

КАК ВЫБИРАТЬ ПУТЬ СИНТЕЗА ОРГАНИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ

Ч.Пейн, Л.Пейн

СН



HOW TO DO AN ORGANIC SYNTHESIS

CHARLES A. PAYNE
LAMAR B. PAYNE

Professors of Chemistry
Morehead State University

ALLYN AND BACON, INC.
BOSTON

1969

Ч. ПЕЙН, Л. ПЕЙН

**КАК ВЫБИРАТЬ
ПУТЬ СИНТЕЗА
ОРГАНИЧЕСКОГО
СОЕДИНЕНИЯ**

Перевод с английского
доктора хим. наук
Ю. С. ШАБАРОВА

**ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»
МОСКВА 1973**

Книга представляет собой методическое руководство, которое должно помочь учащимся химических вузов освоить все стадии планирования синтезов органических соединений, понять логику построения заданной молекулярной структуры. Умение выбрать наиболее целесообразный путь синтеза необходимо каждому химяку, приступающему к экспериментальной работе. Для учащихся же рассмотрение предполагаемых путей синтеза может служить проверкой знаний основ органической химии и способствовать активному усвоению пройденного материала.

Пособие предназначено для химиков-органиков — преподавателей и учащихся химических вузов.

Редакция литературы по химии

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемая вниманию читателей книга является методическим пособием, цель которого — дать общие подходы к решению вопроса о выборе наиболее целесообразного пути синтеза органического соединения заданного строения. Решение подобных задач требует активного знания свойств исходных соединений и типов химических превращений, в которые они вступают. Именно поэтому преподаватели органической химии широко практикуют задания на составление схем синтезов — не только при проработке очередных тем на семинарах, но и в качестве «пробного камня» при проверке знаний, приобретенных студентами. Помимо этого, умение «построить» молекулу с заданным взаимным расположением атомов необходимо также всем исследователям, соприкасающимся с органической химией.

Несмотря на очевидную потребность в соответствующих руководствах, их не было до настоящего времени в отечественной литературе. Изданием этой книги восполняется, таким образом, существенный пробел в учебной и методической литературе. Несмотря на некоторые недостатки, это пособие будет весьма полезно учащимся, преподавателям и начинающим исследователям.

Ю. Шабаров

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРОВ

В органической химии под термином «синтез» понимают процесс получения вещества определенного строения из ряда наиболее простых или отличающихся от него соединений с помощью одной или нескольких химических реакций. Иногда для этой цели бывает необходимо проводить более двадцати отдельных реакций. Такое целенаправленное конструирование молекулярной структуры представляет собой один из наиболее интересных аспектов современной органической химии и является частью той отрасли науки, которая предоставляет человечеству материальные ценности. Присуждение Нобелевской премии в 1965 г. профессору Гарвардского университета Р. Б. Вудворду за его многочисленные сложные и блестящие синтезы свидетельствует о том, какое важное значение в современной органической химии придается искусству синтетика.

В настоящее время практически нет руководств, которые могли бы помочь студентам ознакомиться со всеми стадиями планирования синтезов, понять логику этого процесса. Такой пробел в современной литературе, естественно, не может быть восполнен одним учебником. В настоящей книге даются лишь общие подходы, которые можно использовать при решении наиболее типичных проблем синтеза. Наш опыт говорит о том, что обычно студентов не очень затрудняет составление механизмов реакций, диаграмм потенциальной энергии и т. п., но первые встречи с проблемами синтеза часто ставят их в тупик. Мы понимаем, что помочь этому можно постоянной тренировкой, в процессе которой студент приобретет навыки, которые в дальнейшем помогут ему решать новые более сложные проблемы.

*Ч. А. Пейн
Л. Б. Пейн*

Часть первая
ПРИНЦИПЫ
ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Глава I

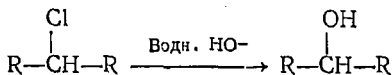
О МЕТОДАХ СОСТАВЛЕНИЯ СХЕМ МНОГОСТАДИЙНЫХ СИНТЕЗОВ

Любой органический синтез представляет собой определенную последовательность отдельных реакций, приводящих к заданной молекулярной структуре. Составление схемы того или иного синтеза является обычно результатом логического химического мышления. Однако существует много весьма сложных синтезов, планирование которых требует не только знаний, но и больших навыков.

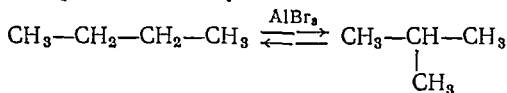
При синтезе соединения *B* из соединения *A* используют ряд отдельных, логически оправданных стадий. Часто, когда схема синтеза составлена знающим и опытным синтетиком, работа идет настолько легко и быстро, что кажется, будто автор писал интуитивно, не задумываясь над поставленной задачей. Но такое впечатление ошибочно: умение быстро логически мыслить является результатом приобретенного опыта. Ниже в качестве примеров приводятся решения нескольких синтетических задач.

ПЛАНИРОВАНИЕ СИНТЕЗА

Синтез — это конструирование молекулы, имеющей определенное строение. Иногда это конструирование представляет собой довольно простую операцию, например, если нужно лишь заменить одну функциональную группу на другую:



или когда требуется провести перегруппировку углеродного скелета простой молекулы:



Однако одновременное изменение и углеродного скелета, и функциональных групп может потребовать значительно больших усилий при планировании. К счастью, обычно имеется не один путь синтеза соединения *B* из соединения *A*. Фактически часто приходится решать, какой из двух или трех равно возможных путей лучше выбрать. В таких случаях необходимо рассмотреть следующие вопросы:

1. Насколько доступны исходные вещества?
2. Какой путь дает наибольший суммарный выход?
3. Какой путь связан с наименьшим числом отдельных стадий?

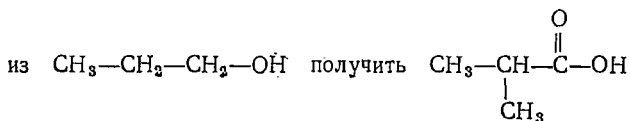
4. Какова стоимость исходных веществ и реагентов?
5. Какой из путей требует наименьших затрат времени и труда?

6. Кроме того, необходимо учитывать легкость очистки продуктов реакций, их устойчивость, безопасность проведения тех или иных операций, токсичность используемых реагентов и т. д.

СОСТАВЛЕНИЕ СХЕМЫ СИНТЕЗА, ИСХОДЯ ИЗ КОНЕЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ

Обычно при решении синтетических задач выгодно составлять общую схему в обратном порядке. При этом не нужно стремиться представить себе весь синтез в целом. Единственно необходимым в этом случае является подбор отдельных одностадийных превращений и составление из них полной последовательности. При составлении плана синтеза в обратном направлении необходимо прежде всего написать одну или две последние стадии.

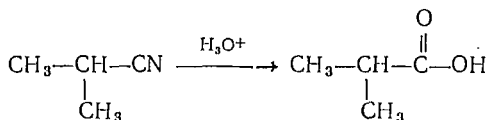
Рассмотрим в качестве примера синтез изомасляной кислоты из *n*-пропилового спирта:



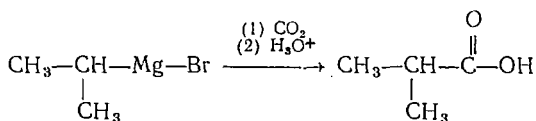
Эти соединения различаются тем, что у последнего имеется дополнительный атом углерода и новая функциональная группа.

Сначала план синтеза не вырисовывается ясно, так как он включает слишком много стадий. Вместо того чтобы пытаться представить себе все промежуточные стадии сразу, лучше идти от целевого соединения в обратном направлении, обдумывая каждую стадию отдельно.

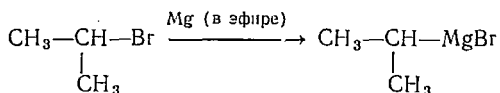
Какие же соединения можно использовать для получения изомасляной кислоты в одну стадию? Можно исходить из нитрилов или металлоорганических соединений, так как они довольно часто применяются для этой цели:



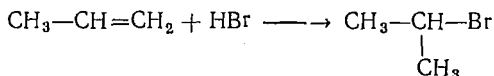
или



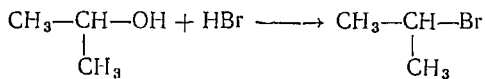
Допустим, что для получения кислоты мы выбрали реакцию Гриньяра. Далее нужно решить, как получить реактив Гриньяра. Для этой цели используют обычно соответствующие алкилгалогениды. В рассматриваемом случае необходим бромистый изопропил:



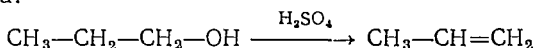
Обсудим теперь методы его получения. Имеются два общих пути синтеза галогенидов:



и

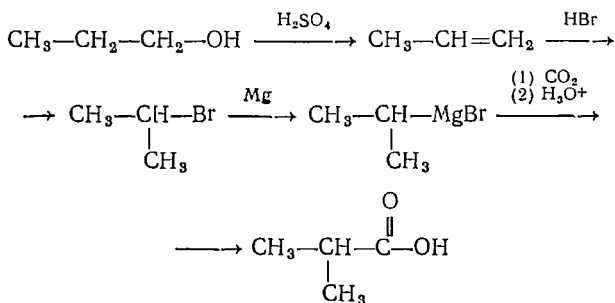


Пока мы еще не можем решить, какому методу следует отдать предпочтение. В первую очередь требуется выяснить, как получают пропилен и изопропиловый спирт. Пропилен можно приготовить в одну стадию, исходя из *n*-пропилового спирта:



Изопропиловый спирт синтезируют в две стадии из *n*-пропилового спирта. Следовательно, нужно исходить из пропилена.

Теперь, написав все стадии в порядке, обратном использованному выше, получим необходимую схему синтеза:



Таким образом, при составлении схемы в обратном порядке планирование органического синтеза утрачивает некоторую неопределенность.

НАРАЩИВАНИЕ УГЛЕРОДНОЙ ЦЕПИ

При синтезе соединения, содержащего большее число атомов углерода, чем исходное вещество, следует воспользоваться реакциями, в которых молекула исходного соединения усложняется на один атом или группу атомов углерода. Решая вопрос о том, сколько атомов углерода можно одновременно вводить в молекулу и какими путями построения углеродной цепи воспользоваться, удобно прибегнуть к методу «фрагментации».

Например, мы хотим синтезировать бутанон-2 (метил-этилкетон) $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—CH}_3$ из этанола. Планируя син-

тез в обратном порядке, попытаемся представить себе те фрагменты, т. е. группы атомов углерода, которые могут быть использованы для построения заданной четырехуглеродной цепи с функциональной группой у второго атома углерода. Ниже приводится несколько возможных наборов фрагментов:

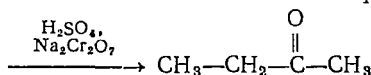
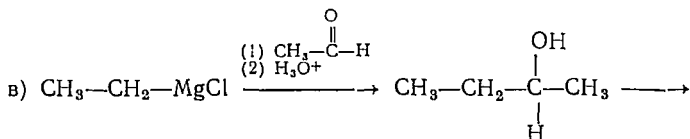
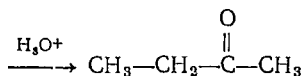
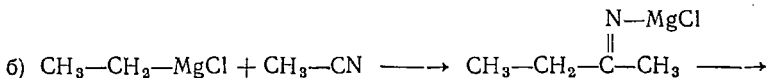
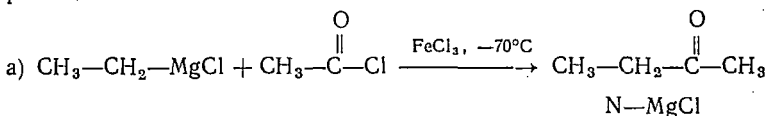
1) $C-C + C-C$; 2) $C-C-C + C$; 3) $C-C + C + C$.

Следует учитывать, что функциональная группа в целевом соединении $C-C-C-C$ находится не у концевого



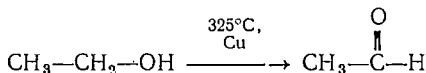
атома углерода.

Теперь вопрос ставится так: с помощью каких реакций можно связать молекулы, соответствующие этим фрагментам, чтобы получить метилэтилкетон или соединение, легко превращаемое в этот кетон? Здесь нужно использовать знание обычных органических реакций. Применив известные методы получения кетонов для первого набора фрагментов ($C-C + C-C$), получим следующие возможные реакции:

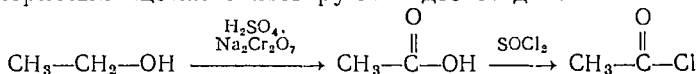


Каждая из этих реакций представляет собой взаимодействие этилмагнийгалогенида с соединением, содержащим два атома углерода.

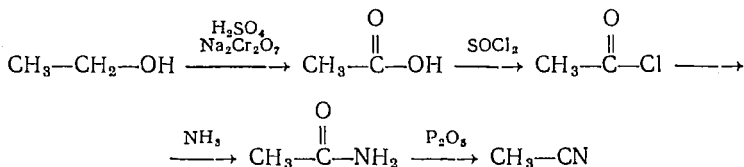
Далее нужно решить, насколько легко можно перейти от исходного вещества (этанола) к любому из названных двууглеродных соединений. Ацетальдегид получают из этанола в одну стадию:



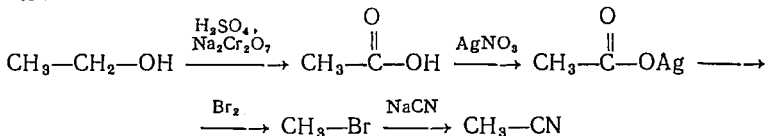
Хлористый ацетил синтезируют в две стадии:



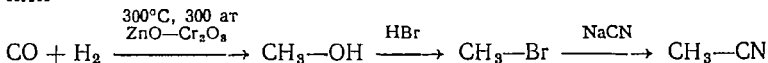
Однако ацетонитрил, необходимый для осуществления реакции «б», получается, исходя из этилового спирта или из неорганических веществ, не менее чем в 3—4 стадии:



или



или



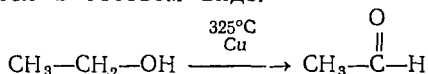
Итак, выгоднее всего в качестве одного из возможных двууглеродных фрагментов вводить в реакцию уксусный альдегид или хлористый ацетил. Поскольку путь, предусматривающий использование уксусного альдегида, дает лучший выход (в случае хлористого ацетила реакция осложняется побочными процессами), желательно применять альдегид. Оба пути состоят из одинакового числа стадий.

Для второго набора фрагментов (C—C—C + C) необходимо, по-видимому, сначала построить трехуглеродный фрагмент из исходного этанола. Синтез только одноуглерод-

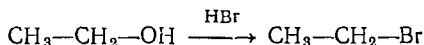
ного фрагмента из этанола потребует по меньшей мере трех стадий, как было показано выше при получении ацетонитрила. Поскольку имеется достаточно удобный трехстадийный путь синтеза целевого соединения по первому варианту ($C-C \vdash C-C$), нет необходимости обсуждать далее второй вариант.

Те же соображения относятся и к третьему набору фрагментов ($C-C + C + C$), так как он содержит два однокислородных компонента.

Приняв решение использовать путь $CH_3CHO + CH_3-CH_2-MgBr$, необходимо обсудить, как можно синтезировать реагент Гриньяра и ацетальдегид. Альдегид получаем дегидрированием спирта, который по условию задачи имеется в готовом виде.



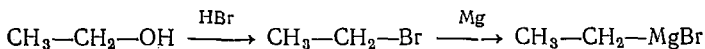
Реактив Гриньяра готовят из магния и бромистого этила. Последний можно получить следующим образом:



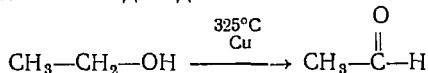
Хлористый этил, который также можно было бы применить для получения реактива Гриньяра, — газ и поэтому неудобен в работе.

И наконец, завершив составление схемы синтеза в обратном порядке с использованием метода фрагментации, напишем общую схему в обычном виде, начиная с исходного вещества.

