028 моль) в присутствии 2 н. раствора HCl (12,5 мл). К полученной суспензии *n*-сульфобензолдiazонийхлорида прибавляют раствор N,N-диметиланилина (3 г, 0,025 моль) в 25 мл 1 н. раствора HCl. После размешивания в течение 10 мин и добавления 2 н. раствора NaOH до pH 10 получают Na-соль Метилоранжевого. Выход 7 г (85%).

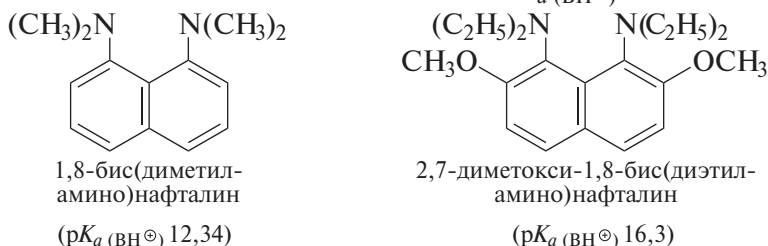
Однако с 2,6,N,N-тетраметиланилином эта реакция не идет.



Вследствие пространственного влияния со стороны двух *орто*-метильных групп диметиламиногруппа выводится из плоскости. Сопряжение НЭП атома азота с  $\pi$ -системой бензольного кольца нарушается. Тем самым исключается активирующее влияние диметиламиногруппы, и реакция электрофильного ароматического замещения с солью диазония, которая является сравнительно слабым электрофилом, становится невозможной. Интересно отметить, что вывод аминогруппы из плоскости сопряжения с фенилом снижает нуклеофильность ароматического кольца, но повышает основность ариламина.



Эффекты пространственного затруднения сопряжению аминогруппы с  $\pi$ -системой арена особенно четко проявляются в 1,8-диаминонафталинах. В частности, 1,8-бис(диметиламино)нафталин и 1,8-бис(диэтиламино)-2,7-диметоксинафталин являются исключительно сильными основаниями по сравнению с N,N-диалкиланилинами ( $pK_a$  (ВН $^{\oplus}$ ) 5,2)



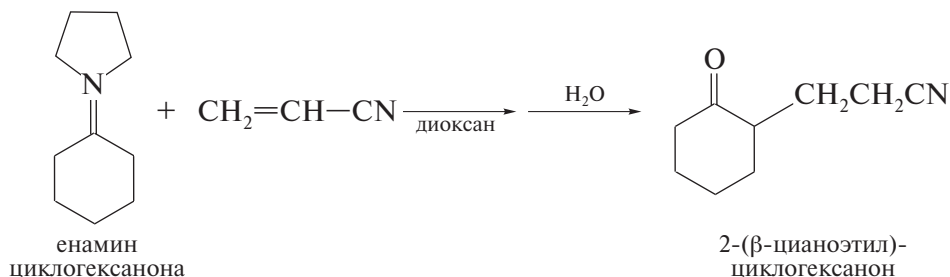
В молекулах этих производных нафталина НЭП двух атомов азота не только выводятся из сопряжения, но и перекрываются между собой. Такое смешивание ведет к особенно значительному росту основности соответствующих ариламинов [6].

## РЕАКЦИИ ЕНАМИНОВ

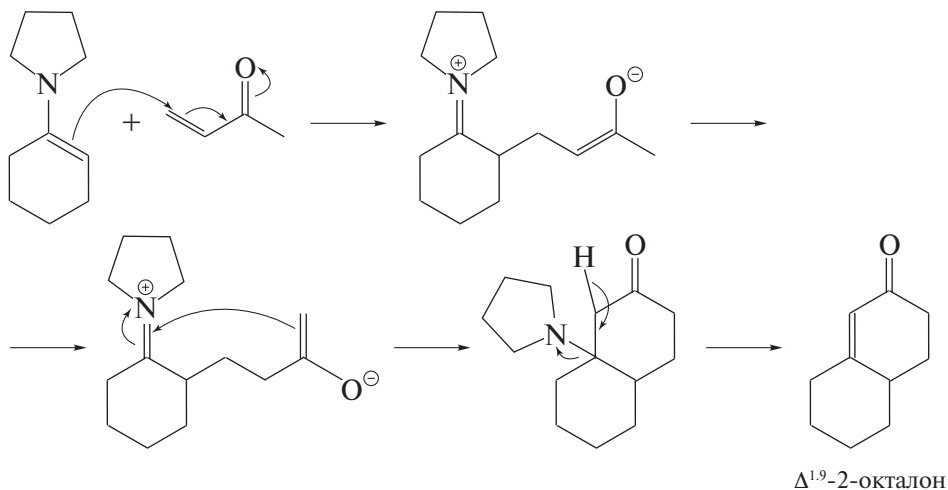
В разд. 23.4.2 были рассмотрены реакции енаминов, в которых они проявляют нуклеофильные свойства по отношению к некоторым электрофильным агентам. Роль енаминов в синтетической практике, однако, слишком велика, чтобы ограничиться только упомянутыми реакциями.

Для получения достаточно полной информации по этому вопросу рекомендуются обзоры [7–12]. Ниже обсудим несколько примеров, в которых енамины как нуклеофилы участвуют в реакциях сопряженного присоединения с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными карбонильными соединениями (или фрагментами) в реакциях циклизации. Этот тип превращения енаминов впервые был обнаружен Сторком с сотрудниками в 1954 г. [13].

Например, при взаимодействии енамина циклогексанона с акрилонитрилом с 80%-м выходом был выделен 2-( $\beta$ -цианоэтил)циклогексанон, труднодоступный другими методами:

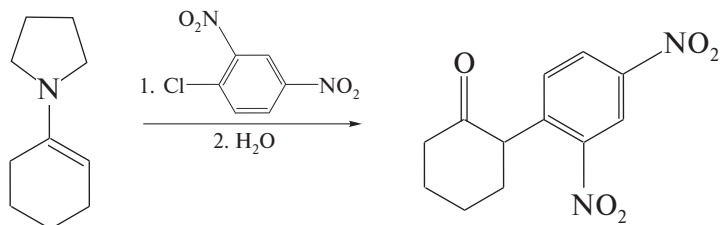


При взаимодействии того же енамина с метилвинилкетонем была показана принципиальная возможность аннелирования нового цикла: в качестве продукта был выделен  $\Delta^{1,9}$ -2-окталон:

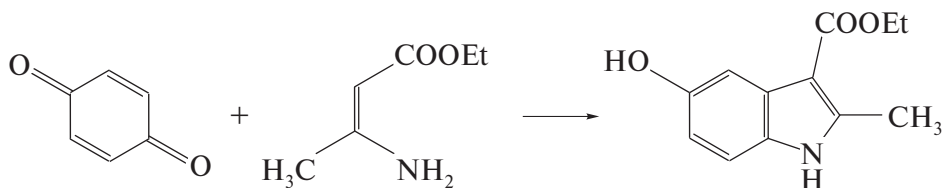


Эта реакция енаминов, которая является полным аналогом аннелирования по Робинсону с участием енолят-ионов, носит имя ее автора — **реакция Сторка** (1954 г.). Поскольку присоединение енаминов (в отличие от присоединения енолят-ионов) протекает в нейтральных условиях, побочные процессы конденсации с участием карбонильных соединений в этой реакции сводятся к минимуму.

Как нуклеофилы, енамины реагируют с галогенами, подвергаются арилированию в реакциях с активированными галогенаренами, ацилируются *n*-толуолсульфохлоридом:



Енамины найдены высокоэффективными реагентами и в реакциях гетероциклизации. Например, они являются ключевыми интермедиатами в одностадийном синтезе индолов по Неницеску [14, 15]. После кипячения раствора 1,4-бензохинона и этил-3-аминокротоноата в 1,2-дихлорэтане в течение 50 минут был выделен целевой 2-метил-3-карбэтоксигидроксииндол:



Выход чистого вещества составил 30%.

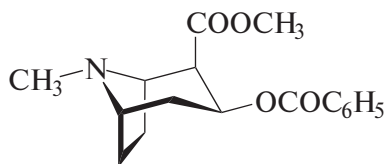
Другие примеры синтеза гетероциклических соединений с участием енаминов подробно обсуждены в [11, 12].

## Дополнения

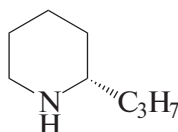
### БИОГЕННЫЕ АМИНЫ. НЕЙРОМЕДИАТОРЫ И НЕЙРОТОКСИНЫ

К биогенным аминам, в первую очередь, относят природные соединения растительного происхождения. Легкость, с которой амины могут быть экстрагированы водной кислотой, а затем выделены в чистом виде при подщелачивании экстракта, явилась причиной того, что природные соединения, содержащие аминогруппы, были выделены и изучены ранее других соединений. Основные свойства природных аминов послужили причиной их названия — «*алкалоиды*» (от *англ.* “alkali-like”). В настоящее время известно более 5 тысяч алкалоидов. Подавляющее большинство из них характеризуется высокой биологической активностью.

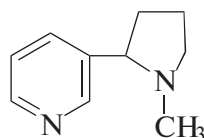
Наиболее известными из них являются хинин, кокаин, морфин и никотин.



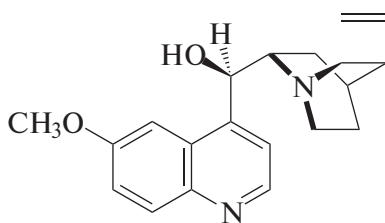
кокаин  
(стимулятор центральной  
нервной системы;  
выделен из растения кока)



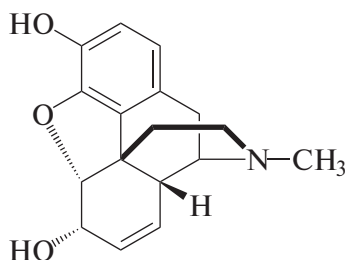
кониин  
(алкалоид, которым,  
по преданию, был  
отравлен Сократ)



никотин  
(алкалоид, содержащийся  
в табаке; высокотоксичное  
вещество, иногда  
применяемое  
как инсектицид)

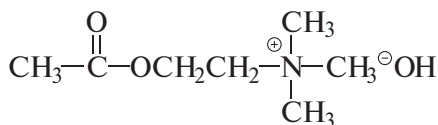


хинин  
(алкалоид, выделенный из коры  
хинного дерева; применяется  
при лечении малярии)

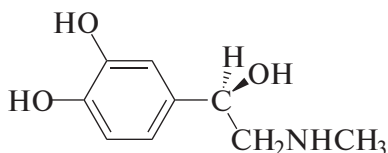


морфин  
(прекрасный анальгетик; его применение,  
однако, ограничено из-за наркотического  
эффекта; диациетат морфина  
известен как героин)

Некоторые амины вырабатываются живыми организмами и также относятся к биогенным аминам. Они играют важную роль в биохимических процессах. В частности, некоторые амины известны в биологии животных как *нейромедиаторы* (см. т. II, гл. 16, разд. «Дополнения»). Эти соединения обеспечивают передачу нервного сигнала. Среди них наиболее важными являются ацетилхолин и адреналин.



ацетилхолин



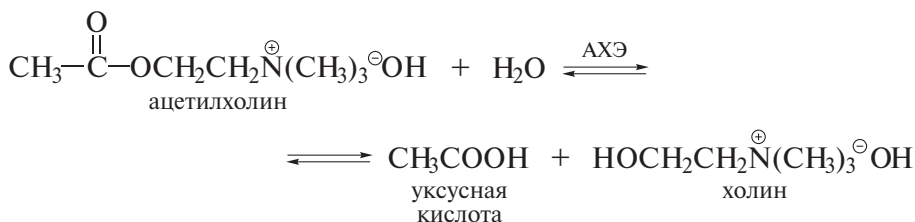
адреналин  
(гормон, вырабатываемый  
в организме в момент  
повышенного  
нервного возбуждения)

Для того чтобы лучше понять, в чем же состоят биохимические функции аминов в животных организмах, следует разобраться с тем, как «работает» вегетативная нервная система.

Вегетативная нервная система подразделяется на *парасимпатическую* и *симпатическую*. Нервы парасимпатической системы берут начало от клеток стволовой части головного мозга и крестцовой части спинного мозга. Симпатические нервы исходят из клеток отделов спинного мозга.

Место контакта одной нервной клетки с другой или с исполнительным органом называется *синапсом*. В этом месте при поступлении нервного сигнала и выделяется нейромедиатор — посредник, который реализует соответствующий контакт и передачу нервного сигнала. В синапсах парасимпатической нервной системы выделяется ацетилхолин, в синапсах симпатической нервной системы — норадреналин.

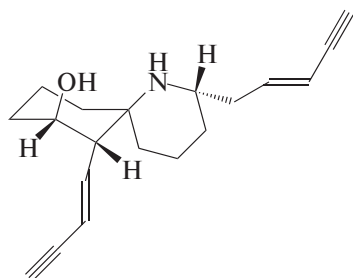
Объемы выделяемых нейромедиаторов (называемых также и нейротрансмиттерами) невелики. Ацетилхолин, например, выделяется дозами, каждая из которых содержит около 10 000 молекул. Эти молекулы распределяются по синаптической щели так, что сигнал достигает рецептора. Воздействие ацетилхолина на рецептор вызывает соответствующий физиологический ответ, после чего трансмиссер подвергается разрушению. Ацетилхолин гидролизруется под действием фермента ацетилхолинэстераза (АХЭ):



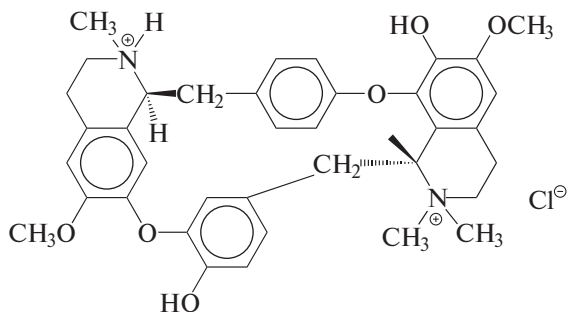
При нормальном функционировании нервной системы гидролиз «отработавшего» ацетилхолина должен проходить в течение нескольких миллисекунд. Это является неременным условием принятия следующего нервного сигнала.

Биохимический эффект ацетилхолина заключается в том, что его присоединение к рецептору открывает канал для прохождения ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  через мембрану клетки, что ведет к деполяризации мембраны. Блокирование действия ацетилхолина чревато серьезными проблемами, вплоть до смертельного исхода. Именно в этом заключается биохимическое действие *нейротоксинов*. Ниже показаны структуры двух наиболее сильных нейротоксинов — хистрионикотоксина и хлорида *D*-тубокурарина. Как и ацетилхолин, молекула *D*-тубокурарина содержит аммониевые фрагменты. Она

блокирует место присоединения ацетилхолина к рецептору, исключает передачу нервного сигнала, предотвращает перенос ионов через мембрану. Создается ситуация, называемая параличом живой системы.



хистрионикотоксин

*D*-тубокураринхлорид

Нейротоксические свойства ряда биогенных аминов не исключают, однако, их успешного медицинского применения в хирургических операциях, например для снятия напряжений в мускулатуре.

## Глава 24. ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯ

К **дiazосоединениям** относят вещества, содержащие группировки  $\text{—N}_2\text{X}$  или  $\text{=N}_2$ , которые связаны с одним атомом углерода углеводородного заместителя.

### 24.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

В зависимости от строения группы  $\text{—N}_2\text{—}$  различают следующие diaзосоединения:

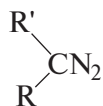
**соли diaзония**, которые содержат diaзониевую группу (diaзогруппа)



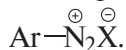
**diaзопроизводные** общего строения



**diaзоалканы** общего строения



Наибольшее препаративное значение имеют ароматические соли diaзония. Им приписывают ионное строение и общую формулу

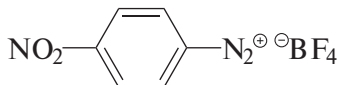


Анионом  $\text{X}^{\ominus}$  может быть анион сильной кислоты (например,  $\text{Cl}^{\ominus}$ ,  $\text{Br}^{\ominus}$ ,  $\text{I}^{\ominus}$ ,  $\text{HSO}_4^{\ominus}$ ) или комплексный анион (например,  $\text{FeCl}_4^{\ominus}$ ,  $\text{BF}_4^{\ominus}$ ).

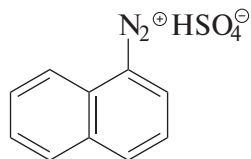
Ниже даны примеры ароматических солей diaзония и их названия.



бензодиазоний-хлорид



*n*-нитробензодиазоний-тетрафторборат



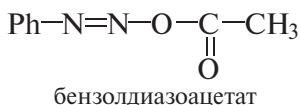
1-нафталиндиазоний-гидросульфат



Ароматические диазосоединения общей формулы



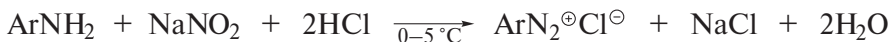
имеют ковалентное строение. Фрагментом X могут служить различные функциональные группы. В качестве примера показаны диазосоединения с гидрокси-, ацетокси- и цианогруппой:



## 24.2. АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЛИ ДИАЗОНИЯ

### 24.2.1. Способы получения

Как уже отмечалось в разд. 23.4.4, ароматические соли диазония получают реакцией диазотирования — взаимодействием первичных ароматических аминов с натриевой солью азотистой кислоты в присутствии минеральной кислоты. Общее уравнение реакции диазотирования имеет вид:

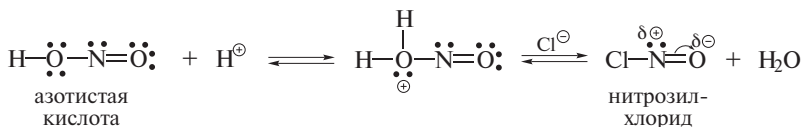


При использовании в качестве минеральной кислоты соляной кислоты диазотирование протекает следующим образом.

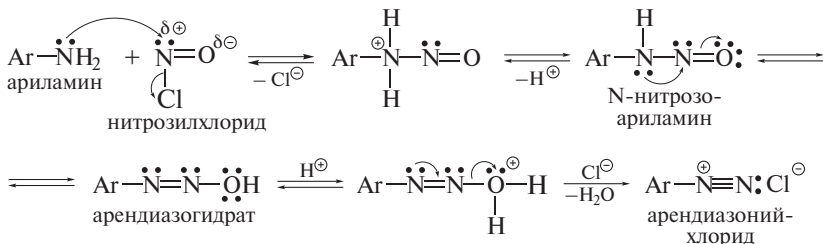
На первой стадии при взаимодействии нитрита натрия с соляной кислотой образуется азотистая кислота:



В солянокислой среде азотистая кислота превращается в нитрозилхлорид, который и является диазотирующим агентом:



Собственно диазотирование протекает по следующей схеме:



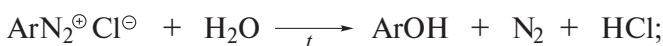
В отличие от алифатических диазоний-ионов ароматические диазоний-ионы стабилизированы сопряжением диазониевой группы с ароматическим ядром (см. ниже). Вследствие этого при 0–5 °С (а в виде солей с комплексными анионами — и при комнатной температуре) они являются вполне устойчивыми соединениями.

Как видно из схемы, первичный амин вступает в реакцию диазотирования в свободном состоянии, а не в виде соли, с которой в кислой среде он находится в равновесии:

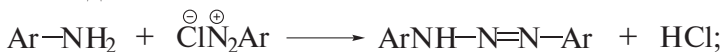


На практике при проведении реакции диазотирования соблюдают следующие условия:

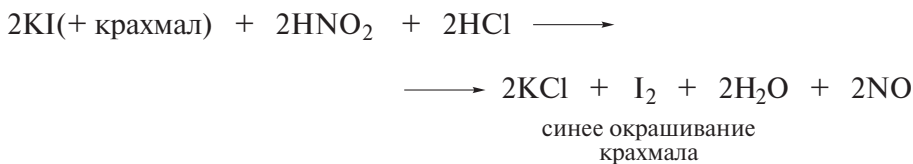
1) реакцию проводят при 0–5 °С, поскольку при более высокой температуре происходит разложение азотистой кислоты и соли диазония



2) применяют избыток минеральной кислоты (~2,5–3 моль на 1 моль амина), так как при недостатке кислоты наблюдается образование диазоаминосоединений

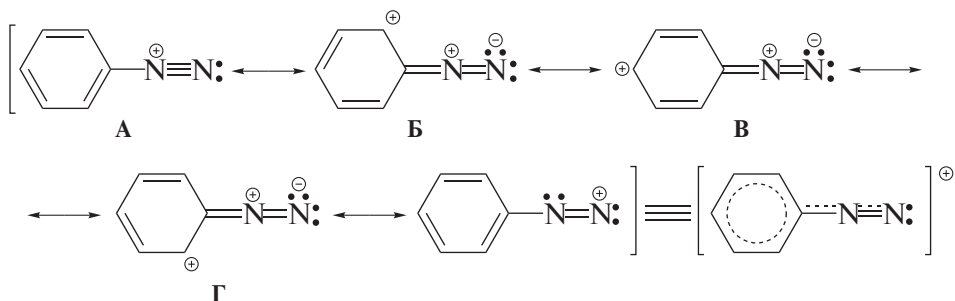


3) окончание диазотирования определяют по наличию избытка  $\text{HNO}_2$ , например, с помощью иодкрахмальной бумаги



### 24.2.2. Физические свойства и строение

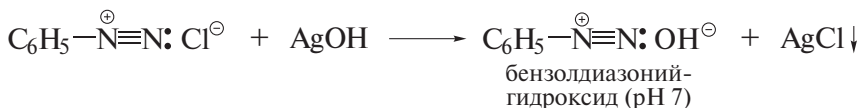
Строение ионов диазония, например иона бензодиазония, выражается следующим набором резонансных структур:



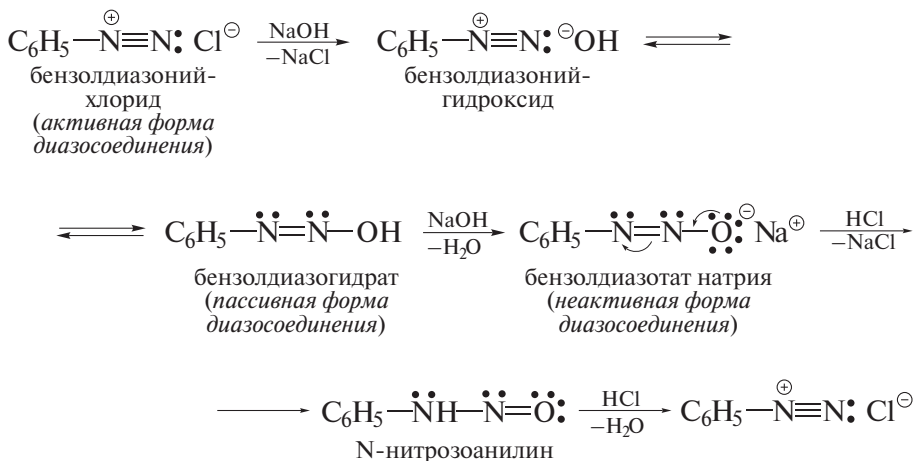
Структуры А–Г вносят наибольший вклад в резонансную стабилизацию арендиазониевого иона. В соответствии с этим фрагмент  $\text{C}-\text{N}^{\oplus}=\text{N}$  имеет линейное строение.

Соли диазония обычно применяют в виде водных растворов, так как в сухом виде они взрывоопасны. Водные растворы солей диазония нейтральны, поскольку эти соединения являются солями сильных оснований и сильных кислот.

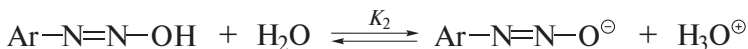
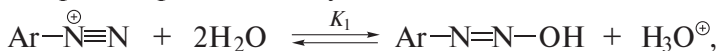
Гидроксид диазония получают действием влажного гидроксида серебра на раствор соли диазония:



Бензолдиазонийгидроксид — очень неустойчивое соединение. Он быстро перегруппировывается в **диазогидрат**, который является ОН-кислотой. С избытком NaOH диазогидрат дает соль, называемую **диазотатом**:



Как показывают представленные превращения, арендиазониевые ионы можно рассматривать как двухосновные кислоты:

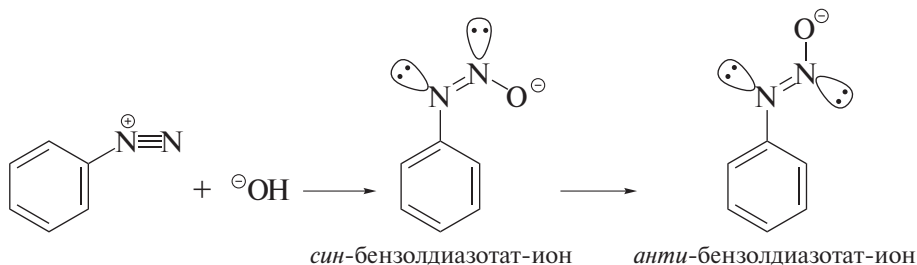


Поскольку  $K_2 \gg K_1$ , арендиазогидрат находится в равновесной смеси в весьма незначительном количестве. В целом, форма ароматического диазосоединения зависит от концентрации протонов в растворе.

В кислом и нейтральном растворах равновесие смещено в сторону иона диазония, в щелочном растворе — в сторону диазотата.

Ионы арендиазотатов, как и других соединений, содержащих  $\text{C}=\text{N}$ - и  $\text{N}=\text{N}$ -связи, могут существовать в *син*- и *анти*-формах. При подщелачива-

нии соли арендиазония сначала образуется *син*-форма, которая затем медленно перегруппировывается в более стабильную *анти*-форму:



### 24.2.3. Реакции

#### Реакции ароматических солей диазония с выделением азота

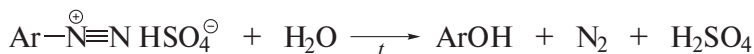
Препаративное значение ароматических солей диазония столь велико, что некоторые химики называют их «реагентами Гриньяра» в химии ароматических соединений.

Ряд реакций ароматических солей диазония протекает с разрывом связи  $\text{Ar}-\text{N}_2$ . Этот разрыв проходит как гетеролитически, так и гомолитически, сопровождается замещением диазониевой группы и введением нового заместителя в ароматическое ядро.

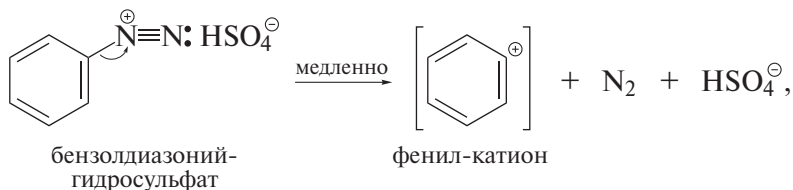
#### ЗАМЕНА ДИАЗОГРУППЫ НА ГИДРОКСИГРУППУ

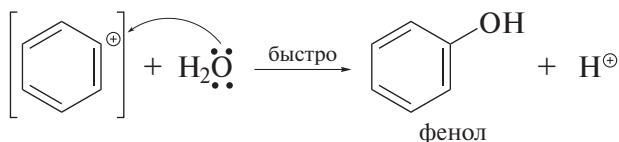
Замещение диазогруппы на гидроксигруппу представляет собой реакцию нуклеофильного замещения у ароматического атома углерода и формально может рассматриваться как гидролиз соли диазония.

Если водный раствор соли бензодиазония подкислить разбавленной серной кислотой и нагреть, то диазосоединение разлагается с выделением азота и образованием фенола:



Реакция идет с промежуточным образованием фенил-катиона:





Таким образом, эта реакция имеет внешнее сходство с мономолекулярным нуклеофильным замещением в алифатическом ряду  $S_N1$ , а ее скорость пропорциональна только концентрации соли бензодиазония:

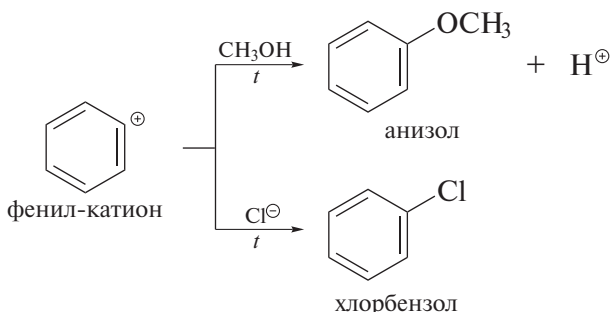
$$w = k_1 [\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2^+ \text{HSO}_4^-].$$

Особенность строения фенил-катиона заключается в том, что его вакантная орбиталь  $sp^2$ -гибридизована, ориентирована в плоскости бензольного кольца и поэтому не может находиться в сопряжении с его  $\pi$ -электронной системой.



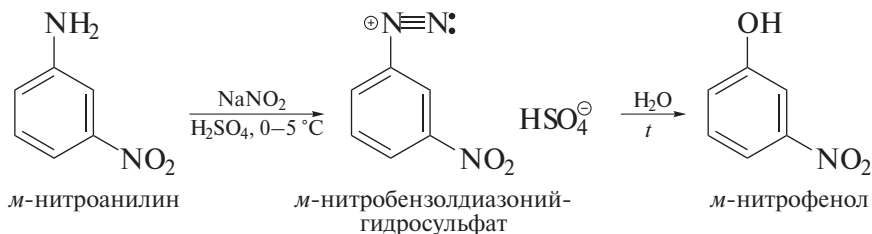
Такой катион крайне неустойчив и своим образованием обязан элиминированию чрезвычайно стабильной молекулы азота при распаде иона бензодиазония.

Доказательством образования фенил-катиона в качестве промежуточной частицы может служить его взаимодействие с любым нуклеофильным реагентом, присутствующим в растворе. Так, продуктами разложения бензодиазония в водном метиловом спирте являются фенол и его метиловый эфир — анизол. В присутствии хлорид-иона среди продуктов реакции обнаруживается хлорбензол:



Именно поэтому диазотирование ариламина при замене аминогруппы на гидроксигруппу проводят не в соляной, а в серной кислоте. Гидросульфат-ион —

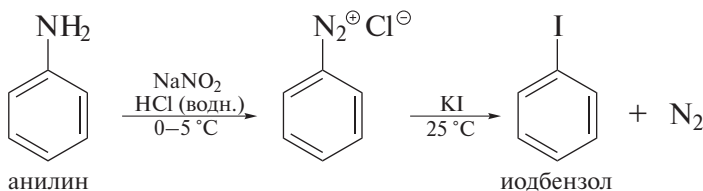
значительно более слабый нуклеофил по сравнению с хлорид-ионом и не может конкурировать с водой в реакции с фенил-катионом:



**Задача 24.1.** Какую минеральную кислоту следует применить для превращения *n*-толуидина в *n*-крезол по реакции замещения диазогруппы на гидроксигруппу. Ответ поясните написанием соответствующих реакций.

### ЗАМЕЩЕНИЕ ДИАЗОГРУППЫ НА ИОД

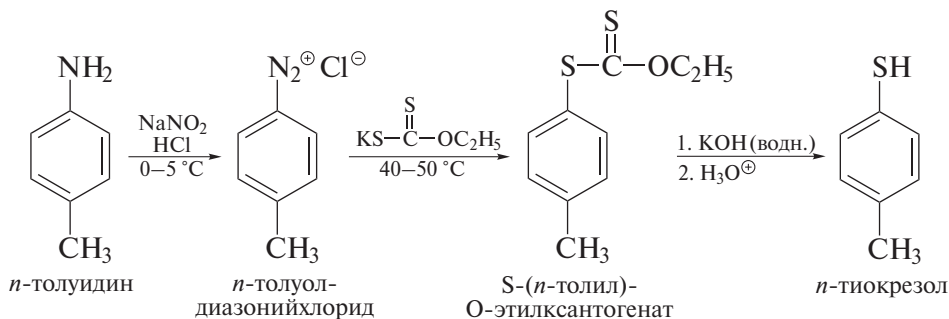
Если в диазорастворе присутствует такой сильный нуклеофил, как иодид-ион, диазогруппа гладко замещается на атом иода. Замена  $\text{N}_2 \rightarrow \text{I}$  в этом случае не сопровождается побочными процессами и в присутствии хлорид-ионов:



Эта реакция не осложняется также и образованием фенола.

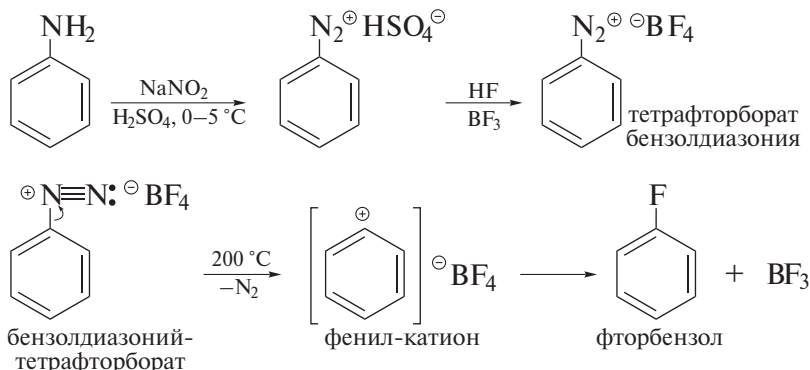
### ВВЕДЕНИЕ ГРУППЫ SH

Обработка водного раствора соли аренидазона этилксантогенатом калия при умеренном нагревании ведет к гладкому образованию S-арил-O-этилксантогената, гидролиз которого с препаративным выходом дает соответствующий тиофенол:



## ЗАМЕЩЕНИЕ ДИАЗОГРУППЫ НА ФТОР

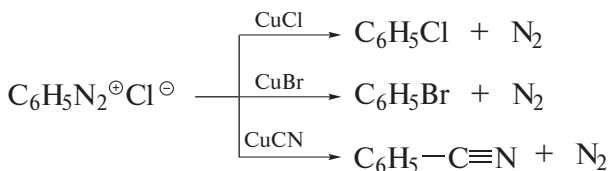
По-видимому, также с промежуточным образованием арил-катиона протекает замещение диазогруппы на фтор (*реакция Шимана*, 1927 г.). Реакцию проводят термическим разложением твердого сухого тетрафторбората арендиазония:



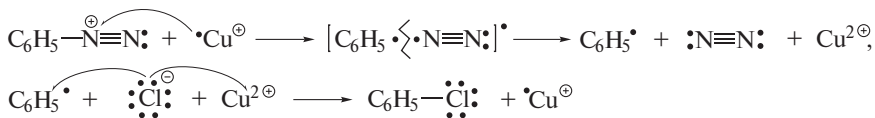
Арендиазонийтетрафторбораты интересны тем, что являются вполне устойчивыми солями диазония. Их можно выделять в индивидуальном виде и хранить, не опасаясь их разложения.

## ЗАМЕЩЕНИЕ ДИАЗОГРУППЫ НА ХЛОР, БРОМ, ЦИАНО- И НИТРОГРУППЫ (РЕАКЦИЯ ЗАНДМЕЙЕРА)

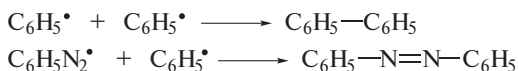
Некоторые реакции замещения диазогруппы имеют радикальный механизм. Т. Зандмейером было обнаружено, что в присутствии солей одновалентной меди происходит замещение диазогруппы на Cl, Br, CN (*реакция Зандмейера*, 1884 г.):



Ион меди является переносчиком электронов и обеспечивает радикальный характер процесса:




Радикальный механизм реакции подтверждается и тем, что в качестве побочных продуктов в ходе реакции отмечено образование биариллов и азоаренов:



Хотя радикальные реакции, как правило, малочувствительны к электронным эффектам заместителей, отмечено, что электроноакцепторные заместители в ионе арендиазония увеличивают скорость реакции Зандмейера.

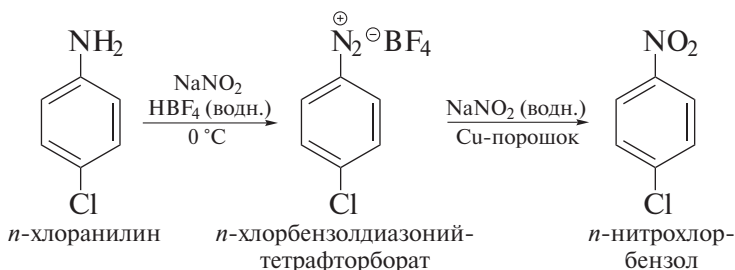
### ❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Перемещение не пары, а лишь одного электрона принято обозначать стрелкой «».

В лабораторной практике эту реакцию проводят, постепенно добавляя холодный раствор соли арендиазония к горячему раствору хлорида одновалентной меди. Реакция разложения соли диазония в присутствии  $\text{CuCN}$  идет на холоду, а в присутствии бромид одновалентной меди — при комнатной температуре.

В реакциях замещения диазогруппы на галоген или цианогруппу соли меди могут быть заменены медным порошком. Такая замена с успехом применена в процессах замещения диазогруппы на нитрогруппу.

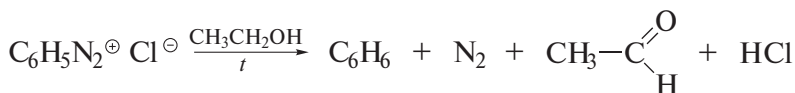
Если суспензию арендиазонийтетрафторбората в водном растворе нитрита натрия обработать металлической медью (порошок), с препаративным выходом получают нитроарен:



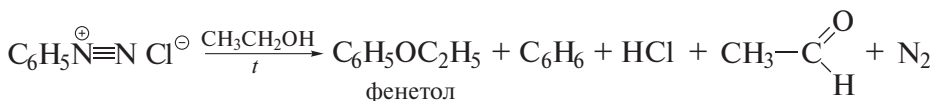
Эту реакцию рекомендуется применять для получения тех ароматических нитросоединений, которые недоступны прямым нитрованием.

### ЗАМЕНА ДИАЗОГРУППЫ НА ВОДОРОД (РЕАКЦИЯ ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ)

Диазогруппа может быть замещена на водород действием этанола на соль диазония при нагревании:

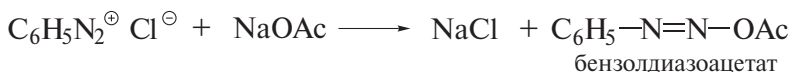


Процесс идет с промежуточным образованием фенол-катиона, что подтверждается, в частности, образованием значительных количеств фенола:

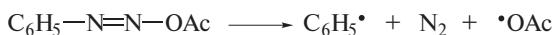




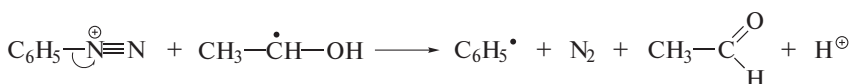
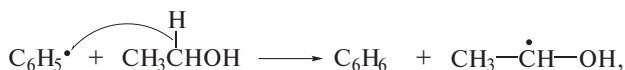
Реакция дезаминирования проходит более гладко при действии спирта в присутствии ацетата натрия. В этом случае реакция идет с участием свободных радикалов:



Стадия 1 — инициирование цепи:



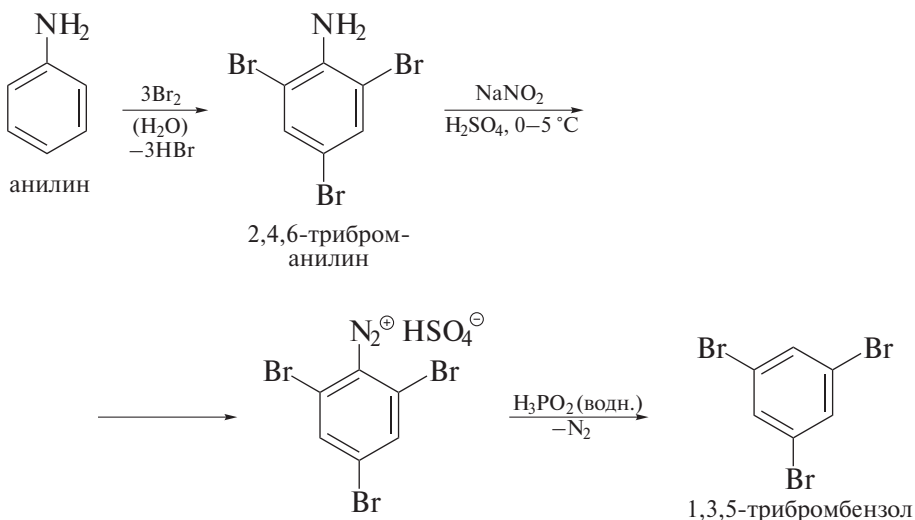
Стадия 2 — развитие цепи:



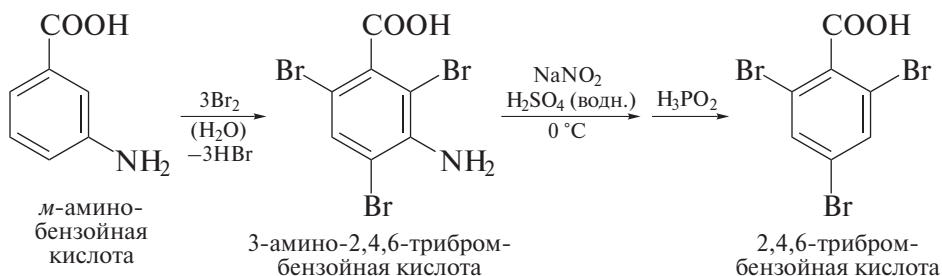
Удобнее проводить восстановление солей диазония в водном растворе фосфорноватистой кислоты  $\text{H}_3\text{PO}_2$ . Реакция идет с хорошим выходом даже на холоду и требует значительного избытка  $\text{H}_3\text{PO}_2$ :



Эта операция позволяет удалить аминогруппу из первичного амина после того, как была выполнена соответствующая синтетическая задача (отсюда название реакции — дезаминирование). Этот прием часто используют в синтезах замещенных аренов, например при получении 1,3,5-трибромбензола из анилина:

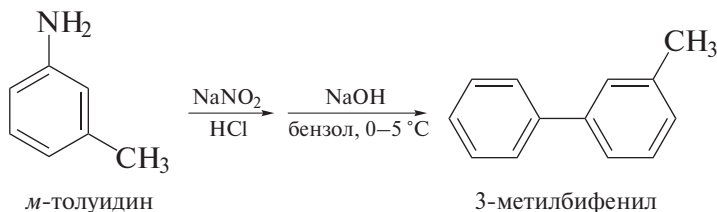


и 2,4,6-трибромбензойной кислоты из *м*-аминобензойной кислоты:



### ЗАМЕЩЕНИЕ ДИАЗОГРУППЫ НА ФРАГМЕНТ АРЕНА

Замещение диазогруппы в ароматической соли диазония на остаток арена называют **реакцией арилирования**. Диазотирование ароматического амина при этом проводят обычным способом, но применяют минимальное количество воды. Диазораствор подщелачивают и полученный концентрированный водный раствор размешивают при 0 °С с добавлением жидкого ароматического углеводорода (**реакция Гомберга–Бахмана**, 1924 г.):



Выходы целевых биариллов в этой реакции невысоки. Однако она представляет препаративный интерес вследствие доступности исходных реагентов.

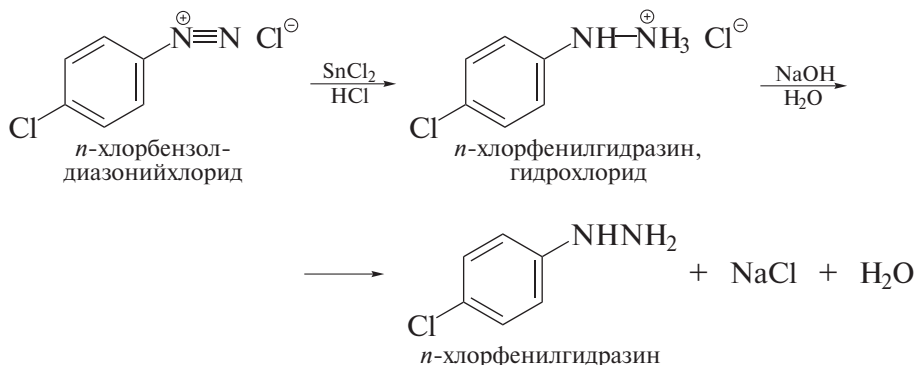
Реакция идет с промежуточным превращением иона диазония в радикал. Поэтому попытка получить 3-метилбифенил диазотированием анилина и последующим взаимодействием бензолдиазония с толуолом оказывается неудачной. В полном соответствии со свободнорадикальным механизмом эта реакция арилирования не является региоселективной. *мета*-Изомер присутствует в реакционной смеси, наряду с *о*- и *п*-метилбифенилами.

**Задача 24.2.** В каких превращениях бензолдиазоний-иона в качестве промежуточной частицы выступает фенил-катион? Приведите реакции, согласующиеся с фактом его образования.

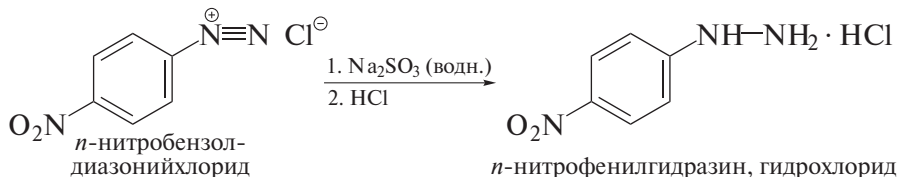
## Реакции ароматических солей диазония без выделения азота

### ВОССТАНОВЛЕНИЕ СОЛЕЙ АРЕНДИАЗОНИЯ ДО АРИЛГИДРАЗИНОВ

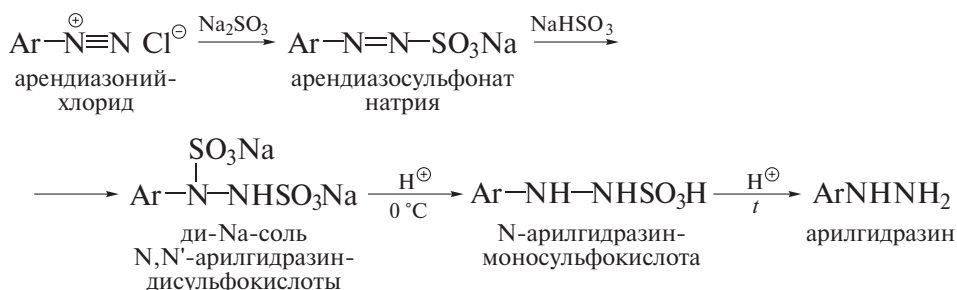
В лабораторных условиях ароматические арилгидразины удобно получать восстановлением солей арендиазония хлоридом олова(II):



При наличии в ароматическом фрагменте нитрогрупп восстановление проводят сульфитом натрия, поскольку хлорид олова(II) способен восстанавливать и нитрогруппу:



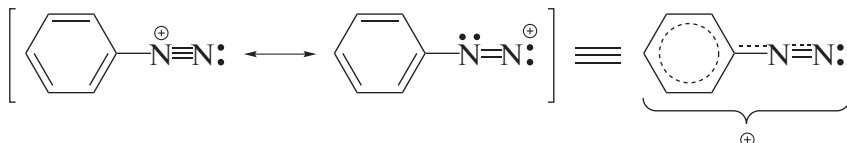
В конечной реакционной смеси продукт присутствует в виде арилгидразиндисульфокислоты, которую гидролизуют в соляной кислоте. В препаративных целях соли бензодиазония восстанавливают смесью сульфита и гидросульфита натрия. Процесс включает несколько стадий и идет по следующей схеме:



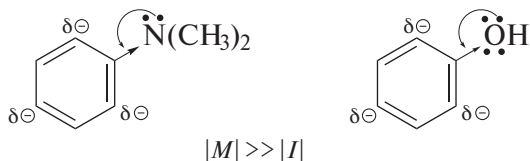
По этому методу можно получать арилгидразины, содержащие в ароматическом ядре различные заместители: галогены, нитрогруппы, карбокси- и сложноэфирные группы.

### РЕАКЦИЯ АЗОСОЧЕТАНИЯ

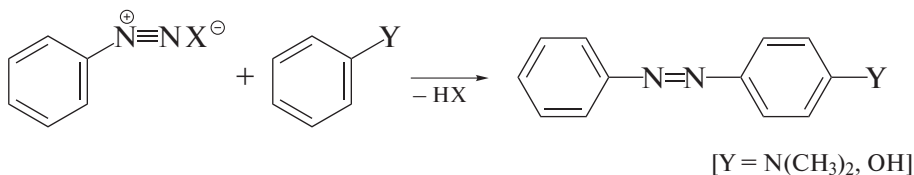
Важную в практическом отношении группу реакций ароматических диазониеских солей составляют реакции ароматического замещения, приводящие к образованию **ароматических азосоединений**. В этих реакциях диазониеские соли выступают в качестве электрофильного агента:



Поскольку положительный заряд в арендизоний-ионе делокализован по системе  $\pi$ -связей, включая ароматическое кольцо, то электрофильность такого катиона невелика. Вследствие этого ион арендизония может вступать в реакции электрофильного замещения только с соединениями, содержащими сильные электронодонорные заместители, например  $O^-$ -,  $OH^-$  и  $NR_2$ -группы, т. е. с феноксид-ионами, фенолами и аминами.



Электронную плотность в ароматическом кольце повышают как гидроксид-, так и аминогруппы, облегчая тем самым реакцию даже со слабыми электрофильными реагентами, к числу которых относят и ионы арендизония. Реакции электрофильного ароматического замещения солей арендизония называют **реакциями азосочетания**. Ароматические субстраты (амины и фенолы) выступают в этих реакциях в качестве **азосоставляющих**.



В случае очень активной соли диазония сочетание может происходить и с анизолом ( $Y = OCH_3$ ).

Для каждой реакции азосочетания имеется оптимальное значение pH. В частности, наибольшая скорость азосочетания для фенолов наблюдается при pH 8–10. При этом значении pH фенол существует в виде феноксид-иона, а отрицательно заряженный атом кислорода является значительно

более эффективным донором электронов по механизму сопряжения, нежели гидроксигруппа.

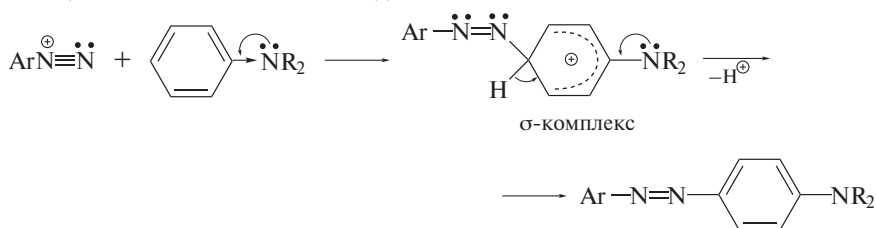
При pH 4–8 в растворе имеется значительное количество свободного амина. По этой причине в данном интервале pH наблюдается наиболее высокая скорость азосочетания с участием ариламинов в качестве азосоставляющей.

При pH > 10 скорость азосочетания мала как для аминов, так и для фенолов. Это обусловлено превращением солей диазония в диазогидраты и диазотаты, которые не имеют электрофильных свойств.

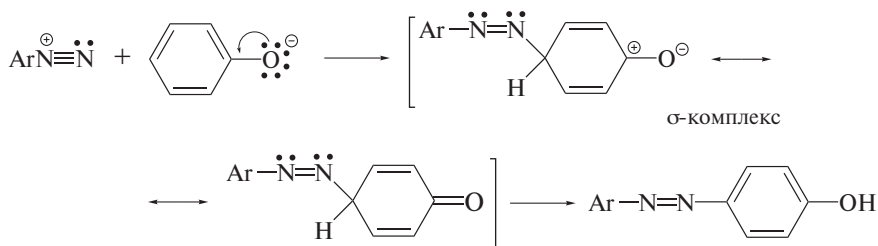
Таким образом, для сочетания аминов наиболее благоприятной является слабокислая и нейтральная среда (pH 4–8), для фенолов — умеренно-щелочная среда (pH 8–10).

Механизм азосочетания представляет собой электрофильное ароматическое замещение.

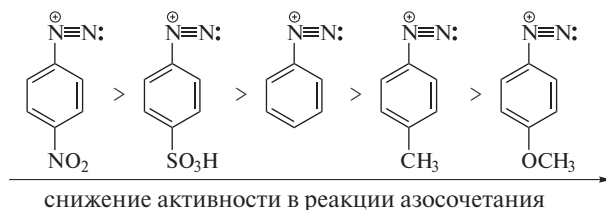
Реакция азосочетания с амином идет по схеме



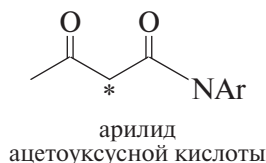
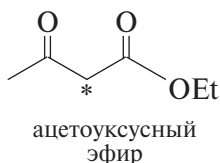
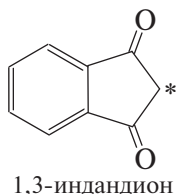
Реакция азосочетания с феноксид-ионом протекает аналогично:



На активность арендиазоний-иона значительное влияние оказывают заместители, находящиеся в ароматическом ядре. Электроноакцепторные заместители повышают его электрофильность, а следовательно, и активность в азосочетании.

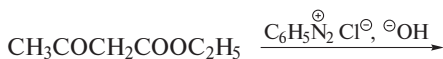


В качестве азосоставляющих могут выступать и сильные СН-кислоты, например, 1,3-индандион, ацетоуксусный эфир, арилиды ацетоуксусной кислоты. Азосочетание каждой из этих СН-кислот с арендiazониевыми солями идет по метиленовой группе (отмечена звездочкой\*)



Азосочетание имеет важное промышленное значение, поскольку образующиеся азосоединения интенсивно окрашены и широко используются в качестве красителей.

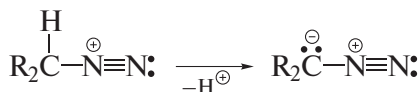
**Задача 24.3.** Завершите следующую реакцию:



Поясните строение продукта написанием его резонансных структур.