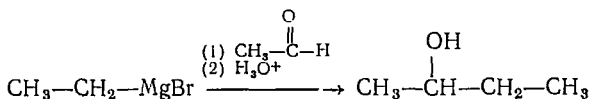
1. Получение реактива Гриньяра:



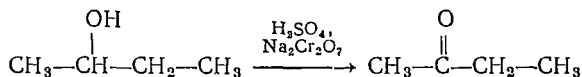
2. Получение альдегида:



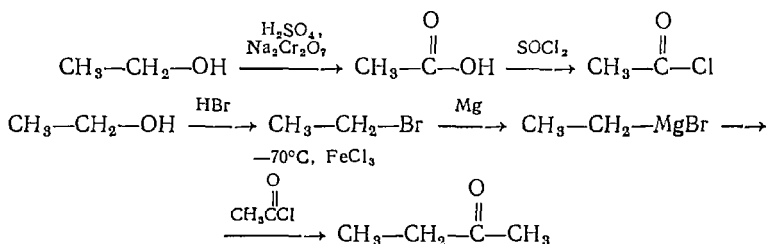
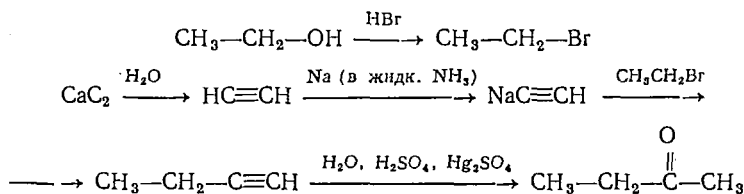
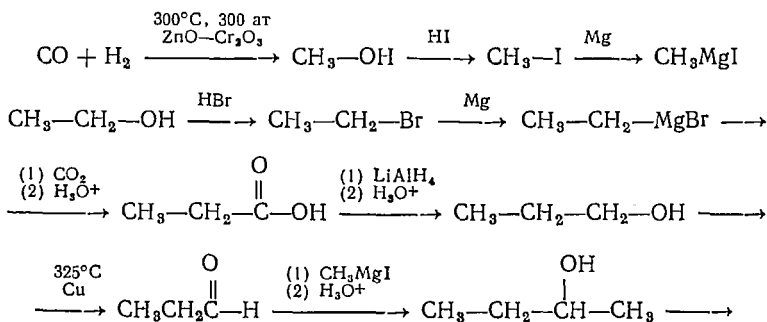
3. Реакция реактива Гриньяра с альдегидом:

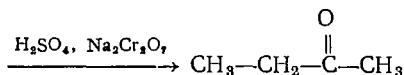


4. Дегидрирование спирта:



Выбранный нами наиболее выгодный путь синтеза бутанона-2 из этанола не является единственно приемлемым. Имеются и другие пути, которые также находят применение.

Схема 1 ($\text{C}-\text{C} + \text{C}-\text{C}$):Схема 2 ($\text{C}-\text{C} + \text{C}-\text{C}$):Схема 3 ($\text{C}-\text{C}-\text{C} + \text{C}$):



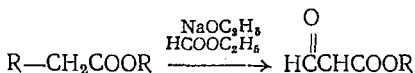
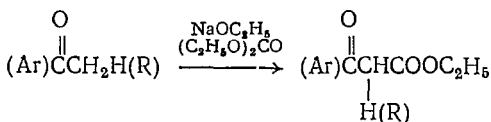
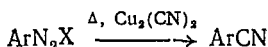
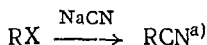
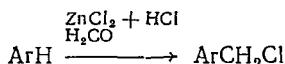
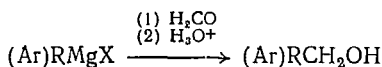
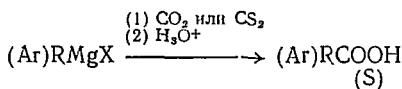
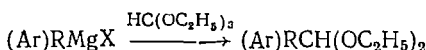
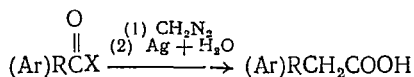
Возможен, хотя практически не используется, и другой путь синтеза на основе варианта $\text{C}-\text{C} + \text{C} + \text{C}$.

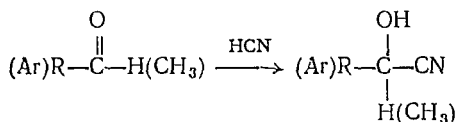
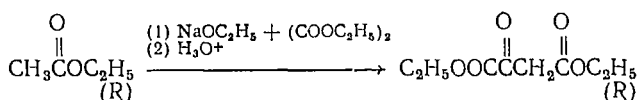
В табл. 1 приведены реакции, обычно используемые для наращивания углеродной цепи молекулы на один или несколько атомов углерода. Перечень этих реакций, конечно, не является исчерпывающим.

Таблица 1

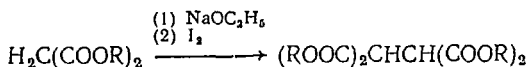
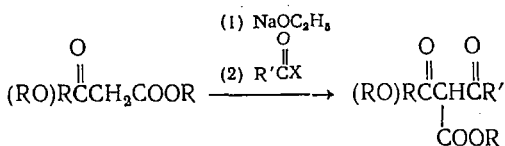
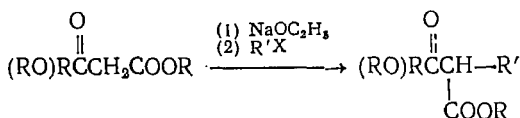
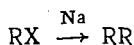
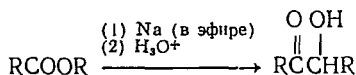
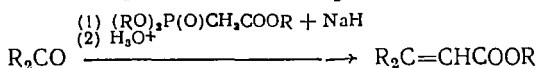
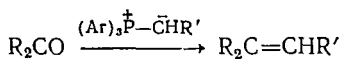
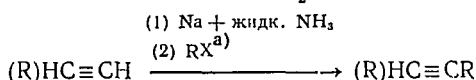
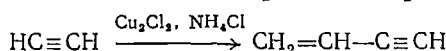
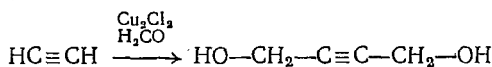
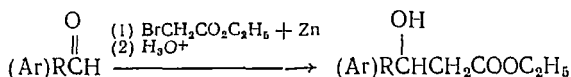
Методы наращивания углеродной цепи

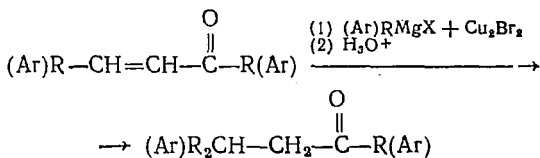
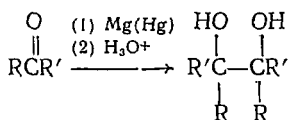
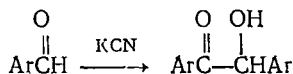
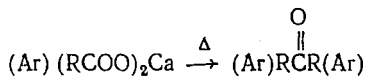
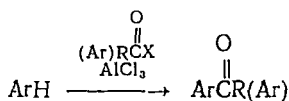
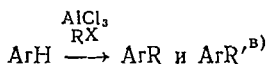
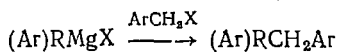
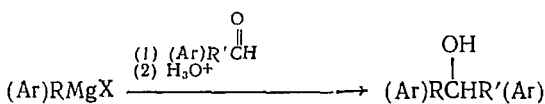
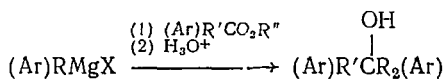
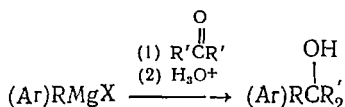
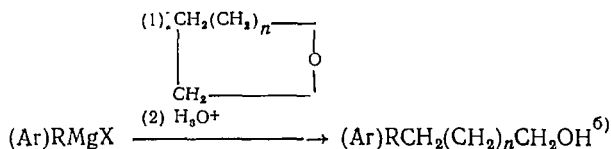
Удлинение на один атом углерода:

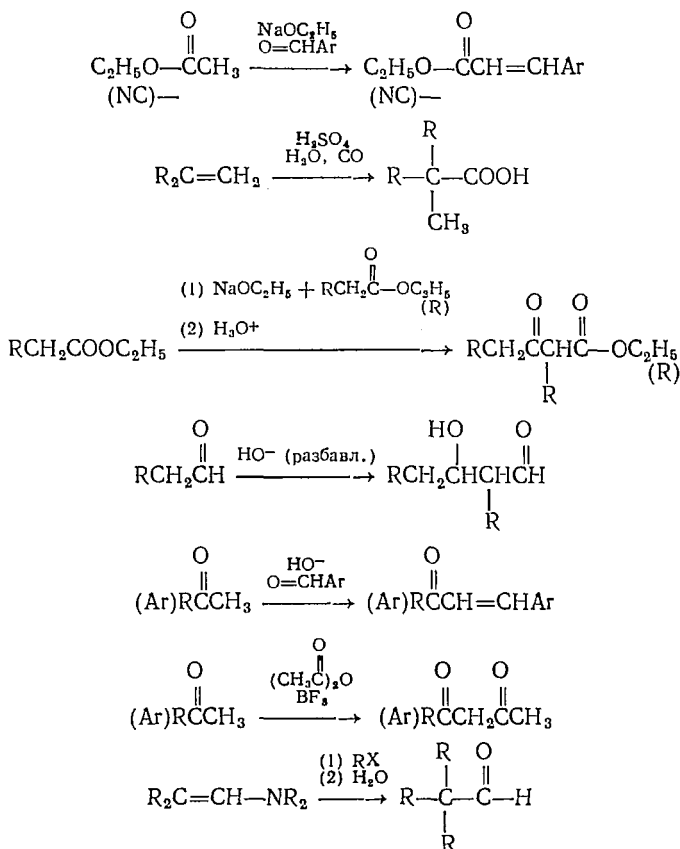




Удлинение на один или несколько атомов углерода:







а) Только для первичных и вторичных алкилгалогенидов.

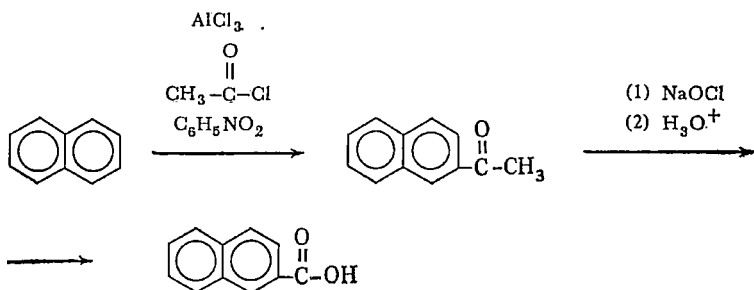
б) Для $n = 0$ или 1.

в) Если R содержит более двух атомов углерода, то происходит перегруппировка.

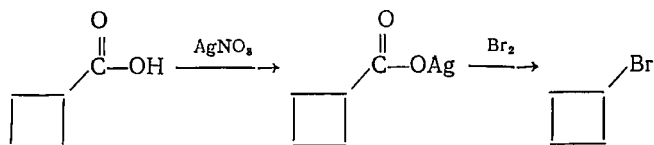
УКОРОЧЕНИЕ УГЛЕРОДНОЙ ЦЕПИ

Часто требуется проводить не наращивание, а расщепление имеющейся углеродной цепи или цикла с образованием более простой молекулы. В зависимости от используемого

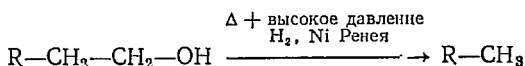
реагента можно одновременно удалять один, два или более углеродных атомов. Иногда целесообразнее синтезировать сначала молекулу с более длинной углеродной цепью, а затем расщепить ее, чтобы получить в результате соединение заданной структуры. Примером может служить получение β -нафтойной кислоты. В этом случае выгоднее всего синтезировать кислоту из нафталина через промежуточное β -ацетильное производное.



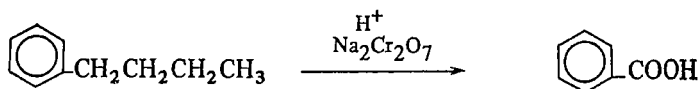
Иллюстрацией другого метода отщепления одного углеродного атома может служить получение бромциклобутана из циклобутанкарбоновой кислоты по реакции Хундикера:



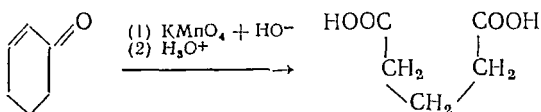
Углерод при первичной гидроксильной группе можно с успехом отщеплять гидрогенолизом:



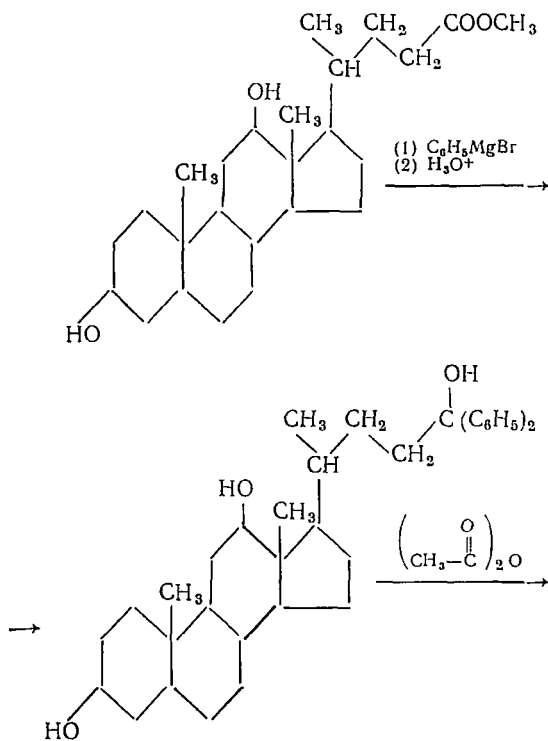
При окислении боковые цепи, связанные с ароматическим ядром, укорачиваются до одного атома углерода:



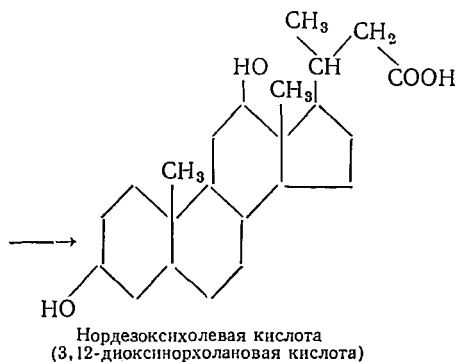
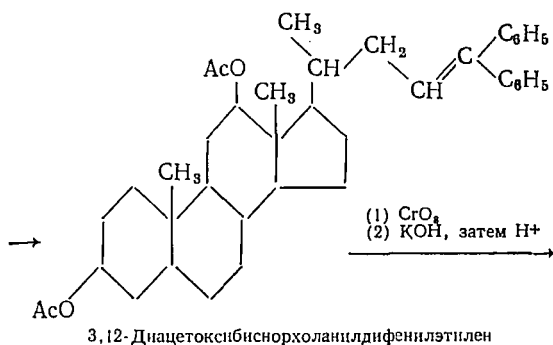
Окислительные реакции используют также для отщепления углеродных атомов от циклических систем:



Иногда присутствие в молекуле нескольких функциональных групп препятствует использованию реагентов, обычно применяемых для укорочения углеродной цепи. В таких случаях приходится прибегать к обходным путям, в том числе к методам «защиты» функциональных групп. Например, синтез нордесоксихолевой кислоты из метилдесоксихолата осуществляли следующим путем:



3,12-Дноксинорхолан-11-фенилкарбинол



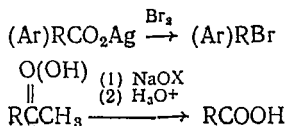
Показанное выше превращение карбометоксигруппы в дифенилметиленовую с последующим окислением является общим методом расщепления (*расщепление по Барбье — Виланду*).

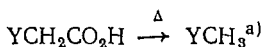
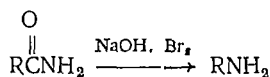
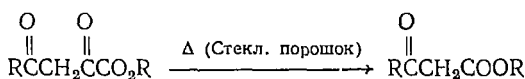
В табл. 2 приведены реакции, используемые для уменьшения длины углеродной цепи на один или более атомов углерода.

Таблица 2

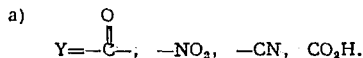
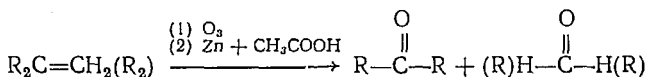
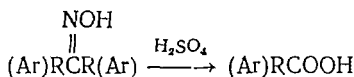
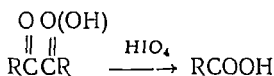
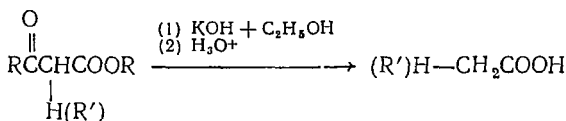
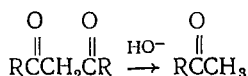
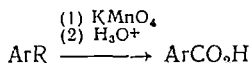
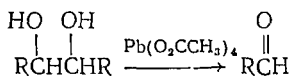
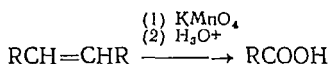
Методы уменьшения длины углеродной цепи

Отщепление одного атома углерода:





Отщепление одного или нескольких атомов углерода:

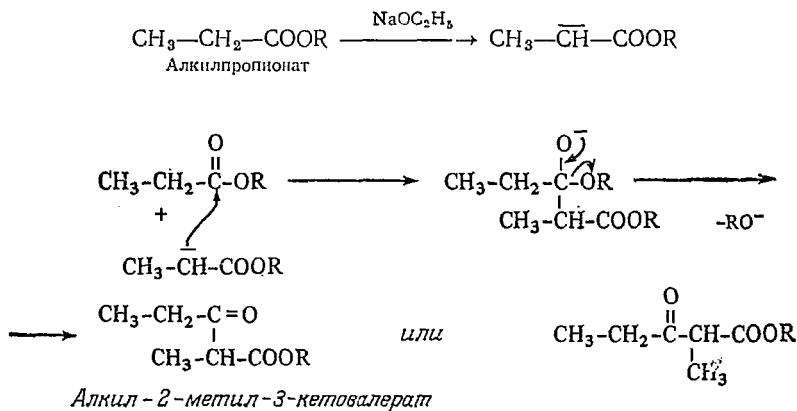


РЕАКЦИИ ЦИКЛИЗАЦИИ

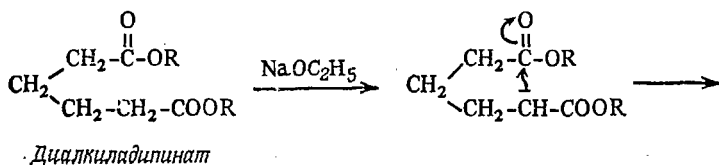
На первый взгляд может показаться, что синтез циклической структуры из молекулы с открытой цепью представляет собой трудную задачу. Однако это верно только для

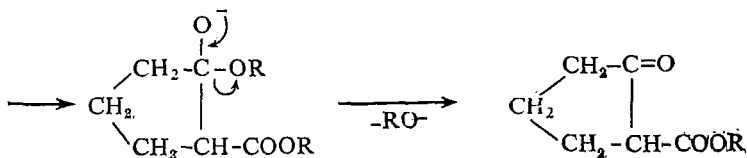
некоторых особых полициклических систем, таких, как сложные стероиды. В общем циклические структуры синтезируют с помощью тех же многочисленных реакций, которые используют и для синтеза молекул с открытой цепью. Другими словами, некоторые реакции межмолекулярного присоединения могут быть иногда использованы для соединения концов одной и той же молекулы.

В качестве примера рассмотрим сложноэфирную конденсацию Клайзена, в результате которой происходит соединение двух молекул сложного эфира (в этой реакции участвует водород α -метиленового звена):



Теперь рассмотрим, к каким результатам приведет конденсация по Клайзену диалкиладипината, имеющего две сложноэфирные группы в молекуле (в данном случае эта внутримолекулярная реакция Клайзена называется реакцией Дикмана).

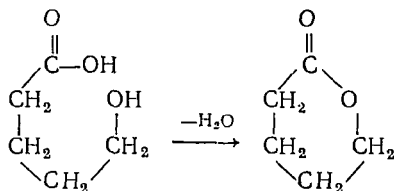




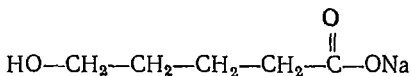
2-Карбаллоксициклопентанон

Циклизация сопровождается побочной реакцией — межмолекулярной конденсацией. Последняя протекает тем в большей степени, чем больше концентрация исходного эфира. Этот процесс можно свести к минимуму, проводя реакцию в сильно разбавленных растворах. В этих условиях внутримолекулярная реакция успевает завершиться до того, как произойдет взаимодействие двух молекул сложного эфира.

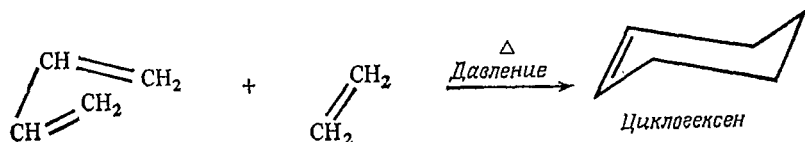
Некоторые бифункциональные соединения настолько активны, что не могут существовать в виде ациклических структур, особенно в тех случаях, когда внутримолекулярная реакция приводит к образованию пяти-, шести- или семичленных циклических систем. Так, например, γ - или δ -оксикарбоновые кислоты, образующиеся в ходе некоторых реакций, самопроизвольно и количественно циклизуются с образованием лактонов:



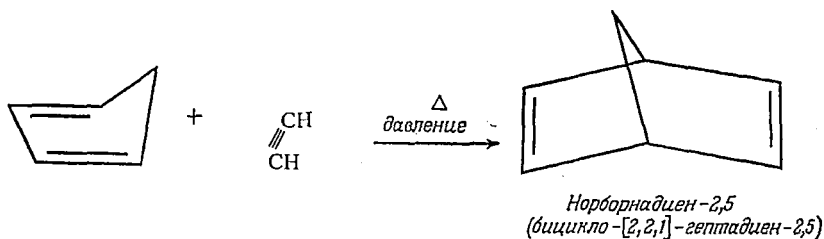
Вместе с тем соли таких кислот вполне устойчивы.



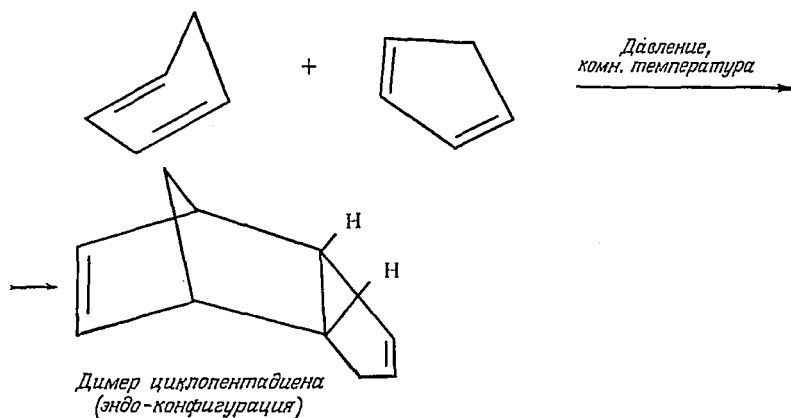
Одной из наиболее широко известных реакций циклизации является реакция Дильса — Альдера. Например, бутadiен-1,3 (диен) реагирует с этиленом (диенофилом):



Для получения бициклической структуры диеновым синтезом можно использовать цикlopentadiен и ацетилен.



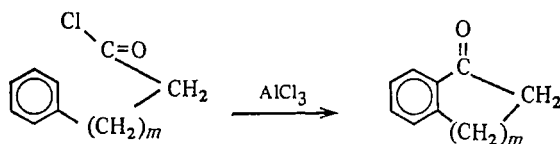
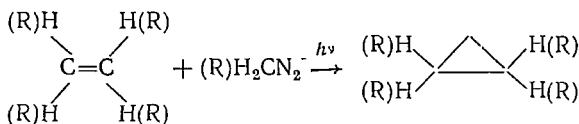
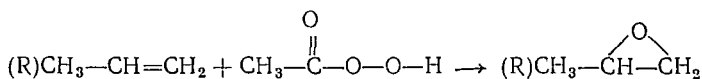
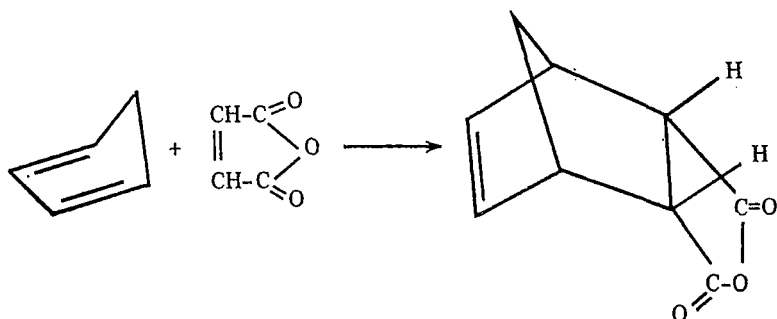
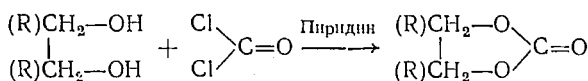
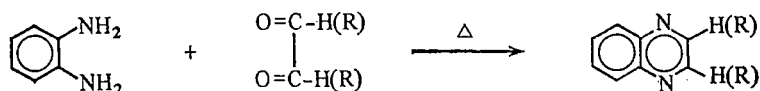
Молекулы цикlopentadiена могут выполнять функцию как диена, так и диенофила и поэтому вступают в реакцию самоконденсации

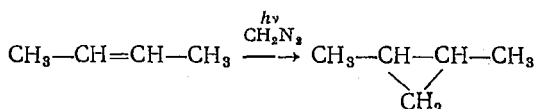
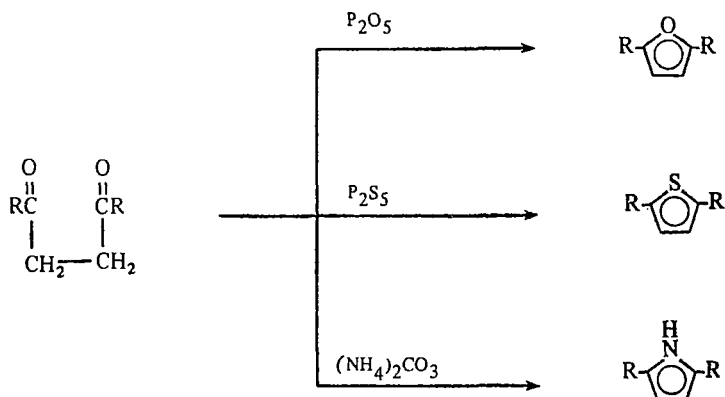
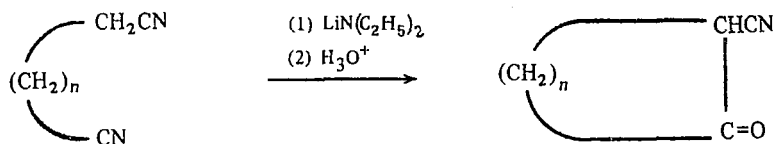
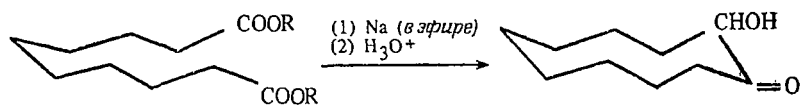
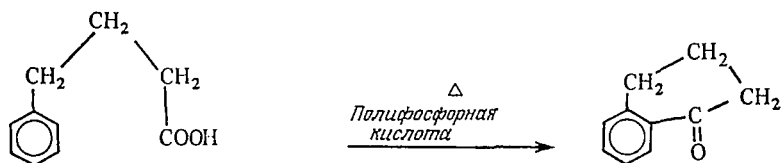


Методы, используемые для осуществления замыкания цикла, весьма многочисленны. Даже простое перечисление большинства этих реакций потребовало бы увеличения объема данной книги. В связи с этим в табл. 3 приводятся лишь некоторые наиболее характерные реакции циклизации.

Таблица 3

Некоторые реакции циклизации



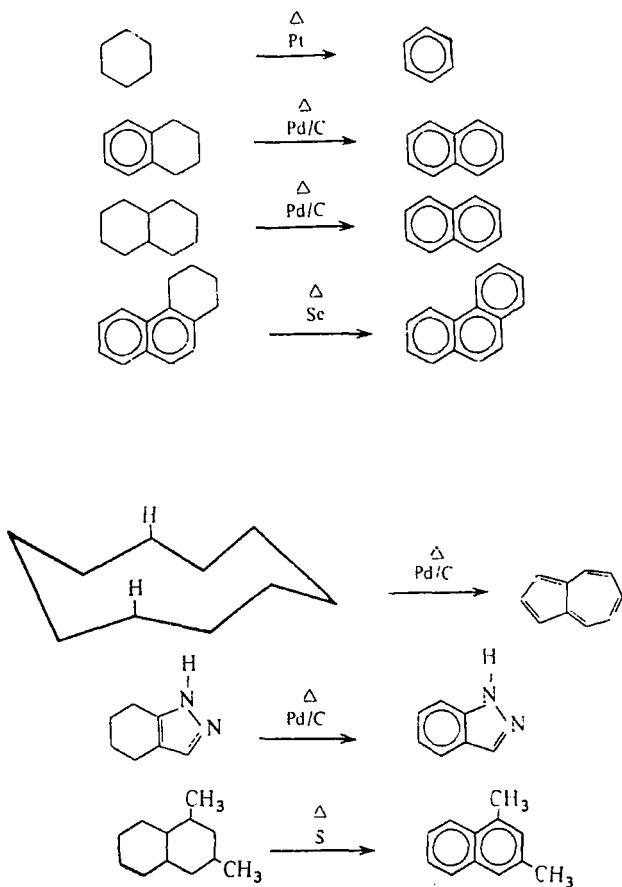


АРОМАТИЗАЦИЯ ЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Довольно часто для решения той или иной синтетической задачи необходимо получить ароматическую систему из

Таблица 4

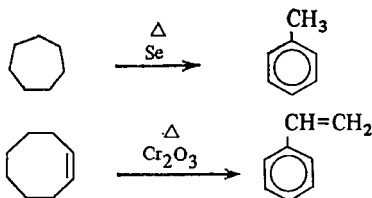
Некоторые реакции ароматизации



ациклических структур. В предыдущем разделе были описаны различные пути получения циклических соединений из ациклических молекул. Если же существует путь превращения неароматической циклической молекулы в ароматическую, то можно синтезировать ароматические системы из ациклических молекул. В настоящее время известен целый ряд методов превращения неароматических молекул в ароматические. Этот процесс называется ароматизацией. Для ароматизации насыщенных или частично ненасыщенных циклических систем наиболее широко используются дегидрогенизирующие агенты, например S, Se, Pd и Pt. В табл. 4 приводятся примеры применения этих реагентов.

По-видимому, отщепление атомов водорода от атомов углерода в положениях 1 и 5 циклодекана (см. табл. 4) сопровождается трансаннулярным (через кольцо) замыканием кольца, приводящим в результате последующей дегидрогенизации к образованию ароматической системы.

Иногда на стадии ароматизации происходят молекулярные перегруппировки:

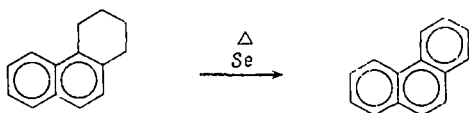


СИНТЕЗ ФЕНАНТРЕНА ИЗ НАФТАЛИНА

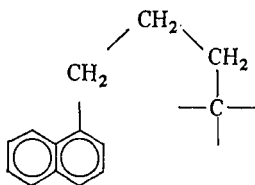
Изложенные выше принципы можно проиллюстрировать синтезом фенантрена из нафталина.

Используя подходы, описанные в предыдущем разделе, и планируя схему синтеза в обратном порядке (см. стр. 10), можно предположить, что удобнее всего исходить из нафталиноциклогексана.