## 24.3. ДИАЗОАЛКАНЫ

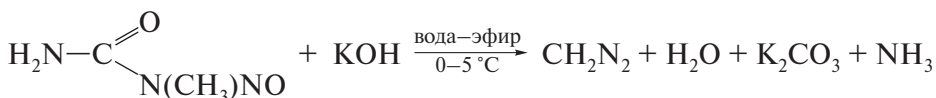
В разд. 23.4.4 мы уже отмечали неустойчивость алкандiazониевых ионов и их малую ценность для препаративного органического синтеза. Однако при наличии протона у углеродного атома, связанного с diaзогруппой, алкандiazониевый ион может превращаться в другое diaзосоединение — **дiazоалкан**.



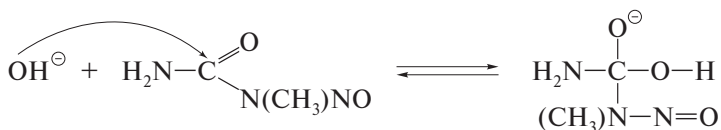
Diazоалканы представляют собой двухзарядные ионы, вполне устойчивые при низких температурах, которые широко используются в синтетических целях.

### 24.3.1. Способы получения

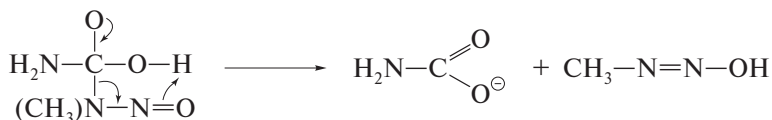
Наиболее распространенным способом получения diaзометана является **метод Арндта** (1930 г.), в котором N-нитрозометилмочевина обрабатывается концентрированным раствором щелочи:



Реакция, по-видимому, начинается с нуклеофильного присоединения гидроксид-иона к карбонильной группе производного мочевины:



На второй стадии образовавшийся интермедиат элиминирует частицу метилдiazогидроксида:



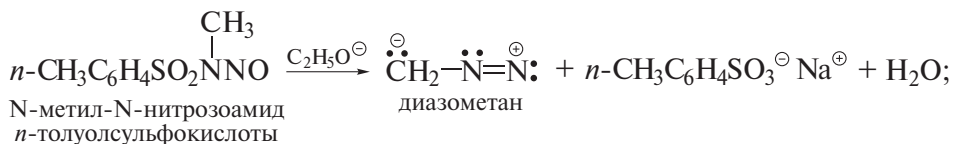
На заключительной стадии в сильно щелочной среде метилдiazогидроксид элиминирует молекулу воды с образованием diaзометана:



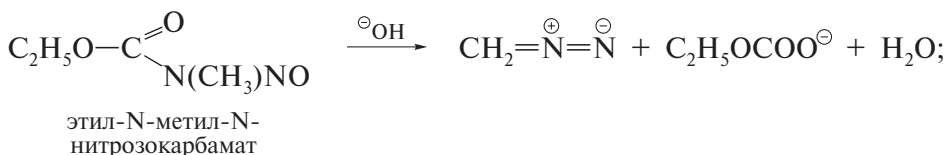
В препаративных целях diaзометан может быть получен также взаимодействием нитрозоамидов карбоновых и сульфоновых кислот с сильными основаниями. Соответствующие реакции идут по аналогичному механизму и начинаются, как и в случае с *N*-нитрозометилмочевины, с нуклеофильного присоединения гидроксид-иона к карбонильной группе соответствующего нитрозоамида.

В препаративных целях диазоалканы получают также взаимодействием нитрозоамидов карбоновых и сульфоновых кислот с сильными основаниями. Ниже в качестве примера приведен ряд способов получения диазометана:

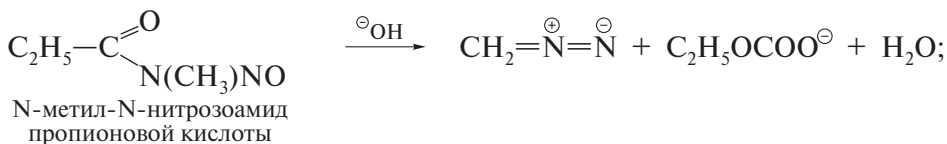
а) действием этилата натрия на *N*-метил-*N*-нитрозоамид *n*-толуолсульфокислоты:



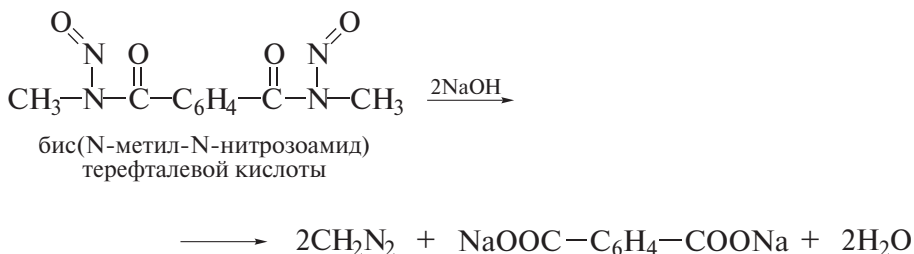
б) действием раствора щелочи на этил-*N*-метил-*N*-нитрозокарбамат:



в) действием раствора щелочи на N-метил-N-нитрозоамид карбоновой кислоты:



г) действием 30%-го водного раствора гидроксида натрия на бис(N-метил-N-нитрозоамид) терефталевой кислоты:



По этому способу — одному из наиболее ценных в препаративном отношении — выход диазометана достигает 90%.

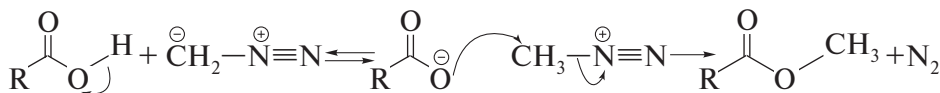
### 24.3.2. Реакции

Электронное строение диазометана представляют в виде следующего набора резонансных структур:



Характер резонансных структур указывает на значительную делокализацию зарядов в этой частице.

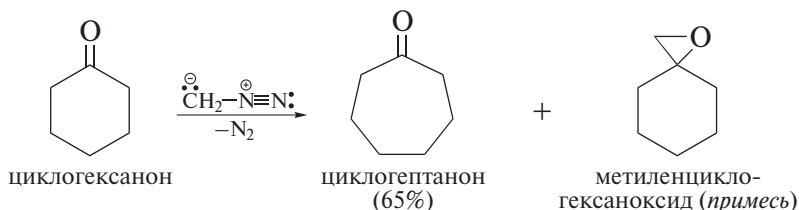
Диазометан является мягким алкилирующим агентом. Его применение позволяет эффективно метилировать карбоновые и минеральные кислоты, фенолы. Соответственно карбанионоидному характеру двух резонансных структур диазометана, карбоновая кислота легко протонирует его молекулу с образованием крайне нестабильного катиона диазония. Этот катион подвергается нуклеофильной атаке карбоксилат-ионом по схеме реакции  $S_N2$ , чему в значительной мере способствуют уникальные свойства молекулы азота как уходящей группы:





Диазометан обладает свойствами и карбеноидной частицы, которая способна генерировать карбен в ходе реакции.

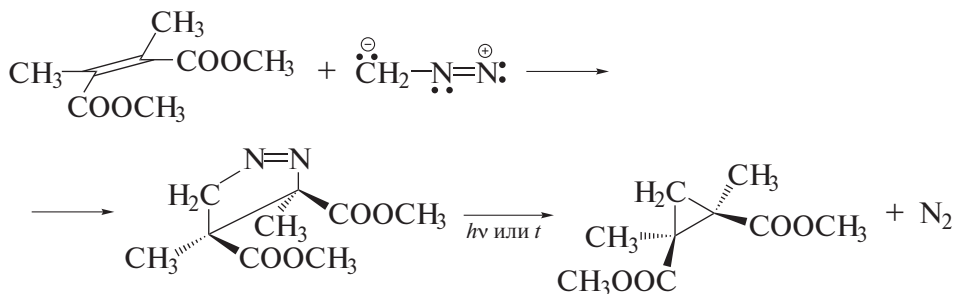
Частица карбена может внедряться в C—C-связи, а также присоединяться по кратным связям.



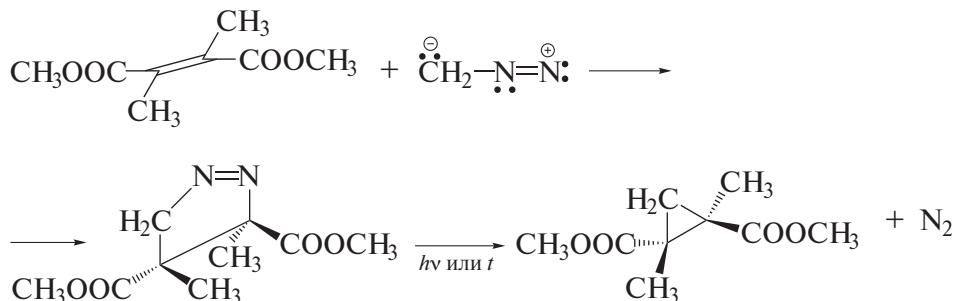
### Реакции циклоприсоединения

Диазометан и другие диазоалканы обнаруживают также реакции, характерные для 1,3-диполярных соединений (см. подробнее об этих реакциях в разд. 5.4).

#### Реакция с диметил-2,3-диметилмалеатом



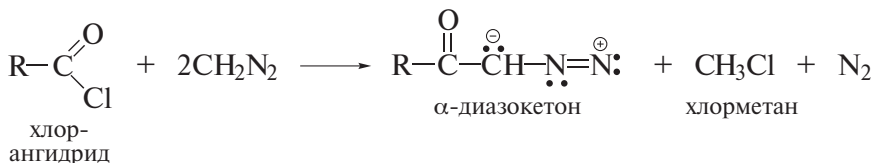
#### Реакция с диметил-2,3-диметилфумаратом



Как видим, реакции протекают стереоспецифично как *син*-присоединение. Термолиз (или фотолиз) промежуточно образующегося аддукта — производного пиразолина — с хорошим выходом дает соответствующий циклопропан.

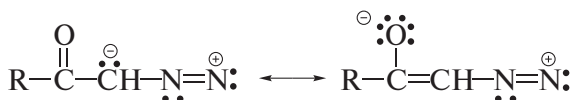
## Реакция Арндта—Эйстерта

Диазометан гладко реагирует с хлорангидридами карбоновых кислот с образованием  $\alpha$ -дiazокетонов:

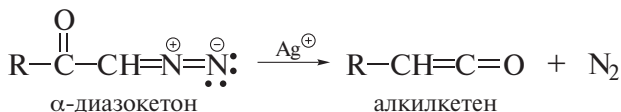


В качестве растворителя применяют высококипящий спирт (бензиловый спирт, 2-октанол и т. д.).

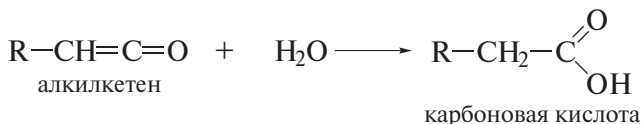
$\alpha$ -Дiazокетоны значительно стабильнее diaзоалканов, поскольку возможна их дополнительная резонансная стабилизация с участием  $\text{C}=\text{O}$ -группы:



Тем не менее и diaзокетоны отщепляют азот при их нагревании до 160–180 °С в высококипящем спирте (бензиловый спирт, 2-октанол) в присутствии катализатора [соль серебра  $\text{Ag(I)}$ ] или при облучении:



Гидролиз алкилкетена с количественным выходом дает карбоновую кислоту, содержащую более длинную углеродную цепь по сравнению с исходным хлорангидридом:



Превращение карбоновой кислоты в ее ближайший гомолог взаимодействием хлорангидрида с diaзометаном, перегруппировка образовавшегося diaзокетона в кетен и превращение последнего в кислоту получили название «метод Арндта—Эйстерта» (1927 г.).

Стадия превращения diaзокетона в кетен имеет самостоятельное значение и носит название «перегруппировка Вольфа» (1912 г.).

**Задача 24.4.** Предложите, каким образом бензойную кислоту можно превратить в фенилуксусную кислоту.

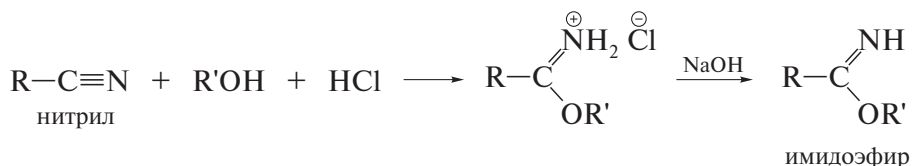
## Для углубленного изучения

## ИМИДОЭФИРЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И АМИДИНЫ

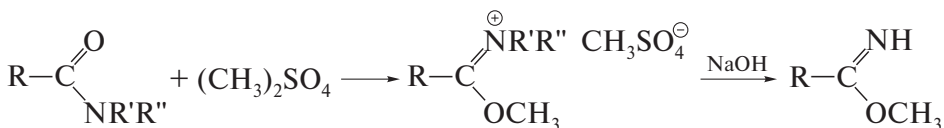
Знание свойств и превращений основных производных аминов и карбоновых кислот позволяет перейти к ознакомлению с другими азотсодержащими функциями, также имеющими значительное распространение в синтетической практике.

**Имидоэфиры** карбоновых кислот  $\text{R}-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{=NH} \\ \text{OR}' \end{smallmatrix}$  получают:

1) присоединением спиртов к нитрилам в присутствии кислоты

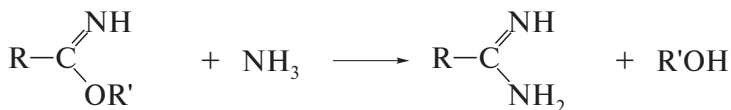


2) алкилированием амидов карбоновых кислот

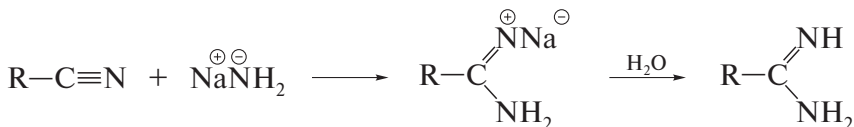


**Амидины**  $\text{R}-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{=NH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$  получают:

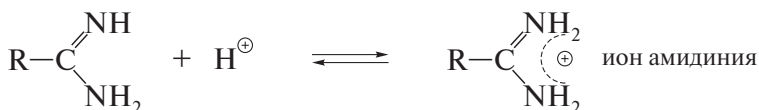
1) из имидоэфиров



2) из нитрилов

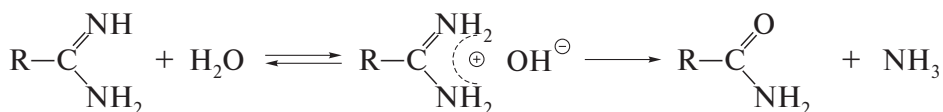


Имидоэфиры и амидины являются сильными основаниями, причем амидины принадлежат к самым сильным органическим основаниям ( $\text{p}K_a(\text{BH}^+)$  12,5), что объясняется крайне благоприятными условиями делокализации положительного заряда в ионе амидиния.

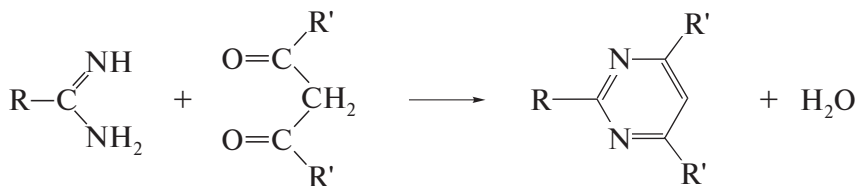


Имидоэфиры легко гидролизуются как в кислой, так и в щелочной среде. При этом образуются как сложные эфиры, так и амиды; и те, и другие далее превращаются в карбоновые кислоты.

Амидины в кислой среде стабильны, а в нейтральной и щелочной среде гидролизуются до амидов и далее до карбоновых кислот.

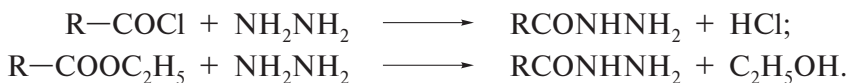


Амидины легко конденсируются с альдегидами и кетонами. Например, при взаимодействии амидинов с  $\beta$ -дикетонами гладко получают производные пириимидина:



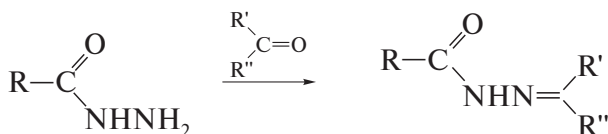
## ГИДРАЗИДЫ И АЗИДЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Гидразиды и азиды карбоновых кислот получают действием гидразина на ангидриды, галогенангидриды или эфиры соответствующих кислот:

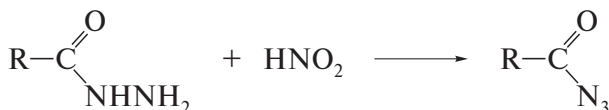


**Гидразиды карбоновых кислот** — кристаллические вещества основного характера; они растворимы в воде, восстанавливают фелингову жидкость и аммиачный раствор нитрата серебра.

Вследствие наличия в молекуле гидразида группы  $\text{NH}_2$ , несопряженной с карбонилем, эти соединения имеют основной характер: они образуют соли с минеральными кислотами, реагируют с карбонильными соединениями с образованием ацилгидразонов:



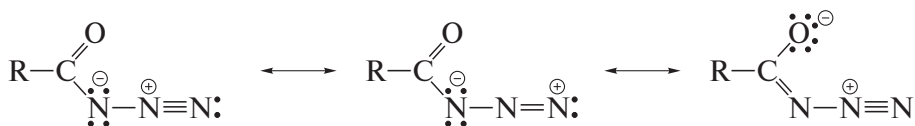
С азотистой кислотой гидразиды образуют азиды карбоновых кислот:



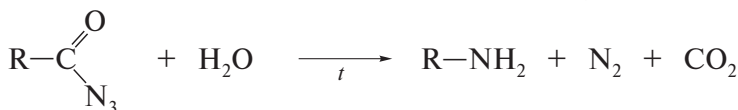
**Азиды карбоновых кислот** получают также взаимодействием неорганических азидов с ацилгалогенидами:



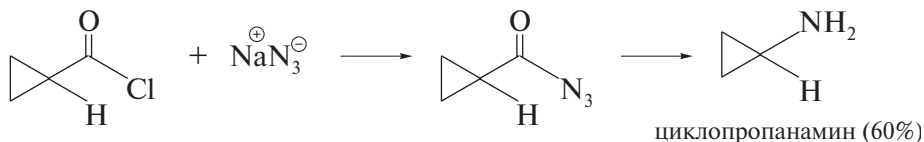
Электронное строение азидов можно представить набором резонансных структур



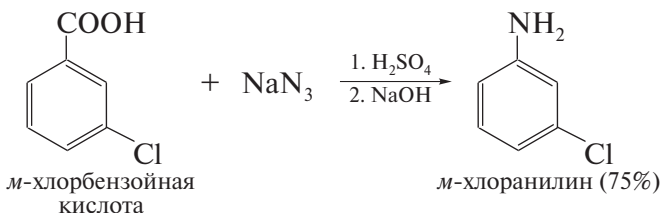
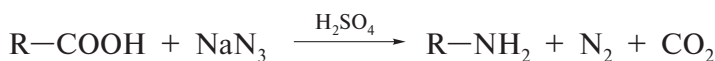
Азиды малостабильны, причем низшие азиды могут разлагаться со взрывом. При нагревании азидов в водных растворах образуются первичные амины:



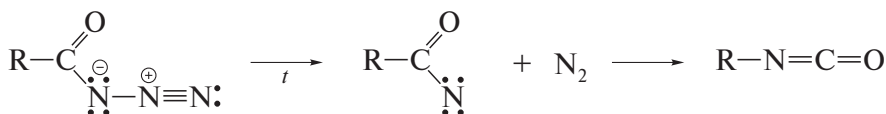
Эта реакция носит название **реакции Курциуса** (1890 г.). Наряду с реакциями Гофмана и Шмидта, она применяется для превращения карбоксильной функции в аминогруппу:



С промежуточным образованием азида карбоновой кислоты протекает и **реакция Шмидта** (1923 г.):



Как и реакция Гофмана (гл. 20, стр. 54), реакции Курциуса и Шмидта протекают с промежуточным образованием ацилнитрена, который может перегруппировываться в изоцианат:

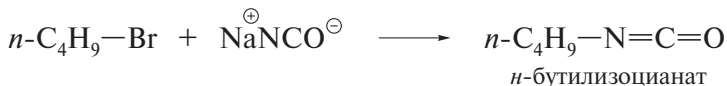


Изоцианат взаимодействует с водой с образованием карбаминовой кислоты, которая легко декарбоксилируется в амин:

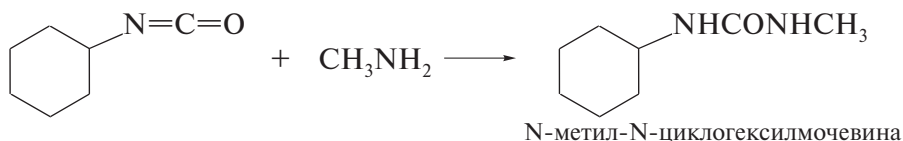
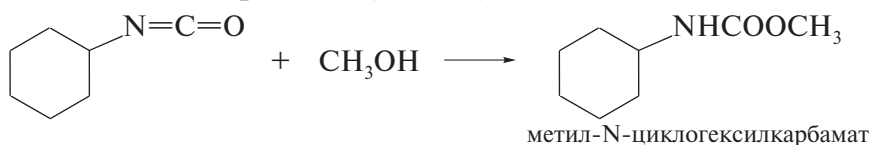


## ИЗОЦИАНАТЫ, КАРБАМАТЫ, МОЧЕВИНЫ

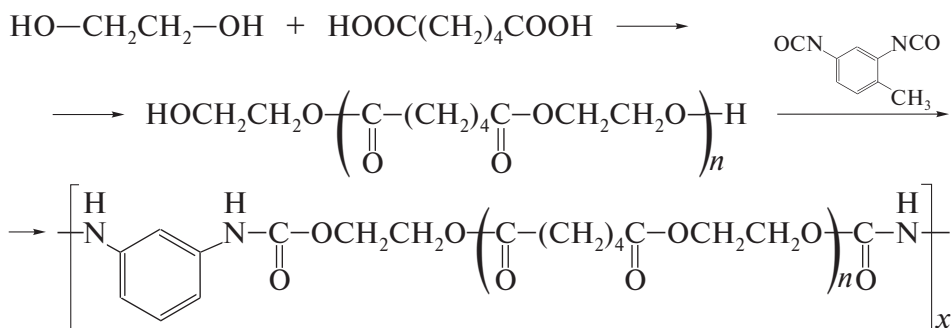
**Изоцианаты** могут быть получены и реакцией нуклеофильного замещения галогена в галогеналканах цианат-ионом:



Изоцианаты отличаются высокой реакционной способностью. Со спиртами они образуют **карбаматы** (уретаны), а с аминами — **мочевины**:



Полиуретаны образуют важный класс коммерческих полимеров. Их производят взаимодействием ароматических диизоцианатов и диолов. Один из диолов — низкомолекулярный сополимер, получаемый из этиленгликоля и адипиновой кислоты

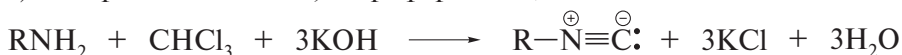


**Полиуретановая пена.** К диолу добавляют немного воды. Некоторое количество *m*-толуилendiизоцианата реагирует с водой с образованием  $\text{CO}_2$  и амина. Пузырьки углекислого газа, смешиваясь с отверждающимся полимером, образуют полиуретановую пену.

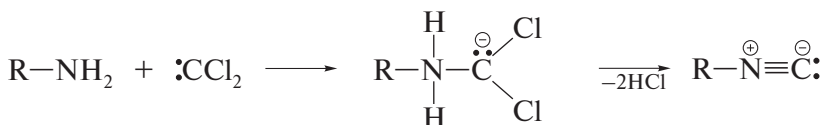
## ИЗОНИТРИЛЫ

**Изонитрилы (изоцианиды)**  $R-\overset{\oplus}{N}\equiv\overset{\ominus}{C}:$  изомерны нитрилам  $R-C\equiv N$ . Строение изонитрилов доказывается их образованием, по крайней мере, в следующих реакциях:

а) из первичных аминов, хлороформа и щелочи



(при этом полагают, что амин атакуется дихлоркарбеном, после чего имеет место элиминирование двух молекул HCl)

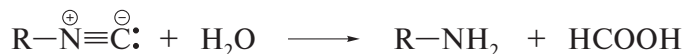


б) при взаимодействии галогеналканов с цианидом серебра (т. II, гл. 13, стр. 250)



От нитрилов изонитрилы отличаются отвратительным запахом, большей токсичностью и более низкими температурами кипения:  $CH_3-C\equiv N$ , ацетонитрил, т. кип. 81,5 °С;  $CH_3-\overset{\oplus}{N}\equiv\overset{\ominus}{C}:$ , метилизоцианид, т. кип. 60 °С.

Изонитрилы устойчивы по отношению к щелочам, но легко расщепляются водными растворами кислот:



Присоединяя водород, они образуют первичные амины



а при нагревании — перегруппировываются в нитрилы:



### Дополнения

## МЕХАНИЗМЫ ВКУСА И ЗАПАХА.

### СЛАДКИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

В нашем организме имеются специфические рецепторы, способные различать органические вещества, обладающие вкусом или запахом. Механизмы вкуса и запаха в основных чертах аналогичны механизму действия некото-

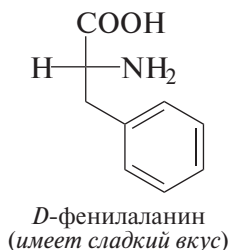
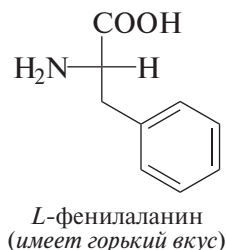
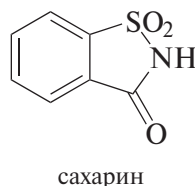
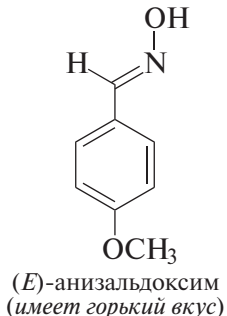
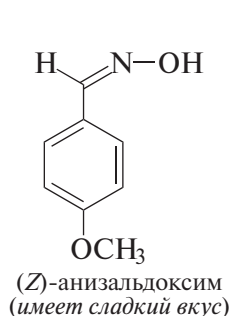
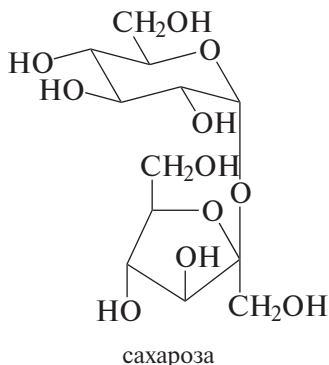
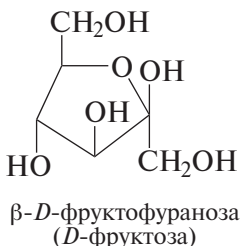
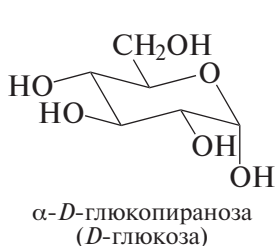
рых лекарств. Неудивительно, что среди этих механизмов наиболее подробно изучен механизм действия сладких веществ. Именно проба сладкого позволяет каждому на собственном опыте узнать:

— каким образом то или иное органическое вещество действует на наши рецепторы;

— каким образом эти рецепторы могут достигать «насыщения», когда увеличение степени сладости уже не сказывается на нашем ощущении;

— что представляет собой адаптация рецептора (первый глоток сладкого напитка кажется слаще второго).

Проблема сладкого вкуса оказалась интересна тем многообразием структур, которые создают ощущение сладости. Ниже показаны структуры некоторых «сладких» и «горьких» молекул.





Это многообразие предъявляет соответствующие требования к модели «сладкого» рецептора. В ходе изучения механизмов вкуса был предложен ряд моделей. Одна из них основана на том, что все вещества сладкого вкуса содержат донорную и акцепторную группы, способные к образованию водородных связей. Эти группы обозначают АН и В соответственно. Они располагаются на расстоянии от 2,5 до 4,0 Å одна от другой. Предполагается, что и рецептор должен содержать группы с аналогичными свойствами.

Эта простая модель, предложенная в 1967 г., впоследствии неоднократно уточнялась. Было введено требование о пространственном барьере, поскольку многие D-аминокислоты имеют сладкий вкус, а соответствующие L-аминокислоты его не имеют.

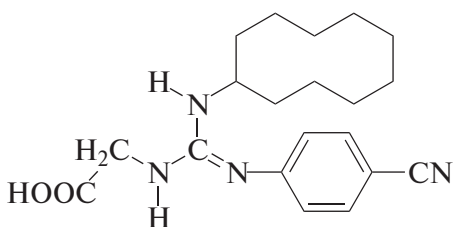
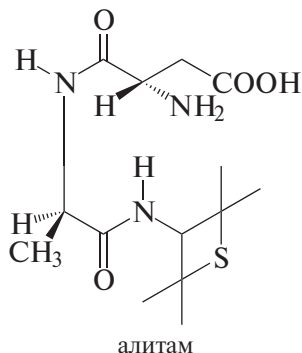
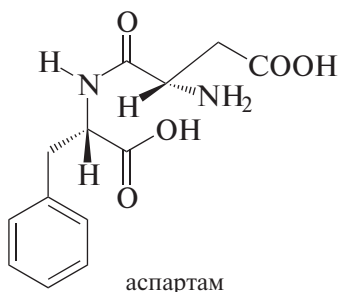
Наиболее полной моделью рецептора сладкого вкуса в настоящее время является *восьмиточечная модель*, предложенная **И. Тинти** и **К. Нофре** (1991 г.). Она предполагает наличие восьми взаимодействий типа водородных связей и ван-дер-ваальсовых сил между сладкой молекулой и рецептором.

Указанные взаимодействия способствуют образованию короткоживущего комплекса, который и обеспечивает генерацию сигнала, поступающего затем через нервную систему в мозг. Конечно, не каждое сладкое соединение обеспечивает все требуемые восемь взаимодействий с рецептором сладкого вкуса. Чем больше наблюдается таких взаимодействий, тем большая интенсивность сладкого вкуса достигается.

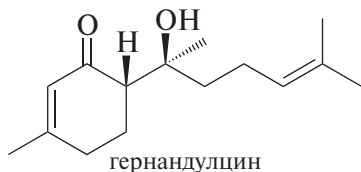
Основываясь на восьмиточечной модели, химики смогли синтезировать *сакроновую кислоту*, которая по интенсивности сладкого вкуса в 200 000 раз превышает *сахарозу*. Следует подчеркнуть, что поиск новых сладких веществ актуален не только для изучения зависимости между строением органических соединений и их свойствами. Заменители сахара в ряде случаев необходимы тем людям, кто по медицинским показаниям не может пользоваться обычным сахаром. Речь идет прежде всего о больных диабетом. Кроме того, расщепление природного сахара в организме человека сопровождается выделением значительного количества калорий, а эти калории при нарушении обмена веществ способствуют накоплению жировых отложений (см. подробнее об этом в гл. 26, разд. «Дополнения»).

В противоположность углеводам, заменители сахара не обладают способностью расщепляться в физиологических условиях с выделением энергии. Кроме того, при использовании заменителей сахара также возникают свои проблемы. Например, *сахарин*, длительное время рекомендованный для замены сахара в пище, как в настоящее время установлено, способен вызывать онкологические заболевания. *Аспартам*, который примерно в 100 раз слаще сахара, безвреден, и его часто рекомендуют в ка-

честве заменителя сахара. Однако он неустойчив в водных растворах и при нагревании. Этих недостатков лишен *алитам*, чей сладкий вкус в 2000 раз интенсивнее вкуса сахарозы.



N-[N-циклононилами́но(4-цианофенили́мино)метил]-2-аминоуксусная кислота (сакроно́новая кислота)



Вследствие токсичности ряда синтетических заменителей сахара значительное внимание уделяется поиску новых сладких соединений природного (а точнее, растительного) происхождения. Некоторые из таких соединений уже приобрели и коммерческое применение. Среди новых заменителей сахара растительного происхождения обращает на себя внимание *гернандульцин*.

Это соединение имеет, по крайней мере, три точки, потенциально способные контактировать с рецептором сладких молекул: оксогруппа, гидроксигруппа и двойная связь боковой цепи. Оно примерно в 1000 раз слаще сахара. Его несомненным преимуществом является значительно более простое строение по сравнению с другими синтетическими «сахарами».

Открытие и изучение гернандульцина дают основание надеяться, что в природе существуют и другие сравнительно простые структуры, имеющие сладкий вкус.

# Глава 25. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

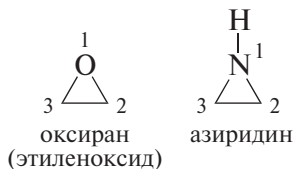
Соединения, которые наряду с атомами углерода содержат в цикле один или несколько гетероатомов, называют *гетероциклическими соединениями*. Хотя гетероциклические соединения чрезвычайно разнообразны, в этой главе рассмотрены лишь наиболее распространенные *гетероароматические соединения*, содержащие в ароматическом цикле гетероатомы.

## 25.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

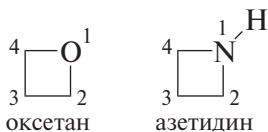
Гетероциклические соединения классифицируют по размеру цикла, характеру гетероатомов, по наличию ароматичности, а также по числу гетероатомов и конденсированных циклов в молекуле.

### По размеру цикла

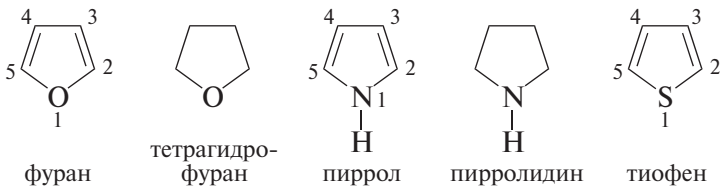
трехчленные



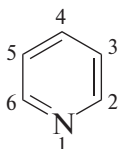
четырёхчленные



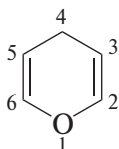
пятичленные



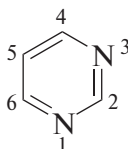
шестичленные



пиридин



γ-пиран



пиримидин

При нумерации атомов цикла гетероатом получает первый номер.

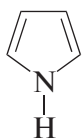
Гетероциклические соединения с большим размером цикла в этом курсе не рассматриваются.

### По характеру гетероатома

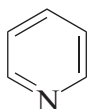
Азотсодержащие гетероциклические соединения имеют атом азота в цикле.



азиридин



пиррол



пиридин

Кислородсодержащие гетероциклические соединения имеют атом кислорода в цикле.



оксиран



оксетан

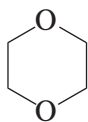


фуран

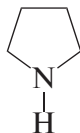
И так далее.

### По наличию ароматичности

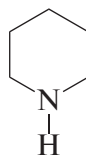
**Неароматические гетероциклические соединения** не имеют циклической сопряженной системы  $(4n + 2)$   $\pi$ -электронов.

тетрагидро-  
фуран

1,4-диоксан



пирролидин



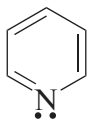
пиперидин

Для этих соединений характерны свойства, типичные для ациклических соединений соответствующих классов. Например, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан обладают свойствами простых эфиров, а пирролидин и пиперидин — свойствами вторичных аминов. По этой причине свойства неароматических гетероциклических соединений в этой главе не рассматриваются.

**Ароматические гетероциклические (гетероароматические) соединения** имеют сопряженные системы  $(4n + 2)\pi$ -электронов в циклах.



фуран



пиридин

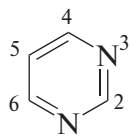
Их свойства в определенной степени аналогичны свойствам ароматических углеводов:

а) они легче подвергаются реакциям замещения, нежели реакциям присоединения;

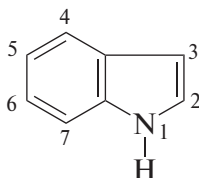
б) химические сдвиги протонов в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР имеют «ароматические» значения.

### По числу гетероатомов и конденсированных циклов

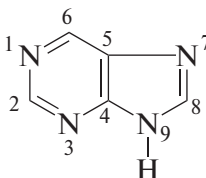
Гетероциклические соединения могут различаться числом гетероатомов в цикле и числом конденсированных циклов в молекуле.



пиримидин



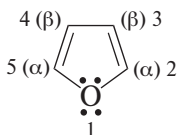
индол



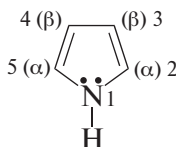
пурин

## 25.2. ПЯТИЧЛЕННЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

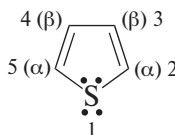
Ниже показаны структурные формулы некоторых пятичленных ароматических гетероциклических соединений и нумерация атомов в их молекулах.



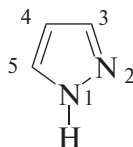
фуран



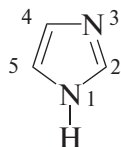
пиррол



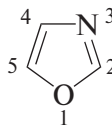
тиофен



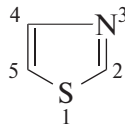
пирразол



имидазол



оксазол

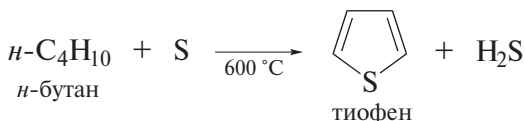


тиазол

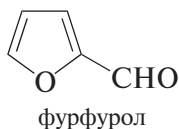
### 25.2.1. Способы получения

Пиррол является доступным гетероароматическим соединением. Его получают, в частности, при фракционной перегонке каменноугольной смолы.

Тиофен в промышленных масштабах получают взаимодействием смеси бутана, бутенов и 1,3-бутадиена с серой при высокой температуре:



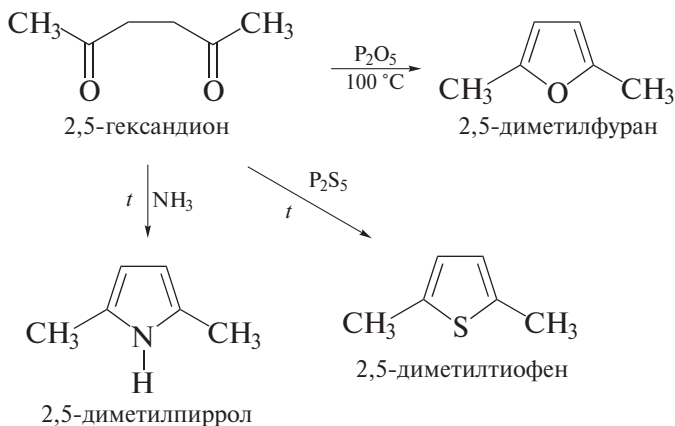
Фуран и его производные в значительных количествах доступны при переработке растительного сырья. Кислотным гидролизом стеблей кукурузы, соломы и других растительных отходов получают фурфурол.



Среди способов получения пятичленных гетероароматических соединений, применяемых в лабораторной практике, можно отметить следующие.

#### Синтез Пааля–Кнорра

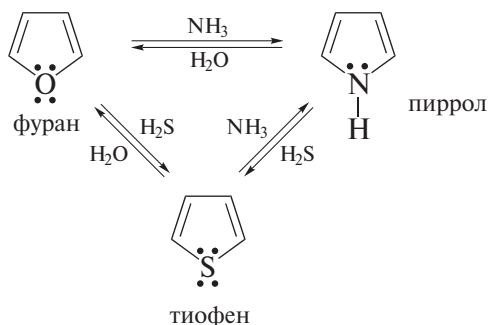
Нагреванием 1,4-дикарбонильного соединения с аммиаком или амином получают замещенные пирролы (*реакция Пааля–Кнорра*, 1885 г.):



Реакцию проводят в запаянных трубках без растворителя. При нагревании 1,4-дикарбонильного соединения с дегидратирующим агентом ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) или неорганическим сульфидом ( $\text{P}_2\text{S}_5$ ) получают соответственно замещенные фураны или тиофены.

### Взаимные каталитические превращения пятичленных гетероароматических соединений

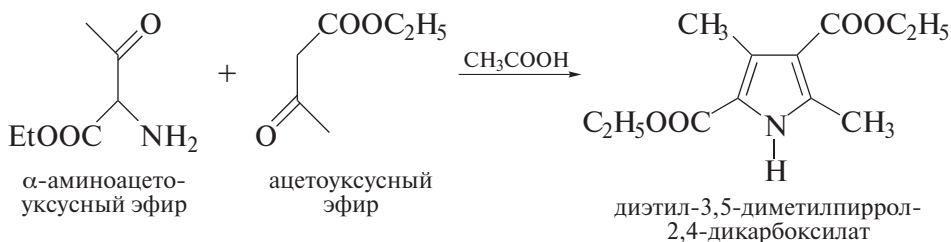
В этих превращениях применяют катализаторы на основе  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и высокие температуры, 400–500 °С (*реакция Юрьева*, 1936 г.):



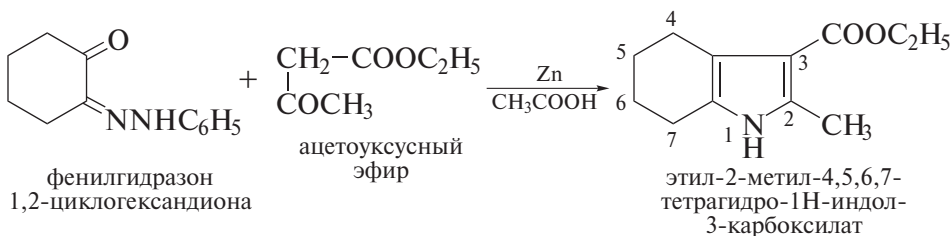
Практическое значение имеют синтезы пиррола и тиофена из более доступного фурана. Эти синтезы протекают с выходами до 40%. Взаимные превращения других гетероаренов проходят с низкими выходами (2–3%).

### Синтез пирролов по Кнорру

Эта реакция является удобным методом получения замещенных пирролов. При этом  $\alpha$ -аминокарбонильное соединение подвергают конденсации с  $\beta$ -кетоефиром (*реакция Кнорра*, 1884 г.):



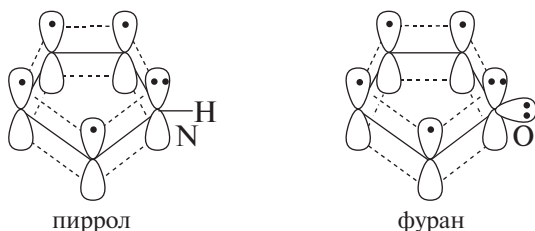
Вместо  $\alpha$ -аминокетонов успешно применяют и монофенилгидразоны  $\alpha$ -дикетонов:



### 25.2.2. Физические свойства и строение

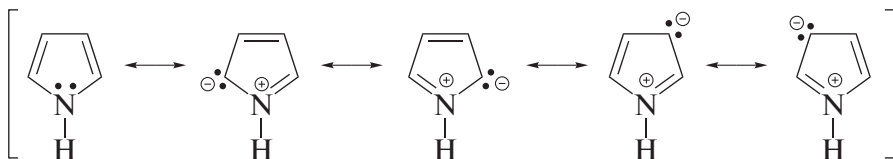
Свежеперегнанный пиррол — бесцветная жидкость (т. кип. 130 °С) с характерным запахом; на воздухе и на свету быстро окрашивается в красно-коричневый цвет, со временем — осмоляется. Фуран представляет собой бесцветную жидкость (т. кип. 31 °С); имеет слабый запах хлороформа; в воде не растворяется, но смешивается со всеми органическими растворителями. Тиофен — бесцветная жидкость (т. кип. 84,1 °С); обладает слабым запахом; не растворяется в воде, смешивается с органическими растворителями.

Молекулы всех пятичленных гетероароматических соединений имеют плоское строение. Ароматический секстет  $\pi$ -электронов в этих молекулах образуется за счет  $\pi$ -электронов атомов углерода и неподеленных электронов гетероатомов, находящихся на негибридизованных  $p_z$ -орбиталях. Для примера ниже показаны атомно-орбитальные модели пиррола и фурана.



Каждый из атомов углерода и гетероатомов в этих соединениях находится в состоянии  $sp^2$ -гибридизации и имеет по одной негибридизованной  $2p_z$ -орбитали, ориентированной перпендикулярно плоскости цикла. Эти орбитали эффективно перекрываются и формируют ароматические секстеты  $\pi$ -электронов в молекулах (об ароматичности гетероаренов см. т. II, разд. 8.5).

Теория резонанса подтверждает ароматический характер фурана, пиррола и тиофена. Набор из следующих пяти резонансных структур описывает, например, делокализацию  $\pi$ -электронов в основном состоянии пиррола.



Ароматическое состояние  $\pi$ -электронов в обсуждаемых соединениях подтверждается и расчетами в рамках теории МО. Для примера результаты расчета молекулярно-орбитальной структуры фурана по методу МОХ показаны на рис 25.1. Шесть  $\pi$ -электронов в молекуле фурана находятся на трех связывающих молекулярных  $\pi$ -орбиталях, имеющих значения собственных энергий ниже уровня энергии  $\alpha$ .

Из расчета следует, что энергия ВЗМО фурана (равная  $\alpha + 0,62\beta$ ) заметно выше, чем энергия ВЗМО бензола ( $\alpha + \beta$ ). То же справедливо для пир-



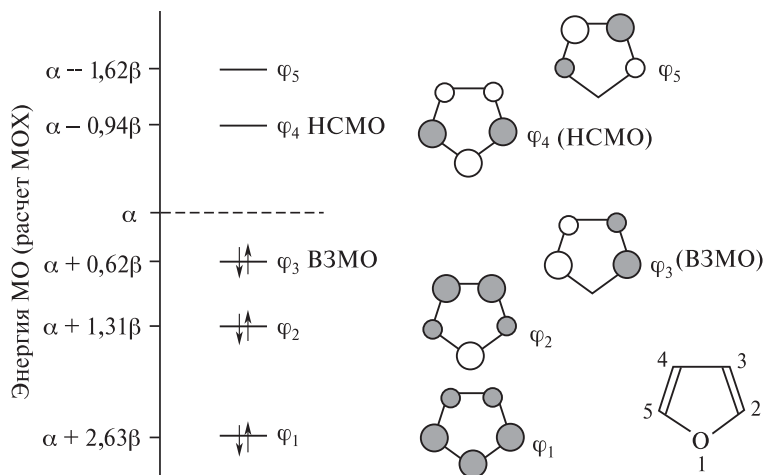


Рис. 25.1. Энергетическая диаграмма молекулярных  $\pi$ -орбиталей фурана

рола и тиюфена. Этот факт соответствует тому обстоятельству, что все три гетероарена относятся к числу *электроноизбыточных гетероциклов*: шесть  $\pi$ -электронов в их молекулах делокализованы между пятью атомами цикла.

Более высокие электронодонорные свойства пятичленных гетероароматических соединений обнаружены и экспериментально. На рис. 25.2 значения первых потенциалов ионизации и электронного сродства фурана, пиррола и тиюфена сравниваются с данными для бензола.

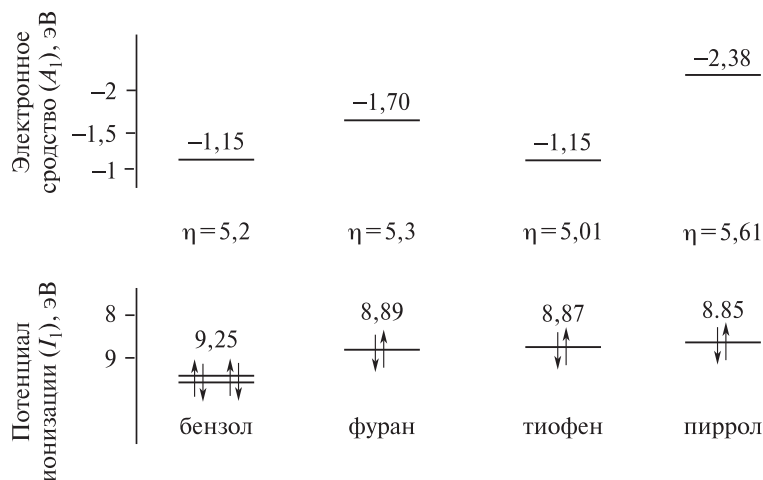
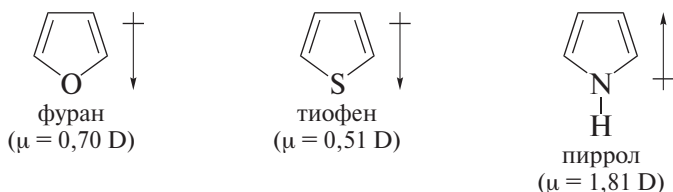


Рис. 25.2. Энергетическая диаграмма граничных молекулярных орбиталей бензола, фурана, пиррола и тиюфена

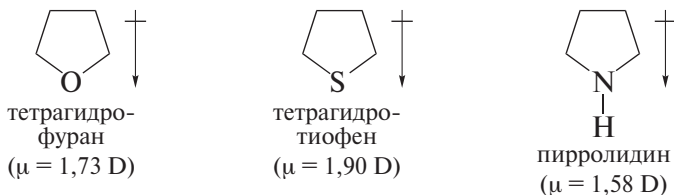
Интересно, что фуран, пиррол и тиофен имеют практически одинаковые значения первых потенциалов ионизации. Причина этого заключается в том, что гетероатом не участвует (т. е. имеет нулевое значение собственного коэффициента) в формировании ВЗМО пятичленного гетероароматического соединения, как видно из показанной выше диаграммы (см. рис. 25.1). В то же время перечисленные соединения заметно различаются значениями электронного сродства.

Эти гетероарены различаются и направлениями дипольных моментов.



Суммарный дипольный момент каждой из этих молекул складывается из дипольного момента  $\sigma$ -остова и дипольного момента, обусловленного системой делокализованных  $\pi$ -электронов. Относительные вклады этих составляющих для каждого из гетероаренов неодинаковы. В молекулах фурана и тиофена преобладают дипольные моменты  $\sigma$ -остовов. Вследствие этого значения дипольных моментов фурана и тиофена невелики, а их векторы направлены в сторону гетероатомов. В молекуле пиррола  $\pi$ -составляющая дипольного момента оказывается больше по сравнению с  $\sigma$ -составляющей: поэтому суммарный дипольный момент в его молекуле направлен от гетероатома.

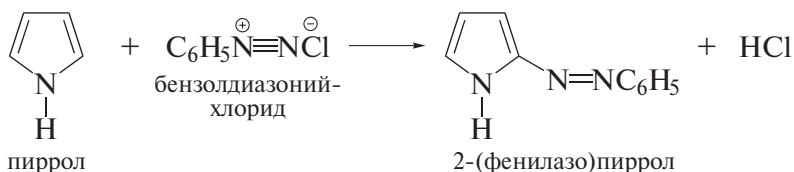
В насыщенных гетероциклических соединениях — тетрагидрофуране, тетрагидротиофене и пирролидине — дипольный момент определяется вкладом только  $\sigma$ -остова. В каждой из этих молекул гетероатом является отрицательным концом диполя, что обусловлено более высокой электроотрицательностью атомов кислорода, серы и азота по сравнению с атомом углерода.



### 25.2.3. Реакции электрофильного ароматического замещения

Большая доступность (по энергии) ВЗМО пятичленных гетероароматических соединений по сравнению с бензолом является причиной их повышенной реакционной способности, прежде всего в реакциях электро-

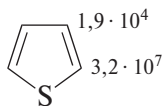
фильного ароматического замещения. Например, пиррол способен к реакциям замещения даже с такими слабыми электрофилами, как ионы арендиазония:



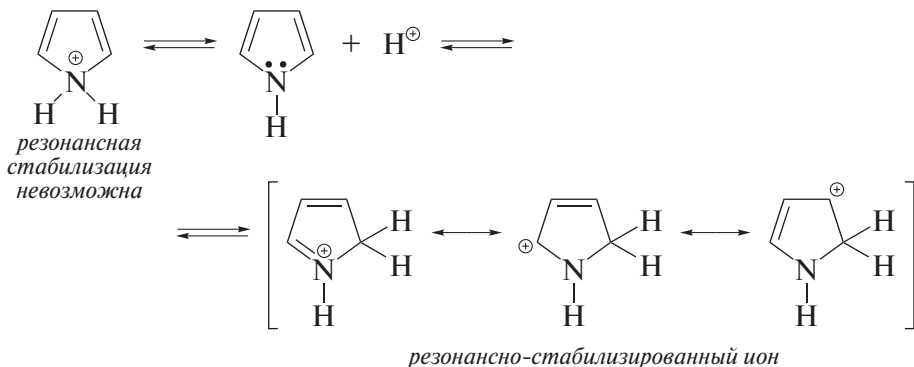
Относительная активность пятичленных гетероаренов в реакциях  $S_E\text{Ar}$  снижается в ряду:

пиррол > фуран > тиофен.

Но даже тиофен значительно превосходит бензол по реакционной способности. Ниже приведены факторы парциальных скоростей для реакции электрофильного Н/Т-обмена в тиофене в присутствии трифторуксусной кислоты (согласно определению, значения этих факторов подсчитаны относительно бензола — подробнее об их подсчете см. в т. II, разд. 9.5).

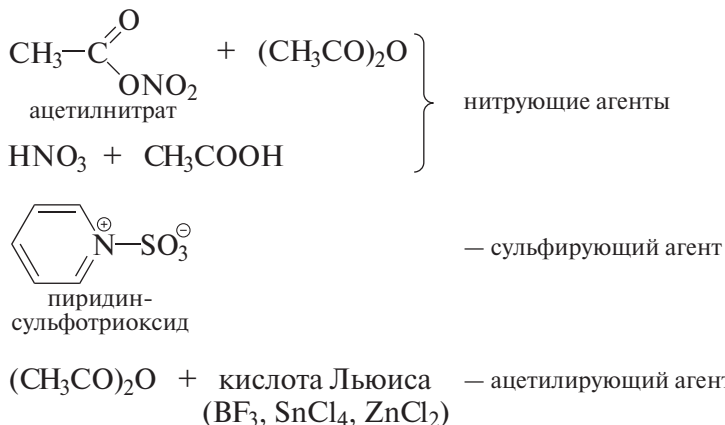


Пятичленные гетероароматические соединения ацидофобны. В присутствии сильных кислот они подвергаются протонированию, вследствие чего их сопряженная  $\pi$ -электронная система нарушается. Протонированная молекула ведет себя как сопряженный диен, претерпевая полимеризацию и осмоление. Полагают, что протонирование идет не по гетероатому, а по  $\alpha$ -С-атому. Например, образование катиона при С-протонировании пиррола энергетически более выгодно по сравнению с образованием катиона при NH-протонировании. С-Протонированный пиррол описывается набором трех резонансных структур, в то время как NH-протонированный пиррол к резонансной стабилизации не способен вообще.



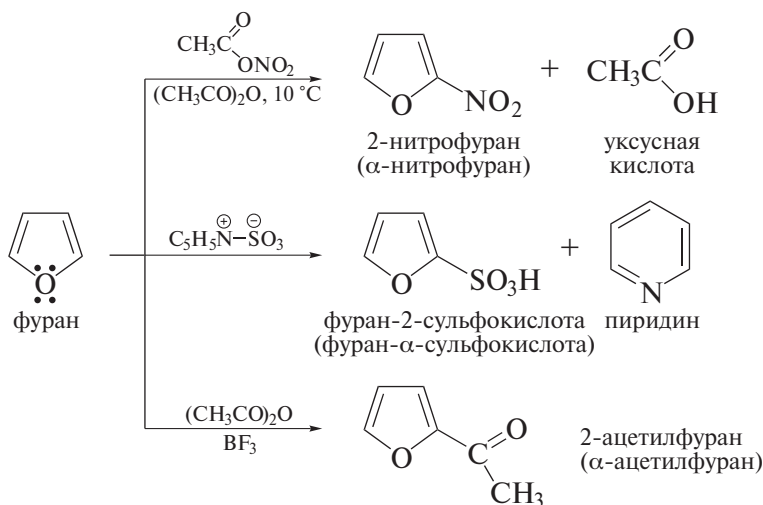
Поскольку протонированию подвергается сопряженная  $\pi$ -система пиррола, основность этого соединения оказывается значительно ниже, чем основность любого из аминов, которые протонируются по N-атому: значение  $pK_a$  сопряженной кислоты пиррола составляет  $-4,4$ .

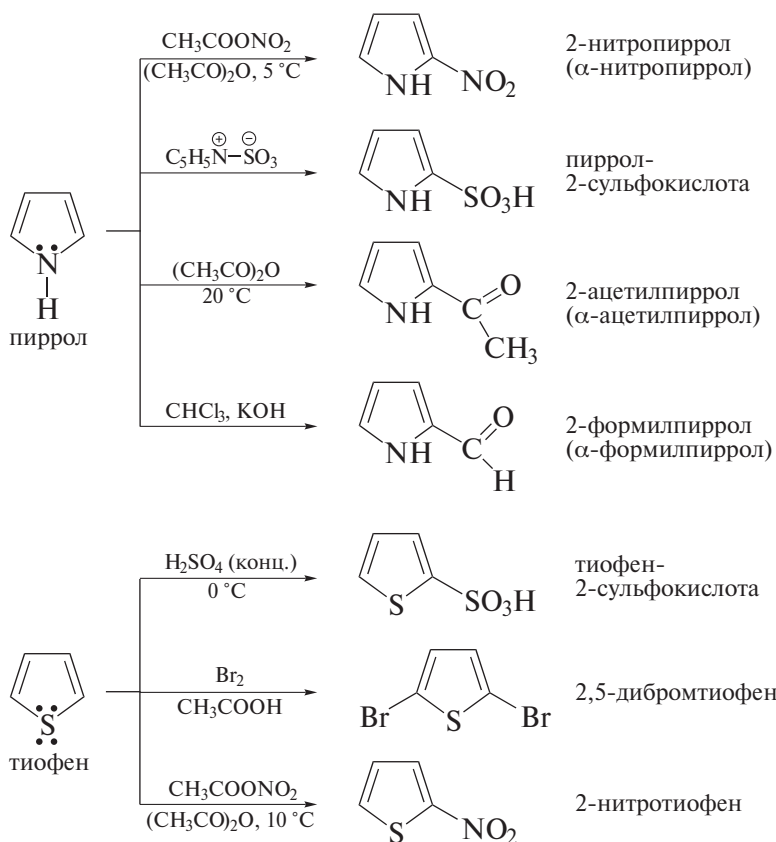
В связи с повышенной чувствительностью пятичленных гетероароматических соединений к сильным кислотам в ряде их реакций электрофильного замещения применяют модифицированные электрофильные реагенты. При использовании этих реагентов не применяется сильноокислая среда. Ниже даны примеры модифицированных электрофильных реагентов.



С использованием этих реагентов реакции с пятичленными гетероароматическими соединениями идут в мягких условиях и с хорошим выходом.

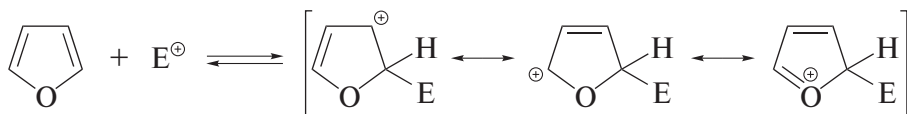
Обращает на себя внимание высокая региоселективность реакций электрофильного замещения пятичленных гетероароматических соединений. Все реакции идут преимущественно в положение 2 (5) цикла:



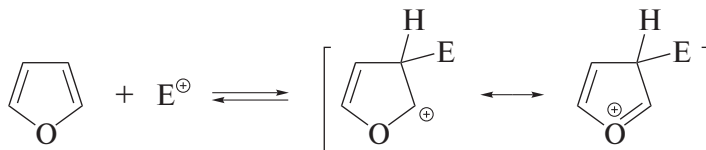


В терминах теории резонанса атака электрофила в положение 2 объясняется большей стабильностью образующегося  $\sigma$ -комплекса. Для этого комплекса возможны три резонансные структуры. При атаке в положение 3 для  $\sigma$ -комплекса можно написать лишь две резонансные структуры.

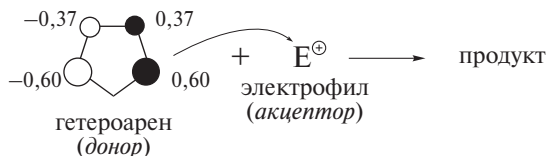
*Атака в положение 2:*



*Атака в положение 3:*

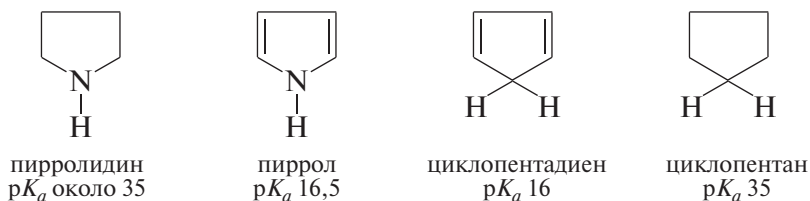


Согласно концепции граничных орбиталей, предпочтительность электрофильной атаки положений 2 и 5 пятичленного гетероарена определяется большими значениями собственных коэффициентов ВЗМО именно в этих положениях.



Следует отметить особые свойства пиррола в ряду пятичленных гетероаренов. Пиррол является амфотерным соединением. Он проявляет не только основные (хотя и очень слабые!), но и кислотные свойства. При действии сильных оснований пиррол образует пирролят-ион.

Обсуждая кислотные свойства пиррола, интересно сопоставить данные о кислотности ряда его структурных аналогов

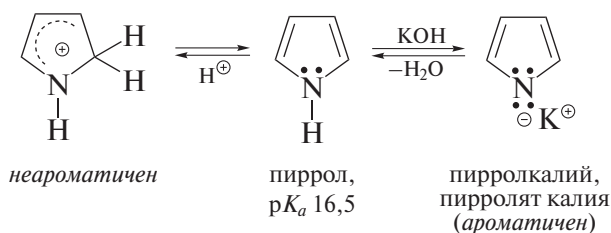


Эти данные, на первый взгляд, вызывают удивление. Высокая кислотность цикlopentadiена обусловлена образованием ароматического секстета  $\pi$ -электронов в сопряженном основании при отщеплении протона из его молекулы. Отщепление протона от атома азота в молекуле пиррола не ведет к появлению ароматического секстета  $\pi$ -электронов в его сопряженном основании: такой секстет имеется уже и в нейтральной молекуле пиррола. Более того, неподделенная пара электронов, локализуемая на атоме азота при ионизации пиррола, имеет  $sp^2$ -гибридизацию и формально не может быть делокализована с участием его  $\pi$ -орбиталей. Можно было бы предположить в сопряженном основании пиррола наличие  $\sigma$ -ароматичности и, соответственно этому делокализацию (и стабилизацию) его  $\sigma$ -орбиталей. Однако с этим предположением плохо согласуется сравнительно невысокая СН-кислотность бензола, практически одинаковая с СН-кислотностью этилена: значения  $pK_a$  составляют соответственно около 43 и 44.

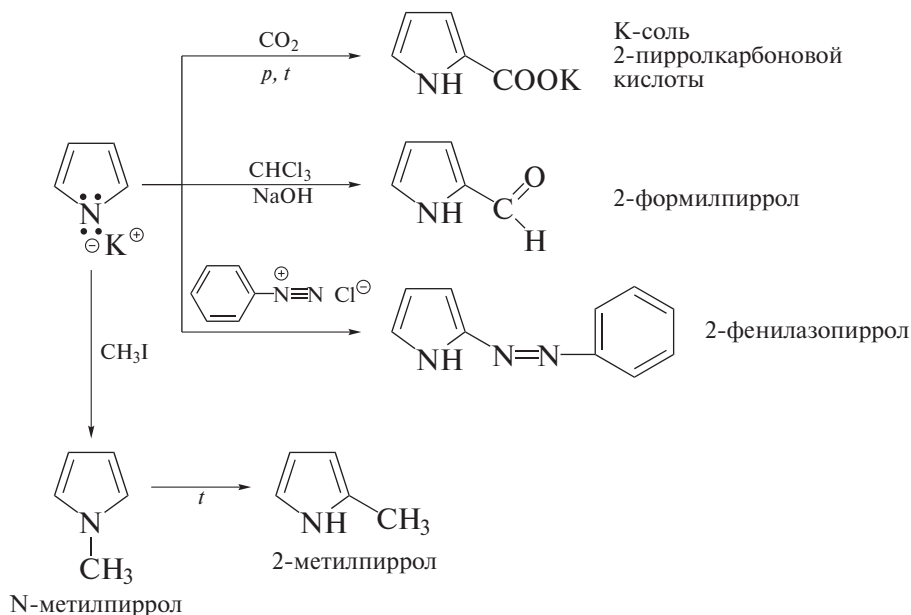
Объяснением отмеченному факту является то, что пиррол, будучи электроноизбыточным гетероциклом, характеризуется смещением пары электронов в его молекуле от атома азота в сторону цикла и, как следствие,

изменением гибридизации гетероатома в направлении *sp*-состояния (см. разд. 25.2.2). Вследствие этого атом азота в пирроле значительно прочнее (нежели в случае пирролидина) удерживает неподеленную пару электронов, локализуемую на нем при отщеплении протона. При таком объяснении рост кислотности при переходе от пирролидина к пирролу аналогичен росту кислотности при переходе от этилена к ацетилену.

Пирролят-ион сохраняет ароматический характер пиррола. Его химические свойства подобны свойствам феноксид-иона. Пирролят-ион вступает в реакции электрофильного замещения даже со слабыми электрофильными реагентами:

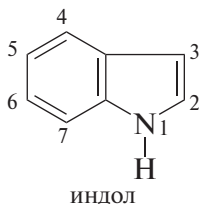


Ниже приведены реакции карбонизации, формилирования, азосочетания и алкилирования, протекающие с промежуточным образованием пирролят-иона и с последующим электрофильным замещением в нем.



## 25.3. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

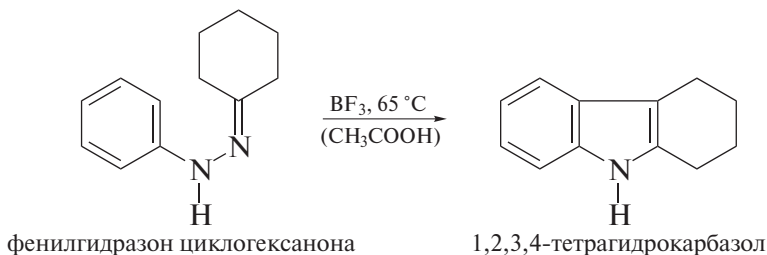
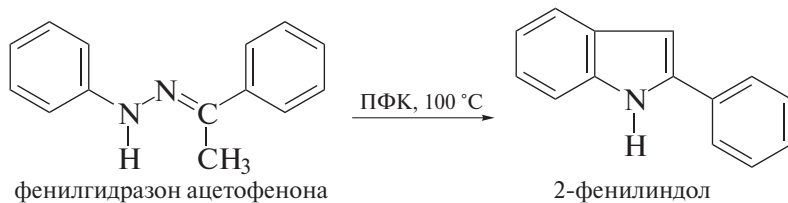
Индол является бициклическим соединением, в котором бензольное кольцо сконденсировано с циклом пиррола.



Производные индола часто встречаются среди природных соединений. Многие из них являются фармацевтическими средствами.

### 25.3.1. Способы получения

Универсальным методом синтеза производных индола является **реакция Фишера** (1883 г.). В этом методе фенилгидразон альдегида или кетона подвергается циклизации под действием кислотного катализатора ( $\text{BF}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , полифосфорная кислота — ПФК):



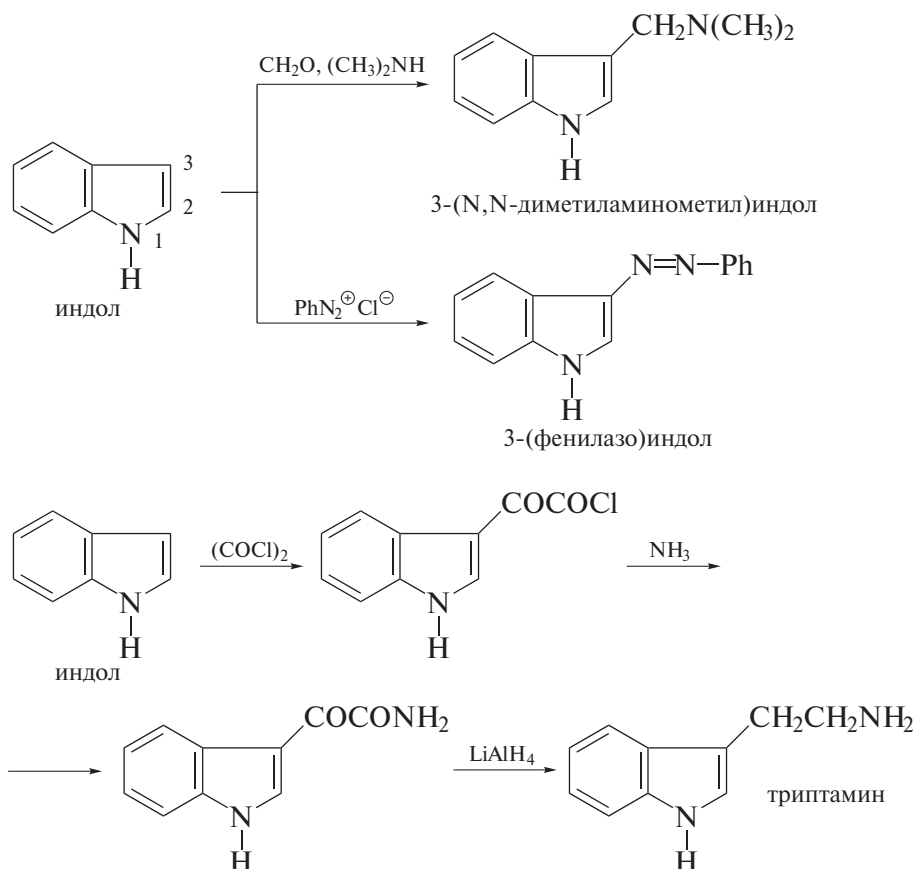
Свободный индол в небольших количествах найден в некоторых эфирных маслах (например, в масле апельсиновых цветов). В промышленном масштабе извлекается из каменноугольной смолы.

Индол представляет собой бесцветные кристаллы, т. пл.  $52\text{ }^\circ\text{C}$ ; даже в очищенном виде имеет неприятный запах. Крайне неприятным запахом обладает 3-метилиндол (скатол).

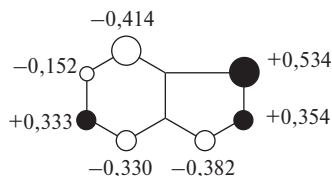


### 25.3.2. Реакции

Индол проявляет свойства как пиррола, так и бензола. При этом реакции электрофильного замещения с индолом идут прежде всего в положение 3 пиррольного цикла.

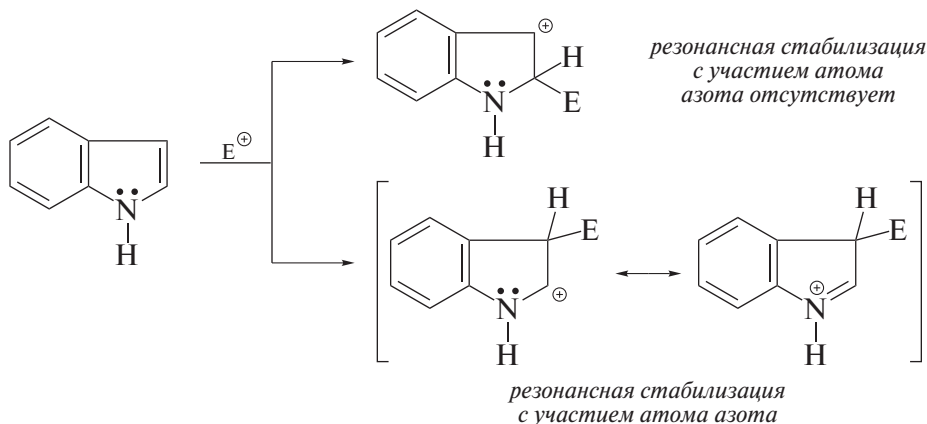


Предпочтительность положения 3 в молекуле индола для электрофильной атаки объясняется тем, что именно это положение имеет максимальное значение собственного коэффициента в ВЗМО:



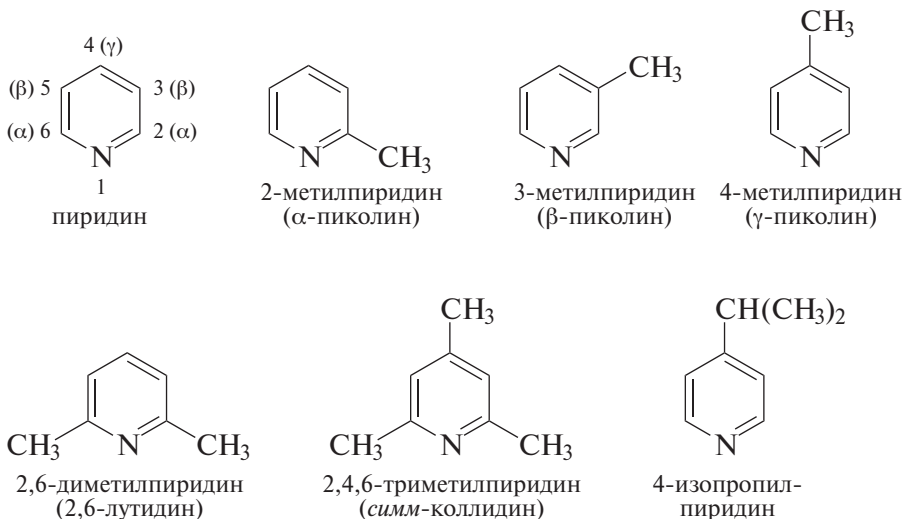
а  $\sigma$ -комплекс, образующийся при атаке электрофильного агента в положение 3, имеет лучшие условия для резонансной стабилизации. Ниже показана

ны только те структуры  $\sigma$ -комплексов, в которых положительный заряд делокализован лишь в пиррольном цикле.



## 25.4. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

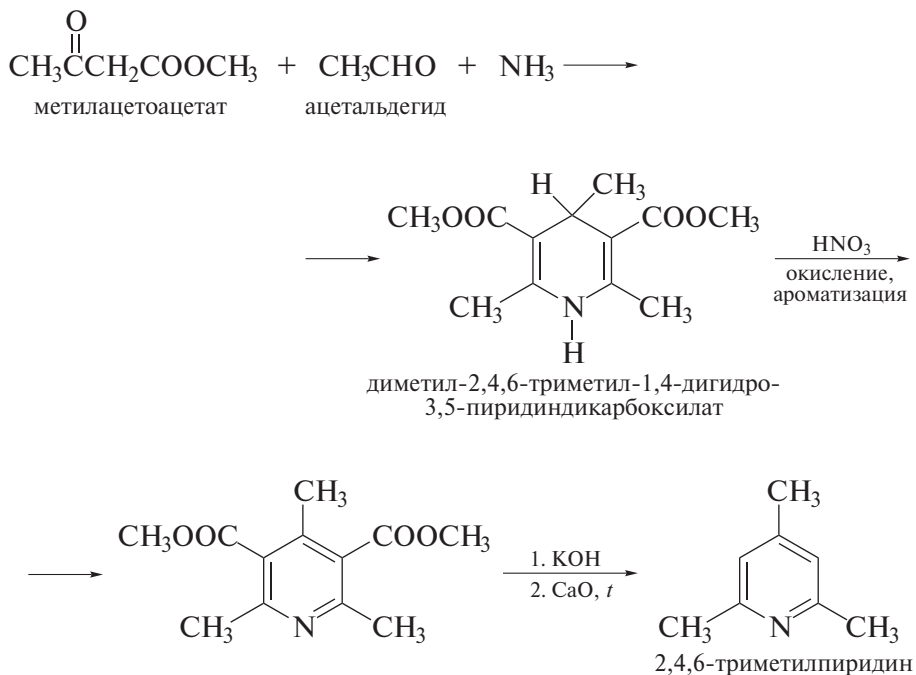
Среди шестичленных ароматических гетероциклических соединений наиболее важное значение имеют пиридин и его производные. Названия производных пиридина включают слово «пиридин» в качестве ключевого слова, название заместителя и его положение. Для метилпиридинов в скобках указаны также их общепринятые тривиальные названия.



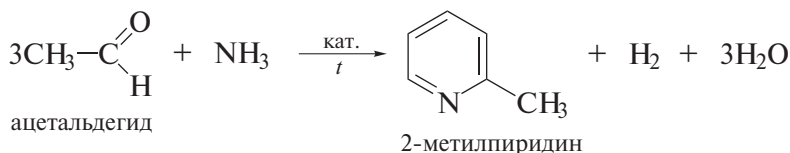
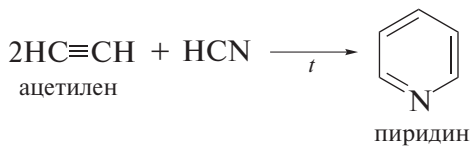
### 25.4.1. Способы получения

В промышленных масштабах пиридин и его гомологи получают при коксо-химической переработке каменного угля.

Наиболее известный препаративный метод синтеза производных пиридина был предложен *А. Ганчем* (1882 г.). По этому методу замещенные пиридины получают циклоконденсацией эфиров  $\beta$ -кетокислот с альдегидами и аммиаком с последующим окислением полученных дигидропиридинов:



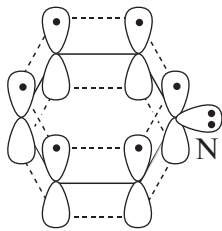
Известны синтезы пиридина на основе еще более простых реагентов:



### 25.4.2. Физические свойства и строение

Пиридин представляет собой бесцветную жидкость с т. кип. 115,3 °С. Он обладает характерным неприятным запахом, смешивается во всех отношениях с водой, этанолом, диэтиловым эфиром; устойчив при хранении.

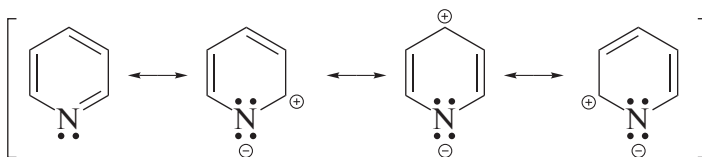
Пиридин является шестичленным гетероароматическим аналогом бензола. Его плоская молекула имеет сопряженную систему из шести  $\pi$ -электронов. Все атомы цикла находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации и вносят по одному  $\pi$ -электрону в ароматический секстет.



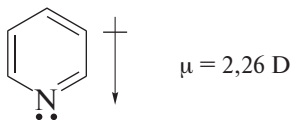
пиридин

НЭП атома азота находится вне  $\pi$ -сопряженной системы и занимает  $sp^2$ -орбиталь, ориентированную в плоскости цикла и имеющую  $\sigma$ -симметрию.

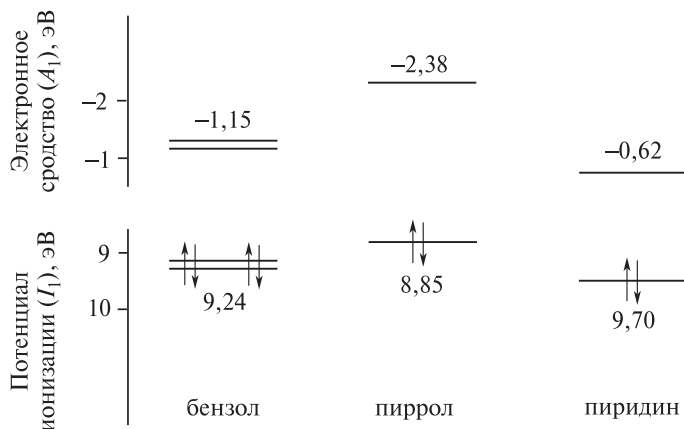
Ароматическая делокализация  $\pi$ -электронов в молекуле пиридина иллюстрируется следующим набором резонансных структур:



В большей части этих структур атом азота имеет отрицательный заряд, что соответствует его большей электроотрицательности. Степень разделения зарядов в молекуле пиридина характеризует сравнительно высокий дипольный момент. В соответствии с этим пиридин рассматривают как **электронодефицитный гетероцикл**.



Экспериментальные значения энергий граничных орбиталей пиридина сравниваются на диаграмме (рис. 25.3) с соответствующими значениями для бензола и пиррола.



**Рис. 25.3.** Энергетическая диаграмма граничных молекулярных орбиталей бензола, пиррола и пиридина

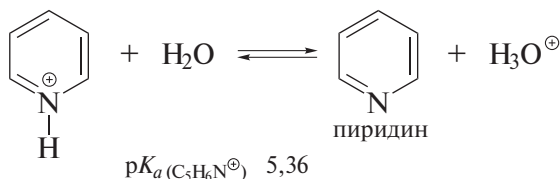
Как видно, замена фрагмента  $-\text{CH}=\text{}$  в молекуле бензола на группу  $-\text{N}=\text{}$  заметно повышает и первый потенциал ионизации, и первое значение электронного сродства. Вследствие этого пиридин является весьма инертным в реакциях с электрофильными агентами, но обладает повышенной склонностью к реакциям с нуклеофилами.

### 25.4.3. Реакции

#### Основные и нуклеофильные свойства

Поскольку НЭП азота в молекуле пиридина не входит в ароматический секстет, пиридин обнаруживает и основные, и нуклеофильные свойства.

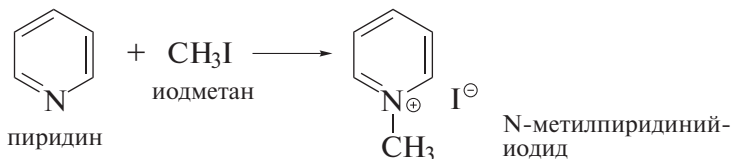
Как и в случае аминов, основность гетероциклических оснований, в том числе пиридина и пиррола, принято оценивать значениями  $pK_a$  их сопряженных кислот  $-\text{p}K_a(\text{BH}^+)$ .



**❶ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!**

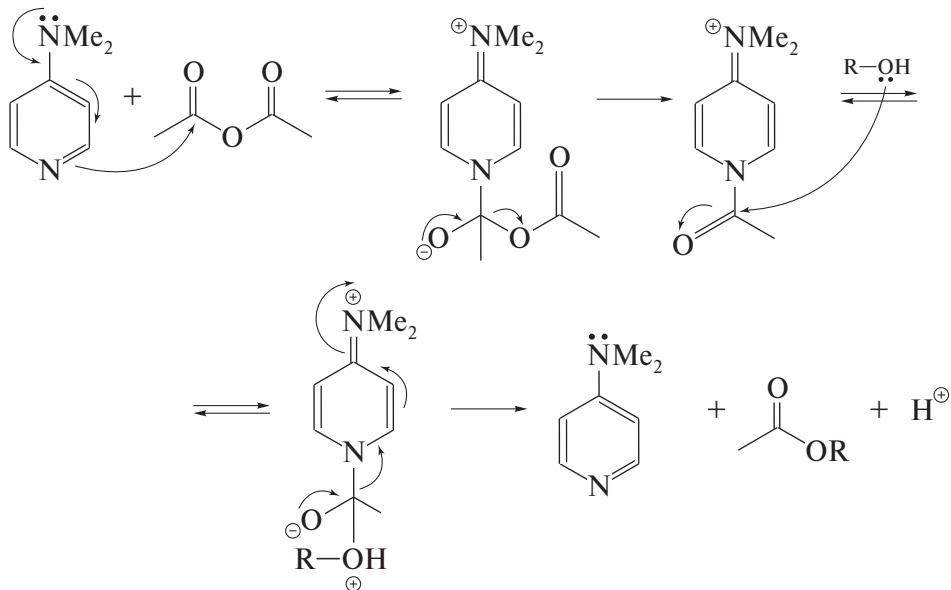
Основность пиридина почти на 6 единиц  $pK_a$  выше основности пиррола  $pK_a (BH^+)$ , равной  $-0,4$ .

Пиридин легко алкилируется с образованием N-алкилпиридиниевых солей. В этой реакции пиридин выступает в качестве нуклеофила:



Нуклеофильные свойства пиридина подтверждаются и легкостью образования N-ацилпиридиниевых солей. Такие соли образуются в качестве интермедиатов в реакциях O-ацилирования карбоновых кислот хлорангидридами в присутствии пиридина (см. в разд. 20.2).

Значительно более эффективным (по сравнению с пиридином) катализатором реакций ацилирования является 4-диметиламинопиридин (DMAP).

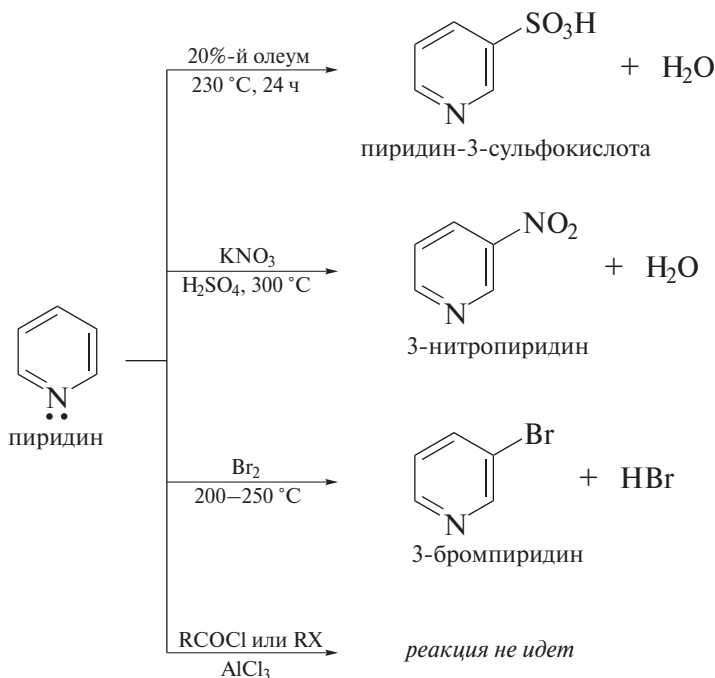


Лишь каталитических количеств DMAP оказывается достаточным для активирования реакции ацилирования.

**Задача 25.1.** Сравните основность пиррола и пиридина. Предложите объяснение различия в их основности. Какое из этих соединений является амфотерным? Поясните причину этого свойства.

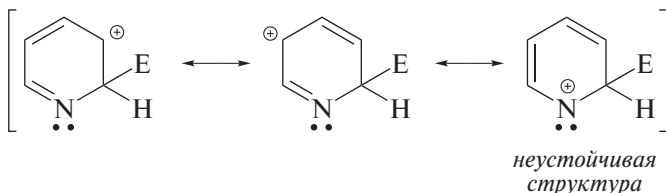
## Электрофильное ароматическое замещение

Вследствие пониженной  $\pi$ -электронной плотности в цикле пиридин подвергается реакциям электрофильного замещения лишь в жестких условиях. При этом следует иметь в виду, что пиридиновый цикл еще более дезактивируется к электрофильной атаке из-за протонирования атома азота. Такое протонирование, безусловно, имеет место в присутствии сильных минеральных кислот, применяемых в указанных ниже реакциях.

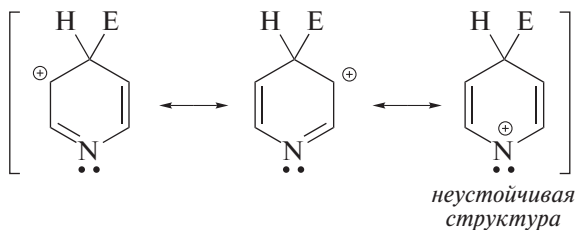


Преимущественная ориентация электрофильного агента в положение 3 объясняется тем, что при такой ориентации положительный заряд в промежуточном  $\sigma$ -комплексе не локализован на электроотрицательном атоме азота, о чем свидетельствуют наборы резонансных структур, отвечающих атакам молекулы пиридина соответственно в положения 2, 3 и 4.

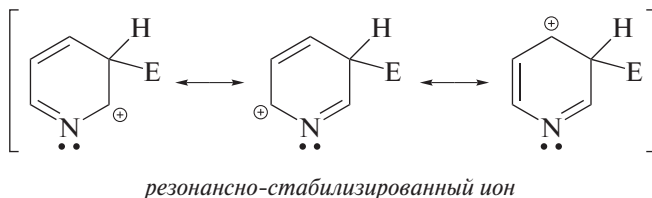
*Атака в положение 2:*



Атака в положение 4:

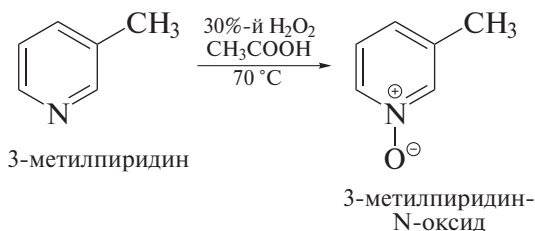


Атака в положение 3:

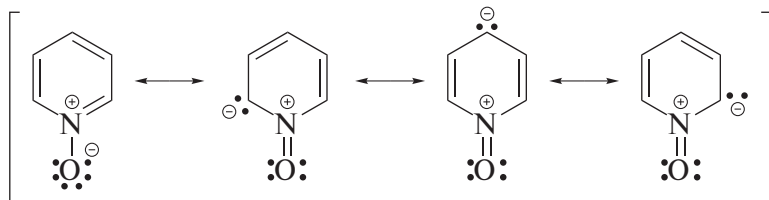


Лишь атака в положение 3 не ведет к крайне невыгодной локализации положительного заряда на электроноакцепторном атоме азота.

Для получения пиридинов, замещенных в положении 2 или 4, соответствующим реакциям подвергают пиридин-N-оксиды. Эти производные являются весьма доступными соединениями и получаются окислением пиридина и его замещенных:

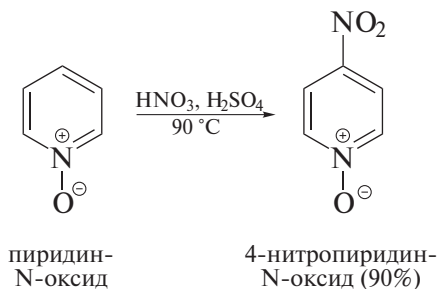


Соответственно резонансным структурам, показанным ниже, пиридин-N-оксид может рассматриваться как активированная форма пиридина.

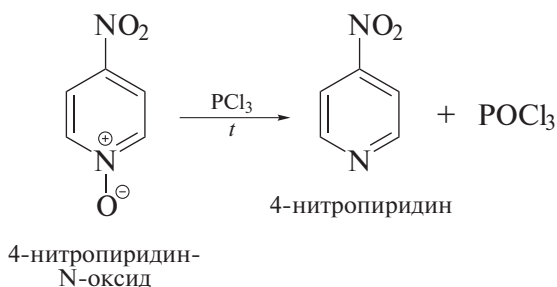




Реакции электрофильного замещения идут с пиридин-N-оксидом легче, чем с пиридином, преимущественно в положения 2 и 4.



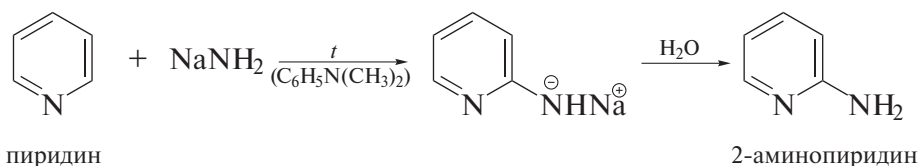
Обработка продукта реакции действием  $\text{PCl}_3$  удаляет кислород, переводит пиридин-N-оксиды в соответствующие пиридины:



**Задача 25.2.** Почему реакция азосочетания идет с пирролом и не идет с пиридином? Ответ поясните написанием резонансных структур соответствующих  $\sigma$ -комплексов.

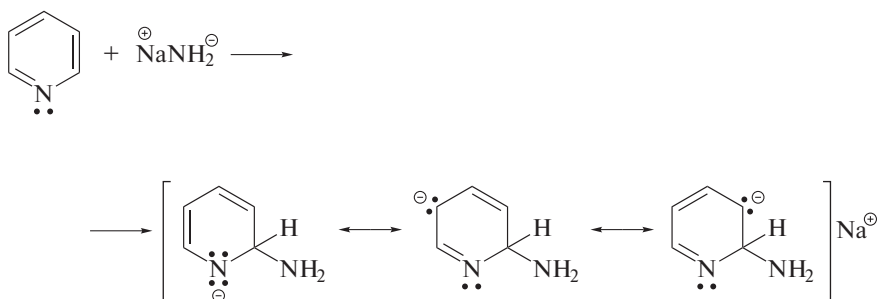
## Реакция Чичибабина

Как уже отмечено выше, высокое сродство к электрону способствует особой склонности пиридина к реакциям с нуклеофильными реагентами. Классическим примером такой реакции является **реакция Чичибабина** (1914 г.). В этой реакции пиридин обрабатывают амидом натрия при нагревании в N,N-диметиланилине или толуоле в качестве растворителя.

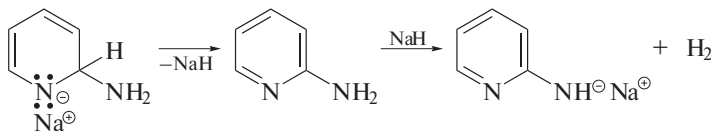


Механизм реакции Чичибабина приведен ниже.

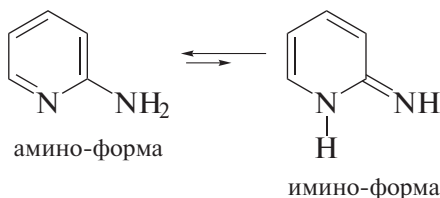
*Стадия 1* — реакция идет с преимущественной атакой нуклеофила по  $C_2$  ( $C_6$ ), поскольку отрицательный заряд в соответствующем  $\sigma$ -комплексе делокализован с участием электроотрицательного атома азота цикла:



*Стадия 2* — гидрид-ион элиминирует с реароматизацией цикла:

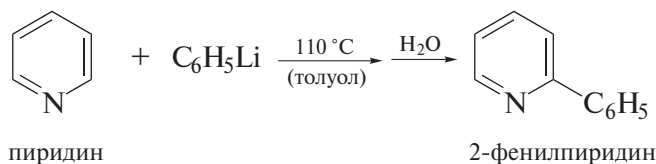


2- и 4-Аминопиридины способны к таутомерным превращениям:

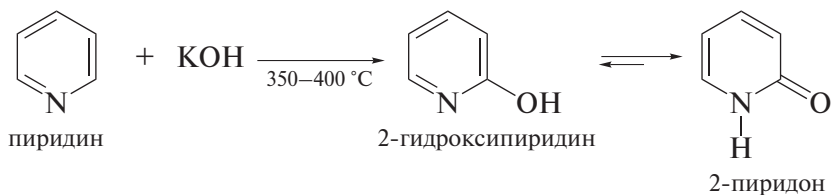


Значительно более устойчивой является амино-форма. Ее содержание в 1000 раз превышает содержание имино-формы.

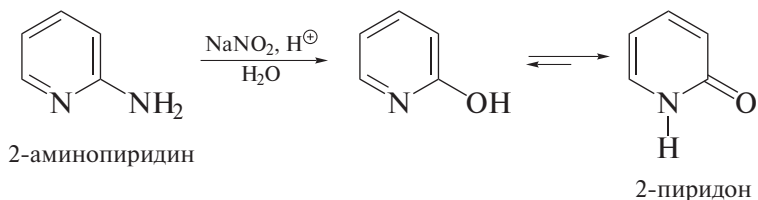
Аналогичная реакция протекает с литийорганическими реагентами:



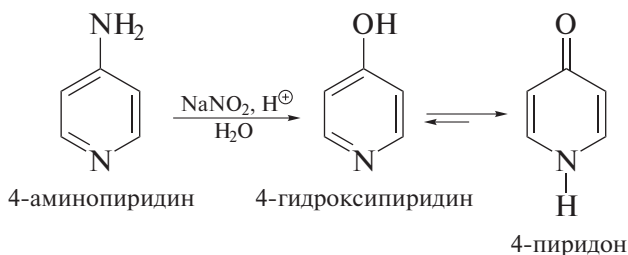
Однако реакция с KOH протекает лишь в очень жестких условиях. Образующийся 2-гидроксипиридин также способен к таутомерии:



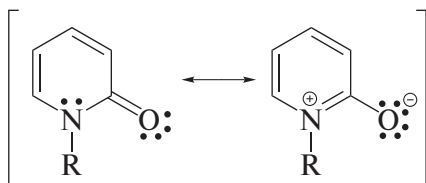
Вместе с тем 2-гидроксипиридин легко получается при обработке 2-аминопиридина нитритом натрия в присутствии минеральной кислоты:



Аналогично получают 4-гидроксипиридин:



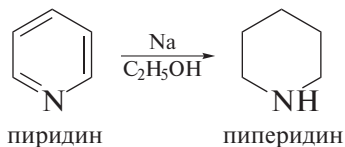
Следует иметь в виду, что пиридоны в значительной мере сохраняют ароматичность пиридинового ядра.



## Восстановление

Электронодефицитный характер пиридина проявляет себя и в относительной легкости восстановления пиридинового цикла. Важно, что вос-

становление гладко проходит не только как гидрирование в присутствии Pt-катализатора, но и при действии натрия в абсолютном спирте.

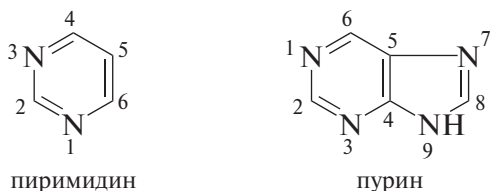


**Пиперидин.** К раствору пиридина (20 г; 0,25 моль) в абсолютном спирте (150 г; 3,26 моль) по кусочкам прибавляют натрий (75 г; 3,26 моль). По окончании растворения натрия реакцию массу разбавляют водой. Продукт отгоняют с водяным паром и выделяют в виде гидрохлорида, добавляя соляную кислоту к дистилляту, т. пл. 237 °С (из спирта). Выход 21,2 г (~100%).

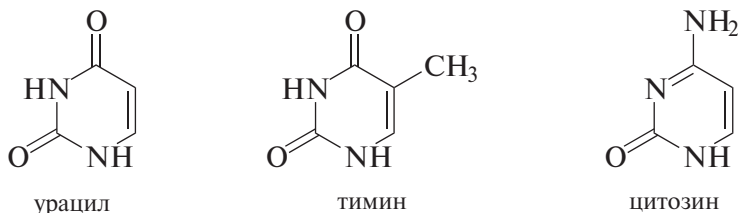
## 25.5. ПИРИМИДИНЫ И ПУРИНЫ

Среди других шестичленных гетероциклических соединений производные пиридина и пурина представляют особый интерес. Значение этих гетероаренов определяется тем, что фрагменты производных пиридина и пурина входят в состав сложных биоорганических структур, называемых *нуклеиновыми кислотами* (см. разд. 28.2), ответственных за хранение и передачу генетической информации.

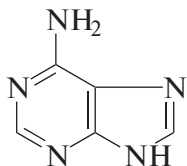
Нумерация атомов в молекулах пиридина и пурина показана ниже.



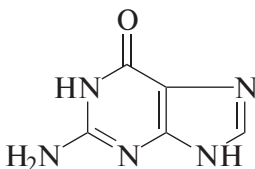
В состав нуклеиновых кислот входят следующие производные пиридина: урацил, цитозин и тимин. Их называют **пиримидиновыми основаниями**.



В состав нуклеиновых кислот входят также и производные пурина — аденин и гуанин. Эти производные называют *пуриновыми основаниями*.



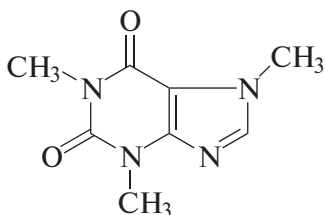
аденин



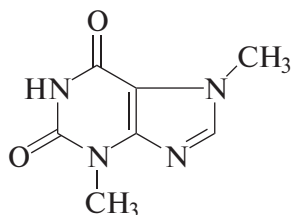
гуанин

И пиримидин, и пурин имеют плоские молекулы и замкнутые сопряженные  $\pi$ -электронные системы. Эти соединения и их производные также относятся к числу гетероароматических соединений.

Фрагменты пиримидина и пурина входят в состав и других природных соединений. Кофеин содержится в кофе и чае. Теобромин содержится в чае и какао.



кофеин



теобромин

### Для углубленного изучения

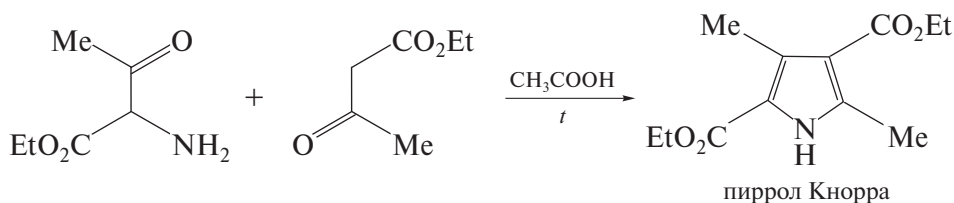
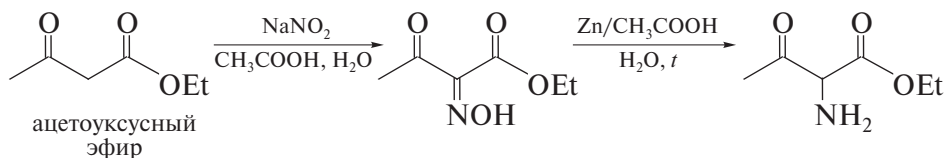
## МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Изучение механизмов синтеза гетероциклических соединений представляет интерес, по крайней мере, по двум причинам. Во-первых, гетероциклические соединения составляют, по некоторым оценкам, около двух третей всех органических соединений; во-вторых, синтезы гетероциклических соединений, как правило, основаны на многокомпонентных реакциях и проводятся в «одноколбовом» варианте. Это обстоятельство представляет химику уникальную возможность проследить, каким образом более простые органические реакции «работают» в тандеме и приводят к синтезу весьма сложных структур.

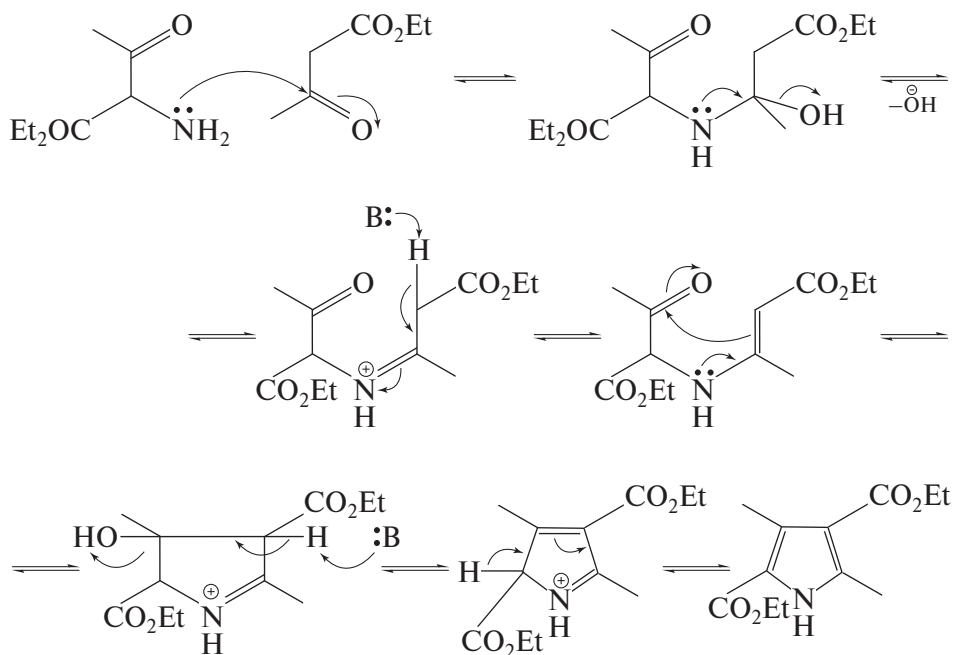
В качестве примеров в этом разделе обсуждаются некоторые наиболее известные именные реакции синтеза гетероциклических соединений.

## Синтез пирролов по Кнорру

Этот метод основан на реакции  $\alpha$ -аминокетона и 1,3-дикарбонильного соединения [1]. Наиболее известный пример такого синтеза представляет собой получение «пиррола Кнорра» — 2,4-дикарбэтокси-3,5-диметилпиррола [2]. Реакция проводится в одной колбе, протекает с выходом до 64% и включает следующие стадии:



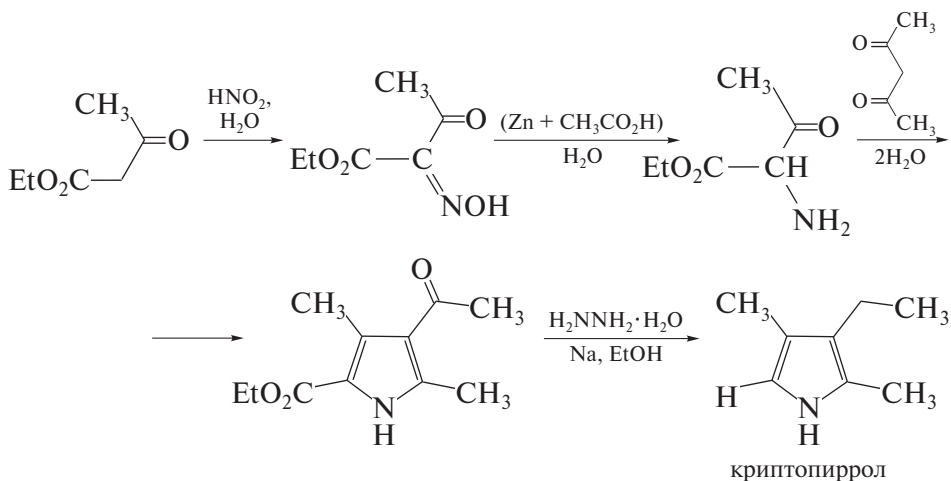
Заключительная стадия синтеза — взаимодействие  $\alpha$ -аминокетона и ацетоуксусного эфира — протекает по следующему механизму



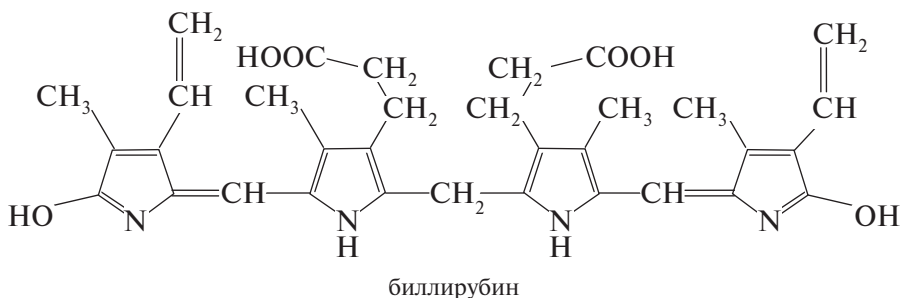
Пиррол Кнорра способен к функционализации и может рассматриваться как интермедиат в синтезе различных производных пиррола [3, 4]:

- обработка водным раствором едкого натра ведет к избирательному омылению только карбэтоксигруппы, находящейся в положении 2;
- действие раствора серной кислоты ведет к избирательному гидролизу только карбэтоксигруппы, находящейся в положении 4;
- метильная группа, находящаяся в положении 5, может быть переведена в хлорметильную, формильную или карбокси-группы;
- на стадии ацетоуксусного эфира сложноэфирные группы могут быть трансформированы введением в них бензильной и *трет*-бутильной групп. Бензильная группа в конечном продукте может быть легко удалена каталитическим гидрогенолизом, а *трет*-бутильная группа — обработкой продукта трифторуксусной кислотой.