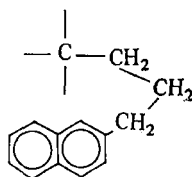
Стадия 1:



Рассматривая далее стадию образования n -членного кольца, необходимо иметь в виду, что при попытке нарастить целое кольцо в одну стадию могут встретиться значительные трудности (низкие выходы, сложное разделение продуктов реакции). Поэтому мы допускаем, что к нафталиновому ядру уже присоединена боковая цепь и что на свободном конце этой цепи имеется функциональная группа (для осуществления циклизации). Этим требованиям удовлетворяют две возможные структуры:

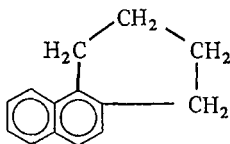


1-Замещенный нафталин



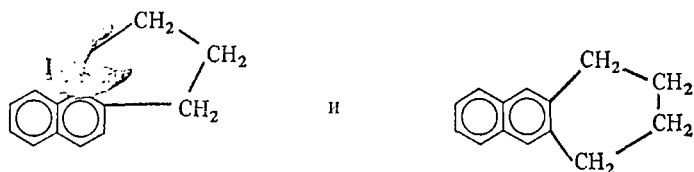
2-Замещенный нафталин

Отметим, что при циклизации обеих структур может быть получено нужное соединение



Из этих двух структур 1-замещенный нафталин должен быть наиболее подходящим, так как замыкание кольца приведет в этом случае к единственному соединению. Теоретически возможное замыкание кольца на положение 8 (или пери-положение) практически не имеет места, поскольку относительная скорость образования 7-членного кольца

значительно ниже, чем скорость образования 6-членного. Напротив, 2-замещенная структура может дать два изомерных продукта циклизации — по положениям 1 и 3:

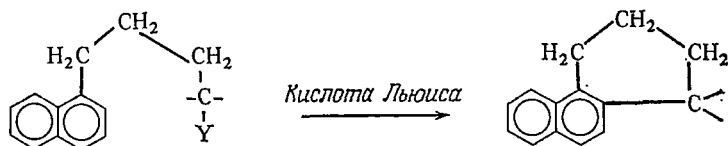


Впрочем, в этом случае выход требуемого изомера будет достаточно высоким, так как положение 1-замещенного нафталина обладает большей реакционной способностью, чем положение 3, и, следовательно, выбор 2-замещенной структуры в качестве исходной нельзя считать плохим. Тем не менее путь, исключающий образование изомера, представляется, вообще говоря, наилучшим. Поэтому для осуществления циклизации мы выбираем 1-замещенный нафталин.

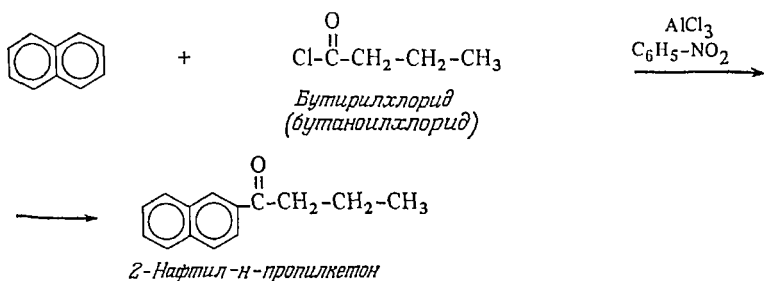
Теперь необходимо обсудить, какая функциональная группа должна быть на конце боковой цепи. Многие функциональные группы могут вступать в реакцию Фриделя — Крафта. Для реакции циклизации можно использовать любую функциональную группу из ряда $-\text{X}$, $-\text{OH}$,

$-\text{C}(=\text{O})-\text{X}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$. На данном этапе можно только догадываться о том, какого типа функциональную группу необходимо взять. Поэтому просто обозначим ее как $-\text{Y}$. Какой она должна быть, мы увидим по мере разработки схемы синтеза.

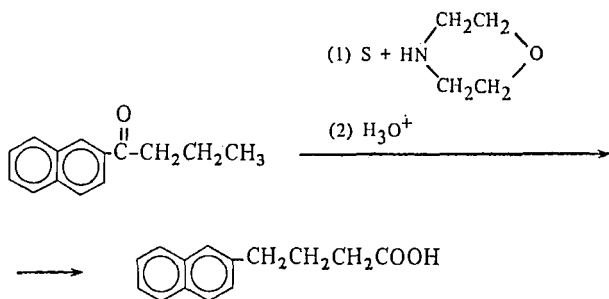
Стадия 2:



Рассмотрим далее присоединение боковой цепи к молекуле нафталина. Очевидно, необходим четырехуглеродный фрагмент с неразветвленной цепью углеродных атомов. Соответствующая молекула должна, по-видимому, содержать функциональные группы на обоих концах. В противном случае концевой атом углерода в боковой цепи полученного монозамещенного нафталина не будет содержать функциональной группы. Например:



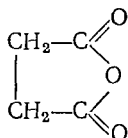
Но в этом случае боковая цепь не может быть замкнута, и для получения подходящего для циклизации соединения потребуется дополнительная стадия



В связи с этим лучше использовать легкодоступное бифункциональное соединение с четырехуглеродной цепью, такое, как янтарная кислота $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$.

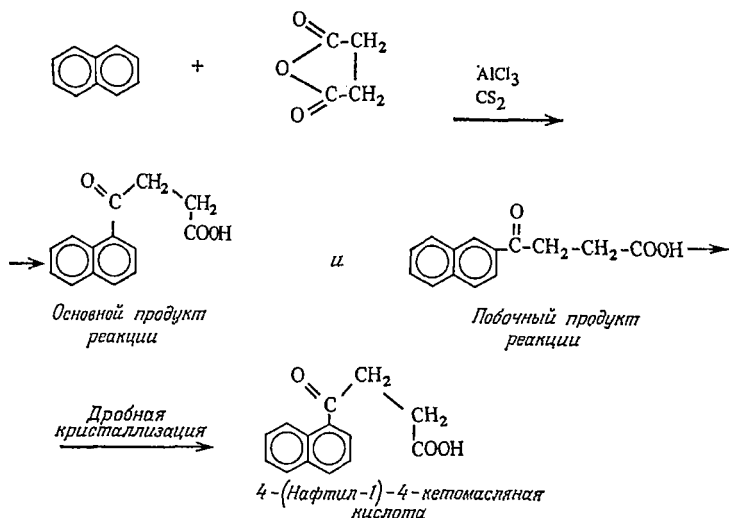
В реакции Фриделя — Крафтса карбоновые кислоты выступают как реагенты менее электрофильные, чем ангид-

риды. Следовательно, используем ангидрид янтарной кислоты.



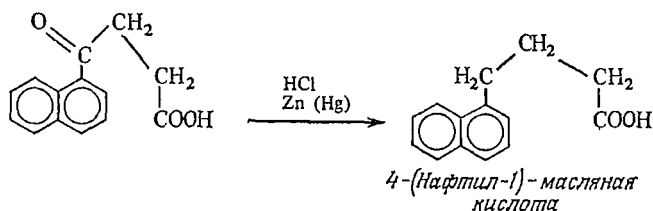
И снова в этом синтезе возникает проблема изомеров. Известно, что нафталин реагирует с производными карбоновых кислот (как и с другими реагентами) как по 1-, так и по 2-положению. Преобладание одного из изомеров обычно зависит от используемого растворителя и температуры реакции. Например, если в качестве растворителя применяют сероуглерод, то образуется в основном 1-изомер; если растворителем служит нитробензол, то получается главным образом 2-изомер. Так как ранее мы выбрали 1-изомер, воспользуемся сероуглеродом.

Стадия 3:

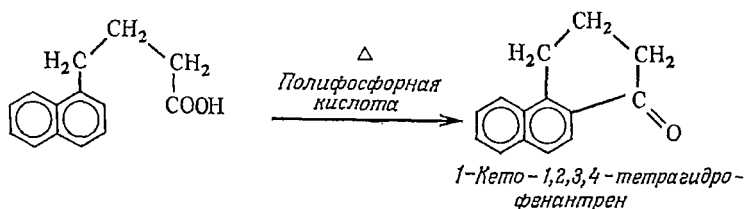


Теперь, чтобы получить боковую цепь подходящего типа, т. е. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, восстановим кетогруппу амальгамой цинка и кислотой.

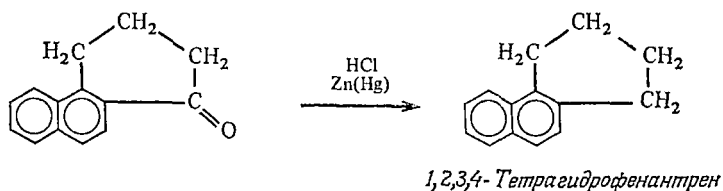
Стадия 4:



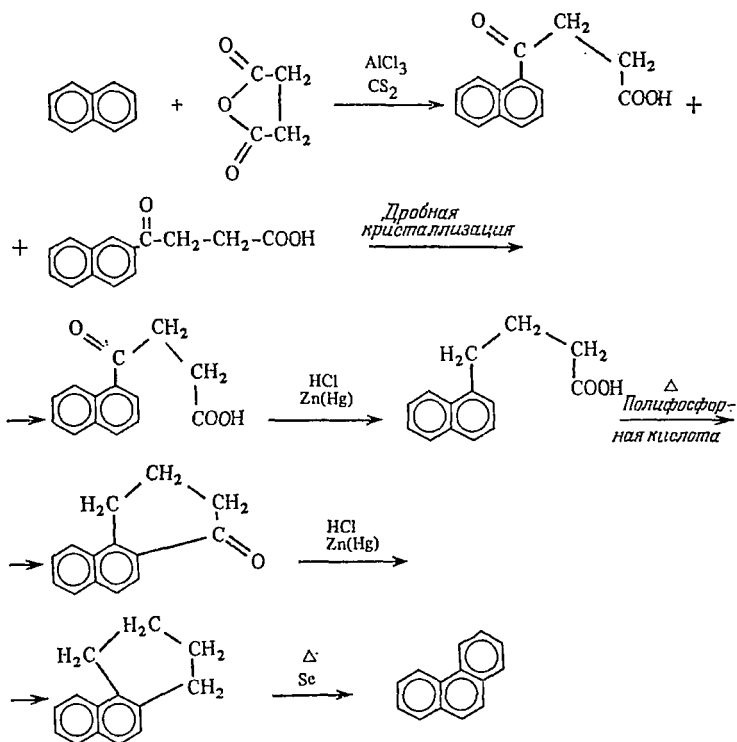
Далее следует стадия циклизации. Карбоновую кислоту можно превратить в галогенангидрид, а последний подвергнуть внутримолекулярной реакции Фриделя — Крафтса. Однако проще воспользоваться для циклизации имеющейся карбоксильной группой, т. е. осуществить вторую стадию синтеза (см. стр. 33):



Оставшуюся кетогруппу восстановим, как указано выше (стадия 4):



Полный синтез фенантрена теперь будет выглядеть так:



После того как студенты познакомились с общими методами, применяемыми для осуществления элементарных синтезов, необходимо привести некоторые общепринятые правила написания схем. Эти правила, большинство из которых уже применялось в этой главе, отличаются от требований по составлению уравнений реакций с коэффициентами.

ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ СХЕМ СИНТЕЗА

1. На каждой стадии обозначается только главный продукт реакции. Это означает, что вместо действительного уравнения составляется схема синтеза. В схеме синтеза показаны только исходное вещество (перед стрелкой) и только основной продукт превращения (после стрелки).

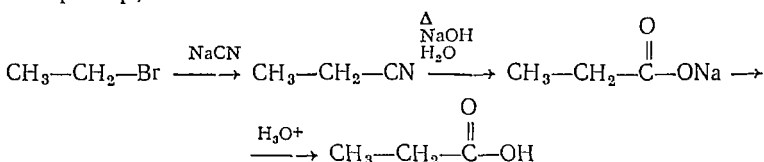
2. Реагенты, катализаторы и условия реакции пишутся в схеме над стрелкой.

3. Отсутствие величин температуры и давления означает, что реакция проводится при комнатной температуре и атмосферном давлении.

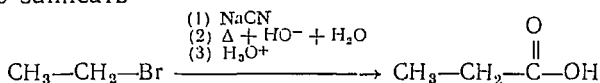
4. Однажды синтезированное соединение может быть использовано в последующем синтезе без повторного указания пути его получения.

5. Любые неорганические соединения можно использовать без указания способов их получения.

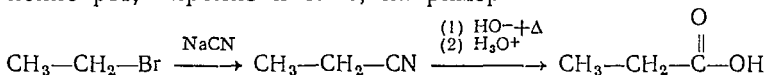
6. Для экономии времени, необходимого для написания синтеза, две и более стадии могут быть включены в одну с указанием порядка осуществления различных процессов. Например, вместо



можно записать



Естественно, что этим методом написания не нужно злоупотреблять, иначе схема синтеза может оказаться малопонятной. Обычно объединяют не более двух стадий, причем только такие простые реакции, как гидролиз, изменение рН, пиролиз и т. п., например

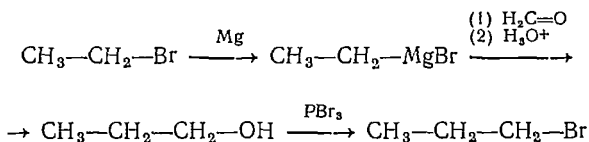


7. Если получают изомеры, то в схему синтеза включают стадию их разделения. По возможности реакциями, приводящими к образованию изомеров, пользоваться не следует.

8. После составления общей схемы синтеза каждую стадию необходимо заново обдумать и попытаться найти лучший путь для каждого отдельного превращения. Наиболее ценное изменение, которое можно сделать на любом этапе синтеза, — это, конечно, исключение какой-либо из стадий. Как правило, лучшей схемой синтеза является та, которая включает минимальное число стадий.

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Галогенопроизводные, реактивы Гриньяра и соли диазония обладают высокой и исключительно разнообразной реакционной способностью. Это позволяет использовать их в качестве промежуточных соединений для синтеза необычайно большого числа соединений, содержащих самые различные функциональные группы. Обычно при составлении схемы синтеза, связанного с изменением углеродного скелета молекулы, целесообразно провести превращение исходного вещества в промежуточное соединение, относящееся к одному из трех названных выше классов. Рассмотрим, например, синтез $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Y}$ из $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—Br}$, где Y — любая из многочисленных возможных функциональных групп. Можно проводить синтез следующим образом:



Полученное вещество, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Br}$, можно вводить далее в реакции, характерные для алкилгалогенидов, и получать ряд соединений общей формулы $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Y}$, такие, как $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NO}_2$, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CN}$, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—SH}$, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OR}$ и т. д. В свою очередь каждое из этих веществ можно превращать в соединения с другими функциональными группами. В табл. 5—7 приведены соединения с различными функциональными группами, которые можно получать, исходя из галогенопроизводных, реактивов Гриньяра и солей диазония.

АЛКИЛГАЛОГЕНИДЫ

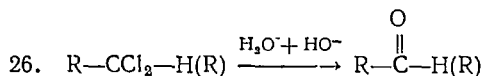
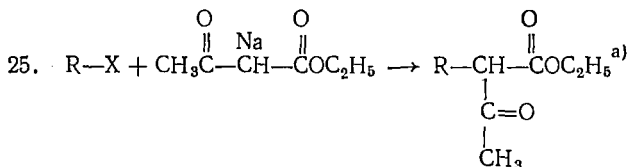
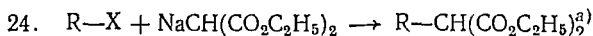
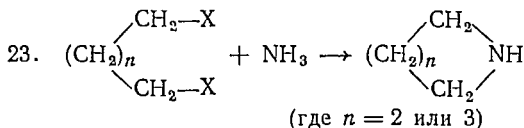
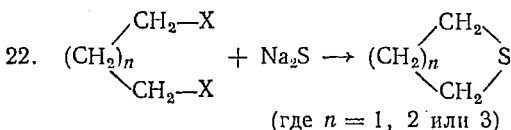
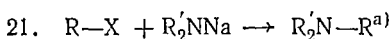
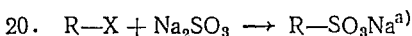
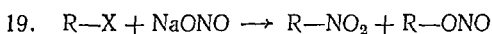
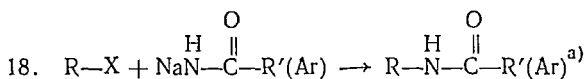
Химические превращения органических галогенидов исключительно многообразны, в связи с чем они применяются для получения большого числа новых соединений в одну стадию, как показано в табл. 5.