Среди других синтезов пирролов по Кнорру интерес представляет синтез криптопиррола [3]

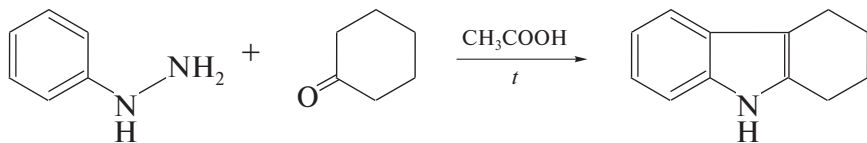


который входит в состав ряда важных биоорганических структур, в частности гемина (см. стр. 275) и продукта нормального окислительного распада гемина в печени — билирубина.

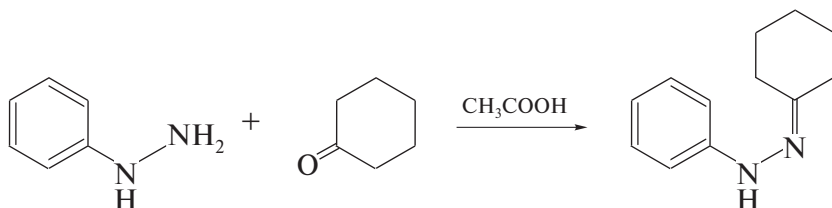


## Синтез индолов по Фишеру

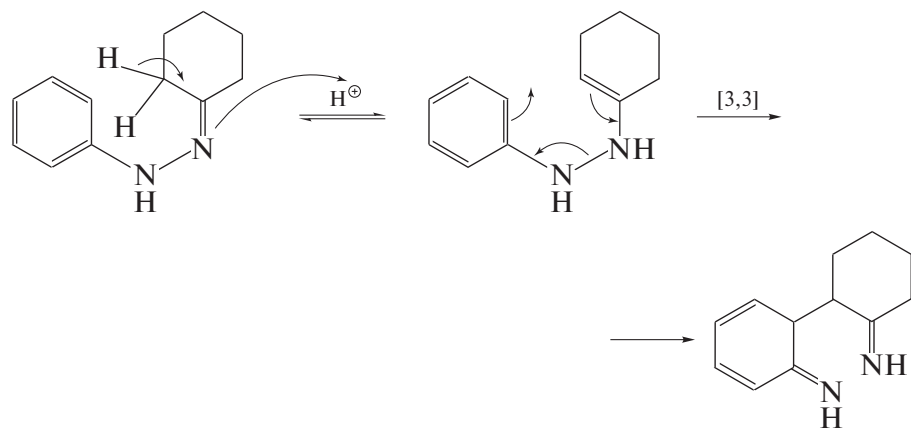
Один из наиболее известных методов синтеза индолов в 1883 г. был открыт **Эмилем Фишером** [5–9]. В простейшей форме этот метод предполагает нагревание альдегида или кетона с фенилгидразином в кислой среде:



Первая стадия в механизме образования индола в этой реакции — получение фенилгидразона, который, как правило, может быть выделен в качестве стабильного соединения:



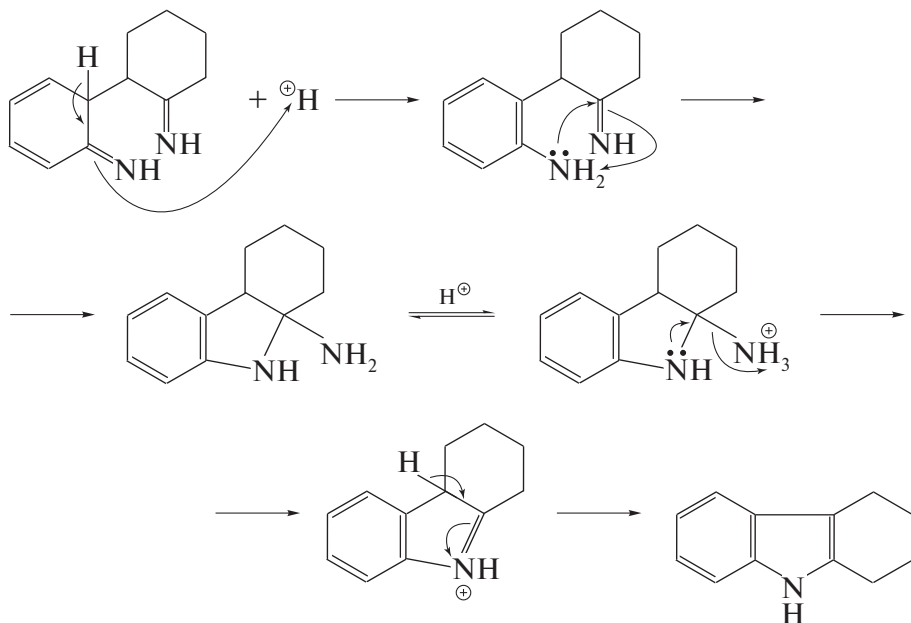
Фенилгидразон таутомеризуется далее до енамина, после чего имеет место [3,3]-сигматропная перегруппировка с образованием сильной С—С-связи и разрывом слабой N—N-связи с перемещением электронов в 6-членном цикле:



Затем следует реароматизация бензольного кольца с перемещением протона от С-атома к N-атому. Образовавшаяся  $\text{NH}_2$ -группа внутримолекулярно атакует соседнюю иминогруппу, давая аминаль — N-эквивалент ацетала. Опытами с мечеными атомами показано, что атом азота, связанный с



фенилом, оказывается в конечном индоле [8, 9]. На заключительной стадии происходит кислотнo-катализируемое разложение аминаля с отщеплением аммиака, протона и ароматизацией индольного цикла.

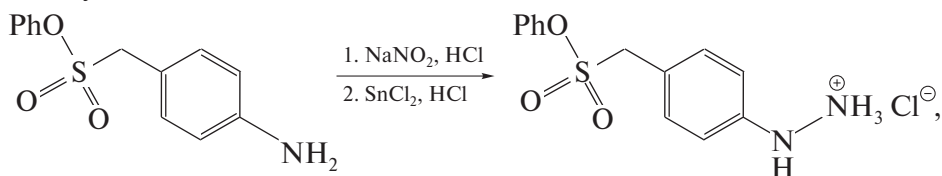


Очень важным этапом в проведении синтезов индолов по Фишеру является выбор кислотного катализатора. Успешно применены соляная и серная кислоты, полифосфорная и *n*-толуолсульфоновая кислоты. Кислоты Льюиса, такие как трифторид бора, хлорид цинка, хлорид железа и хлорид алюминия, также оказались полезными катализаторами.

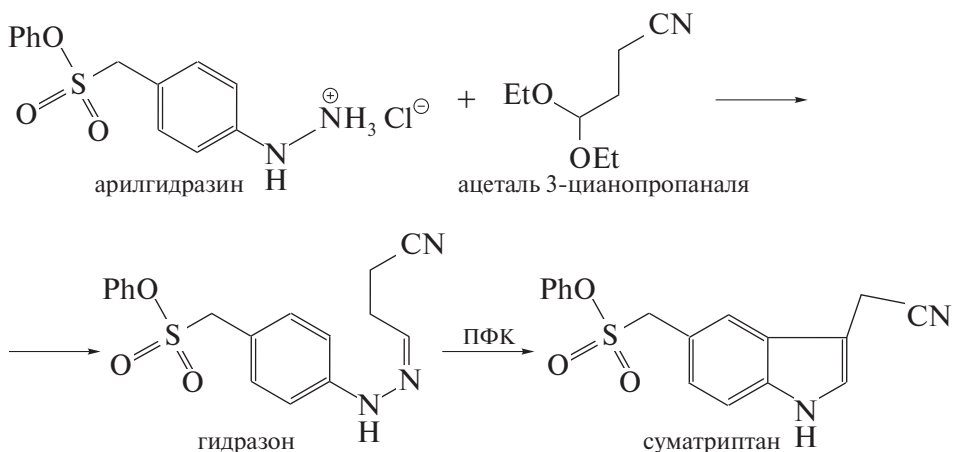
Метод Фишера не является универсальным методом для синтеза всех производных индола. Реакции индолизации *ortho*-замещенных гидразонов по этому методу могут сопровождаться перегруппировками [8]. Тем не менее этим методом доступно получение многих индолов, поскольку он допускает значительные изменения в бензольном ядре арилгидразина. Среди таких индолов следует отметить серотонин и другие фармацевтические средства, содержащие его фрагмент.



Другой пример применения метода Фишера дает синтез суматриптана (торговое название «Имигран»). Производное арилгидразина в этом синтезе получают по схеме



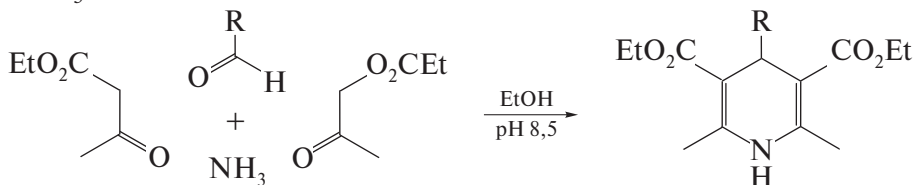
а второй компонент реакции — 3-цианопропаналь — применяют в виде ацетала, чтобы предотвратить его самоконденсацию. В присутствии кислоты ацеталь гидролизуется до альдегида, который и образует гидразон.



«Имигран» — противомигренозное средство, которое представляет собой специфический и селективный агонист 5-HT<sub>1</sub>-серотониновых рецепторов, локализованных преимущественно в сосудах головного мозга.

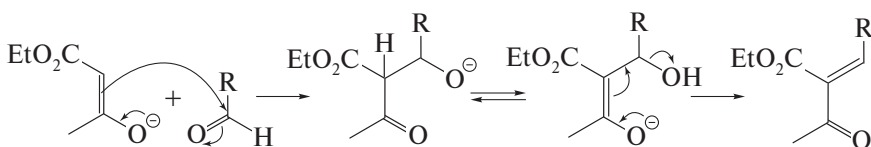
### Синтез пиридинов по Ганчу

Ганч открыл свою уникальную реакцию синтеза пиридинов в 1881 г. [10]. Четырехкомпонентная реакция включает две молекулы кетоэфира, молекулу аммиака и молекулу альдегида. Ее продуктом оказывается молекула дигидропиридина, которая окисляется до производного пиридина действием HNO<sub>3</sub>, Ce(IV) или хинона:

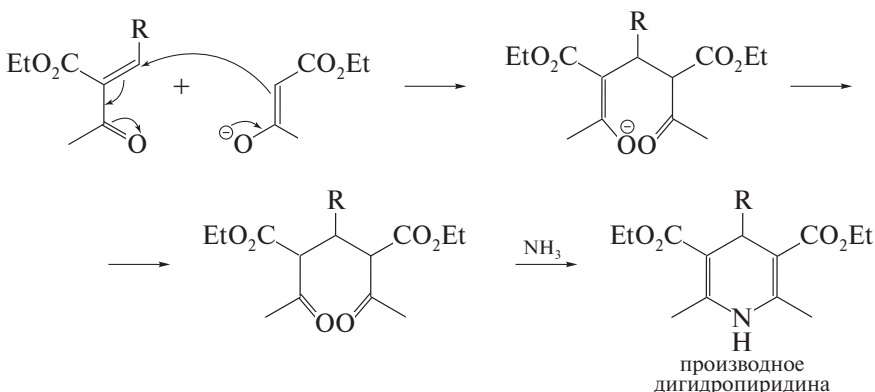


Реакция демонстрирует прекрасный пример молекулярного распознавания малыми молекулами. Ее механизм неоднократно изучался, в том числе с применением методов  $^{15}\text{N}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии [11].

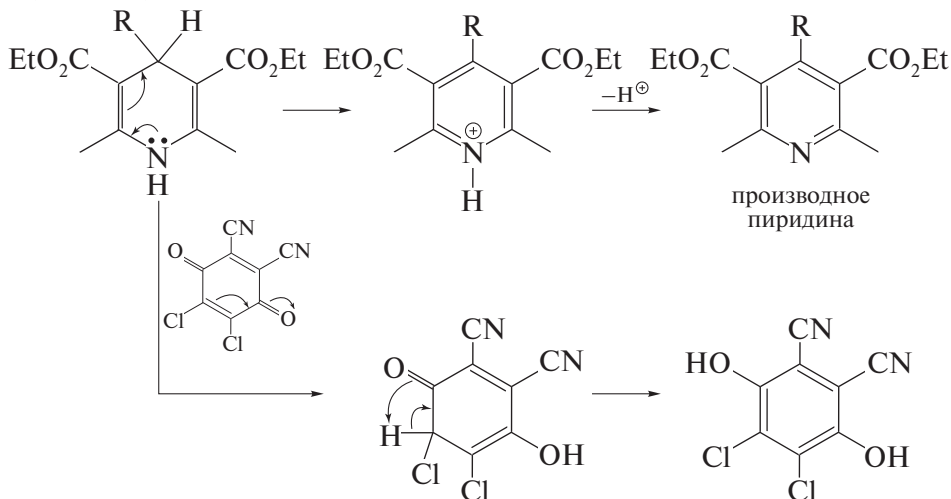
Образовавшийся на первой стадии продукт имеет две карбонильные группы на одном конце двойной связи



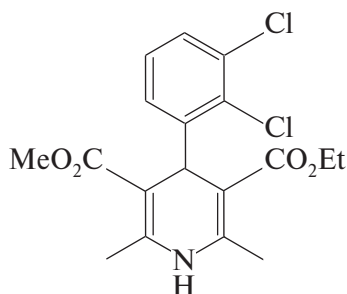
и поэтому является очень хорошим акцептором нуклеофила в реакции Михаэля. Таким нуклеофилом выступает вторая молекула исходного енолята:



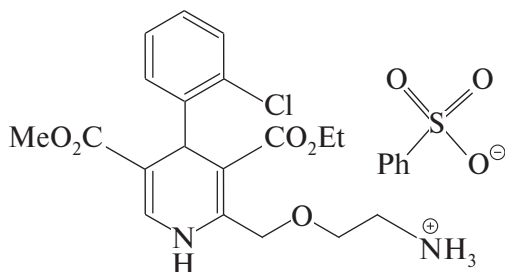
Окисление дигидропиридина хиноном сопровождается ароматизацией двух молекул и протекает очень гладко.



Ганч предложил свою схему синтеза дигидропиридинов в 1882 г. Она получила новую жизнь в 1980-е годы, когда была обнаружена способность дигидропиридинов блокировать поступление ионов кальция  $\text{Ca}^{2+}$  через мембраны клеток, что является важным при лечении заболеваний сердца. Ниже показаны структуры двух таких препаратов — фелодипина и амлодипина.

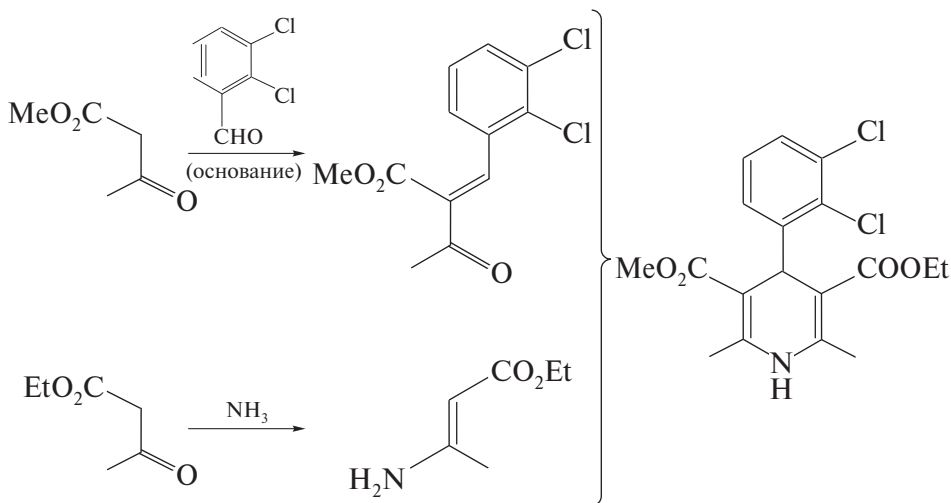


фелодипин



амлодипин

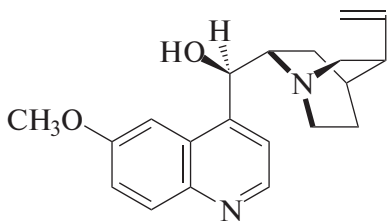
Конечно, для синтеза таких дигидропиридинов требуется модификация метода Ганча, что и показано ниже на примере синтеза фелодипина.



### Синтез хинолинов по Скраупу

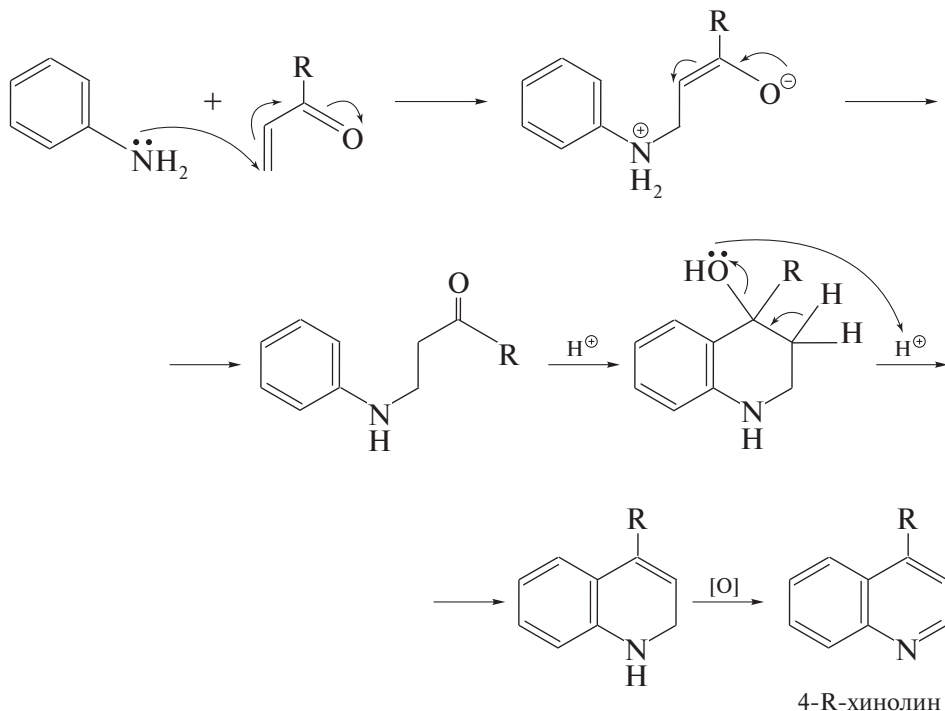
Фрагменты бензоконденсированных пиридинов — хинолина и изохинолина — встречаются среди многочисленных алкалоидов и фармацевтиче-

ских средств. В частности, хиолин является фрагментом хинина, классического противомалярийного средства.



хинин

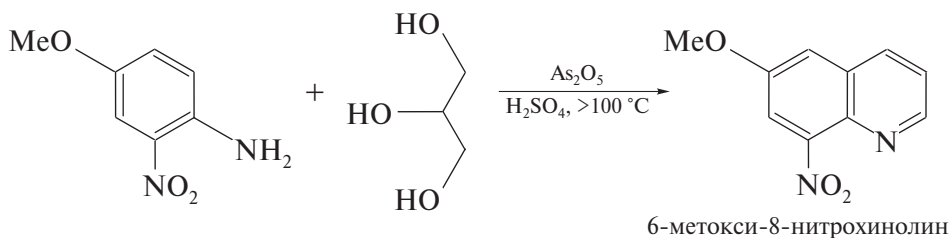
Наиболее известным методом синтеза хиолина является реакция Скраупа (1880 г.) [12, 13]. Эта реакция также является многокомпонентной и проводится в «одноколбовом» варианте. На первой стадии имеет место сопряженное присоединение амина к ненасыщенному карбонильному соединению, а затем полученный кетон легко циклизуется в *орто*-положение, активированное аминогруппой с образованием дигидрохиолина после дегидратации.



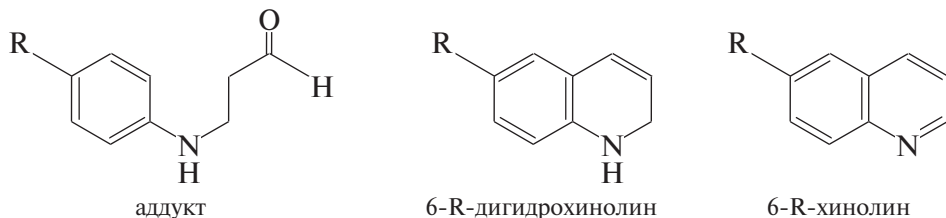
Для окисления дигидрохиолина до хиолина пригодны многие окислители.

Традиционно синтез Скраупа проводится смешением ароматического амина (анилина в синтезе собственно хинолина), глицерина, концентрированной серной кислоты, нитробензола и последующим нагреванием выше 100 °С. Роль глицерина состоит в генерации акролеина как ненасыщенного карбонильного соединения. Нитробензол служит и растворителем, и окислителем.

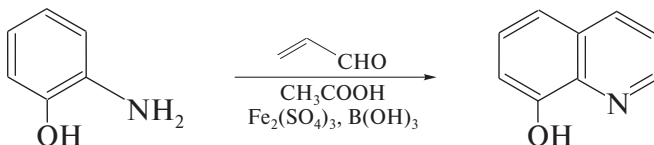
К сожалению, традиционная процедура синтеза Скраупа нередко сопровождается бурным протеканием реакции и выбросом реакционной смеси из колбы. Один из важных и сравнительно безопасных примеров синтеза Скраупа — получение 6-метокси-8-нитрохинолина с применением пентоксида мышьяка вместо нитробензола в качестве окислителя. Нитрогруппа в положении 8 этого производного хинолина может быть превращена в различные функциональные группы:



Более безопасной является следующая модификация синтеза Скраупа: сначала получают аддукт реакции Михаэля — продукт конденсации амина и акролеина (аддукт), циклизуют его в кислом растворе, а полученный дигидрохинолин окисляют, например, хинонами типа DDQ (2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинон).



Один из примеров применения модифицированного варианта синтеза Скраупа — синтез 8-гидроксихинолина («оксина»). *орто*-Аминофенол в этом синтезе имеет единственное *орто*-положение, свободное для циклизации, и отличается высокой нуклеофильностью. Вследствие этого реакция может быть проведена в уксусной кислоте, содержащей лишь следы серной кислоты:

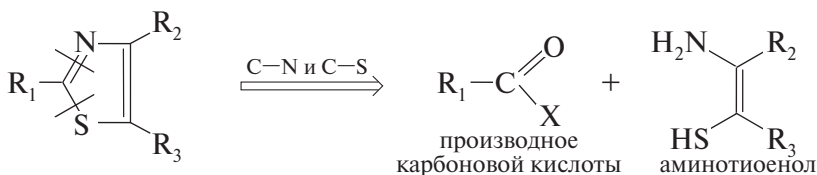


## Синтез тиазолов

Как пример синтеза гетероаренов с двумя атомами в цикле рассмотрим синтез тиазолов. В этом примере не рассматривается именная реакция. Однако он интересен приложением ретросинтетического анализа Кори для целей синтеза ароматических гетероциклических соединений [14].

Можно предложить две ретросинтетические схемы для синтеза тиазольного цикла.

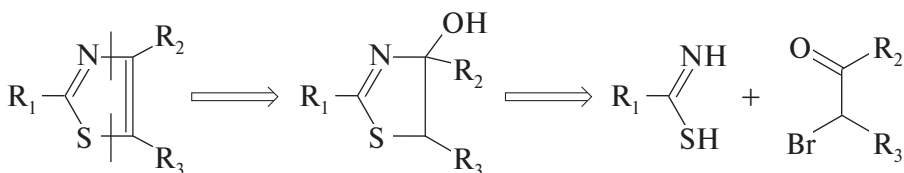
Первая схема в основе синтеза рассматривает взаимодействие производного карбоновой кислоты с аминотиоенолом:



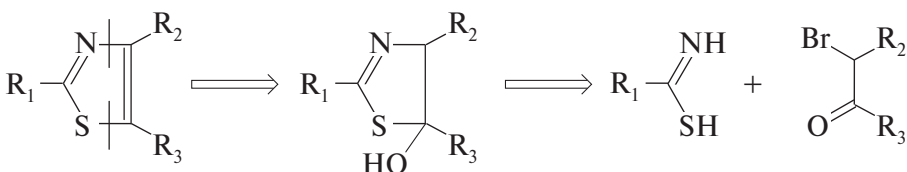
Легко предположить, однако, что аминотиоенолы являются весьма нестабильными соединениями и вряд ли могут выступать в качестве надежных интермедиатов синтеза.

Вторая ретросинтетическая схема предполагает разрыв C—N- и C—S-связей с другой стороны гетероатомов. Согласно этой схеме, за стадией гетероциклизации должна следовать дегидратация. Для такой последовательности следует иметь в виду, по крайней мере, два варианта.

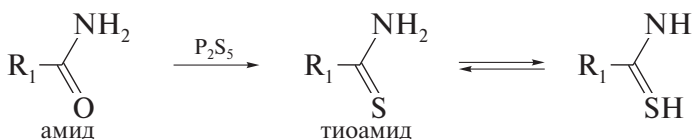
### Вариант А



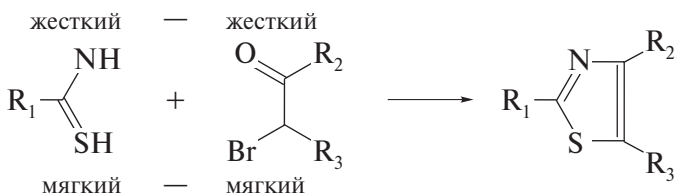
### Вариант Б



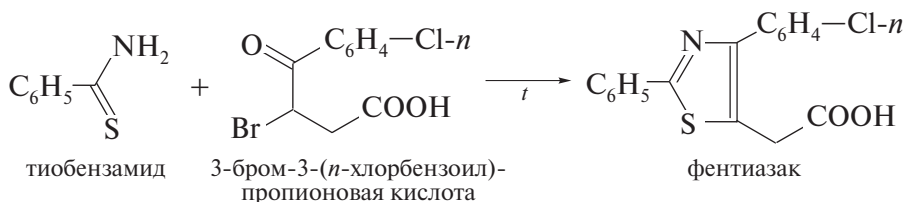
Оба варианта исходят из структуры тиамида в качестве нуклеофила; такой тиаמיד легко доступен в реакции соответствующего амида с  $\text{P}_2\text{S}_5$ :



Варианты А и Б различаются строением  $\alpha$ -галогенкетона, который вступает в реакцию с тиаомидом. В обоих вариантах тиаомид выступает в качестве амбидентного нуклеофила. Как отмечалось в гл. 13 (т. II, разд. «Для углубленного изучения»), одна из концепций, объясняющих реакции таких нуклеофилов, предусматривает предпочтительность взаимодействия мягкого нуклеофильного фрагмента (группа SH) с мягким электрофилом, а жесткого нуклеофильного фрагмента (группа NH) — с жестким электрофилом. Именно такой случай реализуется в варианте А.



По такой схеме был получен, в частности, препарат фентиазак, нестероидное противовоспалительное средство:



Синтез протекает очень легко простым нагреванием двух реагентов — тиобензамида и 3-бром-3-(*n*-хлорбензоил)пропионовой кислоты.

## РЕАКЦИИ $S_N^H\text{Ar}$

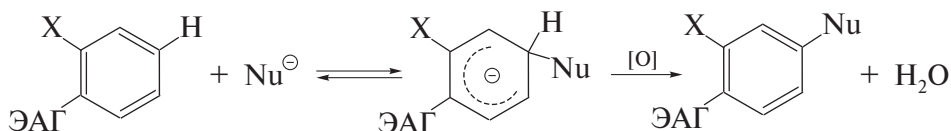
В этой главе и гл. 9 (т. II) были обсуждены методы функционализации аренов и гетероаренов с применением реакций электрофильного ароматического замещения  $S_E\text{Ar}$ . В гл. 14 (т. II) были рассмотрены методы трансформации заместителей в аренах, основанные на реакциях нуклеофильного ароматического замещения  $S_N\text{Ar}$ .

В этом разделе мы познакомимся с еще одним методом введения функциональных групп в ароматический или гетероароматический субстрат, а именно с прямым замещением атома водорода в молекулах аренов и гетероаренов под действием нуклеофильных агентов.

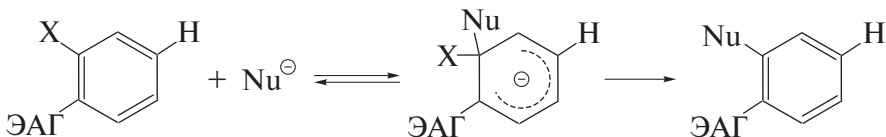
Соответствующие превращения предложено обозначать как реакции  $S_N^H\text{Ar}$ . Как и традиционные реакции нуклеофильного ароматического замещения, реакции  $S_N^H\text{Ar}$  протекают лишь с аренами, активированными электроотрицательными заместителями [15–18]. Как и реакции  $S_N\text{Ar}$ ,



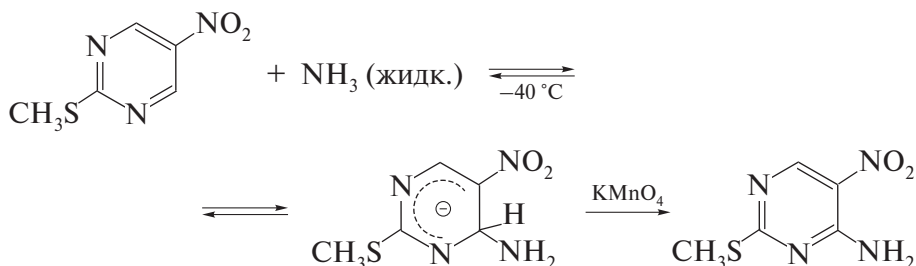
реакции нуклеофильного замещения водорода протекают с образованием  $\sigma$ -комплекса:



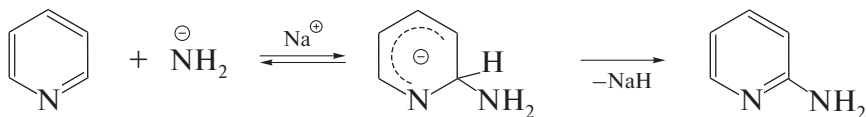
где ЭАГ — электроноакцепторная группа. При этом, если  $X = \text{Hal}$ ,  $\text{OAc}$  или  $\text{OTs}$ , реакция  $S_N^H\text{Ar}$  может конкурировать с реакцией  $S_N\text{Ar}$ :



Особенно склонны к реакциям  $S_N^H\text{Ar}$  гетероарены, молекулы которых представляют собой электронодефицитные  $\pi$ -системы (пиридин, пиримидин, 1,2,4-триазин) [19–21].

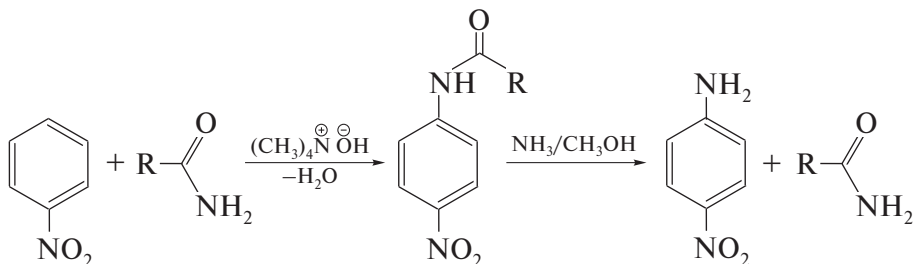


Применение нуклеофильного реагента в комбинации с окислителем, роль которого состоит в ароматизации быстро образующегося  $\sigma$ -комплекса в продукт замещения, представляет собой лишь один (окислительный) из вариантов практической реализации реакций  $S_N^H\text{Ar}$ . В зависимости от строения реагирующих субстратов может быть реализован и другой — элиминационный — путь, не требующий специально вводимого окислителя. Примером этого пути может служить реакция Чичибабина (см. стр. 257):



Реакции  $S_N^H\text{Ar}$  продолжают изучаться. К настоящему времени эти реакции проведены с C-, O-, N-, S-, P- и Si-центрированными нуклеофилами. Показано также, что превращения этого типа реализуются как отдельные стадии в некоторых tandemных превращениях соответствующих гетероциклических соединений [22, 23].

Особого внимания заслуживают возможности реализации реакций  $S_N^H\text{Ag}$  в производственных условиях. Запатентован метод прямого аминирования нитробензола действием амидов карбоновых кислот:



Здесь R — алкил или арил.

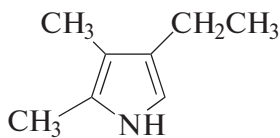
Отдельные стадии этого превращения протекают количественно и в полной мере отвечают современным требованиям «зеленой» химии, поскольку единственным побочным продуктом при этом является вода [24, 25].

## Дополнения

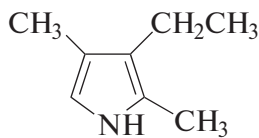
### ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В ЖИВЫХ ОРГАНИЗМАХ

Пиррольная структура входит в состав природных соединений, имеющих важное значение для живых организмов. Прежде всего следует назвать представителей группы порфиринов, к которым относят *гемоглобин* крови и *хлорофилл*.

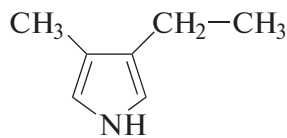
Ниже для примера показаны некоторые алкилпирролы, играющие важную роль в природных порфириновых структурах, в том числе в гемоглобине.



хемопиррол

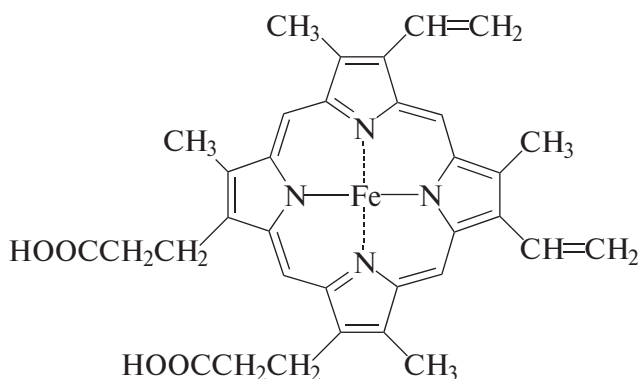


криптопиррол



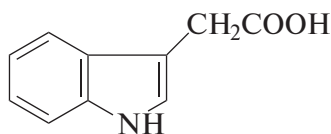
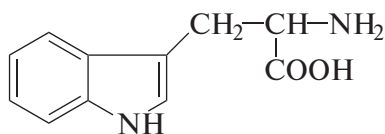
опсопиррол

Гемоглобин ответствен за транспорт кислорода в живом организме: 1 г гемоглобина связывает  $1,35 \text{ см}^3$  кислорода. Гемоглобин связывает кислород в легких и разносит его по всему организму. При связывании с гемоглобином кислород выступает как лиганд по отношению к атому железа. Токсичные свойства монооксида углерода определяются тем, что он является еще более сильным лигандом и препятствует связыванию и транспорту кислорода.

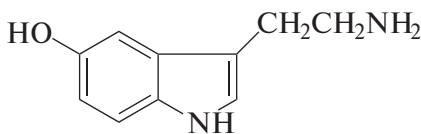


гемин-фрагмент гемоглобина

Частично гидрированный пиррольный цикл содержится в **витаминах**  $B_{12}$ . Индол является структурным фрагментом важных природных соединений и широко используется для получения различных лекарственных препаратов.

 $\beta$ -индолилуксусная  
кислота

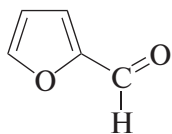
триптофан



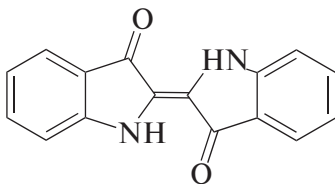
серотонин

Фуран, пиридин и хинолин также являются структурными фрагментами многих природных соединений и лекарственных средств.

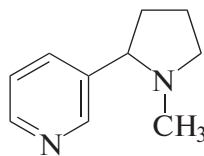
Ниже показан ряд природных соединений, в составе которых присутствуют названные гетероароматические фрагменты.



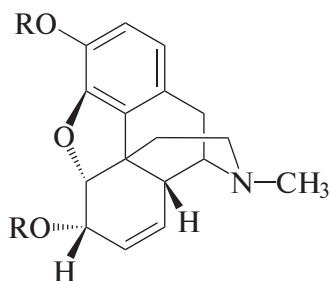
фурфурол



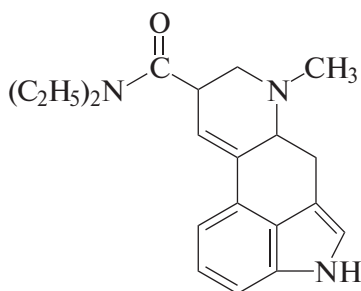
индиго



никотин



морфин ( $R = H$ )  
героин ( $R = COCH_3$ )



диэтиламид  
лизергиновой кислоты  
(ЛСД)

---

## Глава 26. УГЛЕВОДЫ

Органические соединения, имеющие общую молекулярную формулу



называют **углеводами**. Другое название углеводов — **карбогидраты**.

Углеводы являются представителями одного из классов органических веществ, наиболее распространенных в живых организмах. Углеводы составляют основу (80% сухой массы) древесины и стеблей растений. Наиболее распространенными группами углеводов в растительном мире являются целлюлоза, крахмалы, пектиновые вещества, сахароза и глюкоза. Ряд углеводов выделяют из растительных источников в промышленных масштабах. Например, мировое производство сахарозы достигает сотен миллионов тонн.

Различные углеводы присутствуют в заметных количествах и в организмах высших животных. Глюкоза является одним из компонентов крови. Фрагменты углеводов содержатся в нуклеиновых кислотах, которые контролируют хранение и передачу генетической информации в процессах синтеза белков. К производным углеводов относится аденозинтрифосфат, который ответствен за хранение и транспорт энергии в биологических системах.

Простейшие представители углеводов — **сахара**, или **сахариды**, а среди них — **глюкоза**. Глюкоза служит примером **моносахарида**. Это означает, что она не может быть гидролизована в менее крупные фрагменты. **Дисахариды**, **трисахариды** и **олигосахариды** отличаются тем, что дают при гидролизе соответственно две, три или до восьми молекул моносахаридов. **Полисахариды** являются полимерами, в которых число мономерных звеньев превышает восемь. В природных полисахаридах насчитывается до 1000–3000 моносахаридных остатков.

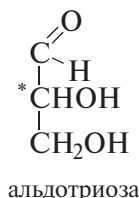
### 26.1. МОНОСАХАРИДЫ

#### 26.1.1. Классификация

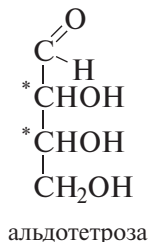
Моносахариды различаются числом атомов углерода в цепи и типом карбонильной группы (альдегидная или кетонная). Например, по такой классификации глюкозу следует рассматривать как **гексозу** (она имеет шесть ато-

мов углерода в цепи) и **альдозу** (карбонильная группа находится в альдегидной функции). Поэтому обобщенный термин для глюкозы — **альдогексоза**.

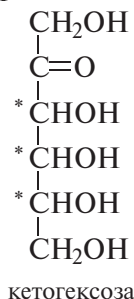
Примеры названий моносахаридов приведены ниже.



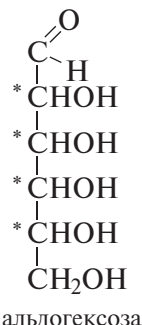
альдотриоза



альдотетроза



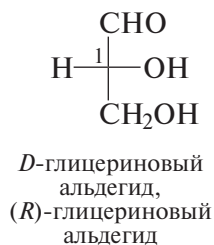
кетогексоза



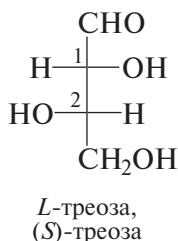
альдогексоза

Как следует из структурных формул моносахаридов, они содержат от одного до четырех хиральных центров (хиральные центры отмечены звездочками \*). Конфигурация каждого моносахарида определяется по наиболее старшему хиральному центру (наиболее удаленному от карбонильной группы).

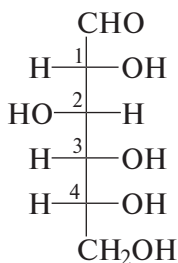
Ниже показаны проекционные формулы Фишера ряда моносахаридов с обозначением их конфигурации по старшему хиральному центру (указана нумерация стереоцентров) по *D/L*- и *R/S*-номенклатурам.



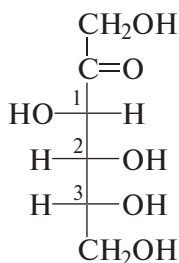
*D*-глицериновый  
альдегид,  
(*R*)-глицериновый  
альдегид



*L*-треоза,  
(*S*)-треоза

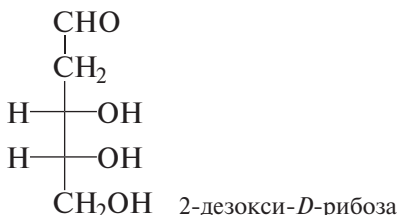
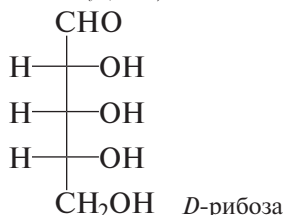


*D*-глюкоза,  
(*R*)-глюкоза

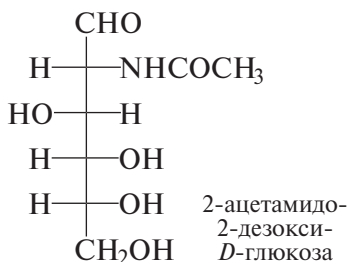
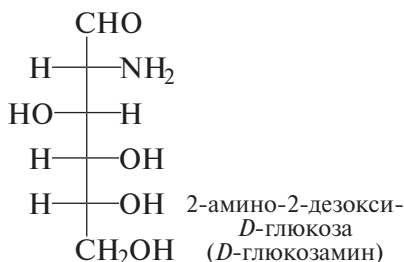


*D*-фруктоза,  
(*R*)-фруктоза

В природе встречаются моносахариды, в которых одна из гидроксигрупп замещена водородом или аминогруппой. В частности, **дезоксисахарами** называют сахара, которые содержат группу  $-\text{CH}_2-$  вместо  $-\text{CH}(\text{OH})-$ . Например, 2-дезоксид-*D*-рибоза входит в состав дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

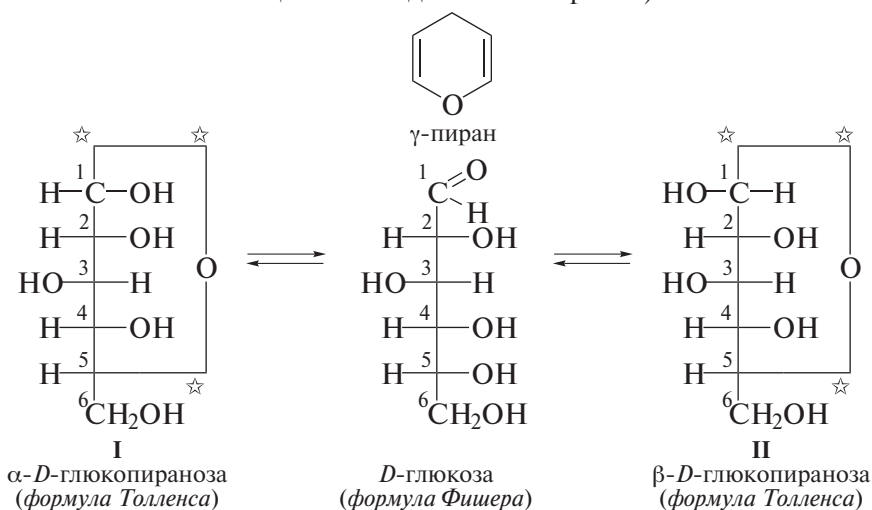


**Аминосакхарами** называют сахара, которые содержат группу  $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$  вместо  $-\text{CH}(\text{OH})-$ . Наиболее важными аминосахарами являются *D*-глюкозамин и *D*-галактозамин. В природе они встречаются, как правило, в виде ацетамидов.



### 26.1.2. Строение

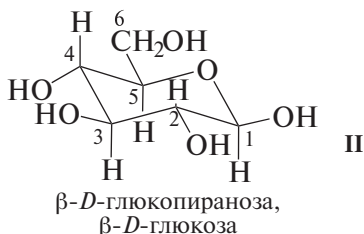
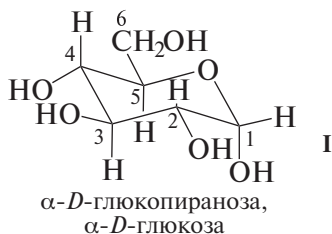
Э. Фишер подробно изучил строение и свойства глюкозы, в том числе стереохимию этого моносахарида. Он установил, что значительная часть свойств глюкозы может быть понята в терминах открытой формы. Вместе с тем следует иметь в виду возможность перехода открытой формы (**формула Фишера**) в циклическую форму (**формула Толленса**). Шестичленные циклические формы моносахаридов называют **пиранозами** (в основе этого термина лежит название оксациклогексодиенов — пиранов).



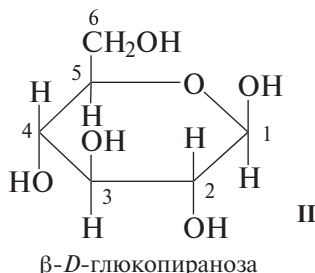
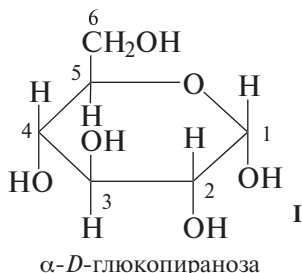
#### ! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Здесь и далее в формулах Толленса в углах, отмеченных звездочкой ☆, атомы отсутствуют.

Для обозначения циклических форм в настоящее время в химии углеводов чаще применяют кресловидные формулы, аналогичные тем, которыми обозначают циклогексан и его замещенные:

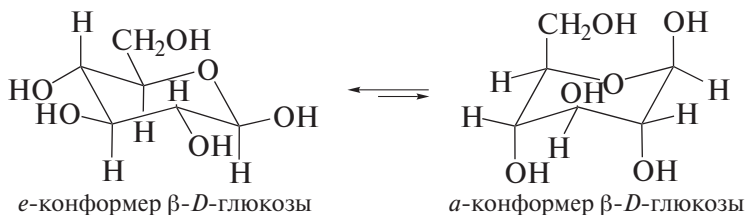


и соответствующие упрощенные изображения — **формулы Хеурса** (в этих формулах атомы Н при углеродных атомах часто не изображают):



### ❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Ниже изображена кресловидная формула  $\beta$ -D-глюкопиранозы, в которой все заместители имеют экваториальную ориентацию (е-конформер). Эта структура на 6 ккал/моль стабильнее, чем  $\alpha$ -конформер, в котором все заместители имеют аксиальную ориентацию.



Циклические формы глюкозы являются внутренними *полуацетальми*: гидроксигруппа при атоме  $C_5$  присоединена к группе  $CHO$ .



В форме **I** «полуацетальная» гидроксигруппа при атоме  $C_1$  (ее принято называть *гликозидной гидроксигруппой*) направлена ниже плоскости молекулы; эта форма названа  **$\alpha$ -аномером**. В формуле Толленса  $\alpha$ -аномера гидроксигруппа при  $C_1$ -атоме находится справа (см. стр. 279).

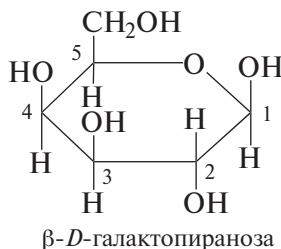
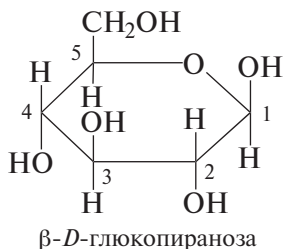
Форма **II** отличается ориентацией гидроксила при атоме  $C_1$  выше плоскости молекулы; эта форма названа  **$\beta$ -аномером**. В формуле Толленса  $\beta$ -аномера гидроксигруппа при  $C_1$ -атоме находится слева.

Имеется простой способ трансформации проекционной формулы Толленса в формулу Хеуорса и наоборот. Гидроксигруппы, находящиеся в формулах Толленса слева, ориентированы вверх в формулах Хеуорса. Гидроксигруппы, находящиеся в формулах Толленса справа, ориентированы вниз в формулах Хеуорса.

Структуры **I** и **II** относятся друг к другу как диастереомеры. Они различаются конфигурацией только при атоме  $C_1$ .

Аномерный атом  $C_1$  в полуацетальных формах глюкозы — еще один хиральный центр в ее молекуле. Общее число оптических изомеров пираноз равно, таким образом,  $2^5 = 32$ .

Два стереоизомера, содержащие несколько хиральных центров, но различающиеся конфигурацией *только одного из центров*, называют **эпимерами**.  $\beta$ -D-Глюко- и  $\beta$ -D-галактопиранозы различаются только конфигурацией при атоме  $C_4$  и являются эпимерами.

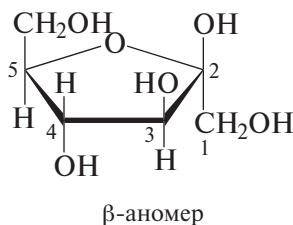
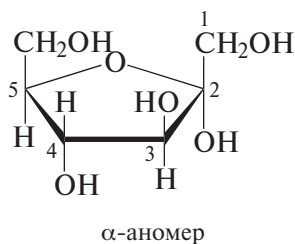
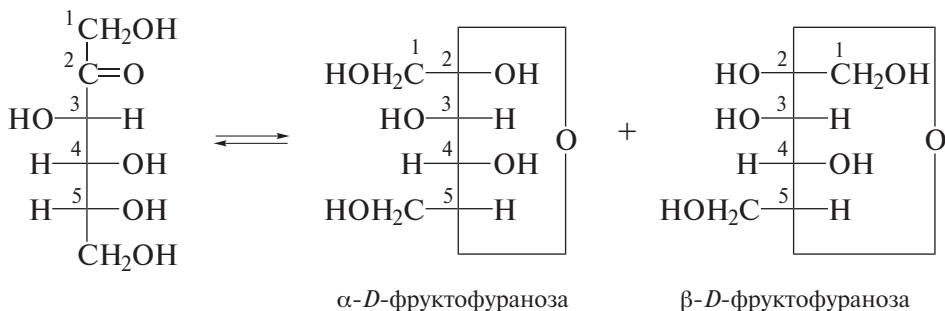


### ❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Согласно данным выше определениям, эпимеры следует рассматривать как частный случай диастереомеров, а аномеры — как частный случай эпимеров.

Фруктоза вместо альдегидной функции содержит оксогруппу, поэтому ее циклическая форма представляет собой *полукеталь*. Фруктоза образует пятичленную циклическую форму; такой циклический моносахарид называют **фуранозой** (происхождение этого термина аналогично происхождению

термина «пираноза»; он происходит от названия пятичленного гетероарена «фуран»).



В кристаллическом состоянии углеводы существуют в циклической форме, и лишь в растворах имеют место взаимные превращения открытой и циклической форм.

**Задача 26.1.** Сколько хиральных центров содержится в альдотриозе, альдотетрозе, кетогексозе, альдогексозе?

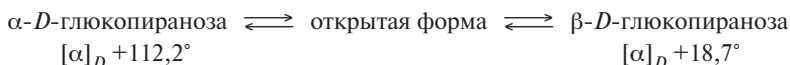
### 26.1.3. Реакции

#### Мутаротация глюкозы

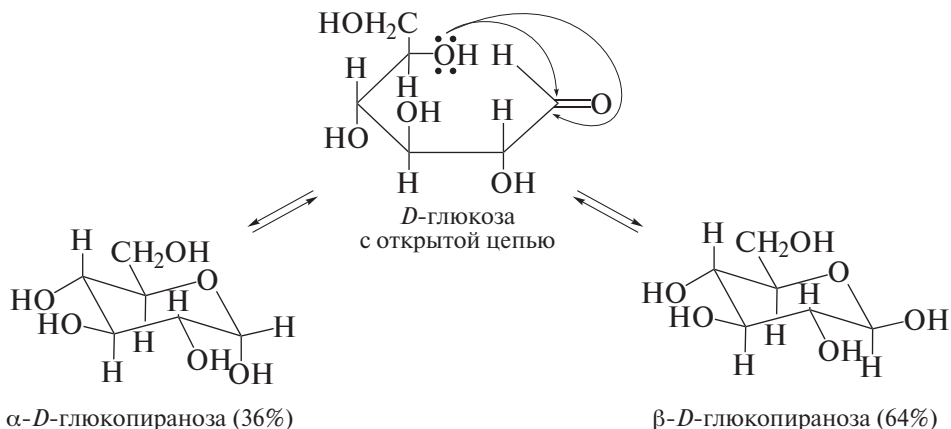
Чистая  $\alpha$ -D-глюкопираноза (очищают перекристаллизацией из этанола) имеет угол вращения  $[\alpha]_D +112,2^\circ$ . Чистая  $\beta$ -D-глюкопираноза имеет угол вращения  $[\alpha]_D +18,7^\circ$ . В кристаллическом состоянии обе формы вполне устойчивы и не подвержены взаимопревращениям. Указанные углы оптического вращения относятся к водным растворам названных форм и измерены сразу после приготовления растворов.

Однако водные растворы индивидуальных  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм глюкозы со временем изменяют угол оптического вращения до равновесного значения, равного  $+52,5^\circ$ . Это явление впервые наблюдали в 1846 г. и назвали

**мутаротацией.** Его причина заключается в том, что циклические формы полуацеталей ( $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеры) в водном растворе находятся в равновесии с открытой формой.

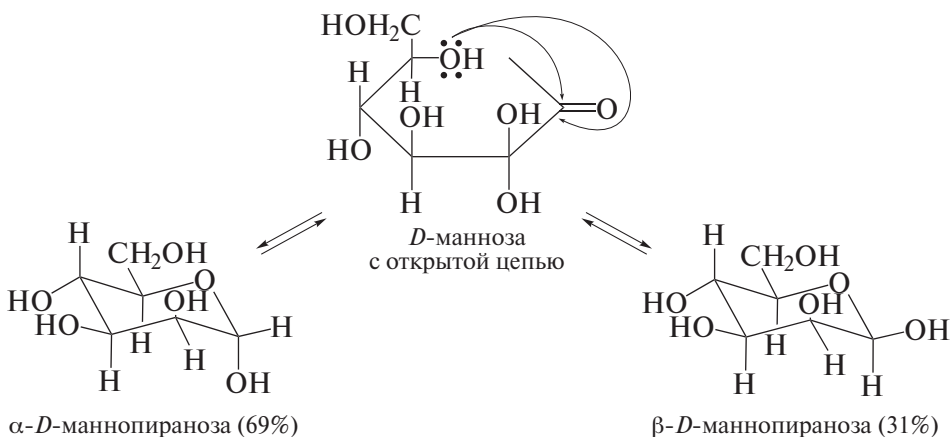


В этих условиях каждый акт рециклизации открытой формы вновь до глюкопиранозы равновероятно ведет к образованию одного из двух аномеров, что и обуславливает изменение угла вращения.



В равновесной смеси D-глюкопиранозы содержится 36%  $\alpha$ -изомера и 64%  $\beta$ -изомера. Концентрация открытой формы, через которую взаимопревращаются аномеры, составляет лишь 0,024%.

Не всегда  $\beta$ -аномер пиранозы более стабилен. Например, D-манноза в равновесии имеет большее содержание  $\alpha$ -аномера:



Этот факт получил название «**аномерный эффект**». Он объясняется стереоэлектронной стабилизацией  $\alpha$ -аномера [2].

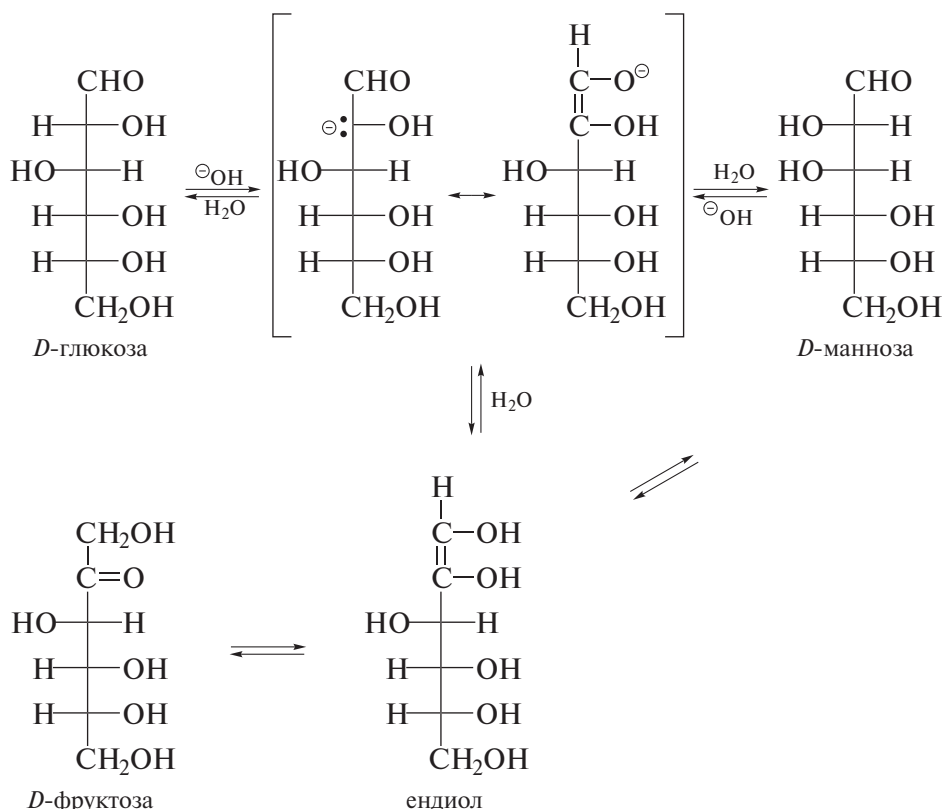
Взаимные превращения открытых и циклических форм моносахаридов иногда называют *кольчато-цепной таутомерией*.

**Задача 26.2.** Напишите схему превращений, которые претерпевает индивидуальная  $\beta$ -*D*-маннопираноза ( $[\alpha]_D + 18,77^\circ$ ), будучи растворена в воде.

**Задача 26.3.** На примере маннопиранозы объясните, в чем состоит суть аномерного эффекта.

### Изомеризация глюкозы

Изомеризация в водном растворе щелочи — еще одна реакция открытой формы глюкозы. Например, *D*-глюкоза в водном растворе  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  подвергается быстрой изомеризации с образованием нескольких изомеров, включая *D*-фруктозу и *D*-маннозу.



Причина способности глюкозы к изомеризации заключается в протонной подвижности атома Н, находящегося у углеродного атома, соседнего с

карбонильной группой. Вследствие этого образуется енольная форма — ключевая структура изомеризационного процесса.

### ! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

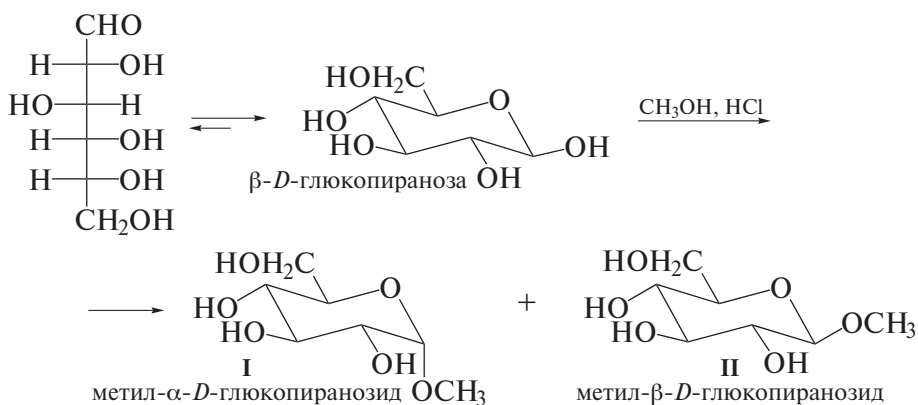
Указанная изомеризация обратима. Поэтому фруктоза в водно-щелочных растворах содержит глюкозу и маннозу.

## Получение гликозидов

Если пропускать газообразный HCl через раствор *D*-(+)-глюкозы в метаноле, протекает реакция с образованием аномерных метилацеталей.

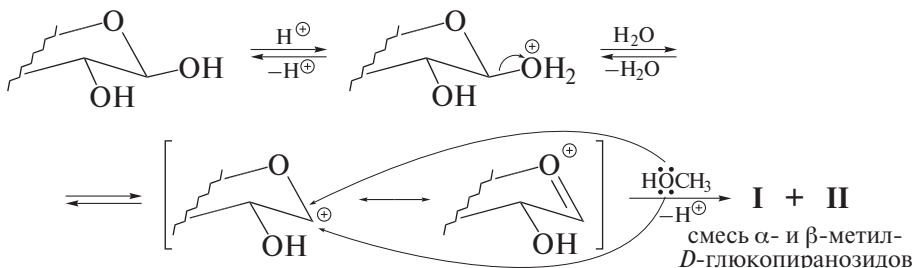
### ! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

В кресловидных формулах моносахаридов на этой схеме и далее показаны только экваториальные заместители.

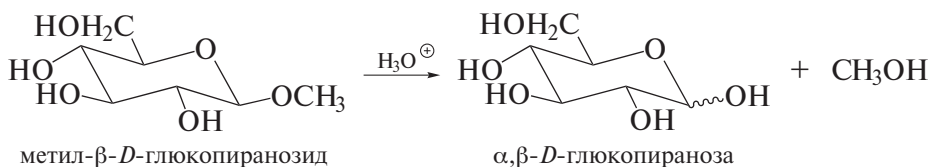


В общем случае циклические ацетали углеводов называют **гликозидами**. Ацетали глюкозы называют **глюкозидами**, а например, ацетали маннозы называют **маннозидами**. Механизм образования метилглюкозида дан ниже.

Смесь аномерных гликозидов образуется иначе, чем при мутаротации, а именно — минуя стадию образования открытой формы:



Как и другие ацетали или кетали, гликозиды стабильны в водных и водно-щелочных растворах, не способны к равновесным превращениям открытой и циклической форм и поэтому не дают реакцию серебряного зеркала. В кислых растворах они подвергаются гидролизу с образованием соответствующего сахара и спирта:



Остаток спирта называется **агликон**.

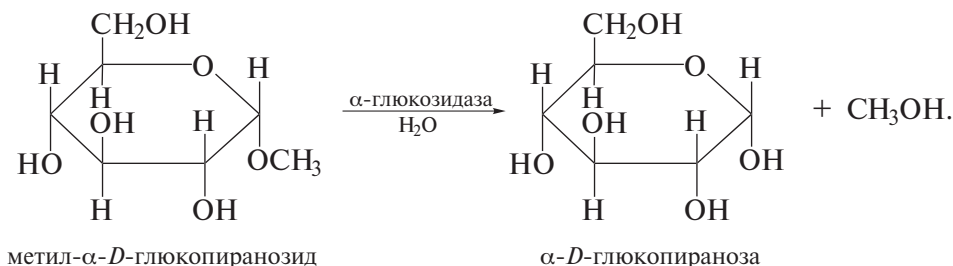
### ! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Волнистая гликозидная связь ( ~~~ ) указывает на равновероятную возможность образования аксиальной и экваториальной связей.

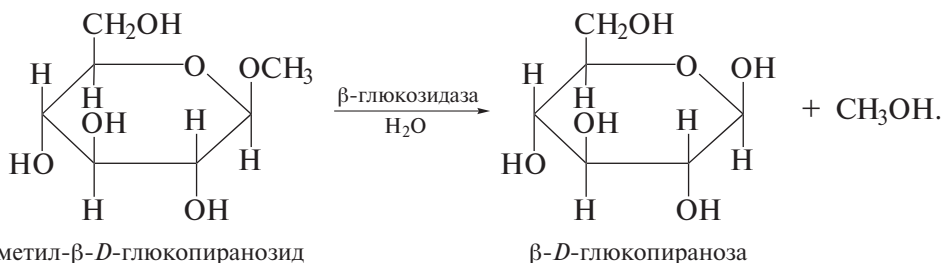
Гликозиды весьма распространены среди природных соединений. В качестве агликонов в них выступают фрагменты не только простых алифатических спиртов, но и других, нередко сложных, соединений.

Например, в *сердечных гликозидах*, применяемых в качестве фармацевтических препаратов для стимуляции сердечной деятельности, в качестве агликонов выступают производные стероидов. Помимо О-гликозидов существуют и N-гликозиды, в которых агликон присоединен к сахариду через атом азота. К наиболее важным N-гликозидам относят *нуклеозиды* (см. разд. 28.1.3).

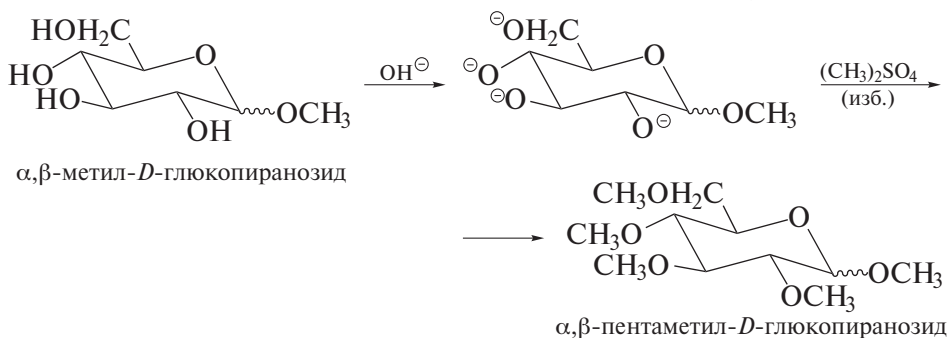
Гидролиз гликозидов может быть проведен и стереоспецифически с помощью *ферментов* — катализаторов биохимических реакций. Ферменты отличаются не только тем, что нередко ускоряют реакции в  $10^{10}$  раз, но и тем, что действуют стереоспецифически, реагируя, например, лишь с одним из стереоизомеров. В частности, фермент α-глюкозидаза гидролизует лишь метил-α-*D*-глюкопиранозид, не затрагивая β-аномер:



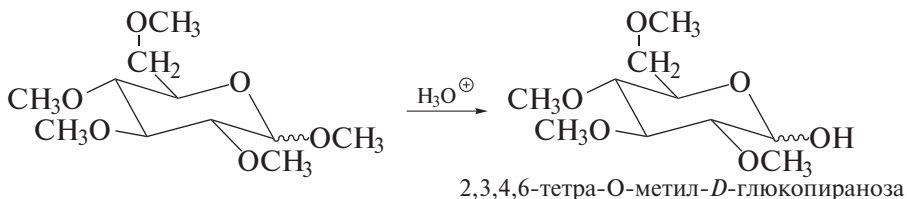
Напротив, фермент  $\beta$ -глюкозидаза гидролизует только  $\beta$ -аномер:



Важно отметить, что в указанных выше условиях метилированию подвергается лишь полуацетальная гидроксигруппа (*гликозидная гидроксигруппа*) глюкозы. Метилирование других гидроксигрупп протекает в иных условиях. Например, метилглюкозид может быть превращен в пентаметильное производное обработкой избытком диметилсульфата в водном растворе NaOH (методика синтеза Вильямсона). Гидроксигруппы в моносахаридах более кислые, чем в обычных спиртах. Поэтому они легко превращаются в алкоксид-ионы в водном NaOH и исчерпывающе метилируются:



Метоксигруппы при атомах  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$  и  $\text{C}_6$  — обычные эфирные группы: они стабильны в разбавленных кислотах. Однако метоксигруппа при  $\text{C}_1$  — особенная (ацетальная) и поэтому подвергается гидролизу и в разбавленной соляной кислоте:

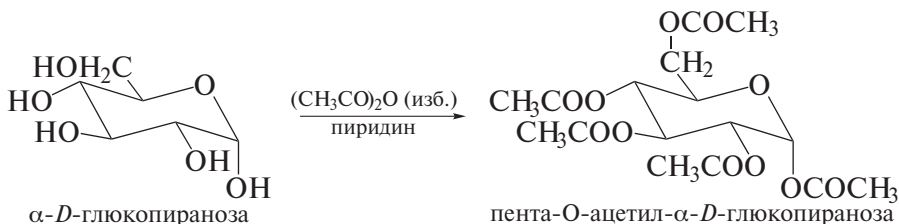


**Задача 26.4.** Напишите схему превращений, которые претерпевает метил- $\beta$ -D-глюкопиранозид ( $[\alpha]_D + 158^\circ$ ) при обработке:

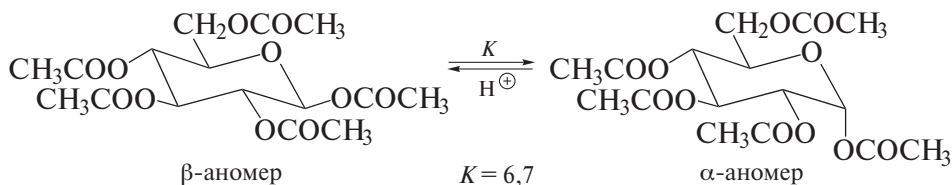
а) разбавленной соляной кислотой; б) разбавленной щелочью.

## Ацилирование глюкозы

В противоположность алкилированию ацилирование всех гидроксигрупп глюкозы идет в одних и тех же условиях. В частности, обрабатывая моносахарид избытком  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$  в присутствии слабого основания (например, ацетата натрия или пиридина), можно превратить все гидроксигруппы (включая аномерную при атоме  $\text{C}_1$ ) в сложноэфирные. При низкой температуре реакция идет стереоспецифично:  $\alpha$ -аномер дает  $\alpha$ -пентаацетат и  $\beta$ -аномер дает  $\beta$ -пентаацетат.



Интересно, что  $\beta$ -пентаацетат образуется быстрее, чем  $\alpha$ -пентаацетат: экваториальная гидроксигруппа при аномерном центре в  $\beta$ -изомере более доступна для реакции, нежели аксиальная гидроксигруппа в  $\alpha$ -изомере.  $\alpha$ -Пентаацетат, однако, является термодинамически более устойчивым (еще один пример проявления *аномерного эффекта*):

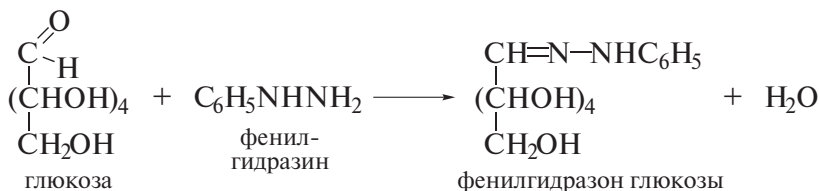


### ❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Концепция кинетического и термодинамического контроля «работает» и для сложных органических соединений, имеющих важное значение в биохимии живых организмов.

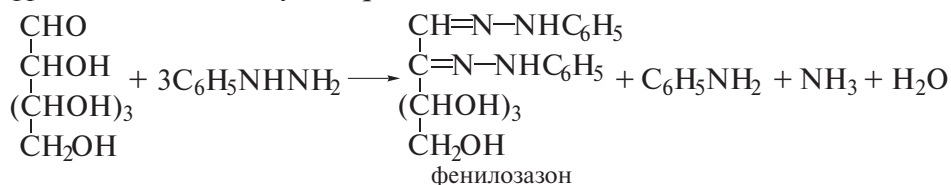
## Реакция моносахаридов с фенилгидразином. Фенилозазоны

Альдегидная группа альдоз реагирует с гидроксиламином  $\text{NH}_2\text{OH}$  и фенилгидразином  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2$ . В мягких условиях глюкоза образует с фенилгидразином фенилгидразон:

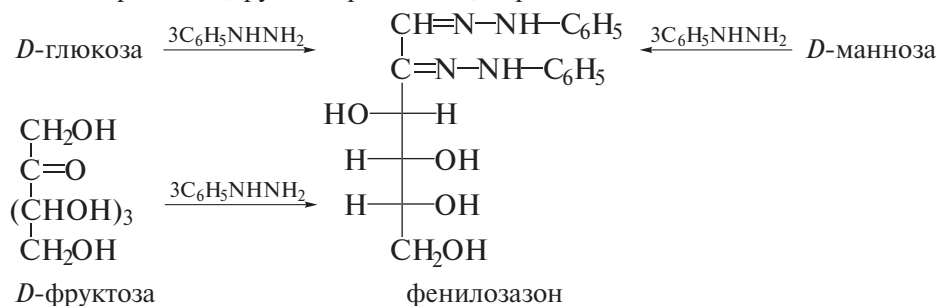




Иначе протекает реакция глюкозы с избытком  $C_6H_5NHNH_2$  при нагревании. В этих условиях образуется продукт с двумя фенилгидразоновыми фрагментами в молекуле — **фенилозазон**:



Реакция, таким образом, сопровождается потерей хирального центра при  $C_2$ , но не затрагивает других хиральных центров.



Эпимерные гексозы — *D*-глюкоза и *D*-манноза — имеют одинаковую конфигурацию у атомов  $C_3$ ,  $C_4$  и  $C_5$  и дают один и тот же озазон.

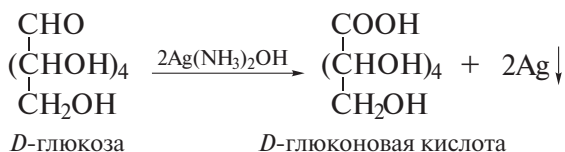
## Окисление глюкозы

Для окисления глюкозы применяют целый ряд окислителей (реагенты Толленса и Бенедикта—Фелинга, бромная вода, азотная кислота, периодная кислота), каждый из которых оказывает специфическое действие на моносахарид. Это свойство используют как для того, чтобы доказать строение моносахарида, так и в синтетических целях.

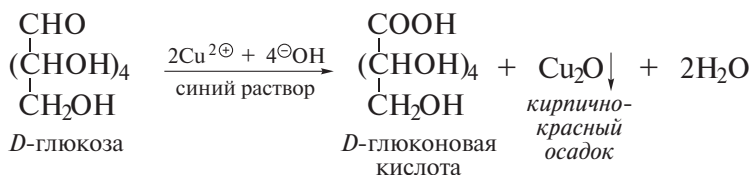
При окислении глюкозы реагентами Толленса и Бенедикта–Фелинга альдегидная группа окисляется до карбоксильной группы. Образующиеся монокарбоновые кислоты называют **альдоновыми (гликоновыми) кислотами**.

## ОКИСЛЕНИЕ РЕАГЕНТАМИ ТОЛЛЕНСА И БЕНЕДИКТА–ФЕЛИНГА

**Реагент Толленса**  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{OH}]^\oplus_\ominus$  окисляет глюкозу до глюконовой кислоты, на стенках колбы при этом образуется осадок металлического серебра (реакция «серебряного зеркала»):



При окислении глюкозы **реактентом Бенедикта—Фелинга** (этот реактив содержит ионы двухвалентной меди и имеет синий цвет) появление кирпично-красного осадка однозначно свидетельствует о наличии в структуре моносахарида легко окисляемой альдегидной группы:



Эти реакции окисления легко протекают с моносахаридами, содержащими полуацетальную функцию. В водном растворе полуацетали в незначительном количестве присутствуют в открытой форме со свободной альдегидной функцией.

**Моно-** и **дисахариды**, дающие реакцию «серебряного зеркала» с реактентом Толленса и красный осадок с реактентом Бенедикта—Фелинга, называют **восстанавливающими**. **Моно-** и **дисахариды**, не способные к таким реакциям, называют **невосстанавливающими**.

К восстанавливающим сахарам относят и фруктозу, которая в водно-щелочном растворе способна, как отмечено выше, изомеризоваться до глюкозы и маннозы.

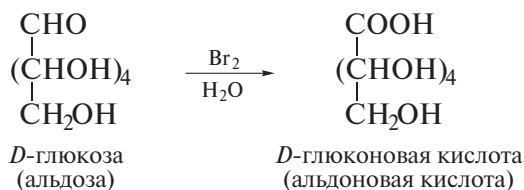
**Задача 26.5.** Укажите, какие из перечисленных ниже производных *D*-глюкозы относятся к восстанавливающим сахарам.

- |   |   |
|---|---|
| а) $\alpha$ - <i>D</i> -глюкопираноза;        | г) пентаметил- $\alpha$ - <i>D</i> -глюкопиранозид; |
| б) $\beta$ - <i>D</i> -глюкопираноза;         | д) пентаацетат $\alpha$ - <i>D</i> -глюкопиранозы;  |
| в) метил- $\beta$ - <i>D</i> -глюкопиранозид; | е) 2,3,4,6-тетра-О-метил- <i>D</i> -глюкопираноза.  |

Поясните ответ. Напишите структурные формулы перечисленных соединений.

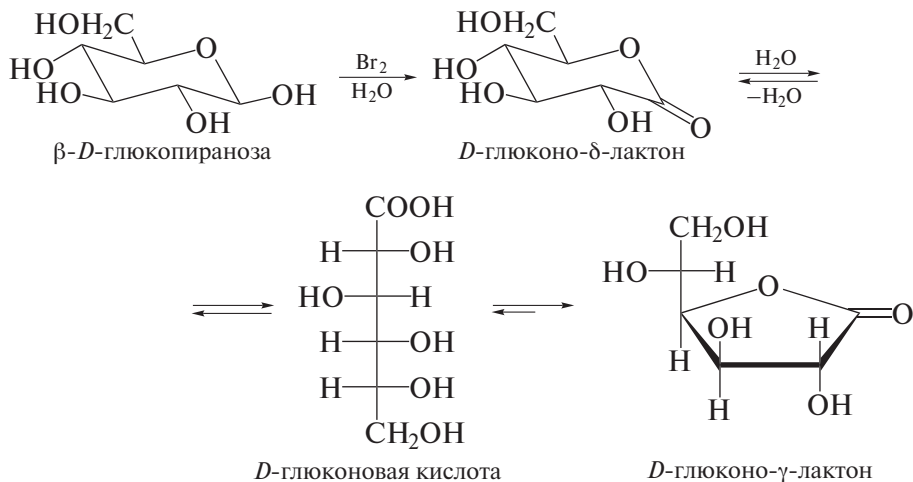
### ОКИСЛЕНИЕ БРОМНОЙ ВОДОЙ

Бромная вода — удобный реактент для окисления моносахаридов (альдоз); она гладко окисляет альдегидную группу до карбоксильной. При этом моносахариды не подвергаются изомеризации. Продуктами являются соответствующие **альдоновые кислоты**:



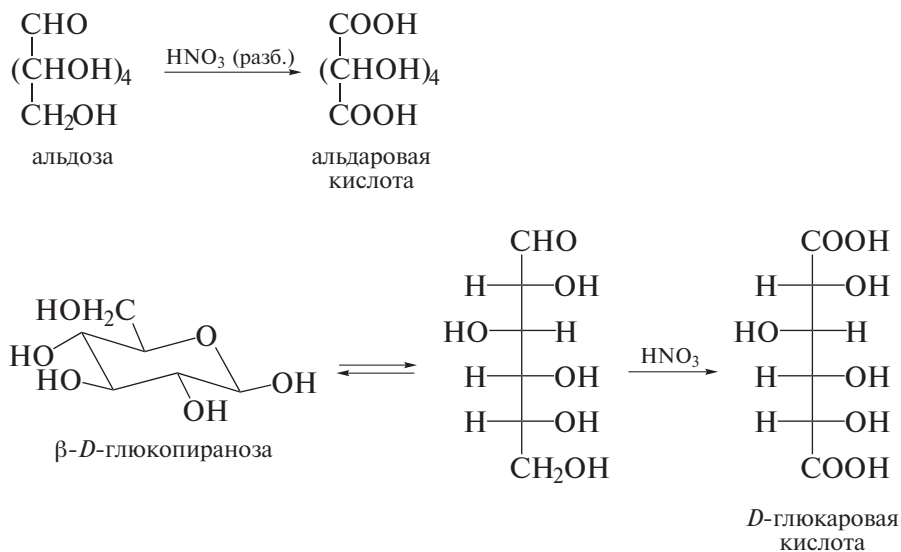
Существенно, что глюкоза подвергается окислению бромной водой в полуацетальной (циклической) форме, причем  $\beta$ -аномер окисляется значительно быстрее, чем  $\alpha$ -аномер. *D*-Глюконовая кислота образуется при этом

в виде циклического эфира —  $\delta$ -лактона, который обратимо изомеризуется до  $\gamma$ -лактона.



### ОКИСЛЕНИЕ РАЗБАВЛЕННОЙ АЗОТНОЙ КИСЛОТОЙ

При окислении моносахаридов разбавленной азотной кислотой получают дикарбоновые — **альдаровые кислоты**:

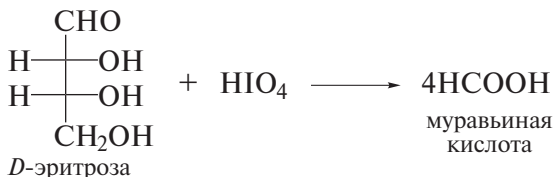


Альдаровые кислоты также легко образуют  $\gamma$ - и  $\delta$ -лактоны.

**Задача 26.6.** Изобразите открытую форму продукта окисления D-маннозы разбавленной  $\text{HNO}_3$ . Назовите этот продукт. Сделайте заключение о его оптической активности.

### ПЕРИОДАТНОЕ ОКИСЛЕНИЕ

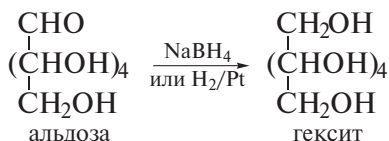
Периодатное окисление моносахаридов известно как **окислительное расщепление**. Оно легко протекает с соединениями, которые содержат гидроксигруппы у соседних атомов углерода. В моносахаридах при этом разрываются все С—С-связи:



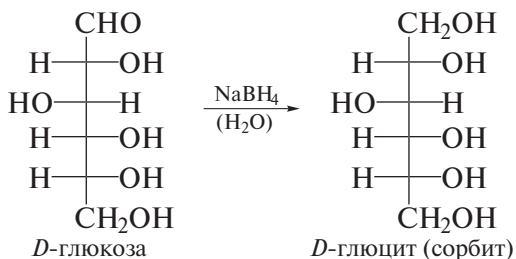
Периодатное окисление работает и в водных растворах. В органических растворителях для тех же целей удобнее применять тетраацетат свинца  $\text{Pb}(\text{OSOCH}_3)_4$ .

### Восстановление моносахаридов

При действии натрийборгидрида на альдозу образуется многоатомный спирт — **гексит**.



В частности, из *D*-глюкозы при этом образуется ***D*-глюцит**.



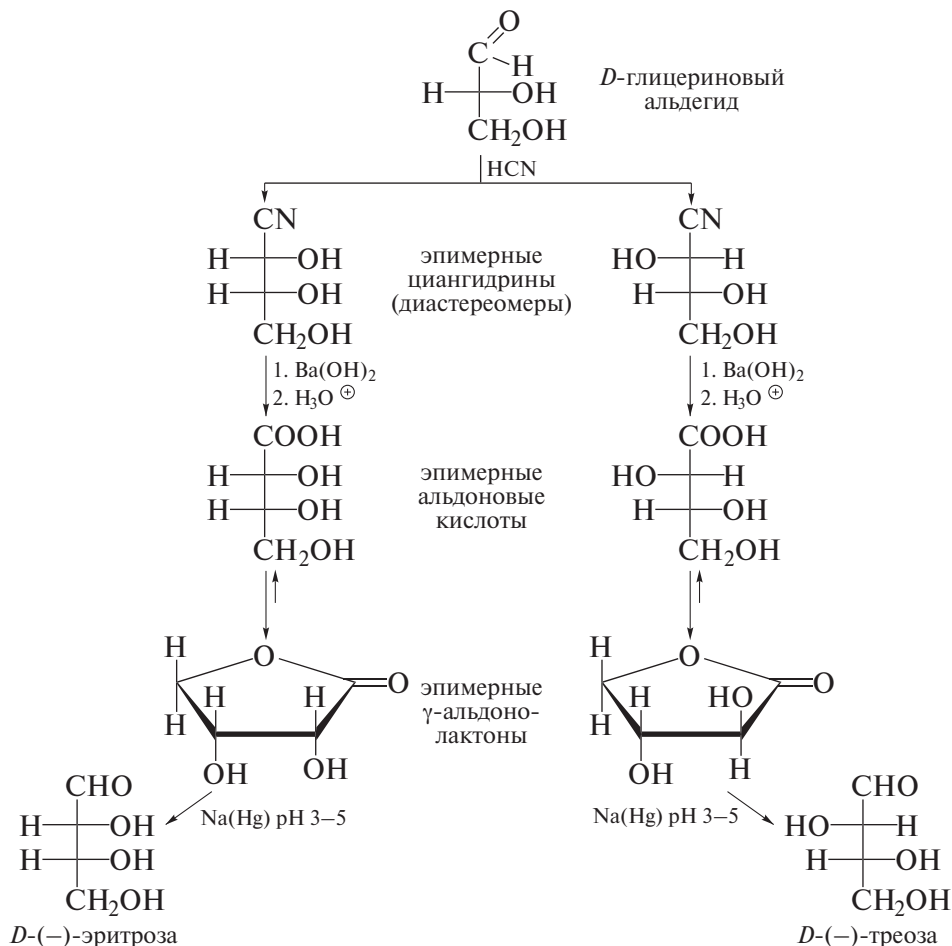
Из ксилозы и галактозы получают **ксилит** и **дульцит** соответственно. Эти многоатомные спирты назначают больным диабетом вместо сахарозы.

### Удлинение углеродной цепи моносахарида по методу Килиани—Фишера

На первой стадии по **методу Килиани—Фишера** (1885 г.) получают циангидрин, который является смесью диастереомеров. Смесь разделяют, и дальнейшие превращения проводят с индивидуальными диастереомерами.

Циангидрин после гидролиза и дегидратации дает  $\gamma$ -лактон, который восстанавливают до альдозы, содержащей на один атом углерода больше, чем исходный моносахарид, например  $\text{C}_3 \rightarrow \text{C}_4$ . Ниже метод Килиани—Фи-

шера показан на примере синтеза двух альдотетроз — *D*-треозы и *D*-эритрозы — из *D*-глицеринового альдегида (альдотриозы).



За работы по синтезу сахаров и пуринов **Э. Фишер** в 1902 г. был удостоен Нобелевской премии.

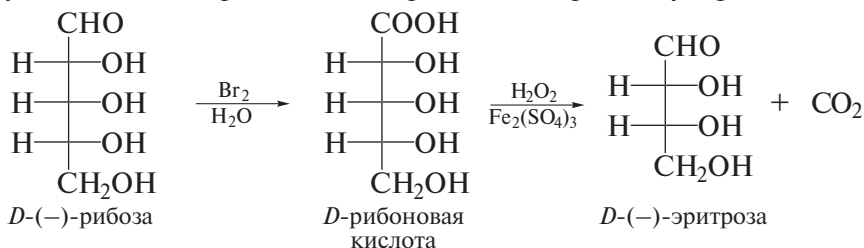
**Задача 26.7.** Какие продукты могут быть получены по схеме синтеза Килиани–Фишера из следующих моносахаридов:

- а) *D*-эритроза;                      б) *D*-треоза?

### Дегградация моносахаридов по Руфффу

Углеродную цепь в молекулах моносахаридов можно не только наращивать, но и укорачивать последовательно на один атом углерода. Известный **метод Руффа** (1898 г.) дегградации углеводов включает следующие стадии.

1. Окисление альдозы до альдоновой кислоты действием бромной воды.
2. Окислительное декарбоксилирование альдоновой кислоты до соответствующей альдозы при действии пероксида водорода и сульфата железа(3+).

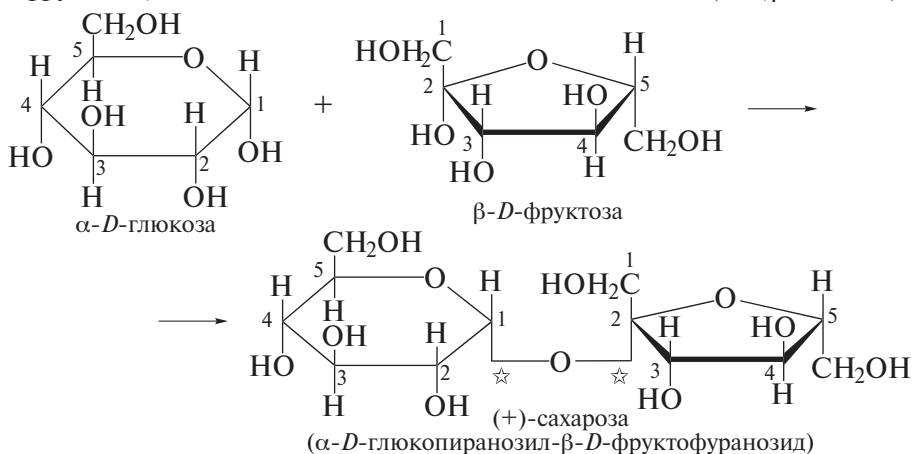


## 26.2. ДИСАХАРИДЫ

Моносахариды могут давать гликозиды не только со спиртами, но и с другими моносахаридами. Эта реакция гликозилирования открывает путь к *ди-* и *полисахаридам*.

### 26.2.1. Сахароза

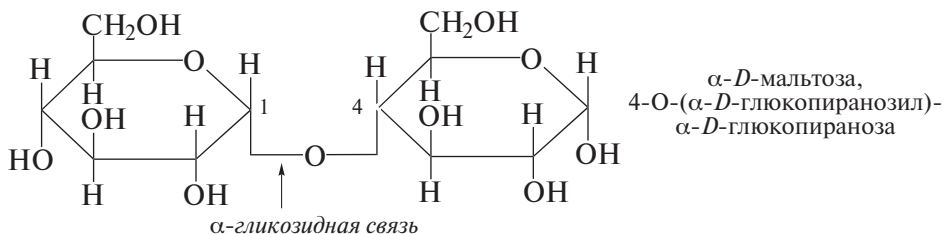
*Сахароза* представляет собой дисахарид, состоящий из остатков *D*-глюкозы и *D*-фруктозы, связанных гликозидо-гликозидной связью ( $\alpha$ -1, $\beta$ -2-связь).



(+)-Сахароза — это сахар, который употребляют в пищу. Его кислотный гидролиз дает 1 моль *D*-глюкозы + 1 моль *D*-фруктозы. (+)-Сахароза — невосстанавливающий гликозид, как и метил-*D*-глюкозид. В отличие от других гликозидов (+)-сахароза не образует озон и не подвергается мутаротации. Это объясняется тем, что в молекуле (+)-сахарозы аномерные центры обоих сахаров соединяет гликозидная связь, а полуацетальная функция отсутствует.

### 26.2.2. Мальтоза

Еще один пример дисахарида — **мальтоза** (тривиальное название «солодовый сахар») — продукт ферментативного гидролиза **крахмала**.

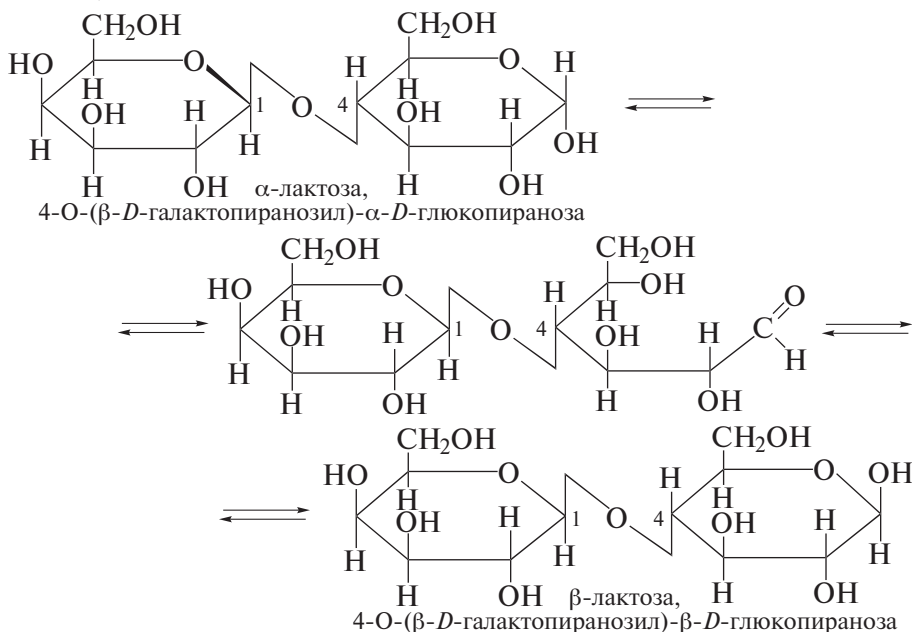


В этом дисахариде остатки моносахаридов связаны гликозидо-гликозной связью ( $\alpha$ -1,4-связь).

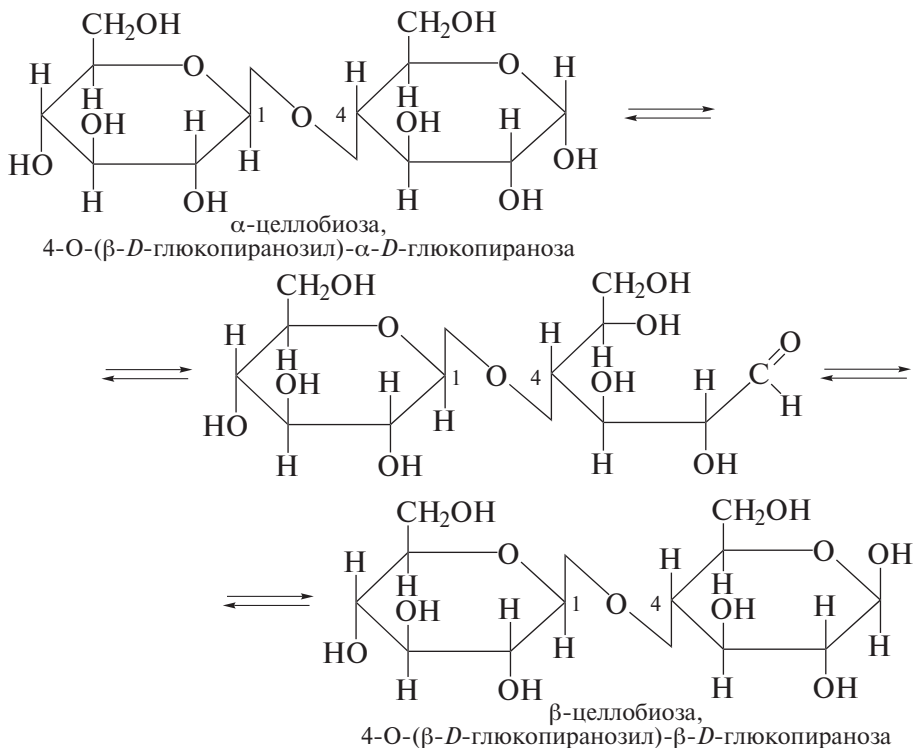
Вследствие наличия полуацетальной функции в молекуле мальтозы,  $\alpha$ -аномер находится в равновесии с  $\beta$ -аномером —  $\beta$ -мальтозой, 4-O-( $\alpha$ -D-глюкопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозой. Если ее подвергают кислотному гидролизу, получают 2 моль D-(+)-глюкозы.

В противоположность сахарозе мальтоза — восстанавливающий гликозид, поскольку в его структуре имеется полуацетальный фрагмент. Мальтоза дает реакции с реагентом Бенедикта—Фелинга и фенилгидразином.

Из других примеров дисахаридов можно назвать **лактозу** (молочный сахар) — дисахарид, содержащий остаток  $\beta$ -D-галактопиранозы (в фиксированной  $\beta$ -форме) и D-глюкозы и присутствующий в молоке почти всех млекопитающих:



Еще пример — **целлобиоза** — дисахарид, содержащий два остатка глюкозы (один из остатков находится в фиксированной  $\beta$ -форме):



Наличие полуацетальных функций в молекулах лактозы и целлобиозы позволяет относить их к восстанавливающим сахарам.

## 26.3. ПОЛИСАХАРИДЫ

### 26.3.1. Классификация

**Полисахариды** — высокомолекулярные углеводы, представляющие собой продукты поликонденсации моносахаридов или их производных. По химической природе полисахариды следует рассматривать как полигликозиды. При этом каждое звено моносахарида связано гликозидными связями с предыдущим и последующим звеньями. Для связи с последующим звеном предоставляется гликозидная гидроксигруппа, а для связи с предыдущим звеном — спиртовая (гликозная) гидроксигруппа, чаще всего у атомов  $C_4$  или  $C_6$ . В полисахаридах растительного происхождения в основном образуются 1,4- или 1,6-гликозидные связи, а в полисахаридах



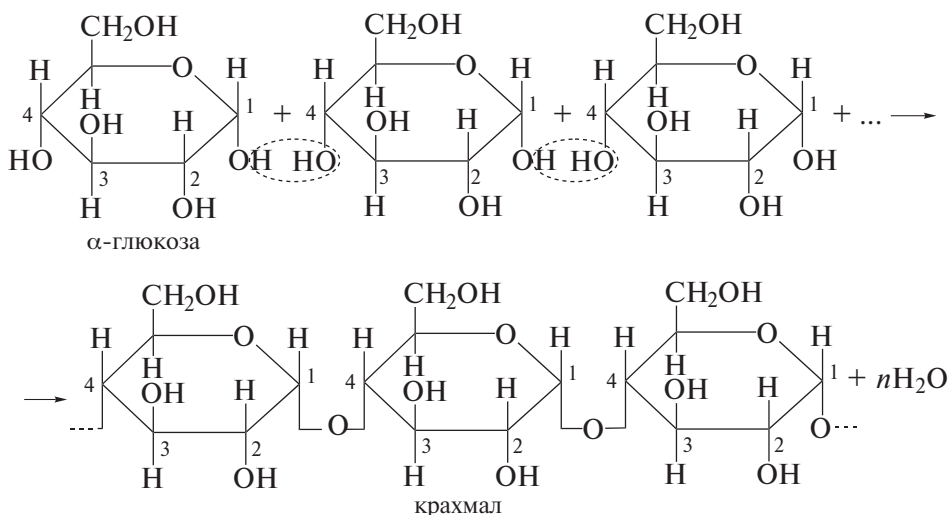
животного происхождения кроме этих связей образуются также 1,3- и 1,2-гликозидные связи. На конце молекулы часто находится восстанавливающий остаток моносахарида, но поскольку его доля по отношению ко всей молекуле очень мала, то полисахариды проявляют очень слабые восстанавливающие свойства.

Полисахариды по строению делятся на линейные и разветвленные, а по составу — на **гетерополисахариды**, которые состоят из различных моносахаридов, и **гомополисахариды**, которые состоят из фрагментов одного и того же моносахарида. В случае глюкозы такие гомополисахариды называют **глюканами**: крахмал, гликоген, целлюлоза.

### 26.3.2. Крахмал

**Крахмал** — основная питательная часть растений (кукуруза, картофель, пшеница, рис), источник питания человека и животных.

Процесс образования макромолекулы крахмала, состоящий из остатков  $\alpha$ -глюкозы, можно представить следующим образом:



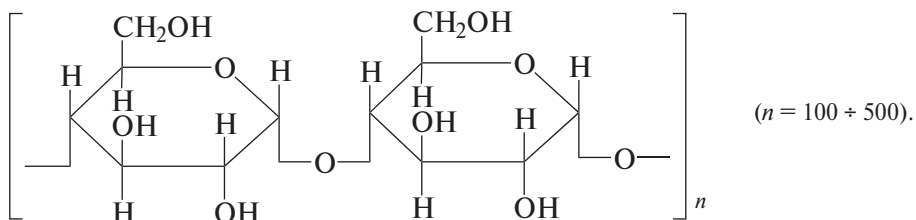
Основной источник получения крахмала — клубни картофеля, семена кукурузы, которые измельчают, промывают водой. Выделившиеся мелкие зерна крахмала затем высушивают и получают в виде белого порошка.

Крахмал не обнаруживает восстанавливающих свойств, но после обработки раствором серной кислоты превращается в продукты гидролиза: сначала в декстрины, а затем — в дисахарид мальтозу. Конечным продуктом гидролиза является  $\alpha$ -глюкоза, что можно записать в краткой форме:



Крахмал — один из важнейших компонентов продуктов питания, хотя непосредственно он не усваивается организмом. В пищеварительном тракте крахмал гидролизруется ферментами, а образующаяся в результате гидролиза глюкоза поступает в кровь и, таким образом, во все ткани организма. Частичный гидролиз крахмала происходит уже при нагревании, связанном с приготовлением пищевых продуктов: при выпечке хлеба (образование декстринов), варке картофеля и изготовлении кондитерских изделий.

Нагреванием крахмала с водой получают коллоидную суспензию, состоящую из 10–20% амилозы и 80–90% амилопектина:



**Амилоза** — полимер *D*-глюкозы, в котором фрагменты соединены  $\alpha$ -1,4-гликозидными связями, относится к невосстанавливающим сахарам. Молекулярная масса амилозы ~400 000, т. е. в состав этого полимера входит свыше 1000 моносахаридных субъединиц.

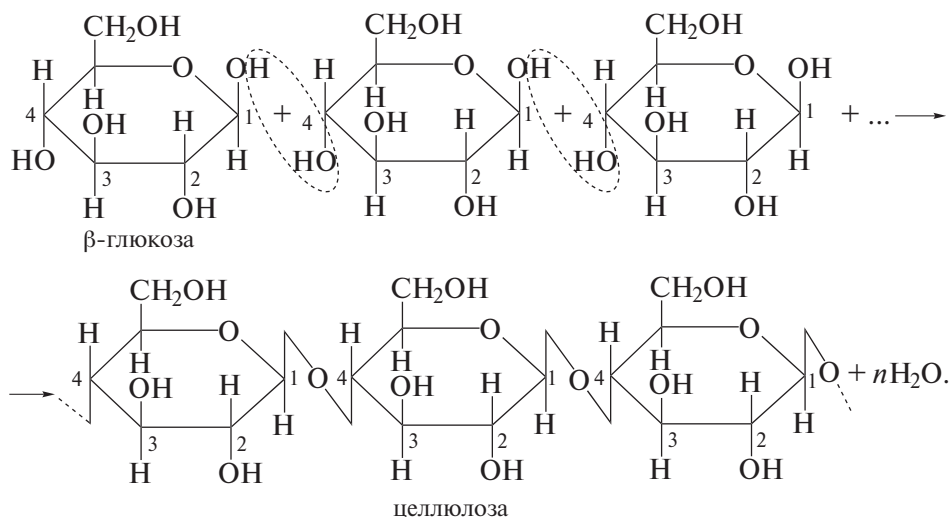
**Амилопектин** — разветвленный полимер, имеющий молекулярную массу от 1 до 6 млн. Состоит из остатков *D*-глюкозы, связанных  $\alpha$ -1,4-гликозидными связями, и боковых цепей, присоединенных к основной цепи  $\alpha$ -1,6-гликозидными связями.

**Гликоген** — структурный и функциональный аналог растительного крахмала у животных, еще более разветвленный, чем амилопектин. Имеет исключительно высокую молекулярную массу — до 100 млн. Гликоген служит прекрасным «хранилищем» углеводов для животных. Постоянно находится в клетке и благодаря огромным размерам молекулы и большому числу концевых групп поддерживает в клетке устойчивую концентрацию глюкозы.

### 26.3.3. Целлюлоза

Другим широко распространенным полисахаридом является **целлюлоза**, или **клетчатка**. Она входит в состав оболочки клеток, откуда и получила свое название (от лат. «целлюлоза» — клетка). В растениях целлюлоза составляет от 50 до 95% от общей массы. Особенно богаты целлюлозой волокна хлопка, льна, конопли, а также древесные волокна.

Строение целлюлозы сходно со строением крахмала, но в отличие от крахмала целлюлоза состоит из остатков  $\beta$ -глюкозы. Процесс соединения их между собой можно представить следующим образом:



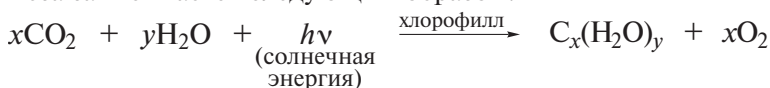
Тот факт, что крахмал и целлюлоза состоят из разных циклических форм глюкозы, объясняет различные свойства этих двух полисахаридов. Крахмал легко гидролизруется в организме человека под действием ферментов и является одним из важнейших продуктов питания.

Целлюлоза не гидролизруется ферментами. Это объясняется тем, что ферменты расщепляют связи между остатками  $\alpha$ -глюкозы в крахмале, но не действуют на связи между остатками  $\beta$ -глюкозы, из которых и состоит целлюлоза. Именно по этой причине целлюлоза как пищевой продукт человеком не может быть использована. Напротив, животные, особенно жвачные, успешно усваивают клетчатку, поскольку их организмы содержат необходимые для ее гидролиза ферменты.

## Дополнения

### ОБМЕН ЭНЕРГИИ В ЖИВОМ ОРГАНИЗМЕ

В этой главе был рассмотрен химический синтез углеводов. В природе углеводы синтезируются в зеленых растениях из углекислого газа и воды под действием солнечной энергии (**фотосинтез**). Суммарное уравнение фотосинтеза записывается следующим образом:



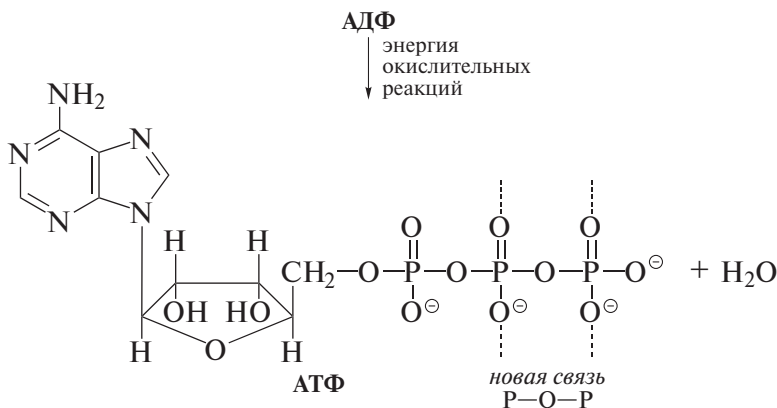
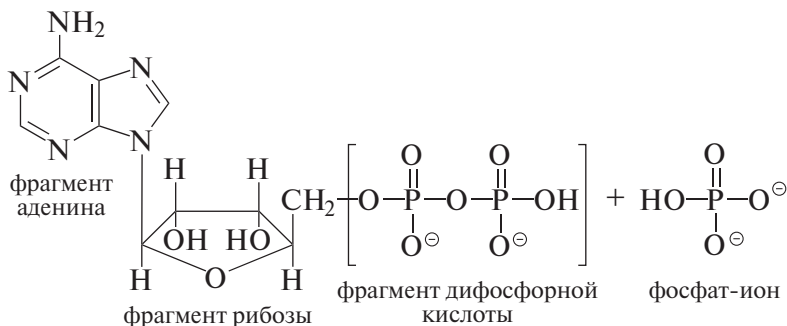
Это уравнение показывает, что углеводы действуют как консерванты солнечной энергии. Энергия высвобождается при расщеплении углеводов, например в животных организмах, до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ :



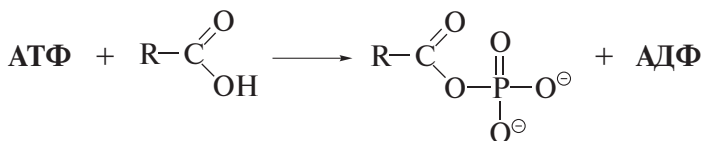
Часть этой энергии выделяется в виде тепла, а другая часть расходуется в процессе биосинтеза.