Таблица 5

Реакции алкил- и арилгалогенидов

1. $R-X + NaCN \rightarrow R-CN^a)$
2. $Ar-Br + Cu_2(CN)_2 \xrightarrow{\text{Диметилсульфоксид}} Ar-CN$
3. $R-X + NaOH(aq.) \rightarrow R-OH^a)$
4. $R-X + NaO-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R'(Ar) \rightarrow RO-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R'(Ar)$
5. $R-X + NaO-R(Ar) \rightarrow R-O-R(Ar)^a)$
6. $R-X + NaSH(R, Ar) \rightarrow R-SH(R, Ar)^1)$
7. $R-X + Na_2S \rightarrow R-S-R$
8. $(Ar)R-X + Mg \rightarrow (Ar)R-MgX$
9. $(Ar)R-X + Li \rightarrow (Ar)R-Li$
10. $(Ar)R-X + Na \rightarrow (Ar)R-Na$
11. $R-X + LiH \xrightarrow{LiAlH_4} R-H$
12. $R-X + Hg(Na) \rightarrow R_2Hg$
13. $R-X + Pb(Na) \rightarrow R_4Pb$
14. $RCH_2-\underset{\underset{X}{|}}{CH}-CH_2R' + KOH \text{ (спирт.)} \rightarrow RCH_2-\underset{\underset{X}{|}}{CH}=\underset{\underset{X}{|}}{CH}R' + RCH=CH-CH_2-R'$
15. $R-X + NaC \equiv CH \xrightarrow{NH_3 \text{ (жидк.)}} R-C \equiv CH^a)$
16. $(Ar)R-X + NaNH \overset{\overset{H}{|}}{(Ar, R)} \xrightarrow{NH_3 \text{ (жидк.)}} (Ar)R-NH(Ar, R)^b)$
17. $Ar-X + NaOH(aq.) \xrightarrow[\text{(2) } H_3O^+]{\text{(1) } 350^\circ C, 280 \text{ кгс/см}^2} Ar-OH$

Продолжение табл. 5



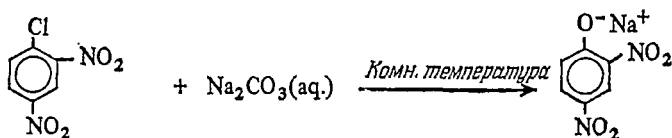
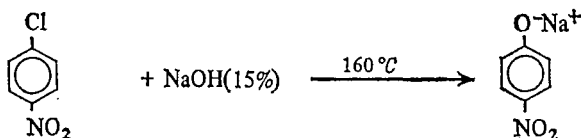
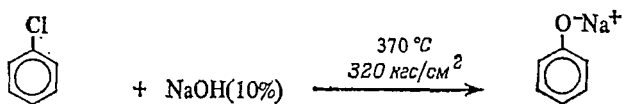
а) Эти реакции не используют в случае третичных алкилгалогенидов, поскольку последние превращаются при этом в олефины.

б) Если в качестве исходных веществ используют замещенные арилгалогениды, то могут получаться изомеры, поскольку эта реакция идет с образованием дегидробензола в качестве промежуточного соединения.

АРИЛГАЛОГЕНИДЫ

Незамещенные арилгалогениды обычно менее активны в реакциях нуклеофильного замещения, чем алкилгалогениды. Однако электроноакцепторные заместители в *орто*-

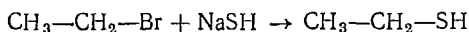
и *пара*-положениях к галогену настолько увеличивают скорость реакции, что превращения арилгалогенидов легко протекают в довольно мягких условиях. Так, например, для нуклеофильного замещения в хлорбензоле требуются температура 200—400°С и высокое давление, тогда как в *п*-нитрохлорбензоле и 2,4-динитрохлорбензоле хлор замещается в тех же условиях, что и в случае алкилгалогенидов.

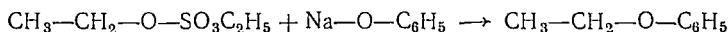
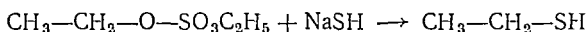
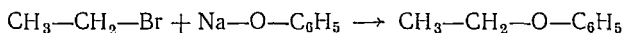


Вообще говоря, нуклеофильное замещение галогена протекает достаточно легко в тех случаях, когда заместитель, являющийся *мета*-ориентантом, находится по отношению к нему в *орто*- или *пара*-положении.

АЛКИЛСУЛЬФАТЫ

Как правило, в реакциях, протекающих по механизму нуклеофильного замещения, алкил(арил)сульфаты реагируют так же легко, как и алкилгалогениды (в некоторых случаях применение алкилсульфатов предпочтительнее). Примером могут служить реакции алкилирования бромистым этилом и диэтилсульфатом:





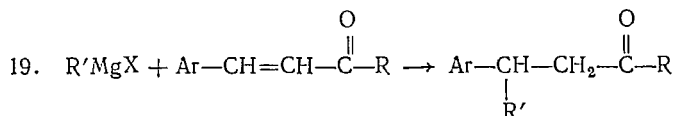
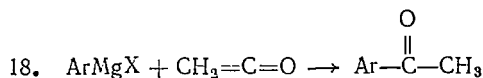
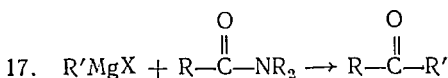
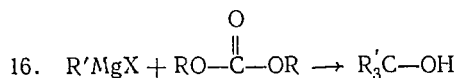
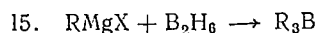
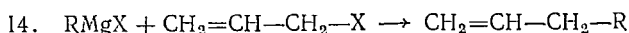
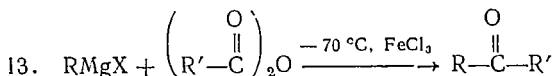
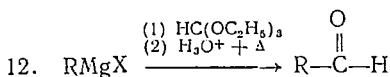
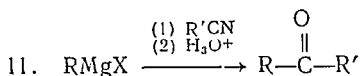
РЕАКТИВЫ ГРИНЬЯРА

Чрезвычайная ценность реактивов Гриньяра, получаемых по реакции 8 (см. табл. 5), общеизвестна. Магний-органические соединения, образующиеся из алкилгалогенидов, в свою очередь дают возможность получать самые разнообразные соединения, как показано в табл. 6.

Таблица 6

Реакции реактивов Гриньяра

1. $\text{RMgX} + \text{HX} \rightarrow \text{R—H}$
2. $\text{RMgX} + \text{X}' \rightarrow \text{R—X}'$
3. $\text{RMgX} \xrightarrow[\text{(2) H}_3\text{O}^+]{\text{(1) O}_2} \text{R—OH}$
4. $\text{RMgX} \xrightarrow[\text{(2) H}_3\text{O}^+]{\text{(1) S или Se}} \text{R—SH(SeH)}$
5. $\text{RMgX} \xrightarrow[\text{(2) H}_3\text{O}^+]{\text{(1) CO}_2(\text{SO}_2)} \text{R—COOH(SO}_2\text{H)}$
6. $\text{RMgX} \xrightarrow[\text{(2) H}_3\text{O}^+]{\text{(1) CS}_2} \text{R—CS}_2\text{H}$
7. $\text{RMgX} + \text{MX}_a \rightarrow \text{R}_a\text{M}^a)$
8. $\text{RMgX} + \text{M}'\text{X}_a \rightarrow \text{R—R}^{(6)}$
9. $\text{R}'\text{MgX} \xrightarrow[\text{(2) H}_3\text{O}^+]{\text{(1) (R)H}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH(R)}} \text{R}'\text{—}\overset{\text{H(R)}}{\underset{\text{H(R)}}{\text{C}}}\text{—OH}$
10. $\text{RMgX} \xrightarrow[\text{(2) H}_3\text{O}^+]{\text{(1) } \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad (\text{CH}_2)_{1-2} \end{array}} \text{R—(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{—CH}_2\text{OH}$



а) MX_a — галогенид любого элемента, расположенного ниже магния в ряду активности (кроме Fe, Cu, Ag и Au).

б) $\text{M}'\text{X}_a$ — галогенид Fe, Cu, Ag или Au.

СОЛИ ДИАЗОНИЯ

Пониженная реакционная способность арилгалогенидов, являющаяся следствием их ароматической природы, сказывается на их ограниченном использовании в лабораторной практике. Поэтому особого рассмотрения заслуживают соли диазония ароматического ряда, легкость образования которых обусловлена именно ароматическим характером этих соединений. Как будет показано в гл. IV, особая ценность диазониевой группы заключается не только в разнообразии реакций замещения, позволяющих вводить новые функциональные группы, но также в возможности

элиминирования диазогруппы (замещение на водород). Последняя реакция обычно завершает цепь превращений, в которых используется ориентирующее действие нитроили аминогруппы, превращаемой затем в диазониевую.

В табл. 7 приведены реакции солей диазония.

Таблица 7

Реакции солей диазония

1. $\text{ArN}_2\text{HSO}_4 + \text{H}_3\text{PO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ar}-\text{H}$
2. $\text{ArN}_2\text{HSO}_4 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ar}-\text{OH}$
3. $\text{ArN}_2\text{Cl}(\text{Br}) \xrightarrow{\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{Cu}_2\text{Br}_2)} \text{Ar}-\text{Cl}(\text{Br})$
4. $\text{ArN}_2\text{HSO}_4 + \text{KI} \rightarrow \text{Ar}-\text{I}$
5. $\text{ArN}_2\text{Cl} \xrightarrow[(2) \Delta]{(1) \text{HBF}_4} \text{Ar}-\text{F}$
6. $\text{ArN}_2\text{Cl} + \text{Cu}_2(\text{CN})_2 \rightarrow \text{Ar}-\text{CN}$
7. $\text{ArN}_2\text{BF}_4 + \text{NaNO}_2 \xrightarrow{\text{Cu}} \text{Ar}-\text{NO}_2$
8. $\text{ArN}_2\text{Cl} \xrightarrow{\text{KSH} + \text{H}_2\text{O}} \text{Ar}-\text{SH}$
9. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl} + \text{C}_6\text{H}_4\text{R} \xrightarrow{\text{HO}^-} \text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{R}$
10. $\text{ArN}_2\text{Cl} + \text{CH}_2=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{(CN)}}{\text{C}}}-\text{OR} \xrightarrow{\text{Cu}_2\text{Cl}_2} \text{Ar}-\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{(CN)}}{\text{C}}}-\text{OR}$
11. $\text{ArN}_2\text{Cl} \xrightarrow[(2) \text{H}_3\text{O}^+]{(1) \text{H}_2\text{SO}_4 + \text{H}_2\text{O}} \text{Ar}-\text{NH}-\text{NH}_2$
12. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl} + \text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \xrightarrow{\text{OH}^-} \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$

$[\text{N}(\text{CH}_3)_2]$
 $[\text{N}(\text{CH}_3)_2]$
13. $\text{ArN}_2\text{Cl} + \text{NaSNa} \rightarrow \text{Ar}-\underset{(\text{R})}{\text{S}}-\underset{(\text{R})}{\text{Ar}}$
14. $\text{ArN}_2\text{OSO}_3\text{H} + \text{SO}_3 + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Cu}} \text{Ar}-\text{SO}_2\text{H}$

Приведенные выше многочисленные реакции трех классов наиболее часто используемых промежуточных соединений дают представление об их исключительной важности в органическом синтезе.

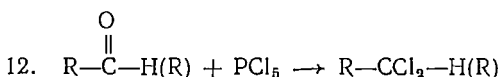
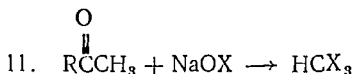
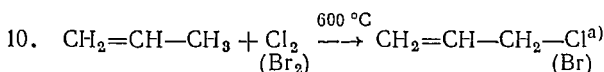
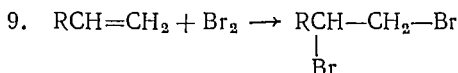
ПОЛУЧЕНИЕ ВАЖНЕЙШИХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Составляя схему синтеза, мы можем исходить из молекулы, содержащей любую функциональную группу, но можно начать и с алкана. Последняя возможность реализуется в тех случаях, когда мы имеем в качестве исходного сырья нефть. Для того чтобы использовать высокую реакционную способность трех названных выше классов промежуточных соединений, нужно уметь получать их из веществ, содержащих различные функциональные группы, а также из алканов и ароматических углеводородов. В табл. 8 приведены схемы таких синтезов в одну стадию.

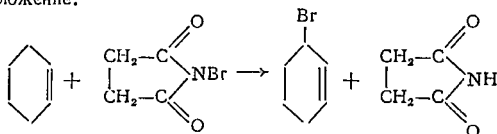
Таблица 8

Получение органических галогенидов

1. $\text{ROH} + \text{SOCl}_2 \xrightarrow{\text{Пиридин}} \text{RCl}$
2. $\text{RCH=CH}_2 + \text{HBr} \rightarrow \text{RCHBr} \begin{array}{c} | \\ \text{CH}_3 \end{array}$
3. $\text{RCH=CH}_2 + \text{HBr} \xrightarrow{\text{Перекиси}} \text{RCH}_2\text{CH}_2\text{—Br}$
4. $\text{HC}\equiv\text{CH} + \text{HCl} \xrightarrow{\text{Hg}_2\text{Cl}_2/\text{C}, 200^\circ\text{C}} \text{CH}_2=\text{CH—Cl}$
5. $\text{RCO}_2\text{Ag} + \text{Br}_2 \rightarrow \text{R—Br}$
6. $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—H}_{(\text{R})} + \text{SO}_2\text{Cl}_2 \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{—CH—Cl}_{\text{H(R)}}$
7. $\text{C}_6\text{H}_6 + \text{Cl}_2(\text{Br}_2) \xrightarrow{\text{Fe}} \text{C}_6\text{H}_5\text{—Cl(Br)}$
8. $\text{CH}_4 + \text{Cl}_2 \xrightarrow{\Delta, h\nu} \text{CH}_3\text{Cl} + \text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{CHCl}_3 + \text{CCl}_4$
(Разделение фракционной перегонкой)

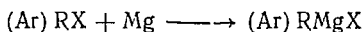


а) Реакции этого типа можно проводить при более низких температурах, если использовать N-бромсукцинимид, являющийся удобным агентом бромирования в аллильное положение:



Получение реактивов Гриньяра

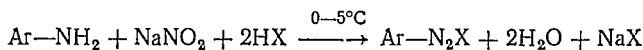
Ниже приводится стандартная схема получения реактивов Гриньяра, заключающаяся в обработке алкил- или арилгалогенида магнием в присутствии различных простых эфиров:



В лабораторной практике иногда используется ряд специальных методов получения некоторых из этих реагентов.

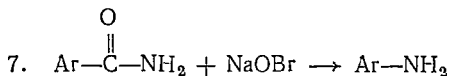
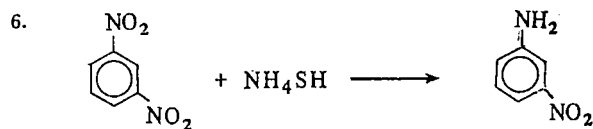
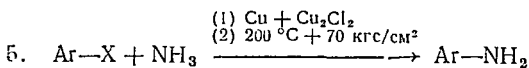
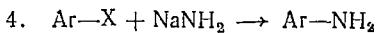
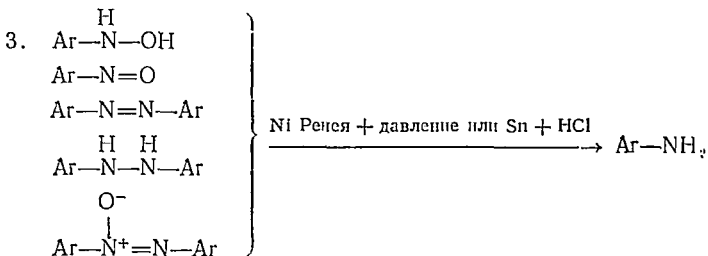
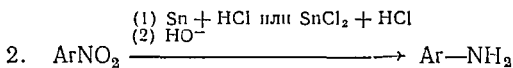
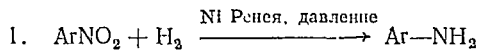
Получение солей диазония

Соли диазония получают из соответствующих арил-аминов:



Кроме того, здесь уместно привести методы получения ариламинов, которые можно превращать в соли диазония (см. табл. 9).