Использование выделяющейся энергии представляет для живого организма определенную проблему. В частности, организм человека может активно перерабатывать только часть этой энергии, переводя ее, например, в мышечную или умственную энергию. Оставшаяся часть энергии расходуется пассивно — как только содержание полисахаридов на 1 кг тканей достигает 50–60 г, энергия начинает использоваться для образования триглицеридов (жиров).

Один из путей «полезной» консервации энергии — синтез **аденозинтрифосфата** (АТФ) из **аденозиндифосфата** (АДФ) и неорганического фосфата. Как показано ниже, аденозин состоит из фрагмента азотистого основания (аденин), фрагмента моносахарида (рибоза) и остатка ди- (или три) фосфорной кислоты.

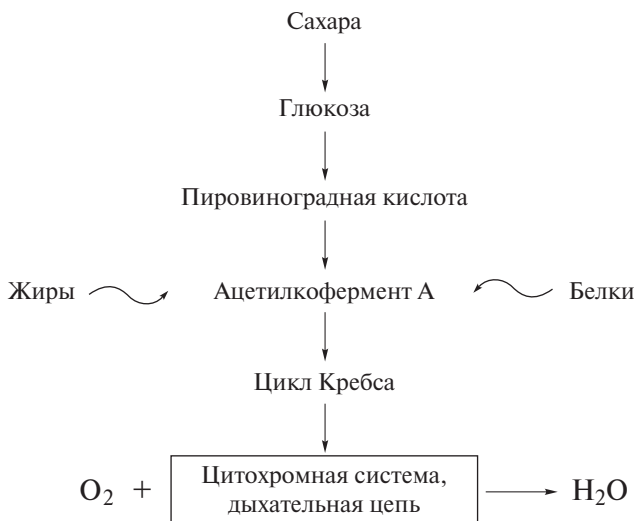


Эта реакция протекает во всех живых организмах, как в растительных, так и в животных. Энергия сохраняется в АТФ и используется в дальнейшем во всех процессах, протекающих с расходом энергии: сокращение мышц, синтез макромолекул, умственная энергия и т. д.



Таким образом, биологическое окисление глюкозы идет в несколько стадий, а высвобождаемая при этом энергия консервируется в виде макроэргических соединений. Как уже отмечено, ведущую роль среди этих соединений играет АТФ. Группа реакций, которые в конечном итоге дают АТФ, получила несколько названий: цикл Кребса, цикл трикарбоновых кислот, цикл лимонной кислоты.

Этими реакциями завершается *аэробное окисление* (т. е. в присутствии кислорода воздуха) органических молекул в живых организмах. Связь между циклом Кребса и другими процессами превращения биологических молекул показана схематически ниже.



Из схемы видно, что одна из функций АТФ заключается в переносе фосфатных групп (фосфорилирование). В живых системах *экзергонический гидролиз* АТФ нередко сопряжен со второй *эндергонической реакцией*. Энергия, которая высвобождается при гидролизе АТФ, «запускает» эндергонический процесс.

Углеводы являются источником энергии человека в повседневной жизни. В частности, энергию, содержащуюся в гликогене, человек расходует в течение одного дня. Энергия «длительного» хранения содержится в жирах. Запасы жиров у человека таковы, что их энергию человек сможет израсходовать не ранее чем через месяц. При этом следует иметь в виду, что биохимическое расщепление 1 г жира до  $\text{CO}_2$  и воды дает в 2 раза больше энергии, нежели расщепление 1 г углеводов или 1 г белков.

Однако, так как современный человек не нуждается в длительной консервации энергии, его физиологическую потребность в жирах следует признать невысокой. Это тем более справедливо, поскольку человеческий организм самостоятельно способен синтезировать все насыщенные глицериды и часть ненасыщенных глицеридов. Незаменимыми являются глицериды лишь некоторых ненасыщенных жирных кислот; они должны быть представлены в рационе питания.

---

## Глава 27. АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ

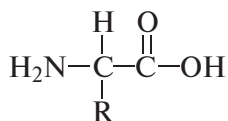
Термин «**протеины**» происходит от греческого слова “proteios”, которое означает «первичный». Этим подчеркивается первостепенная значимость протеинов для всех живых организмов. В частности, протеины составляют не менее 50% сухой массы организма человека. В русском языке для обозначения протеинов широко распространен термин «**белки**».

Функции белков в организме чрезвычайно многообразны. Некоторые из них (например, коллаген) составляют основу костно-мышечных тканей. Другие белки включены в иммунную систему и выполняют защитные функции против инфекций и возбудителей болезней. Наиболее важные белки — ферменты (энзимы), которые катализируют химические реакции, протекающие в организме, и гормоны, регулирующие все биохимические процессы в организме.

Белки являются полимерами, в которых фрагменты  $\alpha$ -аминокислот соединены амидными связями. Для построения белков природа использует 20  $\alpha$ -аминокислот. В состав белка может быть включено от 50 до 8000 молекул аминокислот, а молекулярная масса белка может достигать 1 млн.

### 27.1. КЛАССИФИКАЦИЯ $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

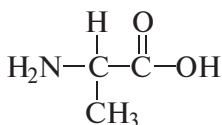
Все  $\alpha$ -аминокислоты имеют следующую общую формулу:



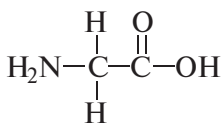
В основе классификации лежат свойства боковой группы — заместителя R. Этот заместитель может иметь нейтральную, полярную, основную или кислотную природу. Ниже природные  $\alpha$ -аминокислоты классифицированы в зависимости от свойств заместителя R. Указаны также структурные формулы  $\alpha$ -аминокислот, их полные и сокращенные названия, а также значения их изоэлектрических точек  $\text{pH}_i$  (см. разд. 27.4.1).

Многие аминокислоты могут быть синтезированы в живых организмах (растительных или животных). Высшие животные, однако, не способны синтезировать все аминокислоты, которые они используют в белковом синтезе. Организм человека, например, не может синтезировать восемь аминокислот. Эти **аминокислоты** называют **незаменимыми**. Они должны поступать в организм человека с пищей. Незаменимые кислоты отмечены ниже буквой «н».

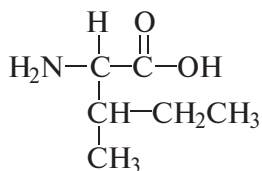
**Аминокислоты с неполярными боковыми группами R:**



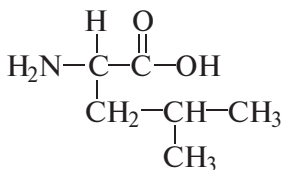
Аланин, Ala (6,0)



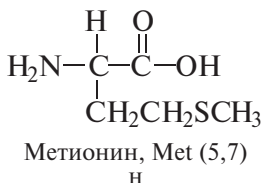
Глицин, Gly (6,0)



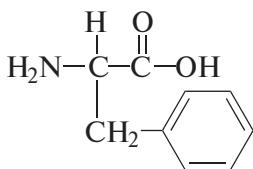
Изолейцин, Ile (6,0)  
н



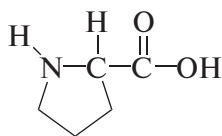
Лейцин, Leu (6,0)  
н



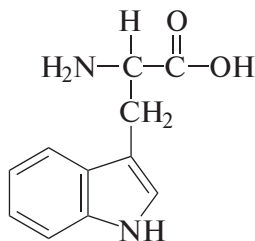
Метионин, Met (5,7)  
н



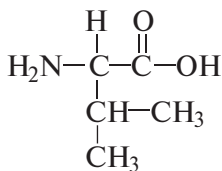
Фенилаланин, Phe (5,5)  
н



Пролин, Pro (6,3)

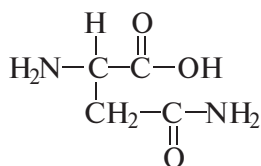


Триптофан, Trp (5,9)  
н

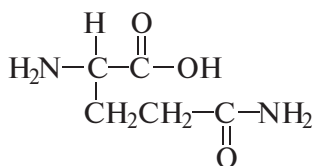


Валин, Val (6,0)  
н

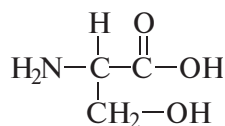


**Аминокислоты с полярными нейтральными боковыми группами R:**

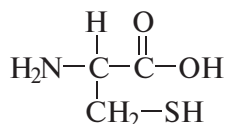
Аспарагин, Asn (5,4)



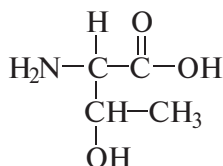
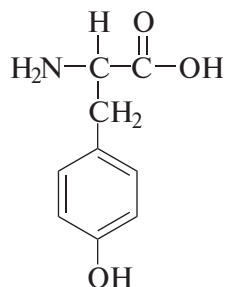
Глутамин, Gln (5,7)



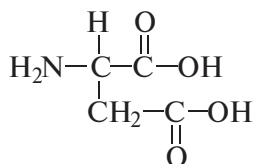
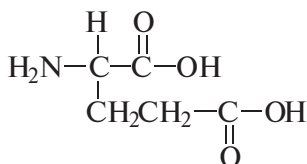
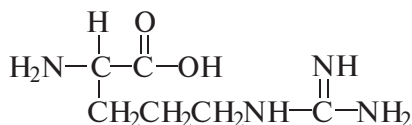
Серин, Ser (5,7)



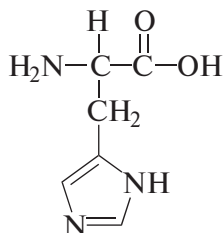
Цистеин, Cys (5,0)

Треонин, Thr (5,6)  
H

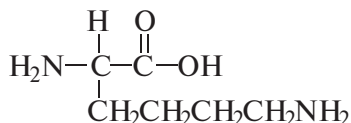
Тирозин, Tyr (5,7)

**Аминокислоты с кислотными боковыми группами R:**Аспарагиновая  
кислота, Asp (3,0)Глутаминовая  
кислота, Glu (3,2)**Аминокислоты с основными боковыми группами R:**

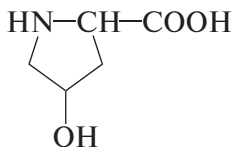
Аргинин, Arg (10,8)



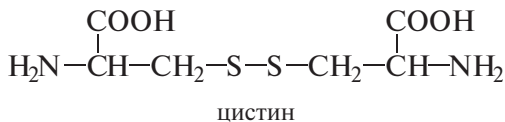
Гистидин, His (7,6)

Лизин, Lys (9,7)  
H

В природных соединениях встречаются остатки и других  $\alpha$ -аминокислот, которые, однако, не принимают участия в белковом синтезе, а являются продуктами превращений фрагментов соответствующих  $\alpha$ -аминокислот. В качестве примера можно назвать 4-гидроксипролин и цистин, образующиеся соответственно из фрагментов пролина и цистеина в природных белках.



4-гидроксипролин



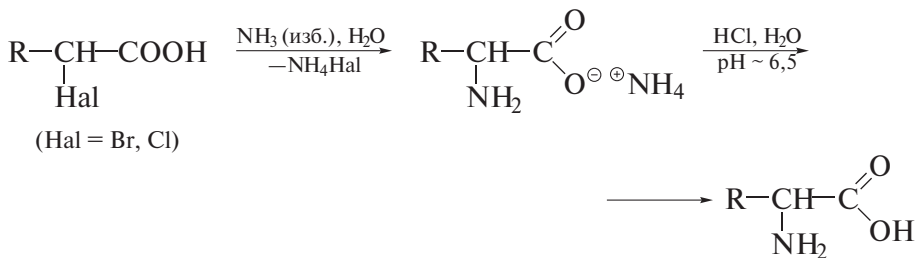
В частности, 4-гидроксипролин содержится только в коллагене — белке, который является основной составной частью костей и хрящей всех позвоночных.

## 27.2. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

Ниже приводится ряд методов, пригодных для препаративного синтеза  $\alpha$ -аминокислот в лабораторных условиях.

### Аминирование $\alpha$ -галогензамещенных кислот

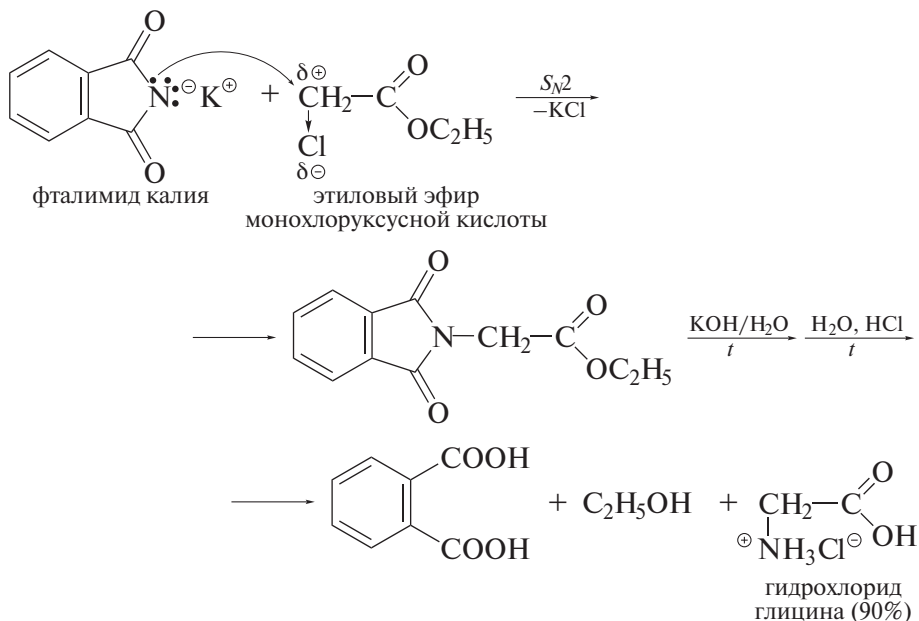
Нуклеофильное замещение галогена на аминогруппу в  $\alpha$ -галогенкарбоновой кислоте — один из наиболее известных методов синтеза  $\alpha$ -аминокислот (см. т. II, разд. 13.4.1):



Хотя этот метод применим для синтеза не только  $\alpha$ -аминокислот, но и аминокислот с любым удалением аминогруппы от карбоксильной, применяется он сравнительно редко из-за невысоких выходов целевого продукта.

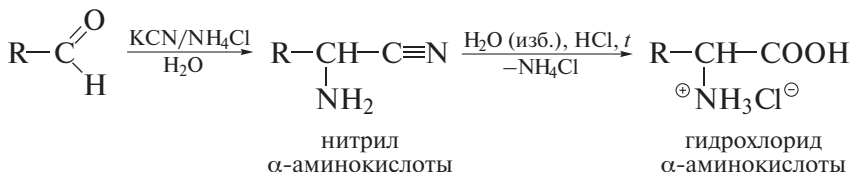
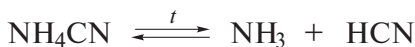
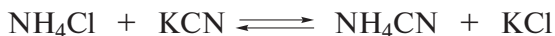
### Аминирование эфиров $\alpha$ -галогензамещенных кислот по методу Габриэля

Этот метод представляет собой модификацию известного метода синтеза первичных аминов и обеспечивает получение  $\alpha$ -аминокислот с высоким выходом (см. разд. 20.4.4):

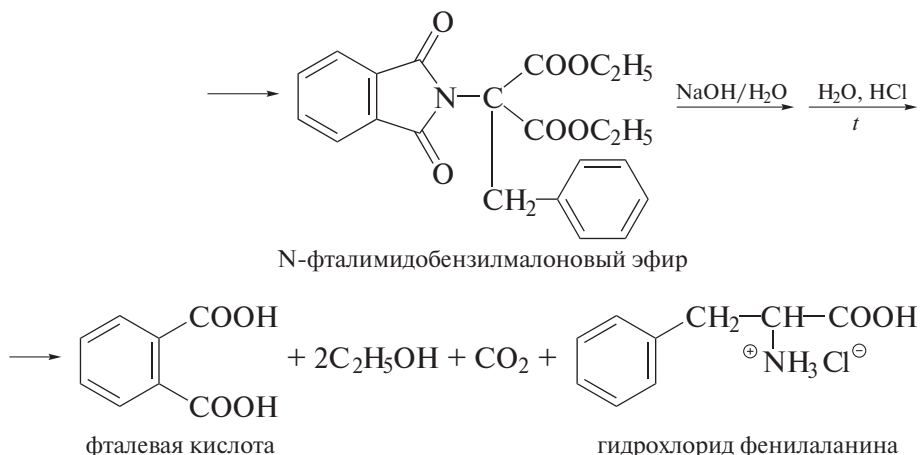


### Получение по методу Штреккера–Зелинского

По этому способу альдегид обрабатывают водным раствором смеси цианида калия и хлорида аммония (см. т. II, разд. 19.1.4):

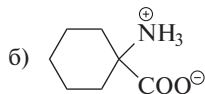
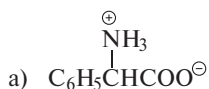






Важно отметить, что все способы получения, описанные в этом разделе, приводят к рацемическим смесям энантиомеров  $\alpha$ -аминокислот.

**Задача 27.1.** Предложите схемы синтеза следующих аминокислот:

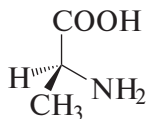


## 27.3. ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ИЗОМЕРИЯ И ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

Все  $\alpha$ -аминокислоты, кроме глицина, содержат асимметрический атом углерода.

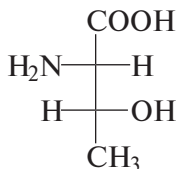


Природные  $\alpha$ -аминокислоты оптически активны, т. е. имеют строение одного из двух энантиомеров. Установлено, что  $\alpha$ -аминокислоты природного происхождения имеют *S*-конфигурацию, т. е. относятся к *L*-ряду.



(*S*)-аланин

Природная аминокислота *L*-треонин, содержащая два асимметрических атома углерода, имеет следующую конфигурацию:



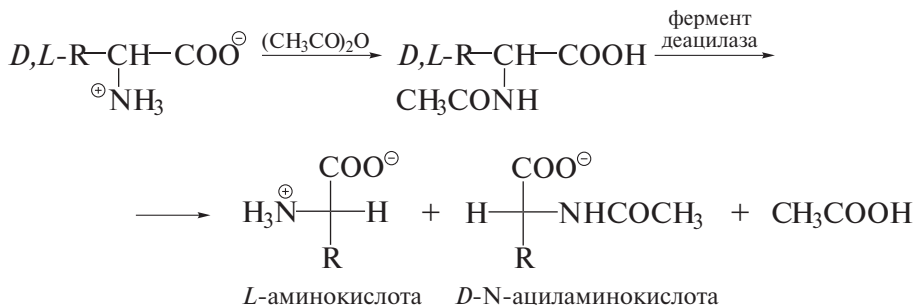
(2*S*,3*R*)-2-амино-  
3-гидроксимасляная кислота  
(*L*-треонин)

### ! ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Отнесение  $\alpha$ -аминокислот, содержащих два или более хиральных атомов, к *D*- или *L*-ряду проводят по верхнему хиральному атому в проекционной формуле Фишера.

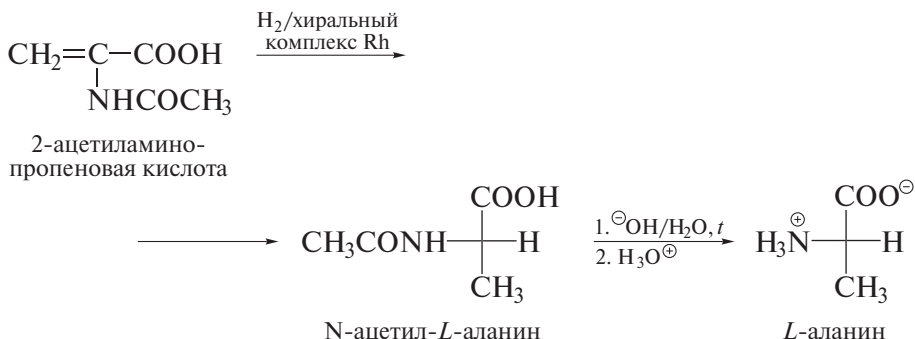
Существует значительное число методов, позволяющих разделить рацемические формы аминокислот, которые получают перечисленными выше способами. Один из таких методов приводится ниже.

Этот метод основан на применении фермента, называемого *деацетилазой*. Его функция состоит в том, чтобы катализировать гидролиз *N*-ациламинокислот в живых организмах. Поскольку активная часть фермента хиральна, он катализирует гидролиз только *N*-ациламинокислоты, имеющей *L*-конфигурацию:



Разделение смеси *L*-амино- и *D*-*N*-ациламинокислот, получаемой после гидролиза, как правило, не представляет трудностей.

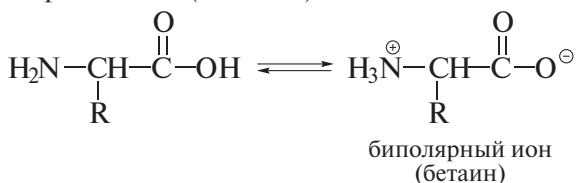
Еще одна возможность получения энантиоочищенных α-аминокислот заключается в применении *асимметрического*, или *энантиоселективного синтеза*. Например, специальный катализатор (хиральный комплекс родия) позволяет гидрировать 2-ацетиламинопропеную кислоту с высокой степенью энантиоселективности:



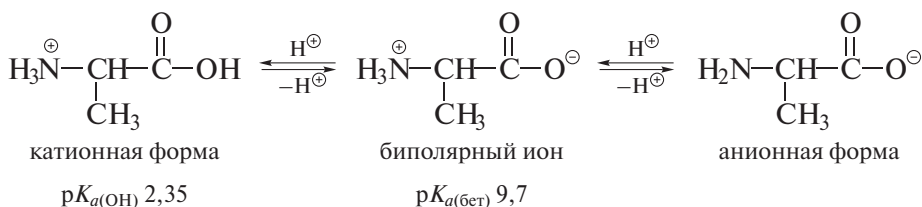
## 27.4. РЕАКЦИИ α-АМИНОКИСЛОТ

### 27.4.1. Кислотно-основные свойства

Поскольку α-аминокислоты содержат и кислотную, и основную функции, они обладают амфотерными свойствами и существуют в растворах в виде *биполярных ионов (бетаины)*:



Более подробно кислотно-основные свойства α-аминокислот рассмотрим на примере аланина.



В сильнокислой среде, например при  $\text{pH } 0$ , аланин полностью существует в виде катиона. Значение  $\text{p}K_a$  карбоксильной группы в таком катионе равно 2,35, что заметно ниже, чем  $\text{p}K_a$  обычных карбоновых кислот (например,  $\text{p}K_a$  пропионовой кислоты равно 4,89). Этот факт не должен вызывать удивления, так как  $\text{NH}_3^+$ -группа в катионной форме аминокислоты выступает в качестве сильного электроноакцептора.

В щелочной среде аланин находится в форме аниона. Таким образом, в водных растворах существует равновесие между формами бетаина, аниона и катиона. Положение этого равновесия зависит от  $\text{pH}$  раствора.

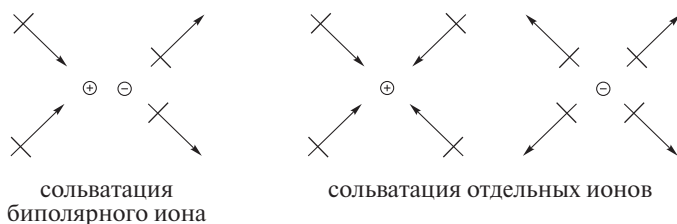
Каждая  $\alpha$ -аминокислота имеет значение  $\text{pH}_i$ , при котором концентрация биполярного иона максимальна; это значение обозначается  $\text{pH}_i$  и называется *изоэлектрической точкой*. Для аланина значение  $\text{pH}_i$  равно 6.

$$\text{pH}_i = \frac{\text{p}K_{a(\text{OH})} + \text{p}K_{a(\text{бет})}}{2} = \frac{2,3 + 9,7}{2} = 6,0.$$

Как уже отмечалось, значение  $\text{pH}_i$  для каждой из аминокислот указано выше в скобках при их классификации (см. разд. 27.1).

При значении  $\text{pH}_i$ , характеризующем изоэлектрическую точку, аминокислота имеет ряд специфических свойств. Отметим следующие:

1) растворимость аминокислоты в воде при этом значении является минимальной, поскольку биполярный ион, в котором два разноименных заряда пространственно сближены, имеет менее благоприятные условия для сольватации, нежели два отдельных иона (это свойство иллюстрируется ниже);



2) электропроводность раствора аминокислоты имеет минимальное значение при  $\text{pH}_i$ , равно  $\text{pH}_i$ , так как суммарный заряд биполярного иона равен нулю.

Поскольку бетаин, анион и катион  $\alpha$ -аминокислоты находятся в равновесии,  $\alpha$ -аминокислоты вступают в реакции, характерные и для аминов, и для карбоновых кислот.

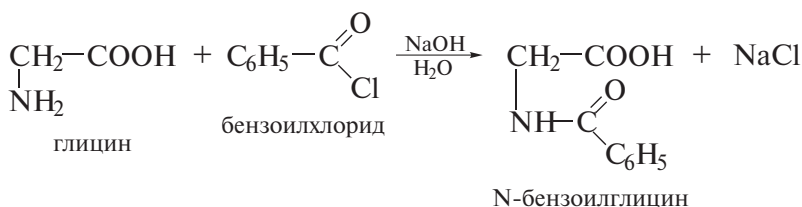
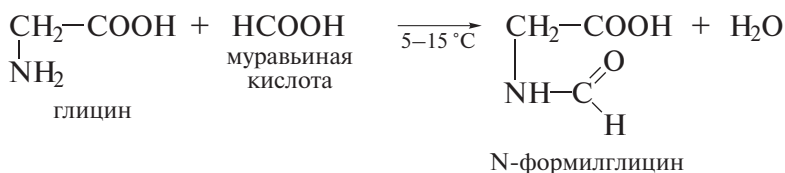
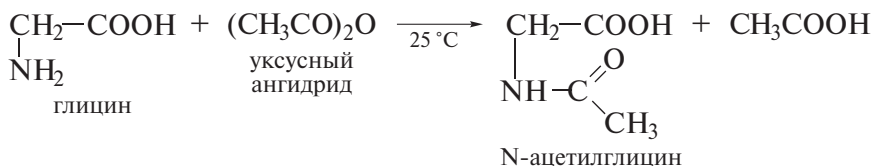
**Задача 27.2.** В какой форме находится каждая из следующих аминокислот в водном растворе при  $\text{pH } 2, 6$  и  $12$ :

- а) аланин;                      б) тирозин;                      в) лизин?



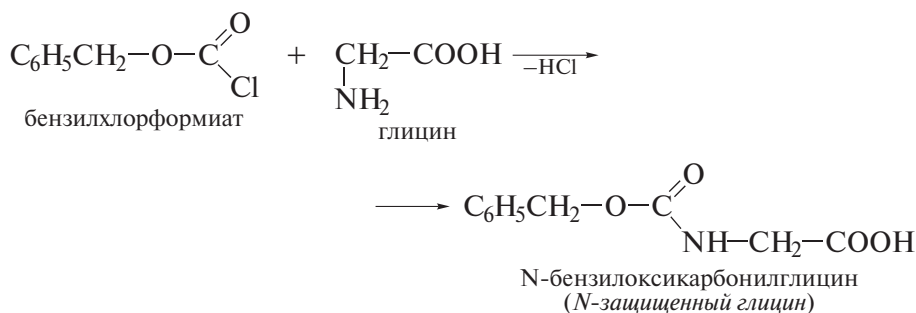
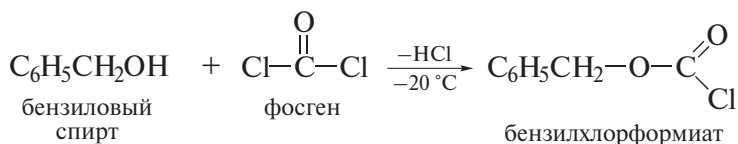
### 27.4.2. N-Ацилирование

Ацилирование аминогруппы протекает достаточно легко под действием различных ацилирующих агентов.

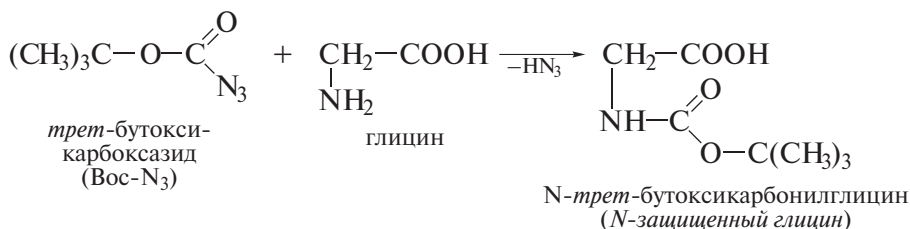


Получение N-ацильных производных используют для защиты аминогруппы. С этой целью часто применяют

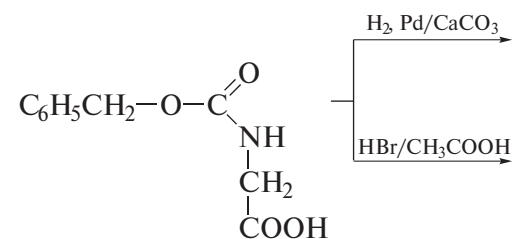
а) *бензилхлорформиат*:



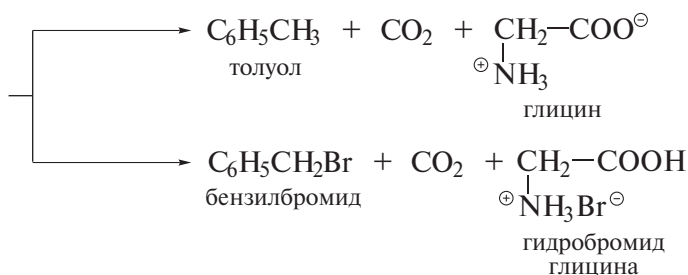
б) *трет*-бутоксикарбоксазид (Вос-защита):



Преимущество бензилоксикарбонильной и *трет*-бутоксикарбонильной групп заключается в легкости их удаления. Как правило, защитную бензильную группу удаляют каталитическим гидрогенолизом или действием раствора бромоводорода в уксусной кислоте:



*N*-бензилоксикарбонилглицин

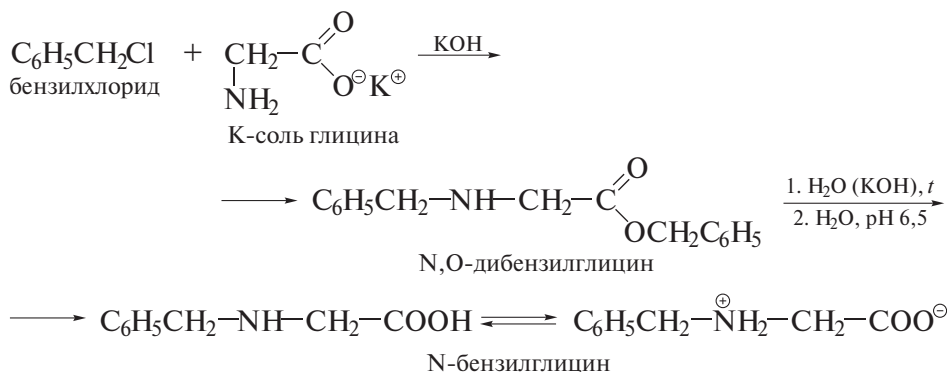


*трет*-Бутоксикарбонильную группу можно легко удалить действием 1 н. раствора хлороводорода в безводном метаноле:



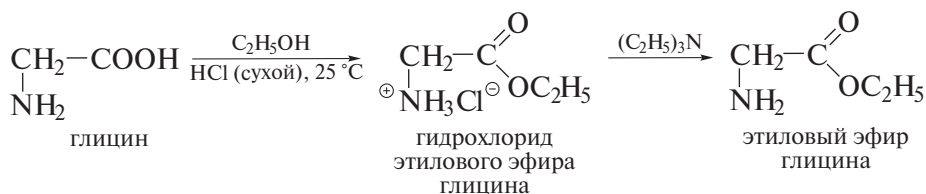
### 27.4.3. N-Алкилирование

Моноалкилирование аминогруппы не всегда протекает избирательно. Избирательность этой реакции зависит от характера алкилирующего агента. Примером гладкого N-моноалкилирования может служить синтез N-бензиламинокислот:

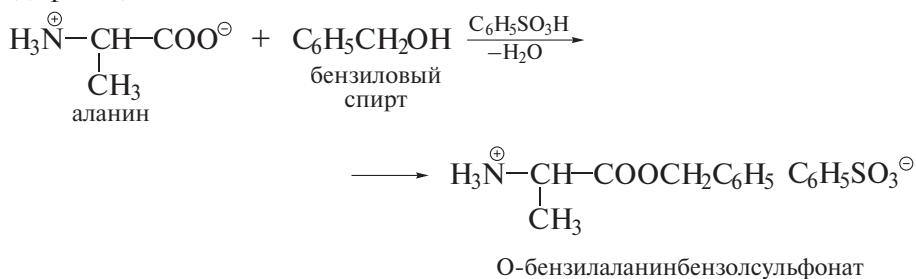


### 27.4.4. Реакция этерификации

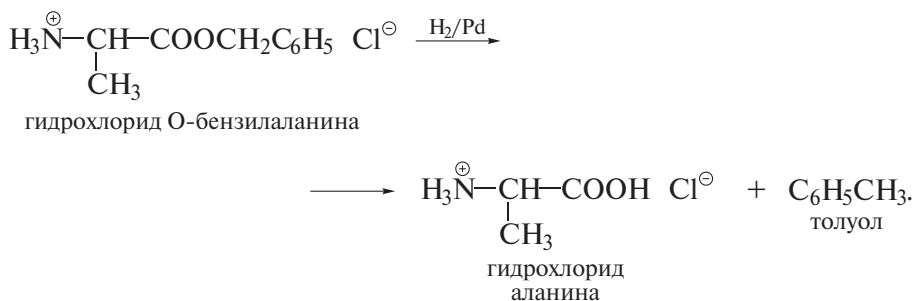
Реакцию осуществляют действием сухого хлороводорода на смесь безводного спирта и аминокислоты. Эфир аминокислоты получают в виде хлоргидрата, который переводят в основание действием триалкиламина:



Для получения бензиловых эфиров аминокислот в качестве катализатора применяют бензолсульфоновую кислоту. Выделяющуюся воду отгоняют в ходе реакции:



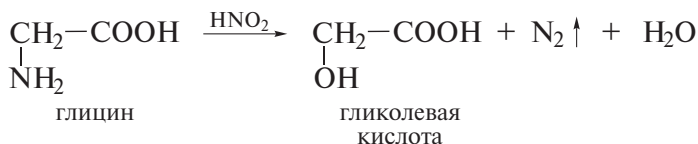
Бензиловые эфиры аминокислот нашли особенно широкое применение, поскольку О-бензильная защита легко снимается гидрированием в отсутствие воды.



**Задача 27.3.** Аланин подвергается кислотно-катализируемой этерификации медленнее, чем пропановая кислота. Предложите объяснение этому факту.

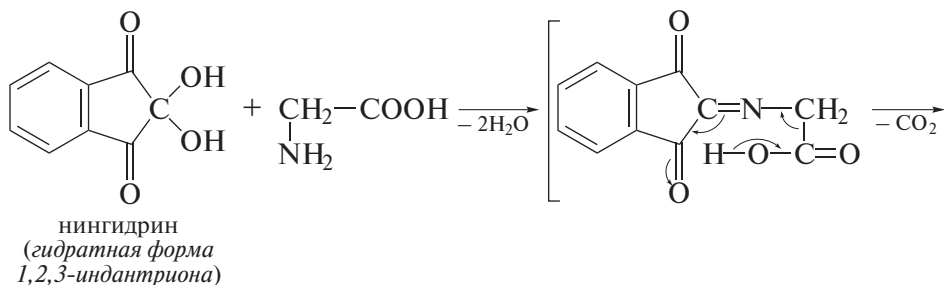
### 27.4.5. Реакции дезаминирования

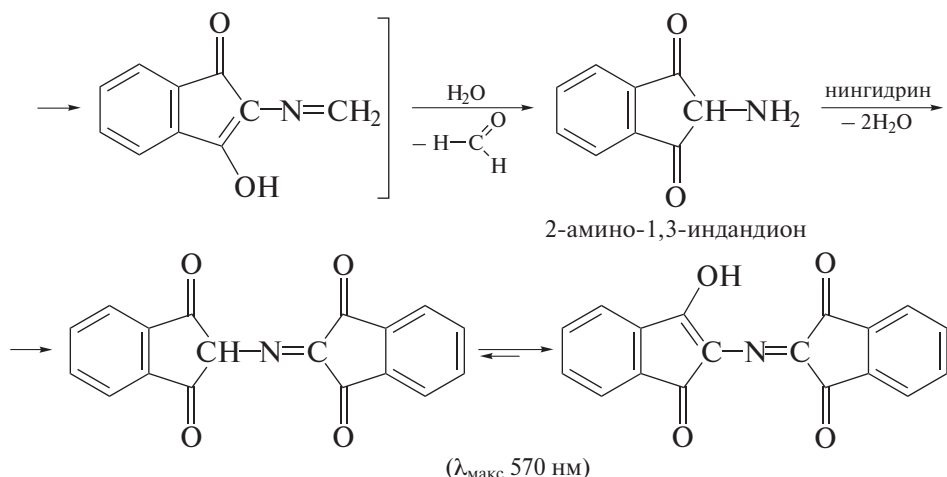
Свободные аминокислоты, как и первичные алифатические амины, реагируют с азотистой кислотой с выделением азота.



Измерение количества выделившегося азота используется для количественного определения аминокислоты.

Окислительное дезаминирование  $\alpha$ -аминокислот под действием 1,2,3-индантриона — **нингидрина** — лежит в основе их качественного обнаружения. При этом  $\alpha$ -аминокислота претерпевает глубокие превращения, а продукт реакции имеет характерную синюю окраску (**нингидриновая реакция**). Синий цвет обусловлен образованием красителя **Синий Руэмана**

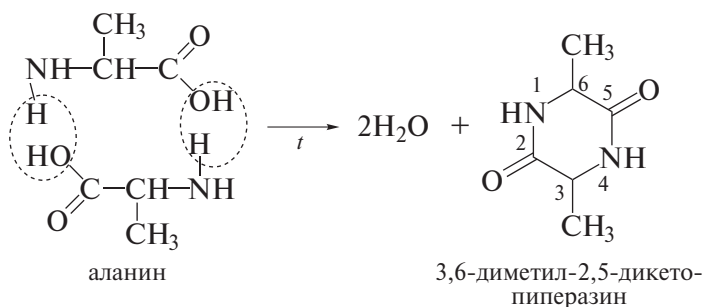




В целом, для нингидриновой реакции характерна высокая чувствительность, поскольку отдельные ее стадии отличаются хорошими выходами и воспроизводимостью.

#### 27.4.6. Отношение к нагреванию

При нагревании  $\alpha$ -аминокислоты превращаются в циклические амиды, называемые **дикетопиперазинами**. Например, аланин таким образом циклизуется до 3,6-диметил-2,5-дикетопиперазина:

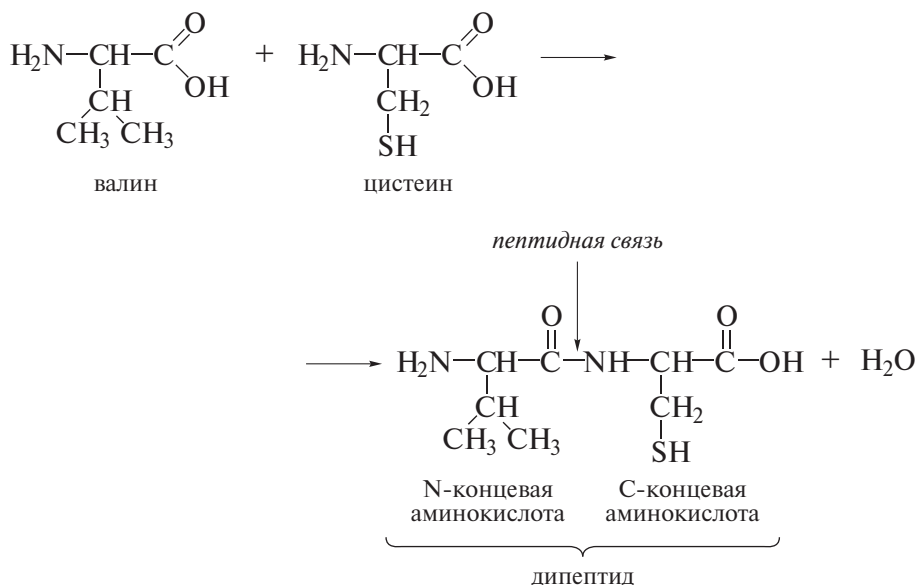


Гидролизом одной из пептидных связей в 3,6-диметил-2,5-дикетопиперазине легко получить соответствующий дипептид Ala—Ala.

#### 27.4.7. Пептидный синтез

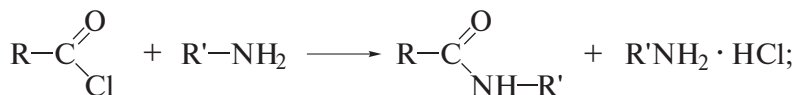
Аминокислоты в пептидах и белках связаны пептидной связью. **Пептидной связью** называют амидную связь, которая связывает фрагменты двух аминокислот.

Например,

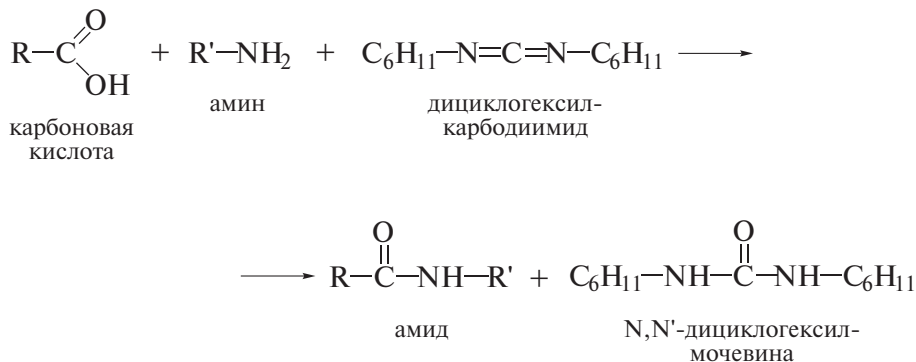


В общем, амидную связь получить несложно. Как показано выше, для этого можно указать по крайней мере два пути:

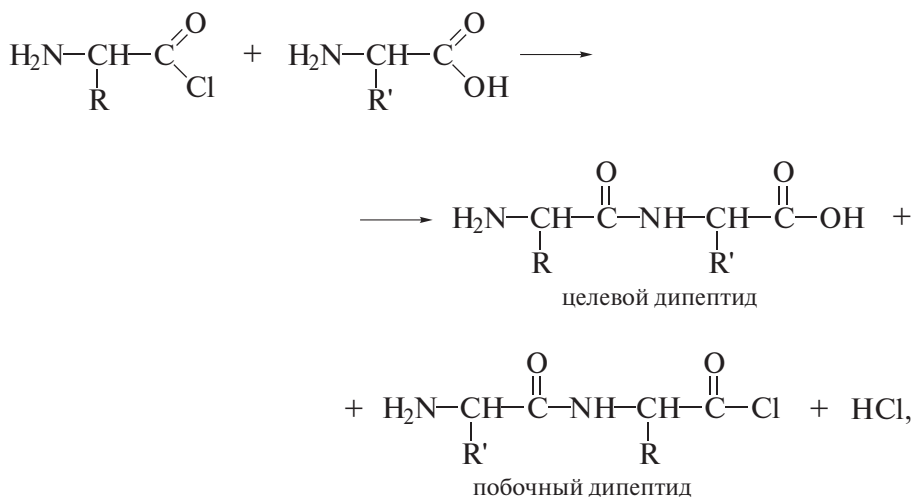
а) *через хлорангидрид*



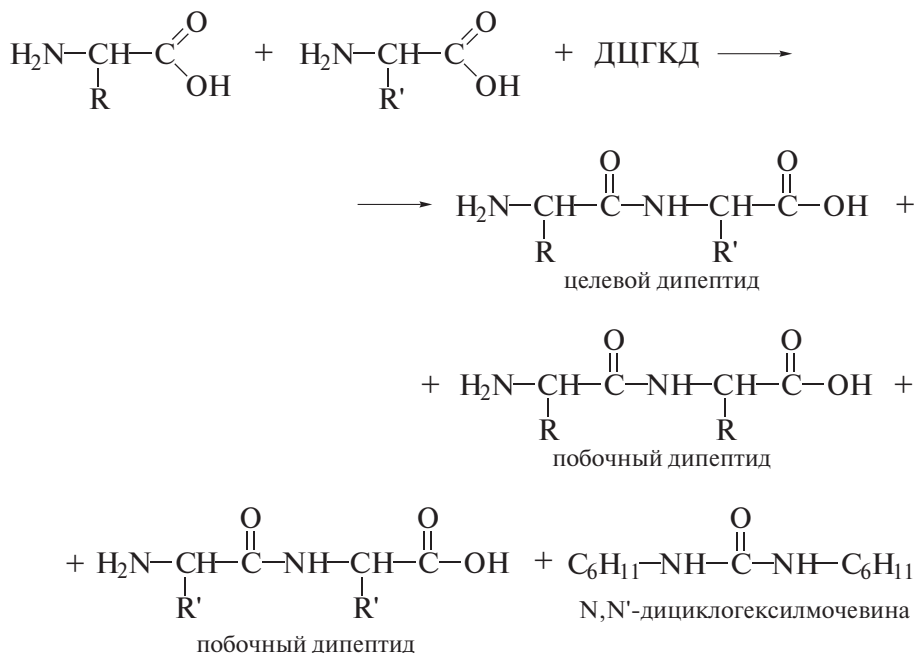
б) *карбодиимидный метод*, в основе которого лежит применение дициклогексилкарбодиимида (ДЦГКД)



Получение пептидной связи, которая формально также относится к числу амидных связей, осложняется тем фактом, что и аминогруппа, и карбоксигруппа находятся в одной и той же молекуле аминокислоты. Поэтому синтез целевого дипептида сопровождается образованием побочных дипептидов при получении его как по *хлорангидриднему методу* (а):



так и по *карбодиимидному методу* (б):



## Превращения пищевых белков

Принимая во внимание исключительную важность биологических функций белков, необходимо хотя бы кратко остановиться на превращениях пищевых белков в живом организме.

Белки, попадающие в организм в качестве продуктов питания, подвергаются гидролизу. Как уже отмечалось, они легко гидролизуются в кислой среде с образованием отдельных аминокислот. Расщепление белков в организме начинается в желудке под действием фермента пепсина и соляной кислоты. При этом белки превращаются в смеси различных полипептидов. Гидролиз в желудке — лишь одна из стадий переработки белков. Смесь пептидов поступает из желудка в двенадцатиперстную кишку (верхний отдел кишечника), а затем — в тонкий кишечник, где под действием специальных ферментов — пепсидаз — завершается гидролиз полипептидов до свободных аминокислот. Образовавшиеся таким образом аминокислоты всасываются из тонкого кишечника в кровеносную систему, чтобы принять участие в синтезе именно тех белков, которые в данный период развития необходимы живому организму.

## 27.5. ВТОРИЧНАЯ, ТРЕТИЧНАЯ И ЧЕТВЕРТИЧНАЯ СТРУКТУРЫ БЕЛКОВ

Последовательность аминокислот, ковалентно связанных между собой в полипептиде, представляет собой *первичную структуру белка*.

Как уже отмечалось, роль белков в биохимических процессах чрезвычайно разнообразна. Белковую природу имеют ферменты, катализирующие различные реакции в организме: этерификацию, гидратацию двойной связи, окисление и восстановление, декарбоксилирование, конденсацию Кляйзена и многие другие. Ряд белков выполняют транспортные и ионно-обменные функции. Известны белки-гормоны как регуляторы биохимических процессов. Способность белка выполнять ту или иную функцию определяется его структурой.

Физиологические функции белка в огромной мере определяются не только его первичной структурой, но и его пространственной структурой, а именно *вторичной, третичной и четвертичной структурами*.

Ниже последовательно рассмотрены взаимодействия, которые определяют способность белков принимать и удерживать ту или иную высокоорганизованную в пространственном отношении форму (рис. 27.1).

*Водородные связи внутри полипептидной цепи.* Пример этих связей показан ниже при обсуждении структуры  $\alpha$ -спирали.

*Водородные связи между полипептидными цепями.* Наличие амидных функций во фрагментах аминокислот предопределяет их способность к



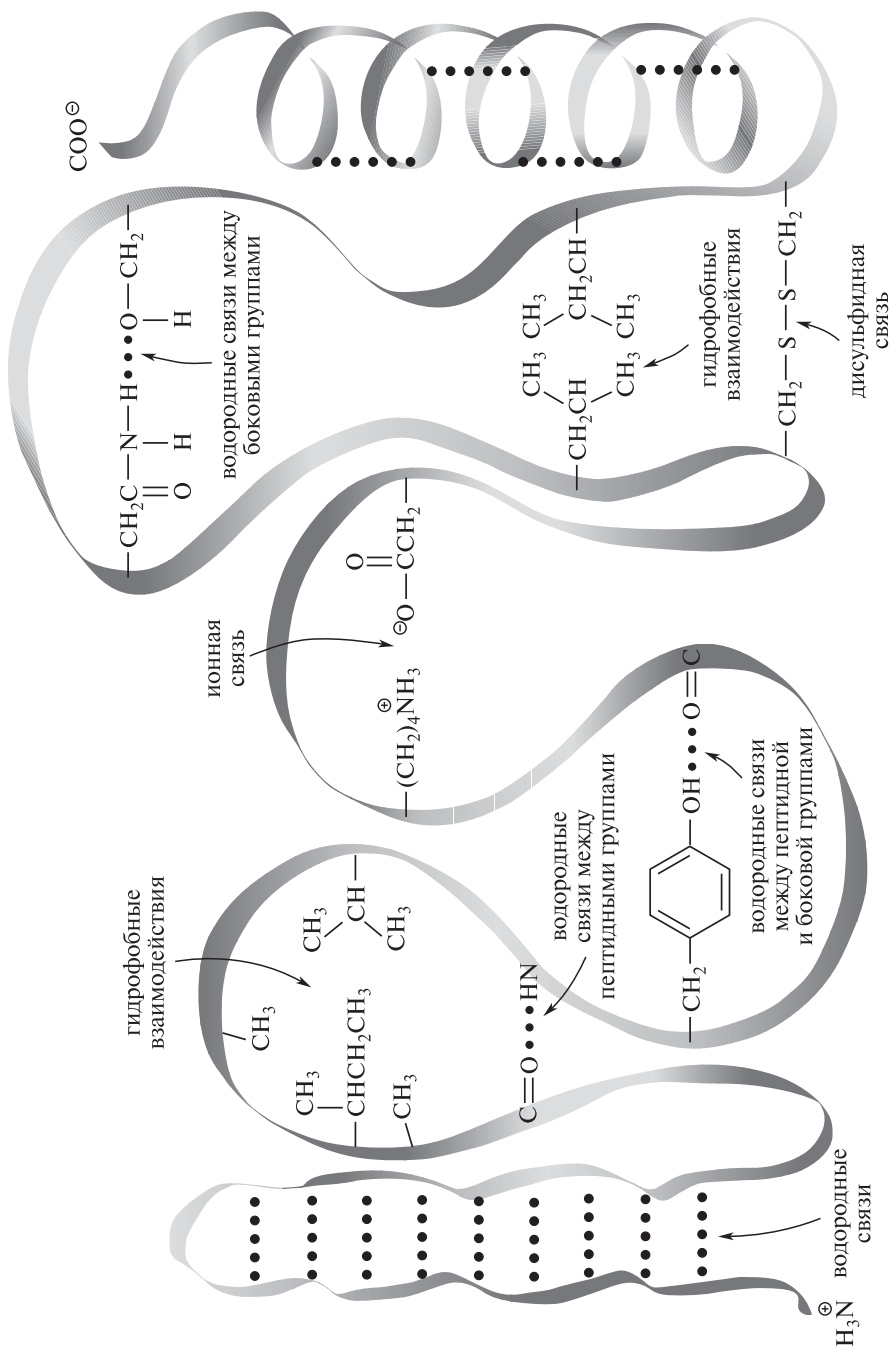
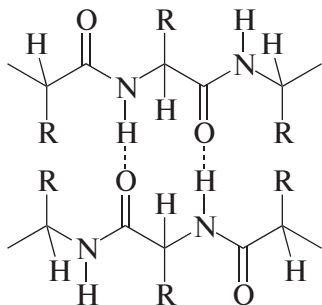


Рис. 27.1. Взаимодействия, определяющие форму белка

образованию сильных водородных связей и между соседними полипептидными цепями.



Именно такие водородные связи в первую очередь считаются ответственными за формирование вторичной структуры белков.

*Водородные связи между боковой группой R и полипептидной цепью.* Эти водородные связи также следует принимать во внимание при оценке структуры белка. В качестве примера на рис. 27.1 показано Н-связывание между гидроксигруппой фрагмента тирозина и карбонильной группой полипептидной цепи.

*Электростатические взаимодействия между ионными центрами боковых групп R.* Пример такого рода взаимодействий также показан на рис. 27.1.

*Гидрофобные взаимодействия между боковыми группами R.* Неполярные углеводородные фрагменты боковых групп R могут формировать локальные гидрофобные полости в пространственной структуре белка.

*Ковалентные связи —S—S—.* Пример этого структурного элемента дают полипептидные цепи, включающие фрагмент цистеина. При окислении две пространственно сближенные тиольные функции SH цистеиновых фрагментов легко образуют дисульфидную связь —S—S—. Если цистеиновые фрагменты содержатся в различных полипептидных цепях, образующийся цистеиновый мостик связывает эти цепи. Если фрагменты цистеина содержатся в одной и той же полипептидной цепи, образование мостика —S—S— ведет к формированию нового макроцикла в этом полипептиде. Как выше уже отмечалось, дисульфидные связи характерны, в частности, для инсулина.

Теперь, после ознакомления с природой сил, определяющих форму белка, рассмотрим особенности его вторичной, третичной и четвертичной структуры.

**Вторичная структура белка** определяется как конформация полипептидной цепи. Среди наиболее важных типов вторичной структуры назовем следующие.

**$\alpha$ -Спираль.** Эта конформация (рис. 27.2) представляет собой спираль, образованную единственной цепью и имеющую направление вращения по ходу часовой стрелки.  $\alpha$ -Спираль имеет шаг 0,54 нм и диаметр 1,05 нм. На каждый ее виток приходится в среднем 36 аминокислотных остатков. Один аминокислотный остаток занимает 0,15 нм длины спирали.

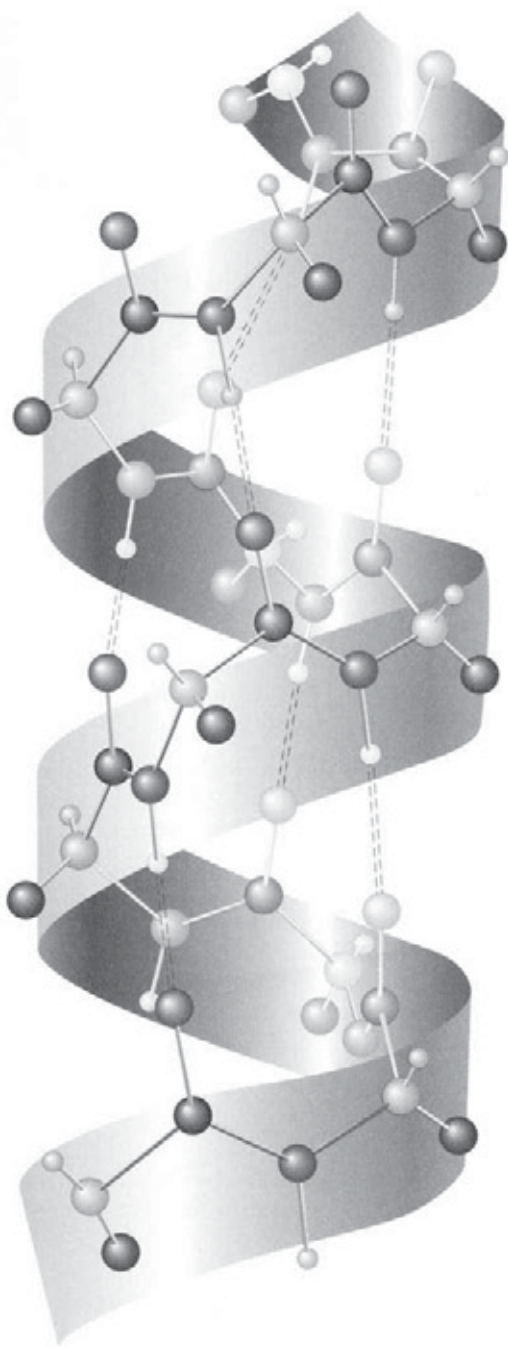


Рис. 27.2.  $\alpha$ -Спираль белка

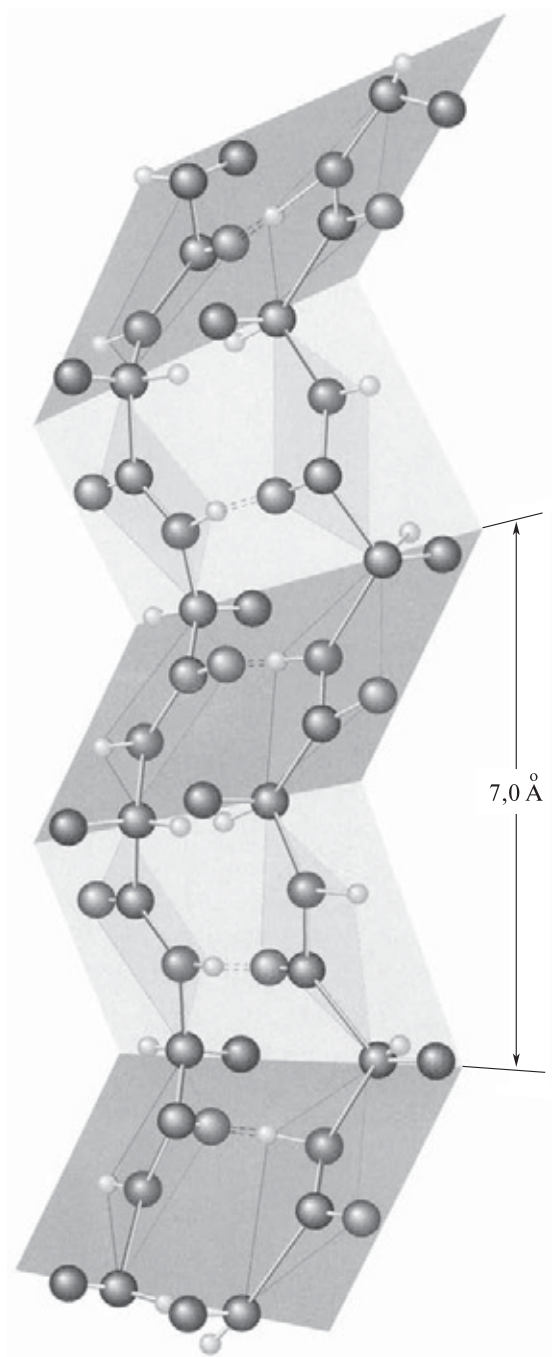
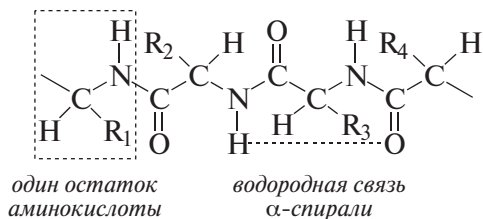


Рис. 27.3. Складчатая  $\beta$ -структура белка

Между атомами водорода в пептидной группировке и карбонильным кислородом третьей по счету от нее аминокислоты возникают внутримолекулярные водородные связи. Эти связи появляются после формирования спирали и закрепляют ее.



**Складчатая β-структура** формируется плоскостями, закрепленными водородными связями между параллельными цепями аминокислот (рис. 27.3).

**Третичная структура белка** формируется способом складывания вторичной структуры. Например, свиваясь в клубок, спирали образуют *глобулы*. Именно такую форму имеют белки, выполняющие роль биологических катализаторов и регуляторов, а также белки, имеющие транспортные функции.

*Полярные гидрофильные группы* в глобуле расположены на ее внешней поверхности, а *неполярные гидрофобные группы* обращены внутрь глобулы. Благодаря этому наружная поверхность белка гидратируется, что повышает растворимость белка и обуславливает возможность его участия в биохимических реакциях, которые в физиологических условиях протекают в водной среде.

Располагаясь рядом, спирали образуют нитевидные структуры, называемые *фибриллами*. Фибриллярные белки являются основным строительным материалом волос, кожи и мышечных тканей.

Третичная структура белка стабилизируется главным образом связями между боковыми группами аминокислотных остатков: дисульфидные и водородные связи, диполярные взаимодействия, силы ван-дер-ваальсова притяжения, электростатические эффекты.

**Четвертичная структура белка** формируется как ансамбль двух или более полипептидных цепей, каждая из которых имеет свою первичную, вторичную и третичную структуры и называется *субъединицей*. Субъединицы могут быть либо одинаковыми по составу и строению, либо различными. Несколько таких субъединиц могут объединяться с образованием в результате совместной упаковки четвертичной структуры.

Четвертичная структура белка не менее важна, поскольку некоторые белки выполняют свои биологические функции, находясь не в виде одинарной полипептидной цепи, а в виде конгломерата (ансамбля) двух или более цепей.

---

## Глава 28.      НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Необходимость включения материала этой главы в курс органической химии при изучении основных групп биологически активных соединений определяется исключительной важностью нуклеиновых кислот для живых организмов. Нуклеиновые кислоты ответственны за хранение и воспроизведение генетической информации во всех живых системах.

Известны нуклеиновые кислоты двух типов: **дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК)** и **рибонуклеиновые кислоты (РНК)**. Функция РНК состоит в том, чтобы «запустить в работу» информацию, которая хранится в ДНК.

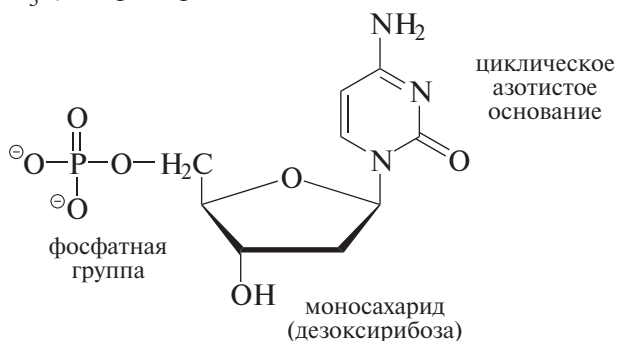
До того как были расшифрованы загадки строения и функционирования нуклеиновых кислот, проблемы воспроизведения живых организмов и передачи наследственных признаков в живых организмах биологическая наука связывала с понятиями «хромосома» и «ген». Термин «хромосома» означал структурную единицу в ядре клетки, являющуюся носителем наследственной информации. Под термином «ген» понимали часть «хромосомы», которая контролирует передачу отдельных характерных наследственных признаков: цвет глаз, цвет волос и т. д.

В настоящее время термином «хромосома» пользуются для обозначения комплекса белка и молекулы ДНК. Термином «ген» определяют фрагмент ДНК, который направляет синтез индивидуальных полипептидов. Различные живые организмы различаются числом хромосом и генов: лошадь имеет 64 хромосомы (32 пары), кошка — 38 хромосом, а человек — 46 хромосом (23 пары). Полагают, что в 23 парах хромосом человека содержится 100 000 генов.

### 28.1.      СТРОЕНИЕ

Подобно белкам и углеводам, нуклеиновые кислоты представляют собой специфическую группу органических полимеров. Нуклеиновые кислоты являются **полинуклеотидами**. Чтобы понять, как построены эти полимеры, рассмотрим строение индивидуального нуклеотида.

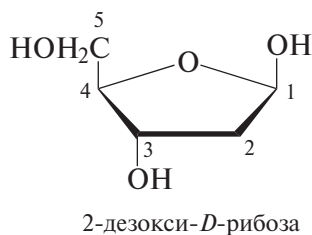
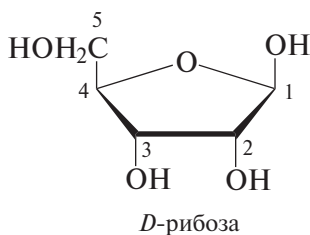
Каждый нуклеотид содержит три фрагмента: пятичленный цикл моносахарида (сахара), циклическое азотистое основание и фосфатную группу  $\text{OPO}_3^{2-}$ , например:



ДНК и РНК различаются типами сахара и основания в полинуклеотидных цепях.

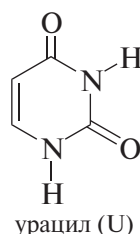
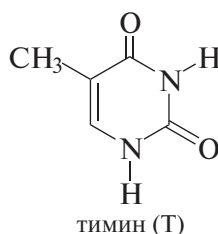
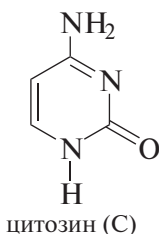
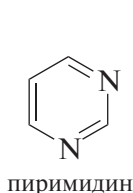
### 28.1.1. Моносахариды

В РНК в качестве моносахарида содержится рибоза. В ДНК в качестве моносахарида содержится 2-дезоксирибоза (что и определяет, в свою очередь, термин «дезоксирибонуклеиновая кислота»).

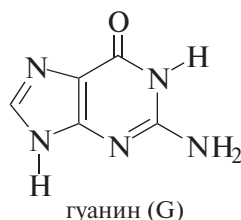
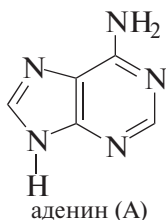
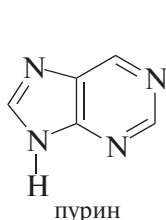


### 28.1.2. Циклические азотистые основания

В составе нуклеиновых кислот содержатся пять гетероциклических оснований. Три из них — цитозин, тимин, урацил — относят к производным пириимидина:



а два — аденин и гуанин — к производным пурина:

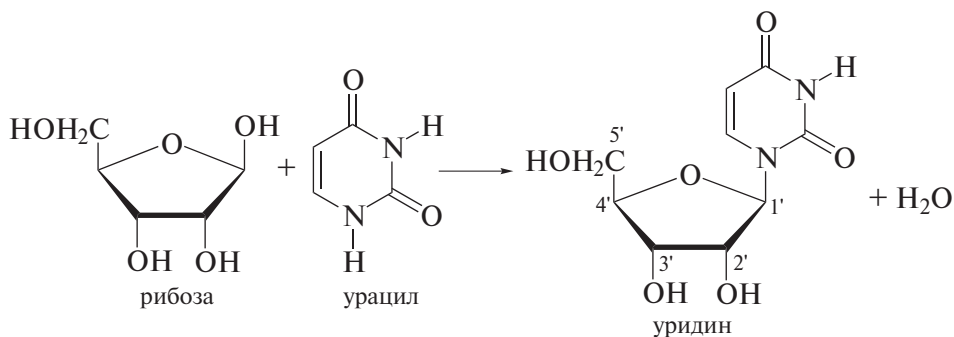


В скобках даны буквы английского алфавита: С — cytosine, Т — thymine, U — uridine, А — adenine, G — guanine.

Аденин, гуанин и цитозин присутствуют и в ДНК, и в РНК; тимин — только в ДНК, урацил — только в РНК.

### 28.1.3. Нуклеозиды

Рибоза или дезоксирибоза и одно из перечисленных выше оснований дают молекулу **нуклеозида**. Остатки моносахарида и циклического азотистого основания соединяются связью между N-атомом основания и аномерным С-атомом моносахарида. Остаток циклического азотистого основания в структуре нуклеозида выступает таким образом в роли *аглика* (подробнее об агликах см. в разд. 26.1.3).



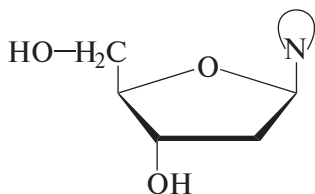
#### ❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Названия нуклеозидов образуют следующим образом: с окончанием **-озин**, если моносахарид связан с пуриновым основанием, и с окончанием **-идин**, если моносахарид связан с пиримидиновым основанием.

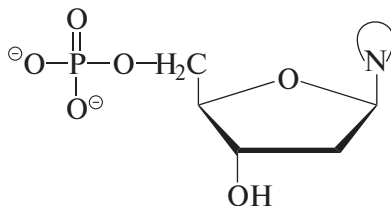


### 28.1.4. Нуклеотиды

Монофосфаты нуклеозидов называют **нуклеотидами**.

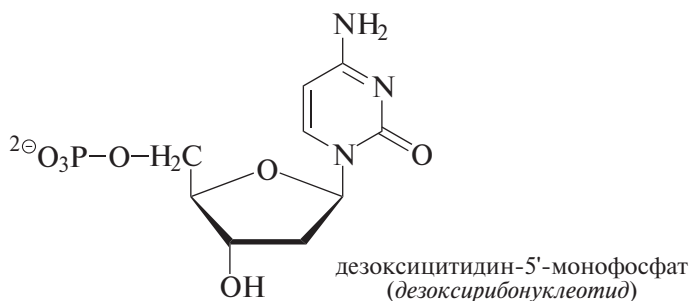
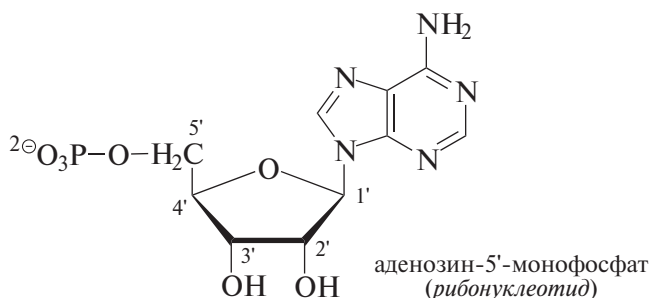


дезоксирибонуклеозид



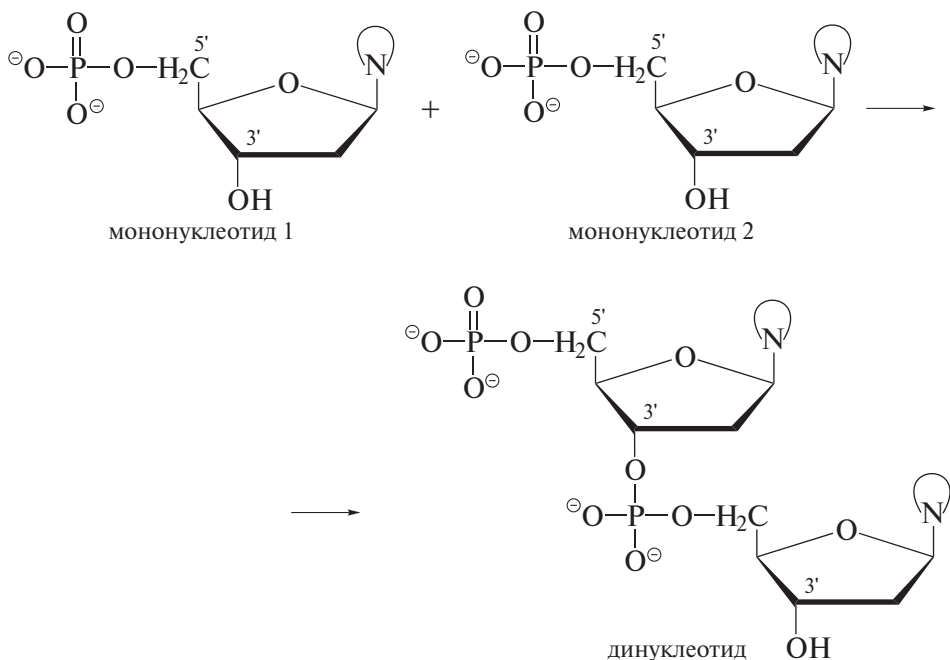
дезоксирибонуклеотид

Ниже даны примеры образования названий нуклеотидов.

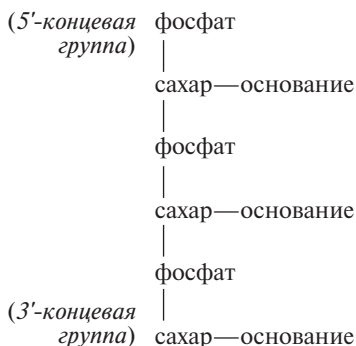


Каждый из нуклеотидов может присоединять дополнительные фосфатные группы с образованием дифосфатов и трифосфатов. Образующиеся при этом структуры имеют важнейшее значение в жизнедеятельности живых организмов. Как ранее уже отмечалось, роль **аденозинтрифосфата** (АТФ) в биоэнергетическом цикле заключается в том, что при трансформации аденозинтрифосфата в **аденозиндифосфат** (АДФ) высвобождается биохимическая энергия.

В структурном отношении нуклеиновые кислоты являются полимерами нуклеотидов. Фрагменты нуклеотидов соединены в нуклеиновых кислотах фосфатно-эфирными связями. Такие связи образуются между гидроксилом при атоме  $C_3'$  одного нуклеотида и фосфатной группой при атоме  $C_5'$  другого нуклеотида. Ниже показано, как формируется структура динуклеотида.



По тому же принципу формируется молекула тринуклеотида и далее — полинуклеотида.

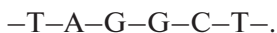


Аналогично тому, как структура и функция белка зависят от последовательности аминокислот, строение и функция нуклеиновой кислоты зависят от последовательности отдельных нуклеотидов. Следует обратить внима-

ние, что скелеты и белков, и нуклеиновых кислот состоят из систематически повторяющихся звеньев.

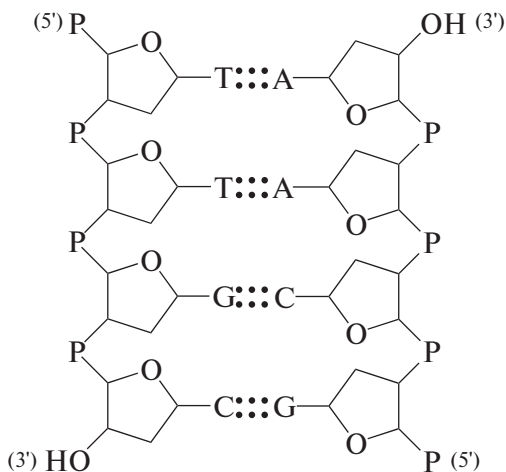


Переменными являются **боковые цепи аминокислот** в белках и **основания** в нуклеиновых кислотах. В соответствии с этим структуру нуклеиновой кислоты, как правило, представляют, лишь указывая последовательность оснований, присутствующих в связанных между собой нуклеотидах, например:



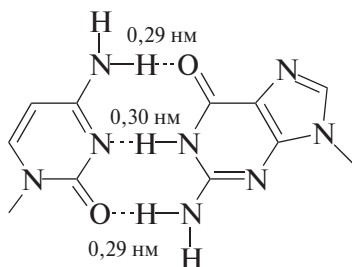
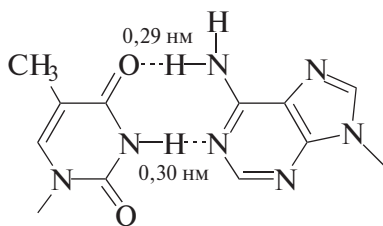
### 28.1.5. Двойные спирали ДНК. Модель Уотсона–Крика

Молекула ДНК состоит из двух спиралей, закрученных одна относительно другой в противоположных направлениях. Это полинуклеотидные спирали, в которых фосфатные и углеводные фрагменты располагаются снаружи. Гетероциклические основания, формирующие собственно спираль, располагаются внутри. Н-Связывание между фрагментами оснований обеспечивает устойчивость двойной спирали. При этом Н-связи являются достаточно прочными лишь *между определенными парами оснований*.

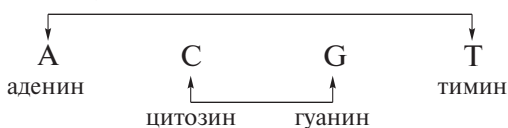


Соответствующие **пары оснований** называются **комплементарными**: если основание А находится в одной цепи, то основание Т должно оказаться по со-

седству в другой цепи. Аналогично, если основание С находится в одной цепи, то фрагмент основания G должен находиться по соседству в другой цепи.



В ДНК человека встречаются лишь четыре основания: аденин, цитозин, гуанин и тимин. Будучи расположены по английскому алфавиту, эти основания могут образовывать пары только так, как показано ниже.



Оказалось, что эти правила комплементарности азотистых оснований в нуклеиновых кислотах лежат в основе передачи генетической информации и управления синтезом белков. Авторами модели двойной спирали являются Дж. Уотсон и Ф. Крик, удостоенные за свои работы в 1962 г. Нобелевской премии.

### ❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

**Двойной спиралью ДНК** называют две полинуклеотидные спирали, закрученные одна относительно другой в противоположных направлениях; одна цепь ДНК называется *темплатной*, другая — *матричной*.

## 28.2. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ И НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

Наследственные признаки любого живого организма определяются ДНК обоих родителей. Эти ДНК присутствуют соответственно в клетке спермы и в клетке яйца. Каждая ДНК вносит в комбинацию клеток родителей определенный набор генов.

Генетическая информация закодирована в последовательности оснований, располагающихся вдоль цепи ДНК. При каждом делении клетки эта информация копируется и переносится в дочернюю клетку. Далее на основе этой информации в клетках осуществляется синтез соответствующих белков. Каждый ген в молекуле ДНК содержит «инструкции», необходимые для синтеза одного белка.

Центральное положение молекулярной генетики заключается в том, что ДНК хранит генетическую информацию, РНК считывает эту информацию и использует ее в синтезе белков. При этом реализуются три основных процесса: репликация, транскрипция и трансляция:



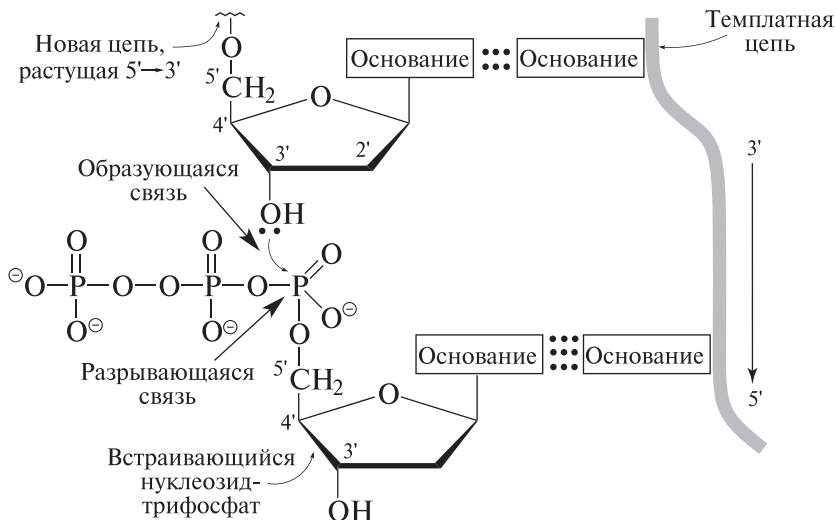
**Репликация** — процесс, в котором в ходе деления клетки воспроизводится идентичная копия (реплика) ДНК. Две дочерние клетки имеют, таким образом, одну и ту же ДНК.

**Транскрипция** — процесс, в ходе которого считываются генетические коды, содержащиеся в ДНК. Продуктами транскрипции являются рибонуклеиновые кислоты, которые переносят заложенную в ДНК информацию к месту синтеза белка.

**Трансляция** — процесс, в котором генетические коды, переносимые РНК, декодируются и используются в пептидном синтезе.

### 28.2.1. Репликация ДНК

Репликация ДНК начинается в ядре клетки с раскручивания спирали ДНК. По мере этого становятся доступными основания ДНК. К раскрученному фрагменту ДНК приближаются фрагменты группы ДНК-полимеразы и копируют соответствующий участок, используя при этом необходимые нуклеозидтрифосфаты. Один за другим нуклеозиды встраиваются в растущую цепь ДНК. Такое встраивание строго регулируется водородными связями, показанными выше на схеме. При этом взаимодействовать могут только строго определенные пары:  $A \leftrightarrow T$ ,  $G \leftrightarrow C$ .



Поскольку каждая новая цепь комплементарна первоначальной (темплатной) цепи, в ходе репликации производятся две идентичные копии спирали ДНК. В каждой новой спирали ДНК одна цепь является, таким образом, темплатной, а другая — вновь синтезированной.

Как показано на схеме, ДНК-полимераза катализирует реакцию между 5'-фосфатной группой встраиваемого нуклеозидтрифосфата и свободной 3'-ОН-группой растущего полинуклеотида. Таким образом, темплатная цепь копируется в 3' → 5'-направлении, а новая ДНК цепь при этом растет в 5' → 3'-направлении.

### 28.2.2. Транскрипция. Синтез РНК

Рибонуклеиновые кислоты синтезируются в клетках в процессе транскрипции ДНК. Этот процесс в основных чертах подобен репликации.

В ходе транскрипции, как и при репликации, малый участок двойной спирали ДНК раскручивается. Основания двух цепей ДНК становятся доступными для «подстраивания» комплементарных нуклеотидов. При этом возможен синтез РНК трех типов:

*репликационная* РНК (*r*-РНК);

*транспортная*, или *трансляционная* РНК (*t*-РНК);

*посыльная*, или *информационная* РНК (*n*-РНК).

В ходе РНК-синтеза транскрипции подвергается только одна из двух цепей ДНК. Эту цепь называют **темплатной цепью**. Вторая комплементарная цепь ДНК называется **матричной цепью**. Поскольку цепь *n*-РНК формируется на темплатной цепи ДНК, эти цепи оказываются, в конце концов, комплементарными. Таким образом, синтезированная *n*-РНК является копией матричной цепи ДНК и называется посыльной РНК (*n*-РНК): она имеет основания U (урацил) вместо оснований Т (тимин). Соответствующие отношения между цепями ДНК и РНК иллюстрируются ниже.

Матричная цепь ДНК	5'	ATG	CCA	GTA	GGC	CAC	TTG	TCA	3'
Темплатная цепь ДНК	3'	TAC	GGT	CAT	CCG	GTG	AAC	AGT	5'
<i>n</i> -РНК	5'	AUG	CCA	GUA	GGC	CAC	UUG	UCA	3'

#### ❗ ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ!

Основания каждой из цепей перечислены в виде триплетов. Такие триплеты, называемые **кодонами**, лежат в основе генетического кода. Каждый кодон кодирует определенную аминокислоту.

Транскрипция ДНК для воспроизводства *n*-РНК включает следующие стадии.

Процесс транскрипции начинается с того, что РНК-полимераза «отыскивает» *контрольный фрагмент (старт-кодон)* в ДНК, предшествующий тому участку цепи ДНК, который должен быть «считан» РНК.

РНК-полимераза движется вдоль фрагмента ДНК, который подлежит транскрипции, и встраивает в формируемую РНК комплементарные нуклеотиды.

Транскрипция заканчивается, когда РНК-полимераза достигает последовательности нуклеотидов, которая выполняет функцию «*стоп-команды*» (*стоп-кодон*).

В завершении транскрипции каждое основание молекулы РНК соответствует каждому основанию, которое имелось в информационной ДНК.

### 28.2.3. Трансляция. Биосинтез белка

Трансляция представляет собой процесс, в ходе которого нуклеотидная последовательность (генетический код) посылной РНК (*n*-РНК) определяет расположение аминокислот в синтезируемом белке.

В процессе трансляции кроме посылной РНК участвуют транспортная РНК (*m*-РНК) и репликационная РНК (*p*-РНК), которая находится в составе комплекса с ферментом, катализирующим образование пептидной связи. Такой комплекс называют *рибосомой*. Каждый из участников трансляции имеет строго определенные функции. *n*-РНК последовательностью своих кодонов определяет порядок присоединения тех или иных аминокислот в синтезируемом белке. *m*-РНК доставляет необходимые аминокислоты к месту синтеза. Для этого *m*-РНК использует собственный кодон (его называют *антикодоном*), который является комплементарным кодону *n*-РНК. *m*-РНК, несущая соответствующую аминокислоту, может присоединиться, таким образом, только к строго определенному участку *n*-РНК.

Например, триплет (кодон) U—U—G (урацил—урацил—гуанин) в цепи *n*-РНК является кодоном, определяющим встраивание лейцина в растущую цепь белка. Чтобы такое встраивание оказалось возможным, в цепи *m*-РНК, которая доставляет молекулу лейцина, должен присутствовать антикодон ААС. Аналогично кодон ААА в цепи *n*-РНК специфичен для лизина. *m*-РНК, которая доставляет молекулу лизина к месту синтеза, должна обладать антикодоном UUU, чтобы присоединиться к указанному месту в цепи *n*-РНК. Каждое присоединение *m*-РНК к *n*-РНК сопровождается ферментативной реакцией (в составе рибосомы), в результате которой остаток еще одной аминокислоты встраивается в растущую молекулу синтезируемого белка.

Этот процесс повторяется многократно. Рибосома движется вдоль *m*-РНК и обеспечивает образование необходимых пептидных связей. Когда белковая цепь необходимых размеров синтезирована, рибосома достигает участка UAA, который является стоп-кодоном. Рибосома отделяется от *m*-РНК; то же происходит и с синтезированным белком.

Даже до окончания синтеза полипептидной цепи начинается формирование ее специфической вторичной и третичной структур. Время синтеза белковой молекулы зависит, конечно, от ее размеров, однако в среднем каждая рибосома может образовать до 150 пептидных связей каждую минуту.

В заключение следует отметить, что четыре основания, участвующие в составе соответствующих нуклеотидов в синтезе РНК, могут образовать 64 различных триплета. Из этих триплетов (кодонов) 61 триплет предназначен для кодирования тех или иных аминокислот (некоторые аминокислоты кодируются более чем одним кодоном), а три кодона являются стоп-кодонами. Шестьдесят четыре генетических кодона являются универсальными для всех живых организмов.

## Дополнения

### МОЛЕКУЛЯРНОЕ УЗНАВАНИЕ В ХИМИИ И БИОЛОГИИ

В этой главе были рассмотрены поразительные примеры специфического взаимодействия органических макромолекул между собой:

- двойная спираль ДНК формируется за счет водородных связей между строго определенными основаниями (комплементарные пары);
- все стадии воспроизведения ДНК имеют в своей основе специфическое взаимодействие полинуклеотидных цепей.

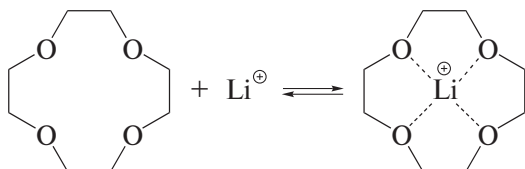
Столь высокую избирательность взаимодействия органических молекул было предложено обозначать термином «**молекулярное узнавание**».

Аналогичные взаимодействия были описаны ранее в гл. 13 (т. II) при обсуждении работы иммунной системы (разд. «Дополнения»). В основе функционирования этой системы лежат процессы специфического распознавания, связывания и удаления чужеродных соединений (антигенов) антителами, которые вырабатывает для этой цели здоровый организм.

Не следует однако считать, что феномен «молекулярного узнавания» характерен лишь для биоорганических субстратов и биохимических реакций. В предыдущих главах не раз приводились примеры «узнавания» различных субстратов органическими молекулами. Циклические полиэфиры обладают способностью «узнавать» неорганические ионы: [18]-краун-6 «узнает»



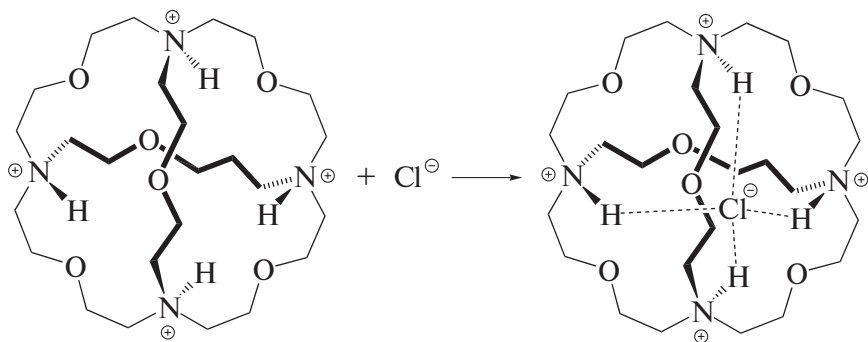
ион калия, [58]-краун-5 «узнает» ион натрия, а [12]-краун-4 избирательно включает во внутреннюю полость только ион лития.



Способностью «узнавать» ионы натрия и калия обладают и макролиды. Например, нонактин способен включать в свою внутреннюю полость и транспортировать через мембраны только ионы калия (см. т. II, гл. 18, рис. 18.1).

В этих примерах речь идет об образовании соединений включения. Такие реакции принято называть *взаимодействием «хозяин—гость»*: молекула краун-эфира при этом как хозяин включает во внутреннюю полость ион металла, который считается гостем.

Интересно, что краун-эфиры — «хозяева» — годятся не только для связывания катионов. Ниже показан циклический тетрааммониевый ион, способный специфически связывать только ион хлора.



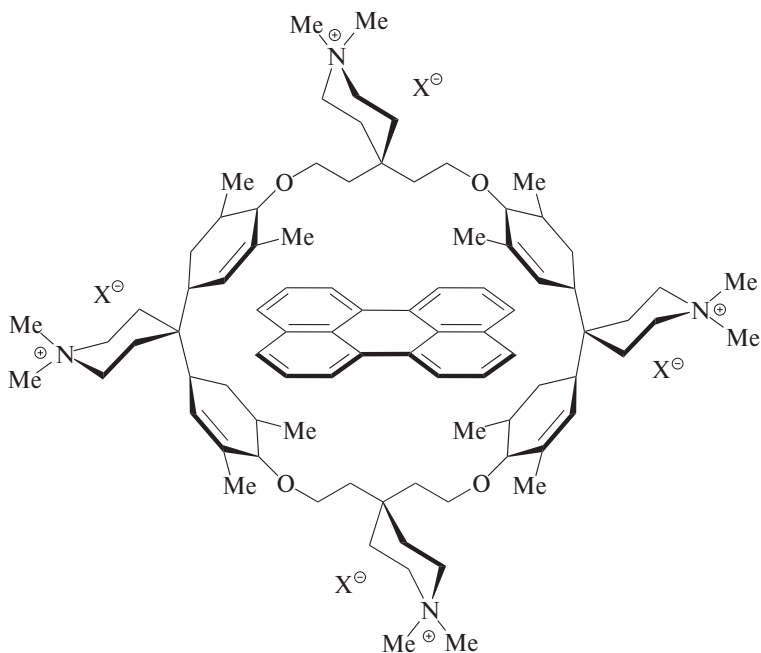
В основе механизмов вкуса и запаха, как и фармакологического действия лекарств, лежат взаимодействия соответствующих органических молекул с рецепторами. Эти *взаимодействия* также являются *специфическими*. Эффект сладкого вкуса, например, обеспечивается контактом «сладкой» молекулы и рецептора в восьми центрах (гл. 24, разд. «Дополнения»). Именно благодаря такому контакту рецептор узнает «сладкую» молекулу. Взаимодействия такого рода называют *взаимодействием «ключ—замок»*: ключ («сладкая» молекула) и замок (макромолекула соответствующего рецептора). Аналогичные взаимодействия отвечают и за фармакологический эффект лекарств.

Можно отметить несколько положений, которые являются общими как для молекулярного узнавания, так и для взаимодействий типа «гость—хозяин» и «ключ—замок».

В каждом случае две молекулы взаимодействуют между собой:

- а) по крайней мере в двух и более центрах;
- б) посредством водородных связей, электростатических эффектов, ван-дер-ваальсовых сил притяжения;
- в) без образования ковалентных связей.

Особый интерес представляют примеры, в которых молекулы взаимодействуют и дают соответствующие продукты не за счет водородных связей и электростатических сил, а за счет ван-дер-ваальсовых сил. Ниже показана структура соединения, в котором во внутреннюю гидрофобную полость «хозяина» включена гидрофобная молекула «гостя» — перилена.



Как видно, в структурах «хозяина» и «гостя» в области связывания отсутствуют фрагменты, способные обеспечить эффективное межмолекулярное Н-связывание, а находятся лишь неполярные С—С- и С—Н-связи. Тем не менее свободная энергия связывания в паре «хозяин—гость» оценивается величиной 41,9 кДж/моль. В этой паре отсутствуют фрагменты, способные к эффективному электростатическому взаимодействию. Найденную энергию связи следует отнести, таким образом, к ван-дер-ваальсовым силам.

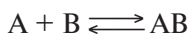
Говоря о соединениях включения, следует подчеркнуть их важную особенность: внедрение «гостя» в полость «хозяина» существенно изменяет свойства молекулы «гостя».

Например, ввиду того, что внешний периметр краун-эфиров гидрофобен, соответствующие неорганические вещества, в частности перманганат калия или гидроксид калия, в присутствии 18-краун-6 приобретают раство-

римость в органических растворителях (например, в бензоле). Поэтому добавление тетрагидрофурана вместо 18-краун-6 никак не повышает растворимость солей калия в бензоле.

Макроцикл, включающий молекулу перилена, напротив, по периферии имеет гидрофильные фрагменты. Гидрофобный перилен в результате взаимодействия с таким макроциклом приобретает растворимость в полярных растворителях, в том числе и в воде.

Важно подчеркнуть, что независимо от природы сил, связывающих взаимодействующие компоненты друг с другом, примеры молекулярного узнавания следует рассматривать как процессы комплексообразования, к которым применимы общие законы термодинамики:



$$K_{\text{равн}} = \frac{[AB]}{[A][B]}.$$

Как и всякая другая константа равновесия, константа  $K_{\text{равн}}$  зависит от стандартной свободной энергии связывания ( $\Delta G^\circ$ ) молекулы «гостя» молекулой «хозяина»:

$$\Delta G^\circ = 2,3RT \lg K_{\text{равн}}.$$

Экспериментальное измерение константы равновесия и позволило, таким образом, оценить указанное выше значение энергии взаимодействия перилена с молекулой «хозяина».

# 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 20

1. *A.R. Fersht, W.P. Jencks* // J. Amer. Chem. Soc. 1970, v. 92, p. 5432, 5442.
2. *E.F.V. Scriven* // Chem. Soc. Rev. 1983, v. 12, p. 129.
3. *W.E. Truce, P.S. Bailey* // J. Org. Chem. 1969, v. 34, p. 1341.
4. а) *A.R. Fersht, A.J. Kirby* // J. Amer. Chem. Soc. 1967, v. 89, p. 4857, 5960;  
б) *A.R. Fersht, A.J. Kirby* // J. Amer. Chem. Soc. 1968, v. 90, p. 5818.
5. *T. Higuchi, L. Ebersson, A.K. Herd* // J. Amer. Chem. Soc. 1966, v. 88, p. 3805.
6. *В. Джэнкс*. Катализ в химии и энзимологии, пер. с англ., М.: Мир, 1972, с. 35.
7. *M.L. Bender, J.A. Reinstein, M.S. Silver, R. Mikulak* // J. Amer. Chem. Soc. 1965, v. 87, p. 4545.

### К главе 21

1. *W. Windus, P.R. Shildneck* // Organic Syntheses 1943, v. 2, p. 345.
2. *E.J. Corey, M. Chaykovsky* // J. Amer. Chem. Soc. 1965, v. 87, p. 1353.
3. *P. Pitchen, E. Dunach, M.N. Deshmukh, H.B. Kagan* // J. Amer. Chem. Soc. 1984, v. 106, p. 8188.
4. *S. Colonna, S. Banfi, F. Fontana, M. Sommaruga* // J. Org. Chem. 1985, v. 50, p. 769.
5. *R Gompper, W. Elser* // Organic Syntheses 1973, v. 5, p. 780.
6. *Р.Б. Герберт*. Биосинтез алкалоидов в сб. «Общая органическая химия» под ред. Н.К. Кочеткова, т. 11, М.: Химия, 1986, с. 540.
7. *J.M. Risley* // J. Chem. Educ. 2002, v. 79, p. 377.

### К главе 22

1. *F.A. Luzzio* // Tetrahedron. 2001, v. 57, p. 915.
2. *R. Chinchilla, C. Najera, P. Sanchez-Agullo* // Tetrahedron: Asymmetry. 1994, v. 5, p. 1393.
3. *A.P. Davis, K.J. Dempsey* // Tetrahedron: Asymmetry. 1995, v. 6, p. 2829.
4. *H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, M. Shibasaki* // J. Amer. Chem. Soc. 1992, v. 114, p. 4418.
5. *H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki* // Tetrahedron Lett. 1993, v. 34, p. 851.

6. *H. Sasai, N. Itoh, T. Suzuki, M. Shibasaki* // Tetrahedron Lett. 1993, v. 34, p. 855.
7. *H. Sasai et al.* // Tetrahedron Lett. 1994, v. 35, p. 6123.
8. *H. Sasai, Y.M.A. Yamada, T. Suzuki, M. Shibasaki* // Tetrahedron. 1994, v. 50, p. 12313.
9. *A. Menzel et al.* // Synthesis. 1999, v. 9, p. 1691.
10. *R. Ballini, G. Bosica, G. Rafaiani* // Helv. Chim. Acta. 1995, v. 78, p. 879.
11. *J. McNulty, R. Mo* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1998, p. 933.
12. *M. Bezbaruah, A.K. Saika, N.C. Barua, D. Kalita* // Synthesis. 1996, v. 11, p. 1289.
13. *H. Adams, J.C. Anderson, S. Peace, A.M.K. Pennell* // J. Org. Chem. 1998, v. 63, p. 9932.
14. *K. R. Knudsen et al.* // J. Amer. Chem. Soc. 2001, v. 123, p. 5843.
15. *B. Wesremann* // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2003, v. 42, p. 151.
16. *C. Christensen, K. Juhl, R.G. Hazell, K.A. Jorgensen* // J. Org. Chem. 2002, v. 67, p. 4875.

### К главе 23

1. *R.W. Alder et al.* // J. Amer. Chem. Soc. 1981, v. 103, p. 6137.
2. *D.H. Aue, H.M. Webb, M.T. Bowers* // J. Amer. Chem. Soc. 1975, v. 97, p. 4136.
3. *R.W. Alder, R.J. Arrowsmith, A. Casson* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1982, p. 940.
4. *J.D. Dunitz*. X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules. Itaca-London: Cornell Univ. Press, 1979, 514 p.
5. а) *В.Ф. Травень*. Электронная структура и свойства органических молекул, М.: Химия, 384 с.; б) *V. Traven*. Frontier Orbitals and Properties of Organic Molecules. Chichester: Ellis Horwood, 1992, 401 p.
6. *D. Martin, B. Mayer* // Angew. Chem. 1983, v. 95, p. 281.
7. Enamines: Synthesis, Structure and Reactions, A.G. Cook, ed., N.Y.: Dekker, 1988.
8. *P.W. Hickmott* // Tetrahedron. 1982, v. 38, p. 1975.
9. *P.W. Hickmott* // Tetrahedron. 1982, v. 38, p. 3363.

10. В.Г. Граник // Успехи химии. 1984, т. 53, с. 651.
11. V.G. Granik, A.V. Kadushkin, C. Liebsher // Advances Het. Chem. 1999, v. 72, p. 79.
12. V.G. Granik, V.A. Makarov, C. Parkanyi // Advances Het. Chem. 1999, v. 72, p. 283.
13. G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkowicz // J. Amer. Chem. Soc. 1954, v. 76, p. 6137.
14. J.-L. Bernier, J.-P. Henichart // J. Org. Chem. 1981, v. 46, p. 4197.
15. S. A. Monti // J. Org. Chem. 1966, v. 31, p. 2669.
10. а) A. Hantzsch // Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft. 1881, B. 14, p. 1637; б) A. Hantzsch // Annalen der Chemie. 1882, B. 215, p. 1.
11. A.R. Katritzky, D.L. Osterkamp, T.I. Yourisaf // Tetrahedron. 1986, v. 42, p. 5729.
12. а) Z.H. Skraup // Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft. 1880, B. 13, p. 2086; б) R.H.F. Manske // Chem. Rev. 1942, v. 30, p. 113.
13. J.J. Eisch, T. Dluzniewski // J. Org. Chem. 1989, v. 54, p. 1269.
14. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers. Organic Chemistry, Oxford University Press, 2000, 1392 p.
15. О.Н. Чупахин, И.Я. Постовский // Успехи химии. 1976, т. 45, с. 908.
16. O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas. Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen, N.Y.: Acad. Press, 1994.
17. M. Makosza, J. Winiarski // Acc. Chem. Res. 1987, v. 20, p. 282.
18. M. Makosza, K. Wojciechowski // Chem. Rev. 2004 v. 104, p. 2631.
19. H.C. van der Plas, M. Wozniak // Croat. Chem. Acta. 1986, v. 95, p. 33.
20. O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas // Tetrahedron. 1988, v. 44, p. 1.
21. H.C. van der Plas, V.N. Charushin, A. Veldhuzen // J. Org. Chem. 1983, v. 48, p. 1354.
22. O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas // Adv. Heterocycl. Chem. 1988, v. 43, p. 301.
23. O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // Pure Appl. Chem. 2004, v. 76, p. 1621.
24. M.K. Stern, K.J. Baskin. US Pat 5117063 (1992).
25. M.K. Stern, B.K. Cheng // J. Org. Chem. 1993, v. 58, p. 6883.

## К главе 25

1. а) L. Knorr // Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft. 1884, B. 17, p. 1635; б) L. Knorr // Annalen der Chemie. 1886, B. 236, p. 290; в) L. Knorr // Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft. 1902, B. 35, p. 2998.
2. H. Fischer // Organic Syntheses. 1943, v. 2, p. 202.
3. A.H. Corwin, W.A. Bailey, Jr., P. Viohl // J. Amer. Chem. Soc. 1942, v. 64, p. 1270.
4. Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu // J. Org. Chem. 1978, v. 43, p. 2087.
5. а) E. Fischer, F. Jourdan // Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft. 1883, B. 16, p. 2241; б) E. Fischer, F. Jourdan // Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft. 1884, B. 17, p. 559.
6. B. Robinson // Chem. Rev. 1969, v. 69, p. 227.
7. C.F.H. Allen, C.V. Wilson // J. Amer. Chem. Soc. 1943, v. 65, p. 611.
8. H. Ishii // Acc. Chem. Res. 1981, v. 14, p. 275.
9. D.L. Hughes, D. Zhao // J. Org. Chem. 1993, v. 58, p. 228.

# ПРИЛОЖЕНИЯ

## I. РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ НЕКОТОРЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ МЕТОДОМ МОХ

Ниже приведены результаты расчетов ряда сопряженных органических молекул методом МОХ. Эти результаты рекомендуются для применения при ознакомлении учащихся с основными концепциями теории молекулярных орбиталей. Далее перечислены органические молекулы. Номера, собственные энергии и коэффициенты молекулярных орбиталей даны по строкам. Номера атомов в формулах соответствуют номерам столбцов (подробнее о процедуре расчетов см. в т. I, разд. 1.8.2).