Получение ариламинов

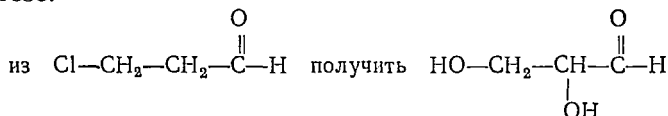


Глава III

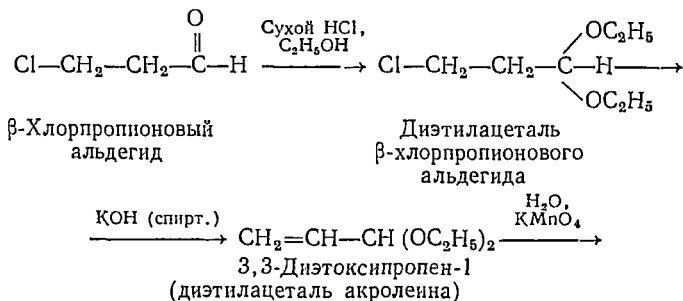
ЗАЩИТА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП В ПРОЦЕССЕ СИНТЕЗА

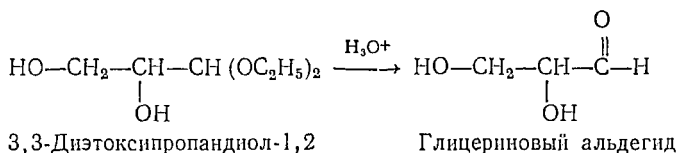
ОБЩИЕ МЕТОДЫ

В некоторых синтезах молекулу приходится подвергать столь жестким химическим воздействиям, что функциональные группы, которые необходимо сохранить в молекуле, разрушаются. Это имеет место, например, в следующем синтезе:

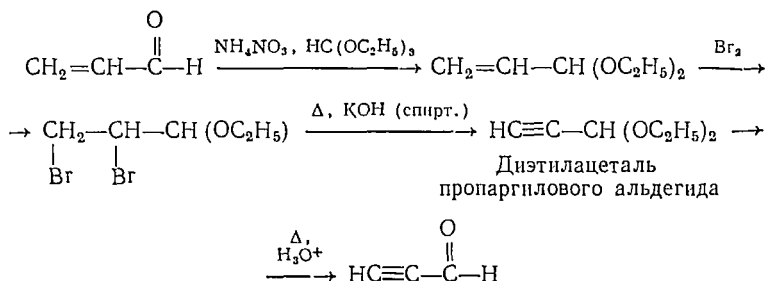


Реакция дегидрогалогенирования проводится под действием оснований, но в этих условиях может происходить альдольная конденсация. Чтобы предотвратить этот нежелательный процесс, нужно «защитить» чувствительную к действию оснований альдегидную группу, превратив ее в ацеталь. Вообще говоря, определенную функциональную группу можно «защитить» или «блокировать», если превратить ее в производное, устойчивое в условиях последующей реакции. Позднее можно регенерировать первоначальную группу, избирательно удаляя «защиту». Такой подход в применении к упомянутой выше реакции дегидрогалогенирования иллюстрирует следующий синтез:



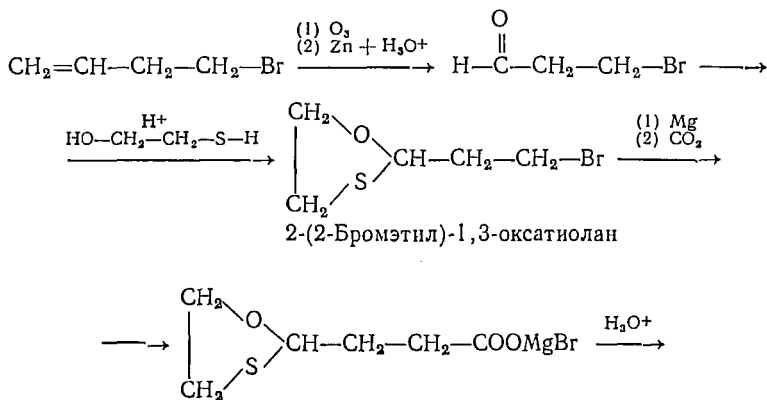


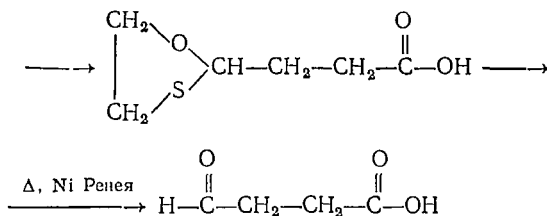
Аналогичный метод был использован для синтеза пропаргилового альдегида из акролеина через промежуточный диэтилацеталь:



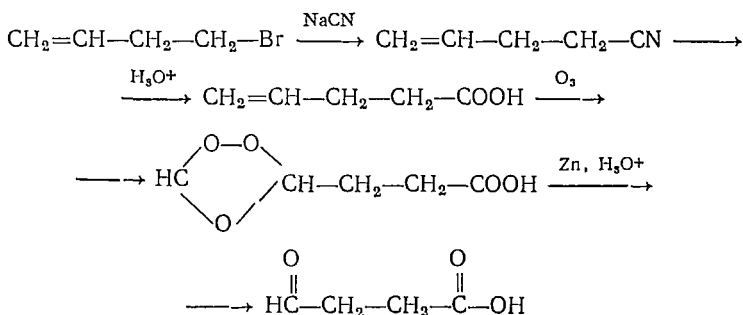
В некоторых случаях может показаться, что необходимо защитить определенную функциональную группу в процессе синтеза. Но фактически надо просто изменить порядок проведения отдельных стадий синтеза.

Рассмотрим синтез 4-кетомасляной кислоты из 4-бромбутена-2 с введением защитной группы:





Однако необходимость в защите отпадает, если формирование групп проводить в таком порядке, чтобы наиболее активная образовывалась на последнем этапе:



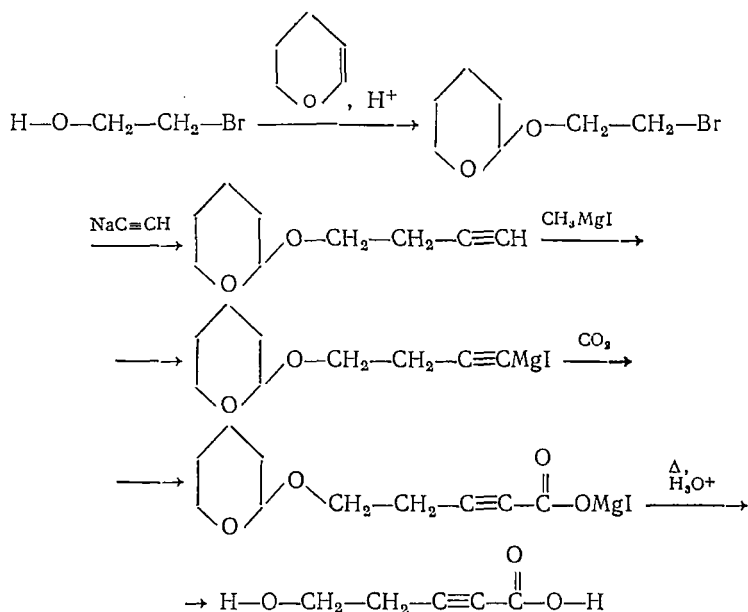
Ниже приводятся некоторые реагенты, наиболее широко используемые для защиты различных функциональных групп.

ГРУППЫ — О — Н

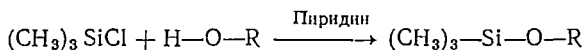
Алифатические и ароматические спиртовые группы легко подвергаются окислению, а также воздействию таких реагентов, как магнийорганические соединения, металлы, кислоты и т. д. Для защиты гидроксильной группы в спиртах их чаще всего переводят в ацетали или кетали. Ацетали и кетали устойчивы к действию многих реагентов, например к водным и неводным растворам оснований, к реактивам Гриньяра, различным окислителям, восстановителям и т. п. Однако они чувствительны к действию кислот, что и используется для удаления этих защитных групп.

Тетрагидропиранильная группа

Образование этого производного, представляющего собой ацеталь, широко используется для блокирования гидроксильной группы. Дигидропиран довольно легко присоединяется к спиртам в присутствии хлористого водорода или, чаще, *n*-толуолсульфокислоты. Эту группу отщепляют обработкой водной кислотой, но в щелочных условиях она очень стабильна.



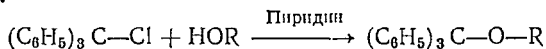
Триметилсилильная группа



При действии водных растворов кислот на триметилалкоксиланы регенерируется исходный спирт. Введение триметилсилильной группы широко используется как метод превращения нелетучих соединений в летучие замещенные триметилсиланы. Многие соединения такого типа, например производные сахаров и пептидов, становятся настолько летучими, что их можно разделять газовой хроматографией.

Тритильная (трифенилметильная) группа

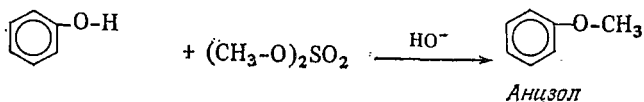
Эта блокирующая группа находит широкое применение в химии углеводов для защиты первичной гидроксильной группы.



При обработке тритилового эфира бромистым водородом в уксусной кислоте исходный спирт регенерируется.

Метильная группа

Фенольный гидроксил часто защищают превращением его в метиловый эфир по реакции с диазометаном или диметилсульфатом:



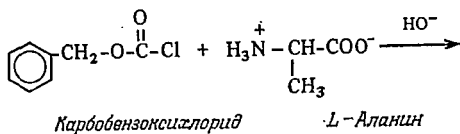
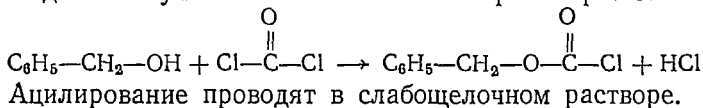
Удаляют метильную группу кислотным гидролизом.

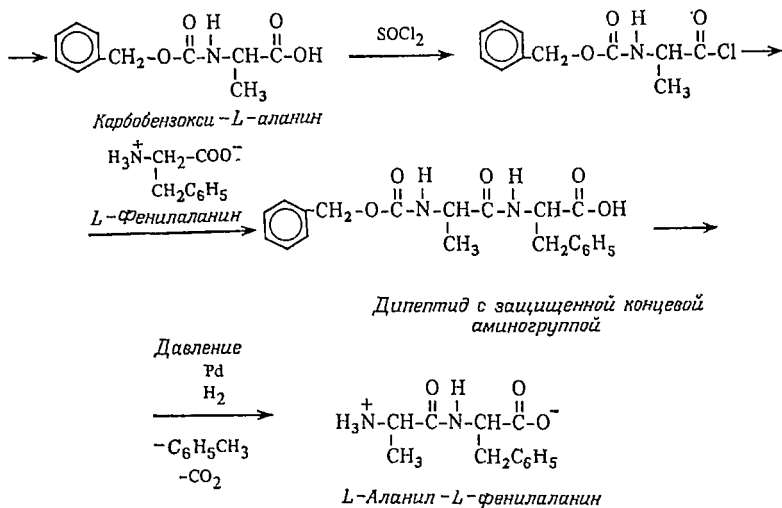
ГРУППЫ $-\text{NH}_2$ И $-\text{NHR}$

Исследования в области пептидного синтеза способствовали необычайно интенсивному изучению методов защиты аминогруппы. Естественно, что литература по этому вопросу весьма обширна. Ниже приводятся сведения лишь о некоторых наиболее изученных способах защиты аминогрупп.

Карбобензоксигруппа

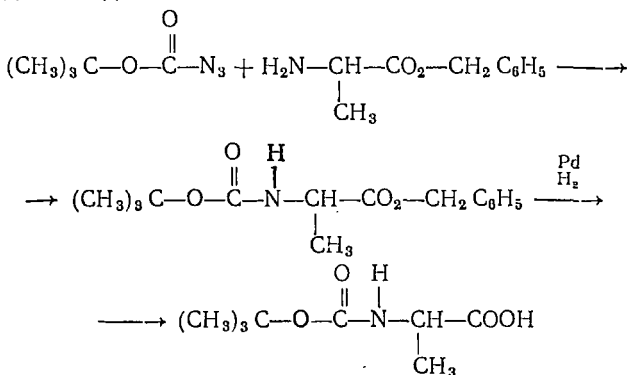
Введение карбобензоксигруппы является одним из наиболее распространенных методов защиты аминогруппы. Карбобензоксигруппу вводят сравнительно легко обработкой соответствующего амина карбобензоксихлоридом. Последний получают из бензилового спирта и фосгена:





трет-Бутоксикарбонильная группа

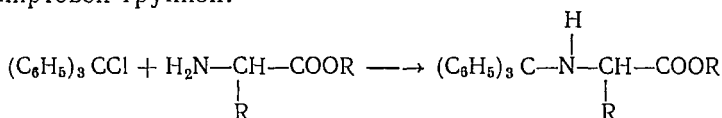
Другой защитной группой, которая также находит широкое применение, является *трет*-бутоксикарбонильная; ее вводят, обрабатывая аминокоединение *трет*-бутоксикарбоксазидом. Этот реагент можно с успехом использовать, например, для защиты L-аланина в приведенном выше синтезе дипептида.



В отличие от карбобензоксигруппы *трет*-бутоксикарбонильная не отщепляется при гидрогенолизе, ее удаляют действием хлористого водорода в уксусной кислоте.

Тритильная (трифенилметильная) группа

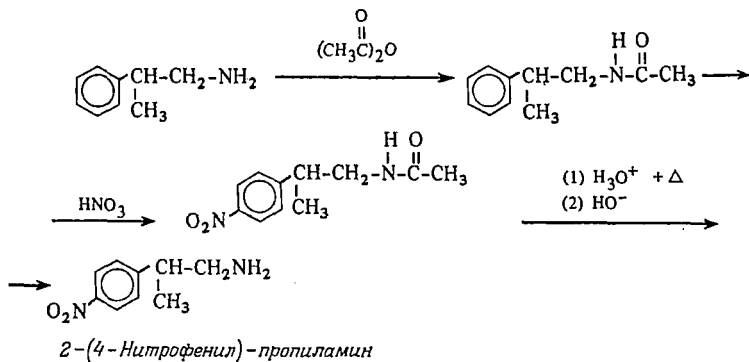
Взаимодействие тритилхлорида (трифенилхлорметана) с аминогруппой происходит аналогично реакции его со спиртовой группой:



Тритильная группа отщепляется от амина при кипячении с безводной уксусной кислотой.

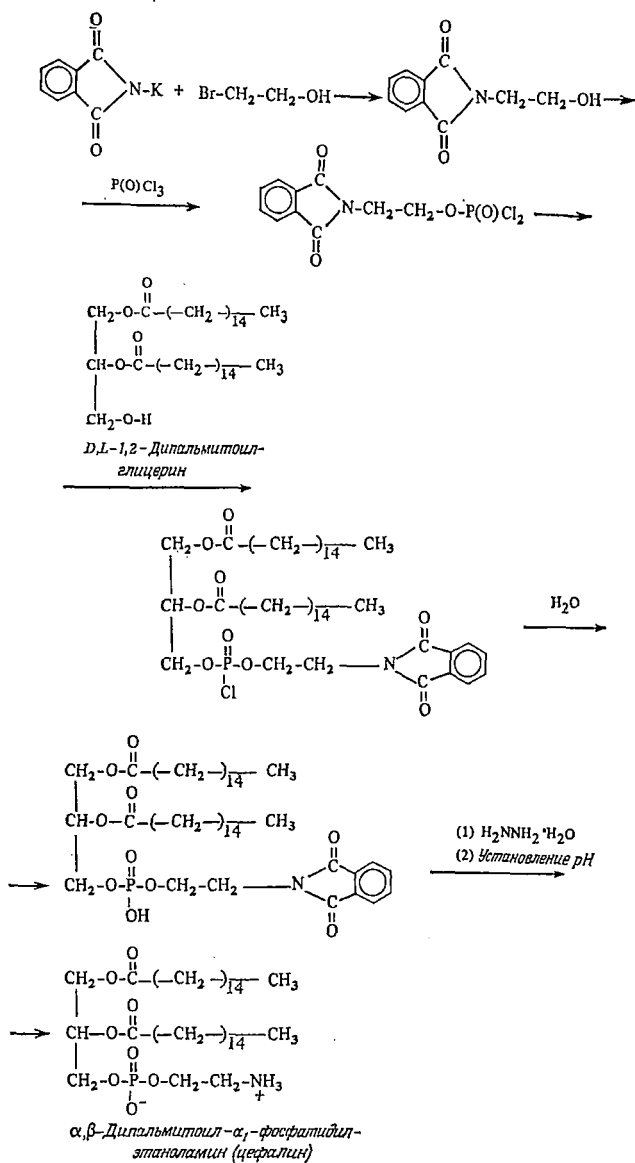
Ацильная группа

Амины чрезвычайно чувствительны к действию окислителей, поэтому при обработке аминопроизводных азотной кислотой или другими окислителями желательно использовать ацильную защитную группу.



Фталоильная группа

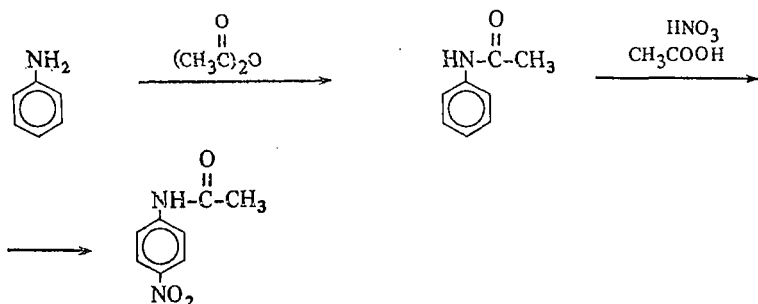
Фталоильная группа часто используется как надежная блокирующая группа при синтезе различных цефалинов (фосфолипидов), а также пептидов.



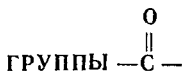
Ацетильная группа

В химии ароматических соединений аминогруппу часто защищают превращением в ацетамидную группу.