Соединение	Номер МО	Энергия МО	Собственные коэффициенты МО					
			1	2	3	4	5	6
Пропилен $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_3$ 1      2      3 4	4	$\alpha - 2,9130\beta$	-0,072	0,209	-0,677	0,702		
	3	$\alpha - 1,130\beta$	0,644	-0,728	-0,057	0,227		
	2	$\alpha + 0,809\beta$	-0,755	-0,611	0,111	0,211		
	1	$\alpha + 2,331\beta$	0,099	0,231	0,726	0,641		
			1	2	3	4	5	6
Этиленхлорид $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Cl}$ 1      2      3	3	$\alpha - 1,027\beta$	0,694	-0,713	0,094			
	2	$\alpha + 1,928\beta$	-0,710	-0,659	0,246			
	1	$\alpha + 2,099\beta$	0,113	0,238	0,965			
			1	2	3	4	5	6
Метоксиэтилен $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{OCH}_3$ 1      2      3	3	$\alpha - 1,104\beta$	0,663	-0,731	0,160			
	2	$\alpha + 0,831\beta$	-0,744	-0,618	0,256			
	1	$\alpha + 2,273\beta$	0,088	0,289	0,953			
			1	2	3	4	5	6
Аминоэтилен $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{NH}_2$ 1      2      3	3	$\alpha - 1,129\beta$	0,646	-0,730	0,222			
	2	$\alpha + 0,682\beta$	-0,723	-0,494	0,483			
	1	$\alpha + 1,947\beta$	0,243	0,473	0,847			

Таблица (продолжение)

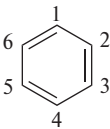
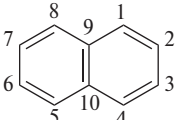
Соединение	Номер МО	Энергия МО	Собственные коэффициенты МО					
			1	2	3	4	5	6
Винилборан $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{BH}_2$ 1 2 3	3	$\alpha - 1,545\beta$	0,370	-0,571	0,733			
	2	$\alpha - 0,577\beta$	-0,668	0,385	0,637			
	1	$\alpha + 1,122\beta$	0,646	0,725	0,239			
			1	2	3	4	5	6
Нитроэтилен $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{N}(\text{O})_2$ 1 2 3 4 5	5	$\alpha - 1,490\beta$	-0,450	0,670	-0,457	0,264	0,264	
	4	$\alpha - 0,363\beta$	-0,621	0,225	0,449	-0,426	-0,426	
	3	$\alpha + 1,050\beta$	0,640	0,672	0,055	-0,260	-0,260	
	2	$\alpha + 1,400\beta$	0,000	0,000	0,000	0,707	-0,707	
	1	$\alpha + 4,403\beta$	0,050	0,220	0,766	0,426	0,426	
			1	2	3	4	5	6
Бутадиен $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 1 2 3 4	4	$\alpha - 1,618\beta$	-0,372	0,602	-0,602	0,372		
	3	$\alpha - 0,618\beta$	-0,602	0,372	0,372	-0,602		
	2	$\alpha + 0,618\beta$	-0,602	-0,372	0,372	0,602		
	1	$\alpha + 1,618\beta$	0,372	0,602	0,602	0,372		
			1	2	3	4	5	6
Гексатриен-1,3,5 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 1 2 3 4 5 6	6	$\alpha - 1,802\beta$	0,232	-0,418	0,521	-0,521	0,418	-0,232
	5	$\alpha - 1,247\beta$	0,418	-0,521	0,232	0,232	-0,521	0,418
	4	$\alpha - 0,445\beta$	0,521	-0,232	-0,418	0,418	0,232	-0,521
	3	$\alpha + 0,445\beta$	0,521	0,232	-0,418	-0,418	0,232	0,521
	2	$\alpha + 1,247\beta$	0,418	0,521	0,232	-0,232	-0,521	-0,418
	1	$\alpha + 1,802\beta$	0,232	0,418	0,521	0,521	0,418	0,232
			1	2	3	4	5	6
Бензол 	6	$\alpha - 2,000\beta$	0,408	-0,408	0,408	-0,408	0,408	-0,408
	5	$\alpha - 1,000\beta$	0,577	-0,289	-0,289	0,577	-0,289	-0,289
	4	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	-0,500	0,500	0,000	-0,500	0,500
	3	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	0,500	0,500	0,000	-0,500	-0,500
	2	$\alpha + 1,000\beta$	0,577	0,289	-0,289	-0,577	-0,289	0,289
	1	$\alpha + 2,000\beta$	0,408	0,408	0,408	0,408	0,408	0,408
			1	2	3	4	5	6
Нафталин 	10	$\alpha - 2,303\beta$	0,301	-0,231	0,231	-0,301	-0,301	0,231
	9	$\alpha - 1,618\beta$	-0,263	0,425	-0,425	0,263	0,263	0,425
	8	$\alpha - 1,303\beta$	0,400	-0,174	-0,174	0,399	0,399	-0,174
	7	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	0,408	-0,408	0,000	0,000	-0,408
	6	$\alpha - 0,618\beta$	0,425	-0,263	-0,263	0,425	-0,425	0,263
	5							



Таблица (продолжение)

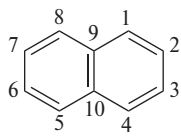
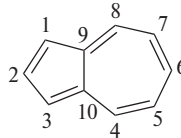
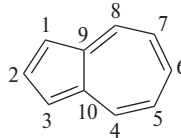
Соединение	Номер МО	Энергия МО	Собственные коэффициенты МО					
			1	2	3	4	5	6
Нафталин 	5	$\alpha + 0,618\beta$	0,425	0,263	-0,263	-0,425	0,425	0,263
	4	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	-0,408	-0,408	0,000	0,000	-0,408
	3	$\alpha + 1,303\beta$	-0,400	-0,174	0,174	-0,400	0,400	0,174
	2	$\alpha + 1,618\beta$	0,263	0,425	0,425	0,263	-0,263	-0,425
	1	$\alpha + 2,303\beta$	0,301	0,231	0,231	0,301	0,301	0,231
			7	8	9	10		
	10	$\alpha - 2,303\beta$	-0,231	0,301	-0,461	0,461		
	9	$\alpha - 1,618\beta$	-0,425	0,263	0,000	0,000		
	8	$\alpha - 1,303\beta$	-0,174	0,399	-0,347	-0,347		
	7	$\alpha - 1,000\beta$	0,408	0,000	-0,408	0,408		
Азулен 	6	$\alpha - 0,618\beta$	0,263	-0,425	0,000	0,000		
	5	$\alpha + 0,618\beta$	-0,263	-0,425	0,000	0,000		
	4	$\alpha + 1,000\beta$	-0,408	0,000	0,408	0,408		
	3	$\alpha + 1,303\beta$	-0,174	-0,400	-0,347	0,347		
	2	$\alpha + 1,618\beta$	-0,425	-0,263	0,000	0,000		
	1	$\alpha + 2,303\beta$	0,231	0,301	0,461	0,461		
			1	2	3	4	5	6
	10	$\alpha - 2,095\beta$	0,259	0,000	0,259	-0,335	0,160	0,000
	9	$\alpha - 1,869\beta$	-0,250	0,267	-0,250	-0,323	0,404	-0,433
	8	$\alpha - 1,579\beta$	-0,436	0,553	-0,436	0,084	-0,270	0,342
Азулен 	7	$\alpha - 0,738\beta$	0,299	0,000	-0,299	0,357	-0,484	0,000
	6	$\alpha - 0,400\beta$	0,063	-0,316	0,063	-0,470	-0,102	0,511
	5	$\alpha + 0,477\beta$	-0,543	0,000	0,543	-0,160	-0,335	0,000
	4	$\alpha + 0,887\beta$	0,259	0,583	0,259	-0,218	0,160	0,360
	3	$\alpha + 1,356\beta$	-0,221	0,000	0,221	0,484	0,357	0,000
	2	$\alpha + 1,652\beta$	0,268	0,324	0,268	-0,191	-0,433	-0,525
	1	$\alpha + 2,310\beta$	0,323	0,280	0,000	0,289	0,200	0,173
			7	8	9	10		
	10	$\alpha - 2,095\beta$	-0,160	0,335	-0,543	0,543		
	9	$\alpha - 1,869\beta$	0,404	-0,323	0,200	0,200		
	8	$\alpha - 1,579\beta$	-0,270	0,084	0,136	0,136		
	7	$\alpha - 0,738\beta$	0,484	-0,357	-0,221	0,221		
	6	$\alpha - 0,400\beta$	-0,102	-0,470	0,290	0,290		
	5	$\alpha + 0,477\beta$	0,335	0,160	-0,259	0,259		
	4	$\alpha + 0,887\beta$	0,160	0,218	-0,354	-0,354		
	3	$\alpha + 1,356\beta$	-0,357	-0,484	-0,299	0,299		
	2	$\alpha + 1,652\beta$	-0,433	-0,191	0,118	0,118		
	1	$\alpha + 2,310\beta$	0,200	0,289	0,467	0,467		

Таблица (продолжение)

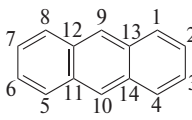
Соединение	Номер МО	Энергия МО	Собственные коэффициенты МО					
			1	2	3	4	5	6
 Антрацен	14	$\alpha - 2,414\beta$	0,215	-0,152	0,152	-0,215	-0,215	0,152
	13	$\alpha - 2,000\beta$	-0,289	0,289	-0,289	0,289	-0,289	0,289
	12	$\alpha - 1,414\beta$	-0,250	0,049	0,181	-0,304	-0,304	0,181
	11	$\alpha - 1,414\beta$	-0,212	0,420	-0,382	0,120	0,120	-0,382
	10	$\alpha - 1,000\beta$	0,363	-0,019	-0,344	0,363	-0,363	0,344
	9	$\alpha - 1,000\beta$	0,188	-0,408	0,220	0,188	-0,188	-0,220
	8	$\alpha - 0,414\beta$	-0,311	0,220	0,220	-0,311	-0,311	0,220
	7	$\alpha + 0,414\beta$	-0,311	-0,220	0,220	0,311	0,311	0,220
	6	$\alpha + 1,000\beta$	0,069	0,383	0,314	-0,069	0,069	-0,314
	5	$\alpha + 1,000\beta$	0,402	0,141	-0,261	-0,402	0,402	0,261
	4	$\alpha + 1,414\beta$	-0,221	-0,421	-0,374	-0,108	-0,108	-0,374
	3	$\alpha + 1,414\beta$	-0,241	-0,032	0,196	0,309	0,309	0,196
	2	$\alpha + 2,000\beta$	0,289	0,289	0,289	0,289	-0,289	-0,289
	1	$\alpha + 2,414\beta$	0,215	0,152	0,152	0,215	0,215	0,152
			7	8	9	10	11	12
	14	$\alpha - 2,414\beta$	-0,152	0,215	0,304	-0,304	0,367	-0,367
	13	$\alpha - 2,000\beta$	-0,289	0,289	0,000	0,000	0,289	-0,289
	12	$\alpha - 1,414\beta$	0,049	-0,250	-0,430	-0,353	0,250	0,030
	11	$\alpha - 1,414\beta$	0,420	-0,212	0,170	-0,299	0,212	-0,120
	10	$\alpha - 1,000\beta$	0,019	-0,363	0,000	0,000	0,019	0,334
	9	$\alpha - 1,000\beta$	0,408	-0,188	0,000	0,000	0,408	-0,220
	8	$\alpha - 0,414\beta$	0,220	-0,311	0,440	0,440	-0,091	-0,091
	7	$\alpha + 0,414\beta$	-0,220	-0,311	0,440	-0,440	-0,091	0,091
	6	$\alpha + 1,000\beta$	-0,383	-0,069	0,000	0,000	0,383	0,314
	5	$\alpha + 1,000\beta$	-0,141	-0,402	0,000	0,000	0,141	-0,261
	4	$\alpha + 1,414\beta$	-0,421	-0,221	0,153	0,313	0,221	0,108
	3	$\alpha + 1,414\beta$	-0,032	-0,241	-0,473	0,341	0,241	-0,309
	2	$\alpha + 2,000\beta$	-0,289	-0,289	0,000	0,000	-0,289	-0,289
	1	$\alpha + 2,414\beta$	0,152	0,215	0,304	0,304	0,367	0,367
			13	14				
	14	$\alpha - 2,414\beta$	-0,367	0,367				
	13	$\alpha - 2,000\beta$	0,289	-0,289				
	12	$\alpha - 1,414\beta$	0,030	0,250				
	11	$\alpha - 1,414\beta$	-0,120	0,212				
	10	$\alpha - 1,000\beta$	-0,334	-0,019				
	9	$\alpha - 1,000\beta$	0,220	-0,408				
	8	$\alpha - 0,414\beta$	-0,091	-0,091				
	7	$\alpha + 0,414\beta$	0,091	-0,091				
	6	$\alpha + 1,000\beta$	-0,314	-0,383				
	5	$\alpha + 1,000\beta$	0,261	-0,141				
	4	$\alpha + 1,414\beta$	0,108	0,221				
	3	$\alpha + 1,414\beta$	-0,309	0,241				
	2	$\alpha + 2,000\beta$	0,289	0,289				
	1	$\alpha + 2,414\beta$	0,367	0,367				

Таблица (продолжение)

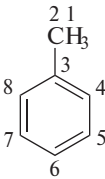
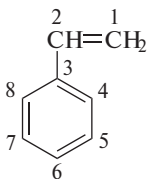
Соединение	Номер МО	Энергия МО	Собственные коэффициенты МО					
			1	2	3	4	5	6
Толуол 	8	$\alpha - 2,935\beta$	0,254	-0,102	0,045	-0,031	0,045	-0,102
	7	$\alpha - 2,014\beta$	-0,411	0,397	-0,389	0,387	-0,389	0,397
	6	$\alpha - 1,084\beta$	0,571	-0,238	-0,313	0,577	-0,313	-0,238
	5	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	-0,500	0,500	0,000	-0,500	0,500
	4	$\alpha + 0,861\beta$	0,538	0,349	-0,238	-0,554	-0,238	0,349
	3	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	-0,500	-0,500	0,000	0,500	0,500
	2	$\alpha + 1,886\beta$	0,236	0,349	0,423	0,448	0,423	0,349
	1	$\alpha + 2,385\beta$	0,309	0,178	0,115	0,096	0,115	0,178
			7	8				
	8	$\alpha - 2,935\beta$	-0,665	0,683				
	7	$\alpha - 2,014\beta$	-0,130	0,214				
	6	$\alpha - 1,084\beta$	0,041	-0,176				
	5	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	0,000				
	4	$\alpha + 0,861\beta$	-0,104	-0,191				
	3	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	0,000				
	2	$\alpha + 1,886\beta$	-0,261	-0,273				
	1	$\alpha + 2,385\beta$	0,678	0,588				
Стирол 			1	2	3	4	5	6
	8	$\alpha - 2,136\beta$	0,144	-0,308	0,513	-0,394	0,329	-0,308
	7	$\alpha - 1,414\beta$	0,354	-0,500	0,354	0,000	-0,354	0,500
	6	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	0,000	0,000	-0,500	0,500	0,000
	5	$\alpha - 0,662\beta$	0,595	-0,394	-0,334	0,308	0,130	-0,394
	4	$\alpha + 0,662\beta$	0,595	0,394	-0,334	-0,308	0,130	0,394
	3	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	0,000	0,000	0,500	-0,500	0,000
	2	$\alpha + 1,414\beta$	0,354	0,500	0,354	0,000	-0,354	-0,500
	1	$\alpha + 2,136\beta$	0,144	0,308	0,513	0,394	0,329	0,308
			7	8				
	8	$\alpha - 2,136\beta$	0,329	-0,394				
	7	$\alpha - 1,414\beta$	-0,354	0,000				
	6	$\alpha - 1,000\beta$	-0,500	0,500				
	5	$\alpha - 0,662\beta$	0,130	0,308				
	4	$\alpha + 0,662\beta$	0,130	-0,308				
	3	$\alpha + 1,000\beta$	-0,500	-0,500				
	2	$\alpha + 1,414\beta$	-0,354	0,000				
	1	$\alpha + 2,136\beta$	0,339	0,394				

Таблица (продолжение)

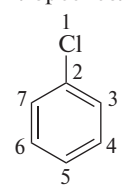
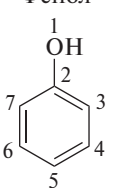
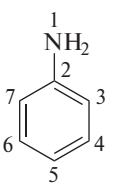
Соединение	Номер МО	Энергия МО	Собственные коэффициенты МО					
			1	2	3	4	5	6
Хлорбензол 	7	$\alpha - 2,007\beta$	0,042	-0,416	0,409	-0,405	0,404	-0,405
	6	$\alpha - 1,018\beta$	0,077	-0,577	0,278	0,294	-0,577	0,294
	5	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	0,000	0,500	-0,500	0,000	0,500
	4	$\alpha + 0,905\beta$	0,212	-0,558	-0,307	0,266	0,560	0,266
	3	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	0,000	0,500	0,500	0,000	-0,500
	2	$\alpha + 1,874\beta$	-0,601	0,189	0,297	0,368	0,393	0,368
	1	$\alpha + 2,200\beta$	0,765	0,383	0,269	0,208	0,189	0,208
			7					
	7	$\alpha - 2,007\beta$	0,409					
	6	$\alpha - 1,018\beta$	0,278					
	5	$\alpha - 1,000\beta$	-0,500					
	4	$\alpha + 0,905\beta$	-0,307					
	3	$\alpha + 1,000\beta$	-0,500					
	2	$\alpha + 1,874\beta$	0,297					
	1	$\alpha + 2,200\beta$	0,269					
Фенол 			1	2	3	4	5	6
	7	$\alpha - 2,029\beta$	0,087	-0,439	0,411	-0,394	0,389	-0,394
	6	$\alpha - 1,070\beta$	0,149	-0,574	0,247	0,309	-0,578	0,309
	5	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	0,000	0,500	-0,500	0,000	0,500
	4	$\alpha + 0,827\beta$	0,347	-0,508	-0,349	0,219	0,531	0,219
	3	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	0,000	0,500	0,500	0,000	-0,500
	2	$\alpha + 1,809\beta$	-0,483	0,115	0,297	0,423	0,468	0,423
	1	$\alpha + 2,462\beta$	0,785	0,454	0,244	0,148	0,120	0,148
			7					
	7	$\alpha - 2,029\beta$	0,411					
	6	$\alpha - 1,070\beta$	0,247					
	5	$\alpha - 1,000\beta$	-0,500					
	4	$\alpha + 0,827\beta$	-0,349					
	3	$\alpha + 1,000\beta$	-0,500					
	2	$\alpha + 1,809\beta$	0,297					
	1	$\alpha + 2,462\beta$	0,244					
Анилин 			1	2	3	4	5	6
	7	$\alpha - 2,033\beta$	0,100	-0,444	0,411	-0,392	0,385	-0,392
	6	$\alpha - 1,083\beta$	0,177	-0,571	0,238	0,313	-0,577	0,313
	5	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	0,000	0,500	-0,500	0,000	0,500
	4	$\alpha + 0,774\beta$	0,477	-0,451	-0,358	0,184	0,495	0,184
	3	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	0,000	0,500	0,500	0,000	-0,500
	2	$\alpha + 1,643\beta$	-0,647	-0,116	0,164	0,384	0,468	0,384
	1	$\alpha + 2,229\beta$	0,560	0,510	0,345	0,259	0,232	0,259

Таблица (продолжение)

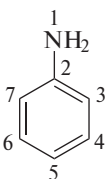
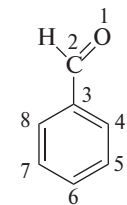
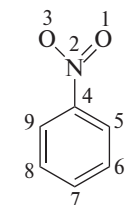
Соединение	Номер МО	Энергия МО	Собственные коэффициенты МО					
Анилин 	7	$\alpha - 2,033\beta$	7					
	6	$\alpha - 1,083\beta$	0,411					
	5	$\alpha - 1,000\beta$	0,238					
	4	$\alpha + 0,774\beta$	-0,500					
	3	$\alpha + 1,000\beta$	-0,358					
	2	$\alpha + 1,643\beta$	-0,500					
	1	$\alpha + 2,229\beta$	0,164					
			0,345					
Бензальдегид 			1	2	3	4	5	6
	8	$\alpha - 2,165\beta$	-0,168	0,326	-0,522	0,384	-0,309	0,286
	7	$\alpha - 1,475\beta$	-0,312	0,535	-0,303	-0,044	0,368	-0,499
	6	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	0,000	0,000	0,500	-0,500	0,000
	5	$\alpha - 0,617\beta$	-0,416	0,485	0,350	-0,350	-0,134	0,433
	4	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	0,000	0,000	0,500	0,500	0,000
	3	$\alpha + 1,022\beta$	0,326	-0,037	-0,547	-0,261	0,280	0,547
	2	$\alpha + 1,917\beta$	-0,396	-0,182	0,269	0,349	0,400	0,417
	1	$\alpha + 2,518\beta$	0,661	0,559	0,376	0,194	0,112	0,089
			7	8				
	8	$\alpha - 2,165\beta$	-0,309	0,384				
	7	$\alpha - 1,475\beta$	0,368	-0,044				
	6	$\alpha - 1,000\beta$	0,500	-0,500				
	5	$\alpha - 0,617\beta$	-0,134	-0,350				
	4	$\alpha + 1,000\beta$	-0,500	-0,500				
	3	$\alpha + 1,022\beta$	0,280	-0,261				
	2	$\alpha + 1,917\beta$	0,400	0,349				
	1	$\alpha + 2,518\beta$	0,112	0,194				
Нитробензол 			1	2	3	4	5	6
	9	$\alpha - 2,115\beta$	-0,106	0,223	-0,106	-0,508	0,403	-0,345
	8	$\alpha - 1,314\beta$	-0,229	0,371	-0,229	-0,452	0,074	0,355
	7	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	0,000	0,000	0,000	0,500	-0,500
	6	$\alpha - 0,398\beta$	-0,441	0,475	-0,441	0,199	-0,325	-0,070
	5	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	0,000	0,000	0,000	0,500	0,500
	4	$\alpha + 1,034\beta$	0,215	-0,047	0,215	-0,552	-0,257	0,286
	3	$\alpha + 1,400\beta$	0,707	0,000	-0,707	0,000	0,000	0,000
	2	$\alpha + 1,977\beta$	0,131	0,045	0,131	-0,374	-0,396	-0,411
	1	$\alpha + 4,416\beta$	0,422	0,763	0,422	0,233	0,056	0,014

Таблица (продолжение)

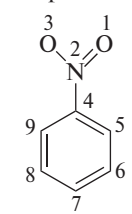
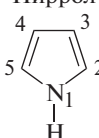
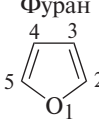
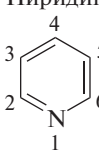
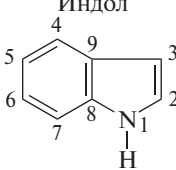

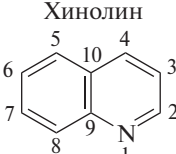
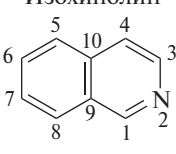
Соединение	Номер МО	Энергия МО	Собственные коэффициенты МО					
			7	8	9			
<div>Нитробензол</div> <div></div>	9	$\alpha - 2,115\beta$	0,326	-0,344	0,403			
	8	$\alpha - 1,314\beta$	-0,540	0,355	0,074			
	7	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	0,500	-0,500			
	6	$\alpha - 0,398\beta$	0,353	-0,070	-0,325			
	5	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	-0,500	-0,500			
	4	$\alpha + 1,034\beta$	0,553	0,286	-0,257			
	3	$\alpha + 1,400\beta$	0,000	0,000	0,000			
	2	$\alpha + 1,977\beta$	-0,411	-0,411	-0,396			
	1	$\alpha + 4,416\beta$	0,006	0,014	0,056			
			1	2	3	4	5	6
<div>Пиррол</div> <div></div>	5	$\alpha - 1,618\beta$	0,000	-0,372	0,602	-0,602	0,372	
	4	$\alpha - 1,008\beta$	-0,374	0,587	-0,292	-0,292	0,587	
	3	$\alpha + 0,618\beta$	0,000	-0,602	-0,372	0,372	0,602	
	2	$\alpha + 1,183\beta$	-0,559	0,109	0,576	0,576	0,109	
	1	$\alpha + 2,320\beta$	0,740	0,379	0,287	0,287	0,379	
			1	2	3	4	5	6
<div>Фуран</div> <div></div>	5	$\alpha - 1,618\beta$	0,000	-0,372	0,602	-0,602	0,372	
	4	$\alpha - 0,948\beta$	-0,323	0,595	-0,306	-0,306	0,595	
	3	$\alpha + 0,618\beta$	0,000	-0,602	-0,372	0,372	0,602	
	2	$\alpha + 1,314\beta$	-0,444	0,190	0,605	0,605	0,190	
	1	$\alpha + 2,633\beta$	0,836	0,331	0,203	0,203	0,331	
			1	2	3	4	5	6
<div>Пиридин</div> <div></div>	6	$\alpha - 1,934\beta$	-0,323	0,393	-0,437	0,452	-0,437	0,393
	5	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	-0,500	0,500	0,000	-0,500	0,500
	4	$\alpha - 0,841\beta$	-0,546	0,366	0,238	-0,566	0,238	0,366
	3	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	-0,500	-0,500	0,000	0,500	0,500
	2	$\alpha + 1,167\beta$	-0,571	-0,191	0,349	0,598	0,349	-0,191
	1	$\alpha + 2,107\beta$	0,521	0,419	0,361	0,343	0,361	0,419
			1	2	3	4	5	6
<div>Индол</div> <div></div>	9	$\alpha - 2,158\beta$	0,100	0,085	-0,247	-0,383	0,320	-0,308
	8	$\alpha - 1,500\beta$	-0,245	0,506	-0,539	-0,090	-0,168	0,341
	7	$\alpha - 1,178\beta$	-0,290	0,187	0,041	-0,279	0,565	-0,385
	6	$\alpha - 0,863\beta$	-0,187	0,449	-0,219	0,505	-0,177	-0,353
	5	$\alpha + 0,534\beta$	-0,382	0,354	0,534	-0,414	-0,152	0,333
	4	$\alpha + 0,796\beta$	0,310	0,399	0,039	0,137	0,478	0,243
	3	$\alpha + 1,280\beta$	0,317	-0,124	-0,444	-0,348	-0,001	0,347
	2	$\alpha + 1,669\beta$	-0,481	-0,327	-0,013	0,374	0,487	0,438
	1	$\alpha + 2,419\beta$	0,486	0,303	0,297	0,245	0,177	0,184

Таблица (продолжение)

Соединение	Номер МО	Энергия МО	Собственные коэффициенты МО		
			7	8	9
	9	$\alpha - 2,158\beta$	0,344	-0,436	0,506
	8	$\alpha - 1,500\beta$	-0,344	0,175	0,302
	7	$\alpha - 1,178\beta$	-0,111	0,516	-0,235
	6	$\alpha - 0,863\beta$	0,482	-0,062	-0,260
	5	$\alpha + 0,534\beta$	0,330	-0,157	-0,069
	4	$\alpha + 0,796\beta$	-0,284	-0,469	-0,368
	3	$\alpha + 1,280\beta$	0,445	0,223	-0,445
	2	$\alpha + 1,669\beta$	0,244	-0,304	0,138
	1	$\alpha + 2,419\beta$	0,267	0,463	0,415

			1	2	3	4	5	6
	10	$\alpha - 2,267\beta$	0,237	-0,205	0,228	-0,311	-0,321	0,250
	9	$\alpha - 1,593\beta$	0,186	-0,409	0,465	-0,332	0,212	-0,401
	8	$\alpha - 1,232\beta$	-0,350	0,226	0,071	-0,314	-0,454	0,244
	7	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	-0,408	0,408	0,000	0,000	0,408
	6	$\alpha - 0,527\beta$	-0,422	0,353	0,236	-0,477	0,389	-0,220
	5	$\alpha + 0,703\beta$	-0,395	-0,166	0,278	0,362	-0,464	-0,302
	4	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	0,408	0,408	0,000	0,000	0,408
	3	$\alpha + 1,384\beta$	-0,393	-0,060	0,310	0,490	0,307	0,057
	2	$\alpha + 1,669\beta$	0,376	0,425	0,333	0,131	-0,337	-0,447
	1	$\alpha + 2,362\beta$	0,395	0,265	0,230	0,280	0,267	0,200

			7	8	9	10
	10	$\alpha - 2,267\beta$	-0,246	0,307	-0,451	0,478
	9	$\alpha - 1,593\beta$	0,427	-0,280	0,018	0,064
	8	$\alpha - 1,232\beta$	0,154	-0,434	0,380	0,316
	7	$\alpha - 1,000\beta$	-0,408	0,000	0,408	-0,408
	6	$\alpha - 0,527\beta$	-0,272	0,364	0,081	0,016
	5	$\alpha + 0,703\beta$	0,251	0,479	0,086	-0,024
	4	$\alpha + 1,000\beta$	0,408	0,000	-0,408	-0,408
	3	$\alpha + 1,384\beta$	-0,227	-0,372	-0,288	0,367
	2	$\alpha + 1,669\beta$	-0,410	-0,237	0,015	-0,114
	1	$\alpha + 2,362\beta$	0,206	0,286	0,471	0,431

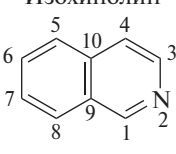
			1	2	3	4	5	6
	10	$\alpha - 2,254\beta$	0,236	-0,139	0,196	-0,302	-0,331	0,261
	9	$\alpha - 1,551\beta$	0,085	-0,344	0,492	-0,418	0,134	-0,365
	8	$\alpha - 1,246\beta$	-0,417	0,072	0,119	-0,220	-0,457	0,414
	7	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	-0,447	0,447	0,000	0,224	0,224
	6	$\alpha - 0,459\beta$	-0,513	0,396	0,075	-0,430	0,336	-0,277

Таблица (продолжение)

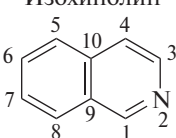
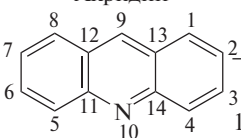
Соединение	Номер МО	Энергия МО	Собственные коэффициенты МО					
			1	2	3	4	5	6
Изохинолин 	5	$\alpha + 0,459\beta$	0,513	0,396	-0,075	-0,430	0,336	0,277
	4	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	-0,447	-0,447	0,000	0,224	-0,224
	3	$\alpha + 1,246\beta$	-0,417	-0,072	0,119	0,220	0,457	0,414
	2	$\alpha + 1,551\beta$	0,085	0,344	0,492	0,418	-0,134	-0,365
	1	$\alpha + 2,254\beta$	0,236	0,139	0,196	0,302	0,331	0,261
			7	8	9	10		
	10	$\alpha - 2,254\beta$	-0,257	0,319	-0,462	0,486		
	9	$\alpha - 1,551\beta$	0,432	-0,305	0,041	0,157		
	8	$\alpha - 1,246\beta$	-0,059	-0,341	0,484	0,155		
	7	$\alpha - 1,000\beta$	-0,447	0,224	0,224	-0,447		
Акридин 	6	$\alpha - 0,459\beta$	-0,209	0,373	0,038	0,123		
	5	$\alpha + 0,459\beta$	-0,209	0,373	0,038	-0,123		
	4	$\alpha + 1,000\beta$	-0,447	-0,224	0,224	0,447		
	3	$\alpha + 1,246\beta$	0,059	-0,341	0,484	0,155		
	2	$\alpha + 1,551\beta$	-0,432	-0,305	-0,041	0,157		
	1	$\alpha + 2,254\beta$	0,257	0,319	0,462	0,486		
			1	2	3	4	5	6
	14	$\alpha - 2,377\beta$	0,228	-0,163	0,159	-0,216	-0,216	0,159
	13	$\alpha - 2,000\beta$	0,289	-0,289	0,289	-0,289	0,289	-0,289
	12	$\alpha - 1,414\beta$	0,000	0,289	-0,408	0,289	0,289	-0,408
	11	$\alpha - 1,323\beta$	0,334	-0,322	0,091	0,201	0,201	0,091
	10	$\alpha - 1,000\beta$	-0,246	-0,160	0,405	-0,246	0,246	-0,405
	9	$\alpha - 1,000\beta$	-0,326	0,376	-0,050	-0,326	0,326	0,050
	8	$\alpha - 0,325\beta$	0,310	-0,182	-0,250	0,264	0,264	-0,250
	7	$\alpha + 0,514\beta$	-0,316	-0,257	0,184	0,351	0,351	0,184
	6	$\alpha + 1,000\beta$	0,009	-0,349	0,358	-0,009	0,009	0,358
	5	$\alpha + 1,000\beta$	-0,408	-0,212	0,196	0,408	-0,408	-0,196
	4	$\alpha + 1,414\beta$	0,000	-0,289	-0,408	-0,289	-0,289	-0,408
	3	$\alpha + 1,537\beta$	-0,320	-0,293	-0,130	0,093	0,093	-0,130
	2	$\alpha + 2,000\beta$	0,289	0,289	0,289	0,289	-0,289	-0,289
	1	$\alpha + 2,473\beta$	0,195	0,135	0,140	0,211	0,211	0,140
			7	8	9	10	11	12
	14	$\alpha - 2,377\beta$	-0,163	0,228	0,319	-0,246	0,354	-0,379
	13	$\alpha - 2,000\beta$	0,289	-0,289	0,000	0,000	-0,289	0,289
	12	$\alpha - 1,414\beta$	0,289	0,000	0,408	0,000	0,000	-0,289
	11	$\alpha - 1,323\beta$	-0,322	0,334	0,182	0,392	-0,357	-0,121
	10	$\alpha - 1,000\beta$	0,160	0,246	0,000	0,000	0,160	-0,405
	9	$\alpha - 1,000\beta$	-0,376	0,326	0,000	0,000	-0,376	0,050
	8	$\alpha - 0,325\beta$	-0,182	0,310	-0,501	-0,399	0,165	0,081
	7	$\alpha + 0,514\beta$	-0,257	-0,316	0,368	-0,448	-0,003	0,095



Таблица (продолжение)

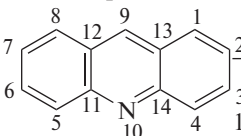
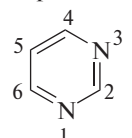
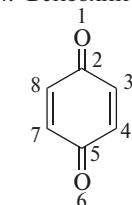
Соединение	Номер МО	Энергия МО	Собственные коэффициенты МО					
			7	8	9	10	11	12
Акридин 	6	$\alpha + 1,000\beta$	0,349	-0,009	0,000	0,000	-0,349	-0,358
	5	$\alpha + 1,000\beta$	0,212	0,408	0,000	0,000	-0,212	0,196
	4	$\alpha + 1,414\beta$	-0,289	0,000	0,408	0,000	0,000	0,289
	3	$\alpha + 1,537\beta$	-0,293	-0,320	-0,260	0,526	0,273	-0,199
	2	$\alpha + 2,000\beta$	-0,289	-0,289	0,000	0,000	-0,289	-0,289
	1	$\alpha + 2,473\beta$	0,135	0,195	0,280	0,387	0,382	0,346
			13	14				
	14	$\alpha - 2,377\beta$	-0,379	0,354				
	13	$\alpha - 2,000\beta$	-0,289	0,289				
	12	$\alpha - 1,414\beta$	-0,289	0,000				
	11	$\alpha - 1,323\beta$	-0,121	-0,357				
	10	$\alpha - 1,000\beta$	0,405	-0,160				
	9	$\alpha - 1,000\beta$	0,050	0,376				
	8	$\alpha - 0,325\beta$	0,081	0,165				
Пиримидин 	7	$\alpha + 0,514\beta$	0,095	-0,003				
	6	$\alpha + 1,000\beta$	0,358	0,349				
	5	$\alpha + 1,000\beta$	-0,196	0,212				
	4	$\alpha + 1,414\beta$	0,289	0,000				
	3	$\alpha + 1,537\beta$	-0,199	0,273				
	2	$\alpha + 2,000\beta$	0,289	0,289				
	1	$\alpha + 2,473\beta$	0,346	0,382				
			1	2	3	4	5	6
	6	$\alpha - 1,857\beta$	-0,346	0,373	-0,346	0,443	-0,477	0,443
	5	$\alpha - 0,912\beta$	-0,302	0,662	-0,302	-0,236	0,517	-0,236
	4	$\alpha - 0,781\beta$	0,435	0,000	-0,435	0,557	0,000	-0,557
<i>n</i> -Бензохинон 	3	$\alpha + 1,077\beta$	-0,264	-0,490	-0,264	0,338	0,627	0,338
	2	$\alpha + 1,281\beta$	-0,557	0,000	0,557	0,435	0,000	-0,435
	1	$\alpha + 2,193\beta$	0,468	0,427	0,468	0,366	0,333	0,366
			1	2	3	4	5	6
	8	$\alpha - 2,272\beta$	0,203	-0,453	0,356	-0,356	0,453	-0,203
	7	$\alpha - 1,624\beta$	0,309	-0,560	0,213	0,213	-0,560	0,309
	6	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	0,000	-0,500	-0,500	0,000	0,000
	5	$\alpha - 0,006\beta$	0,422	-0,326	0,328	0,328	0,326	-0,422
	4	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	0,000	-0,500	-0,500	0,000	0,000
	3	$\alpha + 1,088\beta$	-0,462	0,033	0,378	0,378	0,033	-0,462
	2	$\alpha + 2,478\beta$	0,530	0,434	0,125	-0,125	-0,434	-0,530
	1	$\alpha + 2,736\beta$	0,437	0,431	0,248	0,248	0,431	0,437

Таблица (продолжение)

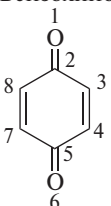
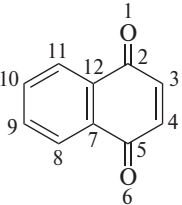

Соединение	Номер МО	Энергия МО	Собственные коэффициенты МО					
			7	8				
<p><i>n</i>-Бензохинон</p> 	8	$\alpha - 2,272\beta$	-0,356	0,356				
	7	$\alpha - 1,624\beta$	0,213	0,213				
	6	$\alpha - 1,000\beta$	0,500	-0,500				
	5	$\alpha - 0,006\beta$	0,328	-0,328				
	4	$\alpha + 1,000\beta$	0,500	0,500				
	3	$\alpha + 1,088\beta$	0,378	0,378				
	2	$\alpha + 2,478\beta$	-0,125	0,125				
	1	$\alpha + 2,736\beta$	0,248	0,248				
<p>1,4-Нафтохинон</p> 			1	2	3	4	5	6
	12	$\alpha - 2,461\beta$	0,162	-0,380	0,260	-0,260	0,380	-0,162
	11	$\alpha - 1,728\beta$	0,128	-0,240	0,330	-0,330	0,240	-0,128
	10	$\alpha - 1,712\beta$	-0,279	0,521	-0,192	-0,192	0,521	-0,279
	9	$\alpha - 1,000\beta$	0,000	0,000	-0,408	0,408	0,000	0,000
	8	$\alpha - 0,865\beta$	0,150	-0,211	0,113	0,113	-0,211	0,150
	7	$\alpha - 0,118\beta$	0,392	-0,331	-0,376	0,376	0,331	-0,392
	6	$\alpha + 1,000\beta$	0,000	0,000	0,408	0,408	0,000	0,000
	5	$\alpha + 1,013\beta$	0,177	-0,021	-0,011	0,011	0,021	-0,177
	4	$\alpha + 1,073\beta$	0,417	-0,034	-0,465	-0,465	-0,034	0,417
	3	$\alpha + 1,899\beta$	-0,247	-0,111	-0,123	-0,123	-0,111	-0,247
	2	$\alpha + 2,495\beta$	0,522	0,433	0,124	-0,124	-0,433	-0,522
	1	$\alpha + 2,805\beta$	0,401	0,413	0,229	0,229	0,413	0,401
			7	8	9	10	11	12
	12	$\alpha - 2,461\beta$	-0,423	0,238	-0,163	0,163	-0,238	0,423
	11	$\alpha - 1,728\beta$	0,115	-0,324	0,445	-0,445	0,324	-0,115
	10	$\alpha - 1,712\beta$	-0,265	0,197	-0,073	-0,073	0,197	-0,265
	9	$\alpha - 1,000\beta$	-0,408	0,000	0,408	-0,408	0,000	0,408
	8	$\alpha - 0,865\beta$	-0,180	0,547	-0,293	-0,293	0,547	-0,180
	7	$\alpha - 0,118\beta$	0,197	-0,157	-0,178	0,178	0,157	-0,197
	6	$\alpha + 1,000\beta$	-0,408	0,000	0,408	0,408	0,000	-0,408
	5	$\alpha + 1,013\beta$	0,287	0,556	0,276	-0,276	-0,556	-0,287
	4	$\alpha + 1,073\beta$	-0,223	0,017	0,242	0,242	0,017	-0,223
	3	$\alpha + 1,899\beta$	0,299	0,379	0,422	0,422	0,379	0,299
	2	$\alpha + 2,495\beta$	-0,142	-0,064	-0,018	0,018	0,064	0,142
	1	$\alpha + 2,805\beta$	0,303	0,135	0,075	0,075	0,135	0,303

Таблица (продолжение)

Соединение	Номер МО	Энергия МО	Собственные коэффициенты МО					
			1	2	3	4	5	6
<div><div>Кумарин</div><div></div></div>	11	$\alpha - 1,212\beta$	0,120	-0,238	0,109	0,260	-0,337	-0,342
	10	$\alpha - 1,753\beta$	0,095	-0,577	0,305	0,460	-0,230	0,197
	9	$\alpha - 1,240\beta$	-0,088	0,384	-0,246	-0,023	-0,356	-0,191
	8	$\alpha - 1,052\beta$	-0,125	-0,068	0,047	0,098	-0,036	-0,447
	7	$\alpha - 0,501\beta$	-0,177	0,302	-0,277	0,422	-0,514	0,346
	6	$\alpha + 0,703\beta$	-0,136	-0,118	0,370	-0,551	-0,270	0,186
	5	$\alpha + 0,809\beta$	-0,254	-0,007	0,036	0,141	0,133	-0,513
	4	$\alpha + 1,403\beta$	-0,018	0,031	0,241	-0,318	-0,477	0,002
	3	$\alpha + 1,859\beta$	0,603	-0,134	-0,317	-0,236	-0,305	-0,338
	2	$\alpha + 2,179\beta$	-0,246	0,328	0,523	0,097	-0,118	-0,269
	1	$\alpha + 2,924\beta$	0,643	0,476	0,431	0,205	0,124	0,067
			7	8	9	10	11	
11	$\alpha - 1,212\beta$	0,270	-0,255	0,295	-0,397	0,486		
10	$\alpha - 1,753\beta$	-0,288	0,308	-0,252	0,133	-0,057		
9	$\alpha - 1,240\beta$	-0,228	0,473	-0,359	-0,028	0,464		
8	$\alpha - 1,052\beta$	0,531	-0,111	-0,413	0,546	-0,061		
7	$\alpha - 0,501\beta$	-0,009	-0,341	0,180	0,251	-0,164		
6	$\alpha + 0,703\beta$	-0,230	-0,348	-0,015	0,338	0,361		
5	$\alpha + 0,809\beta$	-0,434	0,127	0,547	0,360	-0,023		
4	$\alpha + 1,403\beta$	0,355	0,496	0,340	-0,018	-0,352		
3	$\alpha + 1,859\beta$	-0,270	-0,213	-0,100	0,027	-0,331		
2	$\alpha + 2,179\beta$	-0,232	-0,237	-0,285	-0,383	-0,353		
1	$\alpha + 2,924\beta$	0,040	0,051	0,109	0,267	0,157		

## II. ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

**Аммиак и низшие алкиламины.** Сильно действуют на слизистую оболочку, а также вызывают слезоточивость и воспаление глаз, сильный кашель, жжение в горле, тошноту и приступы одышки и удушье. Первая помощь при отравлении — свежий воздух, кислород и пары уксусной кислоты (вдыхание), при сильном отравлении — искусственное дыхание.

**Амины ароматические** — анилин, толуидины, хлоранилины, броманилины и нитроанилины — являются сильными ядами для кровеносной и нервной систем. Вдыхание паров аминов вызывает головокружение, рвоту, приводит к потере сознания и параличу. Всасываются через кожу. Многие ароматические амины являются канцерогенами. При отравлении необходимы свежий воздух и молоко.

**Ацетон.** Пары ацетона вызывают раздражение верхних дыхательных путей; иногда ацетон имеет ядовитые примеси, которые усиливают его негативное действие на организм.

**Бензилхлорид** (бензилбромид) обладает лакриматорным действием, вызывает раздражение слизистых оболочек глаз и носа. При попадании на кожу жидкого хлористого бензила возникает тяжелый воспалительный процесс.

**Бензин, лигроин, керосин** действуют одурманивающим образом и оказывают вредное действие на здоровье человека. При легком отравлении нужен свежий воздух, при сильном — искусственное дыхание и свежий воздух.

**Бензоилхлорид** в парообразном состоянии вызывает раздражение слизистых оболочек.

**Бензол.** Вдыхание паров бензола действует на нервную систему (головные боли, тошнота, наркотическое действие). Обладает кумулятивным действием. При хроническом отравлении является кровавым и сосудистым ядом (склонность к кровотечениям слизистой оболочки, носовое кровотечение), а также обладает канцерогенным действием. Сильно раздражает кожу. При отравлении бензолом следует применить искусственное дыхание и немедленно прибегнуть к врачебной помощи.

**1,4-Бензохинон** действует на нервную систему, на кровь, вызывает кислородное голодание организма, обладает раздражающими свойствами, является причиной конъюнктивита глаз и роговицы.

**Диметилсульфат** очень ядовит, обладает канцерогенным и мутагенным действием. Следует избегать вдыхания его паров. Впитывается кожей. При попадании на кожу надо сразу обмыть поврежденный участок раствором аммиака. Работу с диметилсульфатом нужно проводить только в вытяжном шкафу с хорошей вентиляцией.

**Ди-н-бутиловый эфир** оказывает раздражающее действие на глаза и слизистые оболочки носа и гортани.

**Динитробензол** очень ядовит; возможно отравление как при вдыхании его паров, так и пыли. Вызывает синюшность, расстройство дыхания, учащенный слабый пульс, иногда — потерю сознания.

**Диоксан** является наркотиком, нервным ядом, ядом для печени и почек. Пары вызывают раздражение слизистых оболочек. С воздухом образует взрывоопасные смеси, его содержание 1 мг/л представляет большую опасность.

**Изопентилнитрит** является сильным ядом, при работе с ним требуется строгое выполнение техники безопасности.

**Изопропиловый спирт.** Отравление изопропиловым спиртом подобно интоксикации этиловым спиртом (этанолом).

**Метанол** ядовит. Пары метанола при вдыхании действуют одурманивающим образом, при приеме внутрь вызывает отравление или смерть (более 30 мл). Может привести к слепоте, судорогам, потере сознания, нарушениям сердечного ритма и смерти.

**Муравьиная кислота.** Вдыхание паров муравьиной кислоты вызывает сильное раздражение слизистых оболочек и слезоточивость. При попадании на кожу появляются ожоги, трудно поддающиеся лечению.

**Нитросоединения ароматические** — нитробензол, нитрохлорбензол, нитроанилин — являются сильными ядами для кровеносной и нервной систем. Вдыхание паров нитробензола вызывает синюшность, головокружение, рвоту, приводит к потере сознания и параличу. Всасываются через кожу, при попадании на кожу их следует немедленно смыть большим количеством спирта. При отравлении необходим свежий воздух.

**Нитрометан.** Обладает наркотическим действием, сопровождающимся судорожными припадками.

**Оксиды азота** очень опасны, их действие проявляется не сразу, а лишь по истечении некоторого времени. Воздействуют на слизистую оболочку и дыхательные пути, раздражают глаза, вызывают сухость в горле, кашель, иногда тошноту и рвоту, а также отек легких. При длительной работе в атмосфере оксидов азота возникают различные хронические заболевания. При отравлении необходимо вдыхание кислорода. При этом ввиду возможного отека легких и нарушения кровообращения следует избегать любой физической нагрузки на организм, пострадавшему необходимо обеспечить полный покой, поместив его в тепло и наложив теплые компрессы.

**Петролейный эфир.** В большой концентрации пары эфира действуют одурманивающим образом. При легком отравлении необходим свежий воздух, при сильном — искусственное дыхание и свежий воздух, кислород.

**Пиридин.** Его пары вызывают раздражение слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей, першение в горле, кашель, воспаление кожи (дерматит) с сильным жжением.

**Сероуглерод.** При вдыхании небольших количеств паров действует как сильный нервный яд, вызывает общее расстройство нервной системы с тяжелыми последствиями. Высокая концентрация паров очень опасна. Проявляет наркотическое действие.

**Толуол** обладает физиологическим действием, аналогичным действию бензола (см. бензол). В целом, однако, менее ядовит.

**Уксусная кислота.** Пары раздражают слизистые оболочки и кожу. Ледяная уксусная кислота сильно обжигает кожу, при попадании на кожу ее следует смывать большим количеством воды.

**Уксусноэтиловый эфир** обладает в некоторой степени наркотическим действием. Его пары при вдыхании одурманивают, раздражают слизистые оболочки. Первая помощь при отравлении — свежий воздух.

**Фенол** — яд, действующий на нервную систему и обладающий сильным раздражением дыхательных путей и глаз. При попадании на кожу вызывает ожоги.

**Хлоруксусная кислота** раздражает слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, вызывает ожоги, сопровождающиеся обширным шелушением кожи. Ожог проходит быстро и рубцов после заживления не оставляет.

**Хлороформ** — наркотик, действует на внутренние органы, нарушает обмен веществ. При работе с хлороформом иногда возможно отравление образующимся из него фосгеном. Хлороформ является причиной нарушения сердечного ритма и атрофии печени, обладает канцерогенным действием.

**Четыреххлористый углерод** — наркотик, попадание которого в организм ведет к более тяжелым изменениям по сравнению с хлороформом.

**Этанол** — наркотик, вызывающий сначала возбуждение; его длительное воздействие приводит к тяжелым заболеваниям нервной системы, пищеварительного аппарата и сердечно-сосудистой системы.

# 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)  
Алканолы 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)

- фотоинициирование 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)  
Альdotетроза 278 (III)  
Альdotриоза 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)  
 $\beta$ -Амиокарбоновые кислоты 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)  
 $\alpha$ -Аминокислоты 81 (III)  
 $\gamma$ -Амиомаасляная кислота (ГАМК) 373 (II)  
1-Амиометилциклогексанол, перегруппировка Тиффено—Демьянова 216 (I)  
3-Амиопентановая кислота 80 (III)



- 2-Аминопиридин 257, 259 (III)  
β-Аминопропионовая кислота 91 (III)  
Аминсахара 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)  
ор-Анализ 112 (I)  
Ангидрид *цис*-тетрагидрофталево-  
    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)  
     $pK_a(BH^+)$  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)  
Антвинная 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)  
Антралиловая 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, азо-  
    сочетание 222 (III)  
Ардт 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)  
Арсобензол 41 (II)  
Асимметрическая альдольная конденса-  
    ция 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 ( $\tau$ -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)  
*n*-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, *инсо*-замещение в реакции  $S_EAr$  92 (II)  
4-Броманизол 414 (II)  
*о*-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)  
 $\alpha$ -Бромнафталин 262 (II)  
Бромная вода, окисление моносахаридов 290 (III)  
Бромния ион 234 (I)  
2-Бромнафталин, реакция Розенмунда—Брауна 275 (II)  
1-Бромпентан 213 (II)  
3-Бромпиридин 255 (III)  
Бромпиридиний-ион 53 (II)  
1-Бромпропан 144 (I)  
2-Бромпропан 144 (I)  
*о*-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 B<sub>12</sub> 275 (III)  
Витамин С 164 (I)  
Витамин D<sub>3</sub> 221 (I)  
Витамин Е 164 (I)  
Витамин К 513 (II)  
Виттиг 320, 454, 455 (II)  
Вкуса механизм 231 (III)  
Внедрение лиганда в  $\sigma$ -связь в комплексе переходного металла 308 (II)  
Внутренняя тройная связь 296 (I)  
Внутримолекулярные перегруппировки 399 (II)  
Внутримолекулярный нуклофильный катализ 116 (III)  
Вода,  $pK_a$  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)  
 $\beta$ -*D*-Галактопираноза 281 (III)  
Галогеналканы 211 (II)  
Галогеналкены 259 (II)  
Галогенангидриды карбоновых кислот 29, 31, 36 (III)  
Галогенарены 259, 265 (II)  
Галогенгидриды 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)  
 $\beta$ -Гидрокси- $\beta$ -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)  
 $\alpha$ -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)  
Гиллеспи 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- $\gamma$ -лактон 291 (III)  
*D*-Глюконо- $\delta$ -лактон 291 (III)  
*D*-Глюконовая кислота 289, 290 (III)

- $\alpha$ -D-Глюкопираноза (D-глюкоза) 232, 279, 283, 288 (III)  
 $\beta$ -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-Деценловая 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)  
 $\alpha$ -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)  
 $\beta$ -(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-Диметоксизтан 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)  
Доксорубицин 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)  
*ипсо*-Замещение в реакциях  $S_E\text{Ar}$  91 (II)  
*мета*-Замещение в реакциях  $S_E\text{Ar}$  69 (II)  
*орто*-Замещение в реакциях  $S_E\text{Ar}$  69 (II)  
*пара*-Замещение в реакциях  $S_E\text{Ar}$  69 (II)  
Замещение диазогруппы на гидроксигруппу 379 (II)  
Замкнутая электронная оболочка 27 (II)  
Зандмейер 215 (III)  
Запах механизм 231 (III)  
Заряд на атоме  $Z_\mu$  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)  
Игнарро 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)  
*цис-транс*-Изомерия циклоалканов 195 (I)  
*E*-Изомеры 224 (I)  
*Z*-Изомеры 224 (I)  
*транс*-Изомеры 194 (I)  
*цис*-Изомеры 194 (I)  
Изонитрилы (изоцианиды) 231 (III)  
Изопентилпирофосфат 136, 137 (III)  
Изопентилнитрит 339 (II)  
Изопрен 345, 350 (I)  
Изопреналин 120 (II)  
2-Изопропил-5-метиланизол, *ипсо*-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)  
 $\beta$ -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)  
 $\alpha$ -Кислота 95 (I)  
 $\pi$ -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)  
 $\pi$ -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)  
 $\sigma$ -Комплексы 100 (I)  
    в реакциях  $S_EAr$  48 (II)  
 $\pi$ -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  $^{13}\text{C}$  ЯМР 191 (II)  
Кумольный метод получения фенола 378 (II)  
Кумулированные двойные связи 329 (I)  
Кун 361 (I)  
 $\alpha$ -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)  
 $\alpha$ -D-Маннопираноза 283 (III)  
 $\beta$ -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- $\alpha$ -D-глюкопиранозид 285 (III)
- Метил- $\beta$ -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)
- $\alpha$ , $\beta$ -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<sup>+</sup>) 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)
- Метилловый 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 дигидроксिलирование 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 ( $\alpha$ -нафтол) 376, 401 (II)  
2-Нафтол ( $\beta$ -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)  
 $\alpha,\beta$ -Ненасыщенные альдегиды и кетоны 485 (II)  
 $\alpha,\beta$ -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)  
Никотинамидадениндуклеотид (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)  
 $\beta$ -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  $S_NAg$  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  $S_EAg$  74 (II)  
*орто,пара*-Ориентанты (заместители I рода) в реакциях  $S_EAg$  71 (II)  
Осколочные ионы в масс-спектрах органических соединений 195 (II)  
Осмабензол 40 (II)  
Основание Брёнстеда 82, 86, 91 (I)  
Основание Льюиса 95 (I)  
 $\sigma$ -Основания 96 (I)  
 $\pi$ -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- $\alpha$ -D-глюкопираноза 288 (III)
- $\alpha$ , $\beta$ -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)
- $\alpha$ -Пиколин 250 (III)
- $\beta$ -Пиколин 250 (III)
- $\gamma$ -Пиколин 250 (III)
- (S)- (–)-Пиндолол, синтез реакцией Анри 156 (III)
- $\beta$ -Пинен 219 (I)
- n*-Пентан 122, 125, 127 (I)
- n*-Пентаконтан 122 (I)
- Пиперидин 79, 195, 236, 260 (III)
- Пиразол 237 (III)
- $\gamma$ -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)  
Пирилиеые 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  $\pi$ -электронная энергия молекулы  $E_{\pi}$  (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)  
 $\alpha$ -Распад молекулярного иона в масс-спектре 202 (II)  
 $\beta$ -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)
- $\sigma$ -Связь 40 (I)  
 $\pi$ -Связь 41 (I)  
Седамин, стереоселективный синтез  
189 (I)  
 $\alpha$ -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)  
Скоростьлимитирующая 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  
     $^{13}\text{C}$  ЯМР органических соединений 191 (II)  
    протонного магнитного резонанса органических соединений 175 (II)  
    ядерного магнитного резонанса органических соединений 173 (II)  
 $\alpha$ -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)  
 $\beta$ -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, *unso*-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)
- $\alpha$ -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)
- Тиоэфиры 135 (III)
- Тирозин 117 (II), 305 (III)
- Тиффено 216 (I)
- Тозилаты 226, 255, 352, 361, 362 (II), 128 (III)
- $\alpha$ -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*-Толуолсульфоуксусная кислота 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*-Фенолсульфокислота 392 (II)  
*п*-Фенолсульфокислота 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)  
 $\alpha$ -*D*-Фруктофураноза 282 (III)  
Фталева 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  $^{13}\text{C}$  ЯМР 193 (II)  
Хинин 205, 269 (III)  
хинолиниловый эфир 290 (I)  
Хинолин 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)  
 $\alpha$ -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)  
Хундиккер 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 ( $\alpha$ -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 (III)  
    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)  
 $\pi$ -Электронодефицитные системы 35 (II)  
Электронодонорные группы 50 (I)  
 $\pi$ -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  $\pi$ -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-Этинилциклогексаноол 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 III

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](mailto:info@pilotLZ.ru), <http://www.pilotLZ.ru>