При прямом нитровании анилина азотной кислотой происходит сильное осмоление реакционной смеси, поскольку аминогруппа легко окисляется. Однако, если молекулу анилина перевести сначала в ацетаниlid и затем пронитровать, превращение проходит успешно:



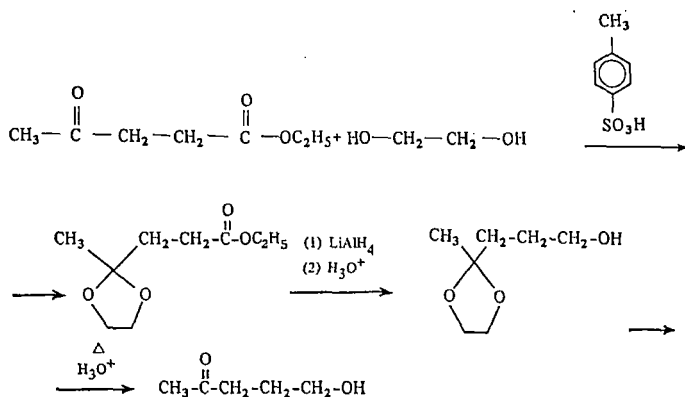
Ацетильную группу удаляют щелочным гидролизом.



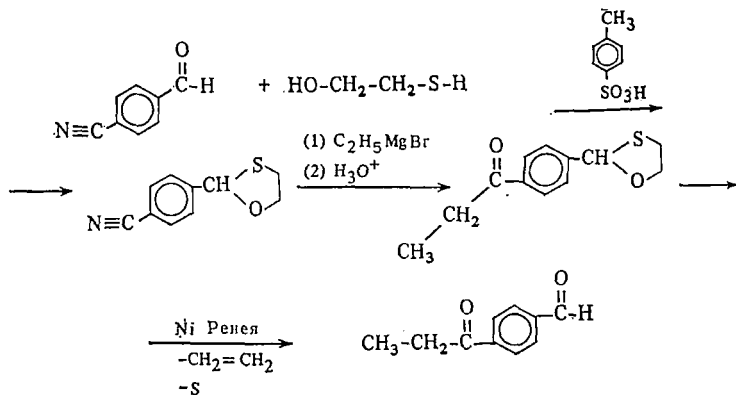
Как правило, карбонильная группа довольно чувствительна к нуклеофильной атаке. Поэтому, если хотят, чтобы в бифункциональном соединении, содержащем карбонильную группу, последняя при действии нуклеофильного агента осталась незатронутой, прибегают к ее защите. Для этой цели широко используют превращение карбонильной группы в ацетали и кетали, поскольку эти производные вполне устойчивы в нейтральных, основных, а на короткие периоды времени и в слабокислых средах.

Примером использования ациклических ацеталей в качестве блокирующих групп служат синтезы 2,3-диоксипропаналя и пропаргилового альдегида, приведенные в начале этой главы.

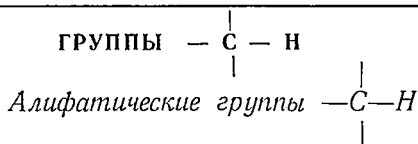
Циклические ацетали и кетали более устойчивы, чем соответствующие им ациклические соединения, и поэтому более удобны в работе.



Широкое применение в качестве защитных агентов нашли циклические монотиоацетали и кетали, поскольку элиминирование этих групп можно осуществлять в мягких условиях. Чаще всего для получения таких производных используют β -меркаптоэтанол, обладающий большей реакционной способностью, чем этиленгликоль. Преимуществом циклической тиоацетальной защиты является то, что она может быть снята в нейтральной среде.

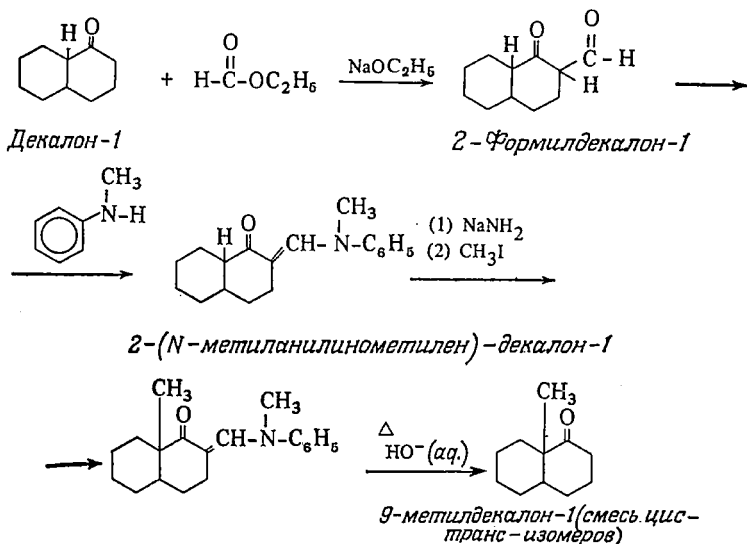


Необходимо отметить устойчивость циклического тиоацетала к действию реактива Гриньяра.



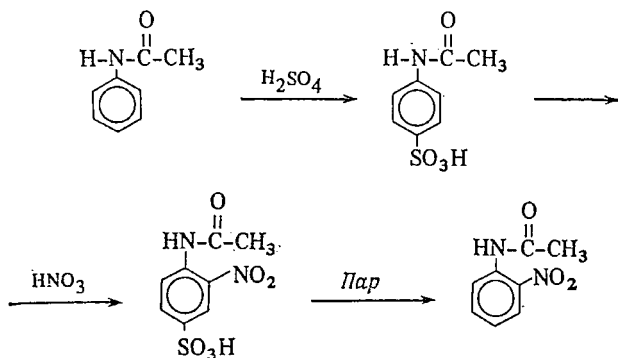
Вообще говоря, алифатическая группа $-\text{C}-\text{H}$ не считается функциональной, но в некоторых случаях атомы водорода активированной группы $-\text{C}-\text{H}$ настолько реакционноспособны, что их необходимо защищать в ходе синтеза. Любая электроноакцепторная группировка в α -положении к группе $-\text{C}-\text{H}$ облегчает отрыв протона; активирующее влияние такого рода особенно характерно для карбонильной группы.

В приведенной ниже схеме синтеза группа $>\text{CH}_2$ в положении 2 блокируется в результате получения енамина, и, таким образом, метилирование в положение 9 не сопровождается одновременным метилированием в положение 2.

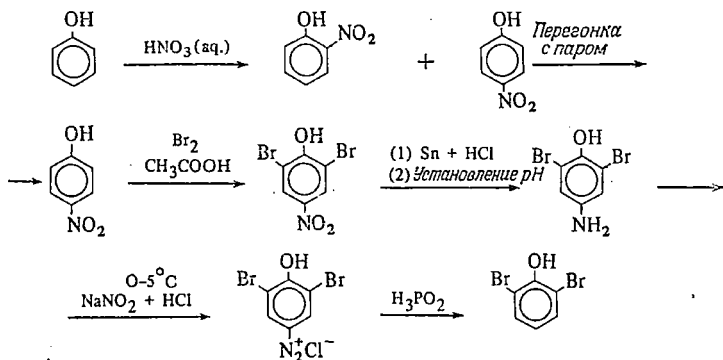


Ароматические группы $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{H} \\ | \end{array}$

В реакциях электрофильного замещения *орто*- и особенно *пара*-положения ацетанилида легко атакуются. Чтобы получить только *орто*-производное, надо блокировать *пара*-положение с помощью группировки, которую можно было бы позднее элиминировать.

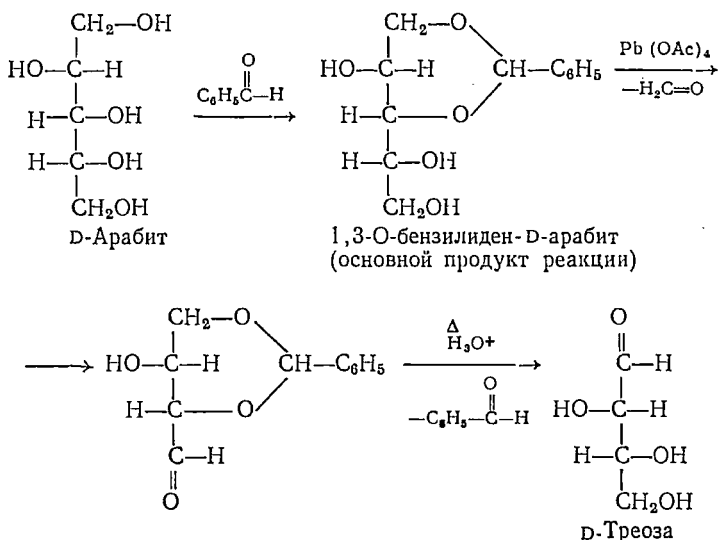


Нитрогруппа также с успехом используется для блокирования или защиты ароматической группы $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{H} \\ | \end{array}$.



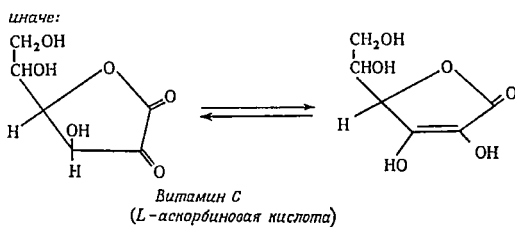
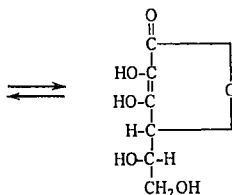
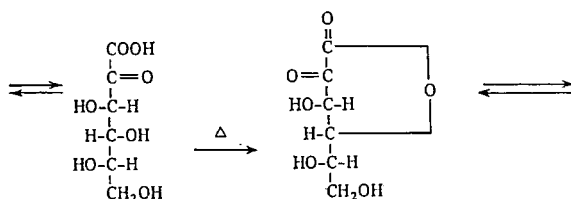
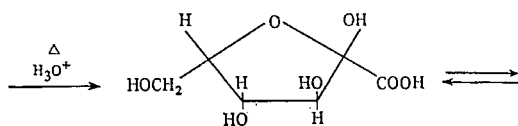
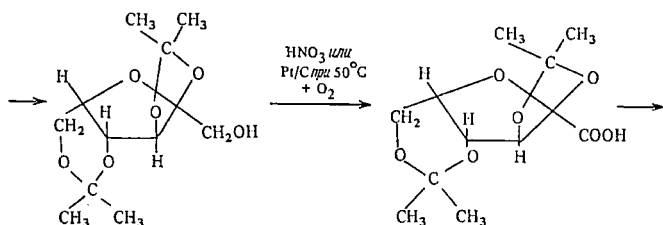
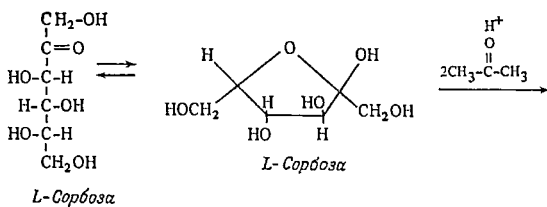
ОДНОВРЕМЕННАЯ ЗАЩИТА НЕСКОЛЬКИХ ГРУПП

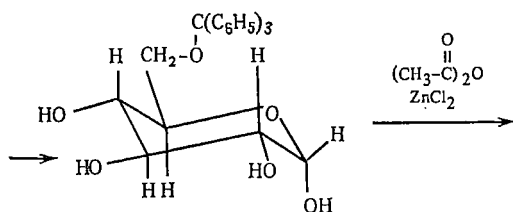
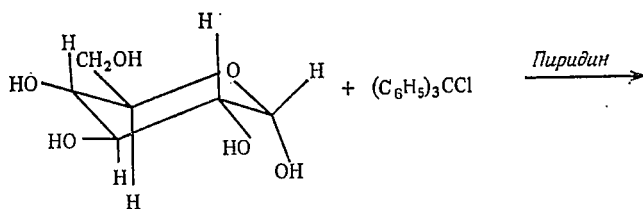
В некоторых синтезах требуется одновременно защитить две или более лабильные группы. Удобным объектом для изучения одновременной защиты нескольких функциональных групп являются углеводы. Разнообразие изомеров, присущее этому классу соединений, позволяет выбрать определенный из них для иллюстрации конкретного метода защиты. Кроме того, имеется возможность показать избирательность действия различных блокирующих агентов в зависимости от конфигурации данного углевода. В синтезе D-треозы из D-арабита в качестве защитной группы используется бензилиденная.



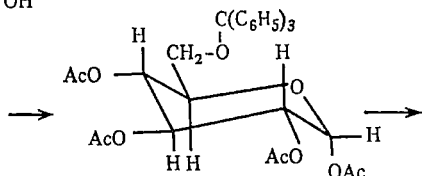
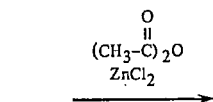
Синтез L-аскорбиновой кислоты (витамина С) из L-сорбы иллюстрирует применение кетальной защиты.

В синтезе для блокирования гидроксильных групп, расположенных у соседних атомов углерода, используется получение циклического кетала (изопропилиденовая группа или, иначе, замещенный диоксалан):

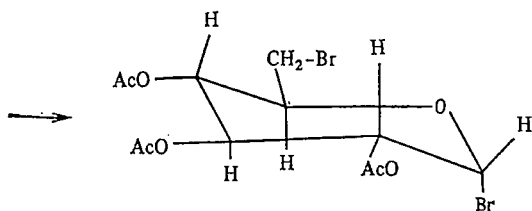
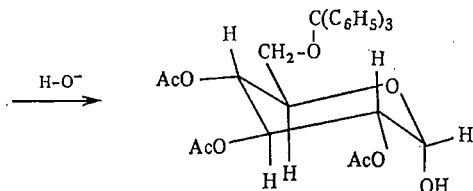
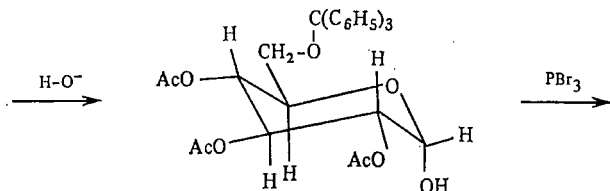




6-О-Триметил- α -D-глюкопираноза



6-О-Триметил-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопираноза

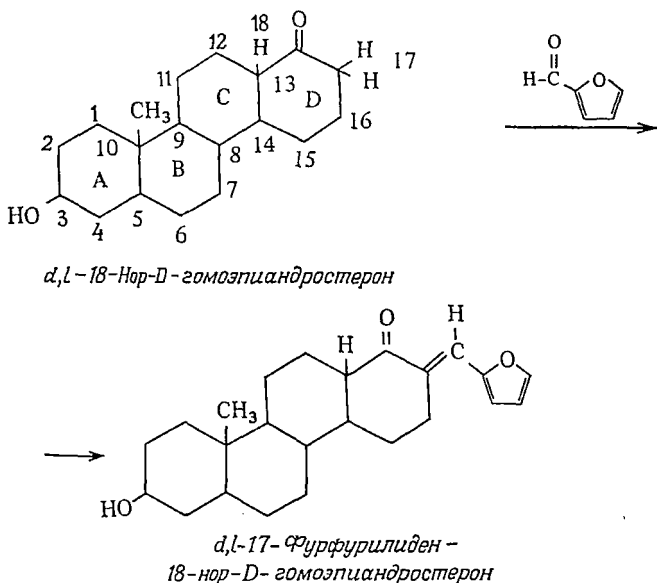


2,3,4-Три-О-ацетил- α -D-глюкопиранозил-1,6-дибромид

В примере, иллюстрируемом схемой на стр. 63, показано использование двух различных защитных групп. Чтобы защитить гидроксильную группу в положении 6, α -D-глюкопиранозу вводят в реакцию с тритилхлоридом, а оставшиеся гидроксильные группы блокируют ацетилированием.

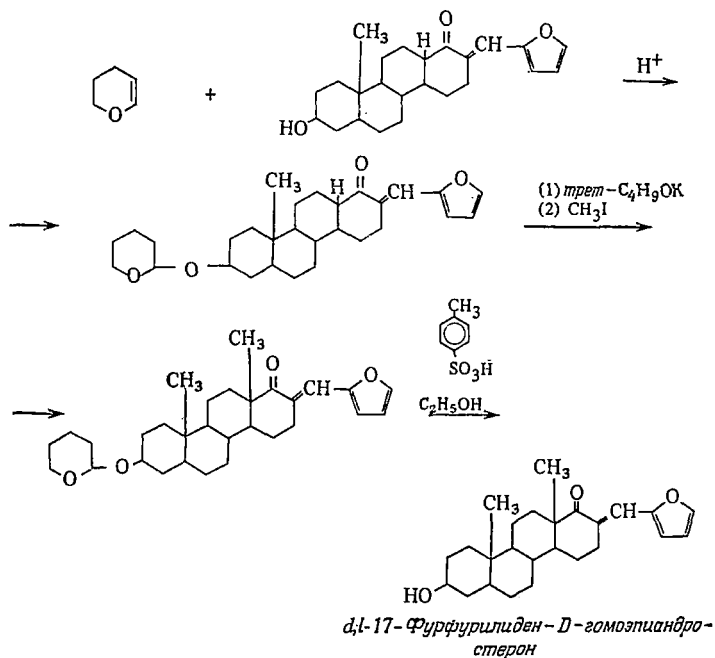
Следует отметить, что в реакции ацилирования тритильная группа успешно защищает первичный спиртовый гидроксил в положении 6, но при обработке трехбромистым фосфором она неустойчива, и в результате происходит замещение гидроксила на бром.

Интересным примером, иллюстрирующим приемы, используемые при защите двух различных групп, является синтез *d*, *l*-эпиандростерона, осуществленный Джонсоном и сотрудниками. Для защиты $>\text{CH}_2$ группы применяют фулфурол:

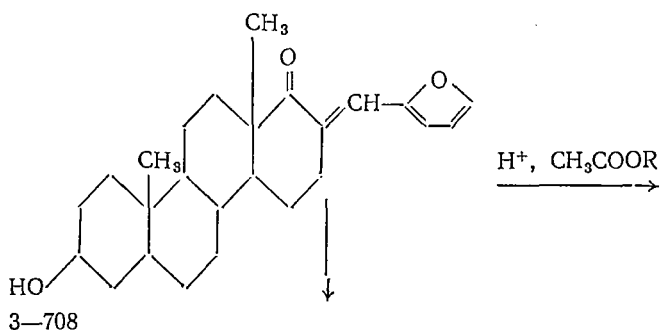


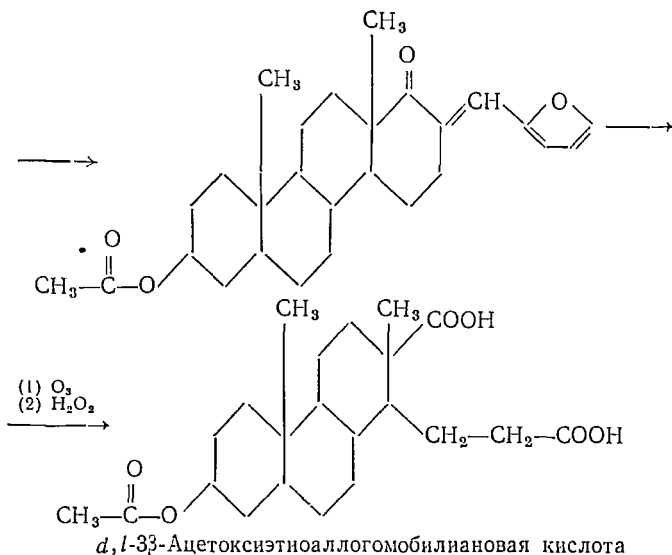
После того как атомы водорода в положении 17 блокированы, может идти алкилирование в положение 13. Однако наряду с алкилированием по C-13 может протекать O-алкилирование в положение 3, поэтому гидроксильную группу

защищают реакцией с дигидропираном и после алкилирования отщепляют группу, блокирующую гидроксил.

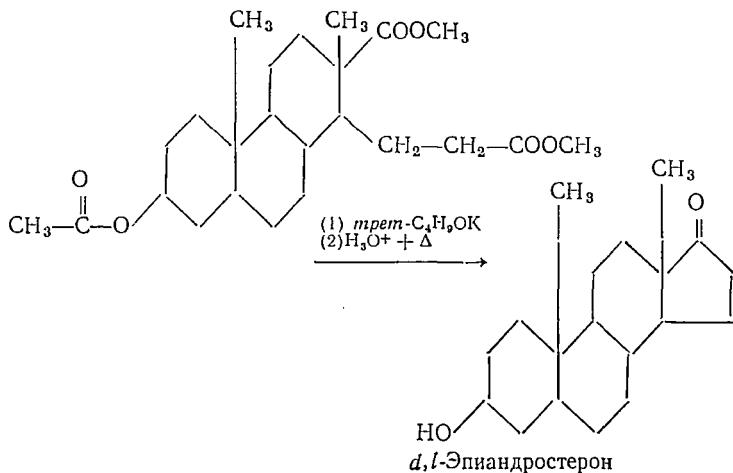


Перед проведением следующей стадии синтеза — озонлиза двойной связи в положении 17 — спиртовую группу защищают повторно, на этот раз превращением в сложный эфир.





Этерификация свободной карбоксильной группы при действии диазометана (CH_2N_2) с последующей конденсацией Дикмана приводит после подкисления и декарбоксилирования к целевому соединению.



Глава IV

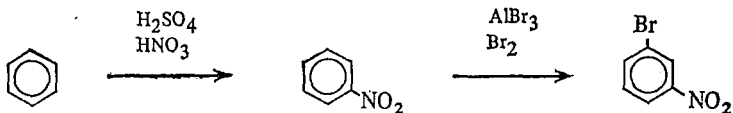
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В АРОМАТИЧЕСКОМ РЯДУ

Многие реакции алифатических соединений применимы и к ароматическим. Однако в связи со своеобразной природой ароматических соединений имеется ряд методов, которые применимы только для ароматических систем.

Основные методы синтеза производных бензола, ароматических полиядерных углеводородов, а также ароматических гетероциклических и небензоидных ароматических систем имеют много общего, хотя для каждой конкретной ароматической системы характерны свои специфические реакции. В настоящей главе будут рассмотрены лишь те методы, которые имеют наиболее широкое применение.

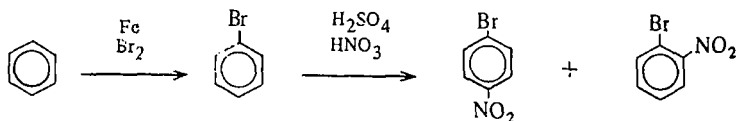
ПОРЯДОК ВВЕДЕНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ

Для синтеза бензолов, содержащих два заместителя, порядок, в котором вводятся эти заместители, имеет особое значение. При этом необходимо учитывать как различные методы введения функциональной группы в ароматическое ядро, так и ориентирующее влияние уже имеющегося заместителя. Для того чтобы получить конкретный изомер, сначала вводят тот заместитель, который обладает подходящим ориентирующим действием, т. е. направляет второй заместитель в нужное положение. Этот метод использован при получении *м*-бромнитробензола.



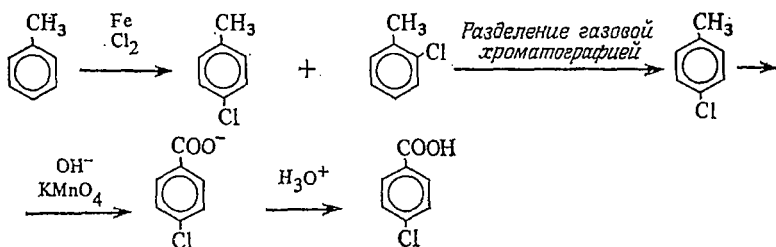
При этом, чтобы не впасть в ошибку, необходимо обратить особое внимание на порядок введения брома и нитрогруппы. В приведенном примере нитрогруппа вводится первой,

благодаря чему на второй стадии синтеза атом брома направляется в *мета*-положение. При обратном порядке введения заместителей в бензольное ядро *мета*-изомер образуется с очень низким выходом, так как атом брома является *орто-пара*-ориентантом.



ПОСЛЕДУЮЩИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЕГО ОРИЕНТИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ

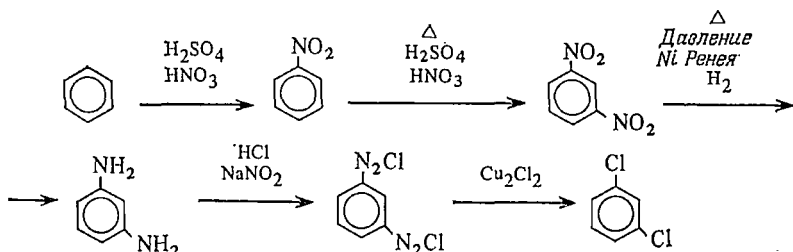
Разнообразные методы синтеза некоторых изомеров, не получающихся прямым путем, состоят во взаимном превращении групп. Вначале используют ориентирующее влияние выбранной группы, для того чтобы ввести второй заместитель в нужное положение, а затем эту ориентирующую группу превращают в другую, обладающую иным ориентирующим действием. Примером такого подхода является синтез *n*-хлорбензойной кислоты



Метильную группу после использования ее *орто-пара*-ориентирующего влияния превращают в карбоксильную группу.

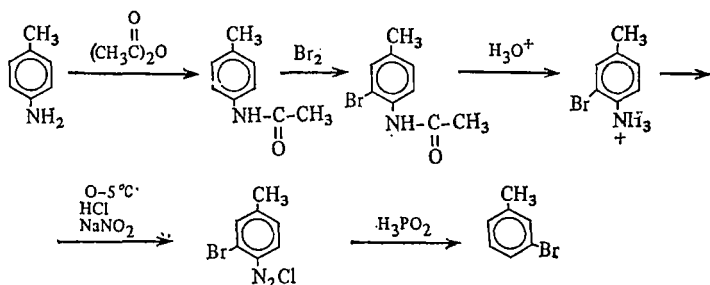
Этот метод иллюстрируется далее синтезом *м*-дихлорбензола. При выполнении этого синтеза сталкиваются с задачей введения двух *орто-пара*-направляющих групп в *мета*-положение друг к другу. Один из путей решения этой проблемы состоит в применении *мета*-ориентирующих

групп, которые превращают затем в атомы хлора, обладающие *орто-пара*-ориентирующим действием*.

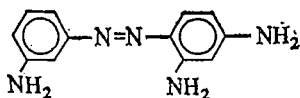


ЭЛИМИНИРОВАНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЕГО ОРИЕНТИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ

Часто оказывается возможным использовать ориентирующее влияние группы для введения нового заместителя в заданное положение, а затем удалить ориентирующую группу. В приведенном ниже синтезе после использования ацетамидной группы как *орто*-ориентанта она удаляется из молекулы замещенного бензола:

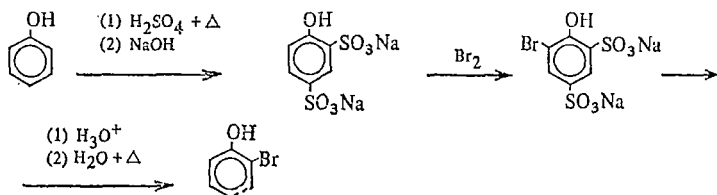


* В приведенной схеме допущена неточность: получение бис-дiazосоединения из *m*-фенилендиамина следует проводить, прибавляя уксуснокислый раствор амина к охлажденному раствору нитрита натрия в концентрированной серной кислоте. Попытка получить бис-дiazосоединение в приведенных авторами условиях приведет к получению азокрасителя.— *Прим. перев.*



Необходимо отметить, что защита аминогруппы ацелированием при галогенировании предотвращает взаимодействие ее с галогеном.

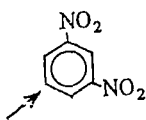
Аналогичным примером является синтез *o*-бромфенола с использованием ориентирующего действия сульфогруппы, которую затем отщепляют:



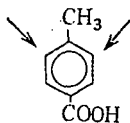
Отщепление сульфогруппы происходит в результате обработки паром при 160—170° С.

ОРИЕНТАЦИЯ В ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОЛАХ

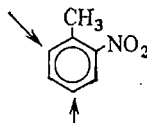
Особого рассмотрения заслуживают реакции замещения в ароматическом ядре, уже содержащем два или более заместителя. Влияние заместителей в три- или полизамещенных ядрах проявляется достаточно сложно, поэтому мы ограничимся лишь соответствующими реакциями для двузамещенных бензолов. Для некоторых из них, например для *m*-динитробензола или *n*-нитротолуола, место вступления новой группы легко определить, поскольку в данном случае имеет место согласованная ориентация уже имеющихся групп. Стрелки на приведенных ниже рисунках обозначают наиболее вероятные места вступления заместителей.



I

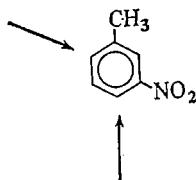


II



III

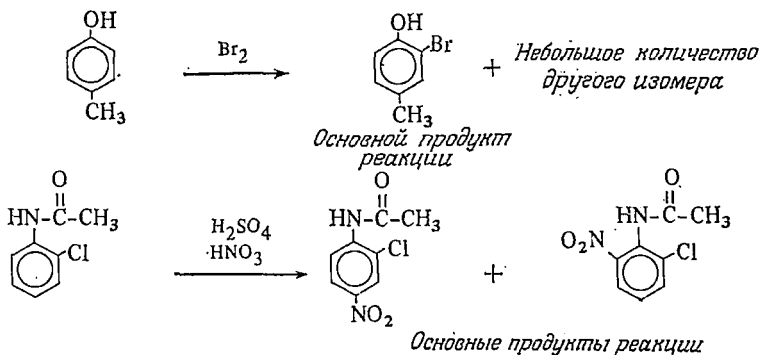
В соединении *I* стрелка указывает на единственное положение, которое является *мета*-положением по отношению к двум *мета*-ориентирующим нитрогруппам. В соединении *II* обе стрелки указывают положения, являющиеся соответственно *орто*-положениями по отношению к *орто-пара*-ориентирующей метильной группе и *мета*-положениями для *мета*-ориентирующей карбоксильной группы. В соединении *III* стрелки указывают положения, которые являются соответственно *орто-пара*- и *мета*-положениями для метильной и нитрогруппы. Труднее предсказать место вступления заместителя в тех случаях, когда уже имеющиеся в ядре группы ориентируют несогласованно. Например, при введении в реакцию электрофильного замещения *м*-нитротолуола образуются преимущественно изомеры, соответствующие ориентирующему влиянию только метильной группы:



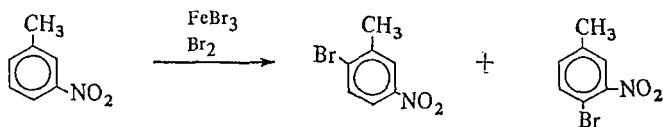
Известны некоторые закономерности, выведенные на основании экспериментальных данных и применимые ко многим реакциям электрофильного замещения:

1. Место вступления заместителя в бензольное ядро определяет наиболее электронодонорный заместитель.

Это правило иллюстрируют следующие примеры:



2. Если в бензольном кольце имеются *мета*-ориентирующая и умеренно электронодонорная группы, то замещение осуществляется преимущественно в соответствии с ориентирующим влиянием последней.

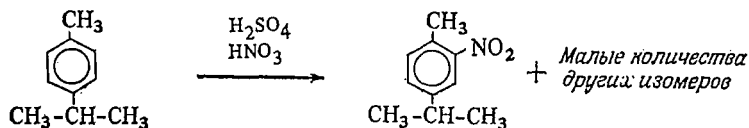


Основные продукты реакции + малые количества других изомеров

Следует отметить, что, хотя положение между метильной и нитрогруппами является *орто*-положением по отношению к первой, заметных количеств вицинального изомера (3-нитро-2-бромтолуола) при бромировании не образуется. Это явление объясняется следующим правилом.

3. Группа, входящая в ядро двузамещенного бензола, присоединяется по тому положению, которое пространственно наименее затруднено. Следует, однако, иметь в виду, что при этом должны выполняться первое и второе правила ориентации. Так, по приведенной выше реакции бромирования *м*-нитротолуола образуются лишь очень малые количества вицинального изомера, хотя в соответствии со вторым правилом следовало бы ожидать, что он будет одним из основных продуктов реакции. Объясняется это тем, что замещение не будет проходить в заметной степени в место между имеющимися заместителями, пока доступны менее пространственно затрудненные места.

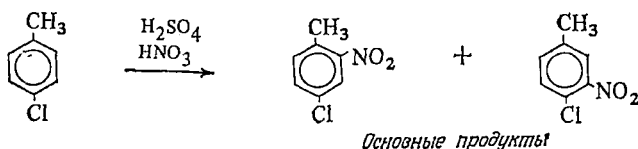
Другим примером, иллюстрирующим влияние пространственных факторов на выход продуктов замещения, является реакция нитрования *n*-цимола:



Малые количества других изомеров

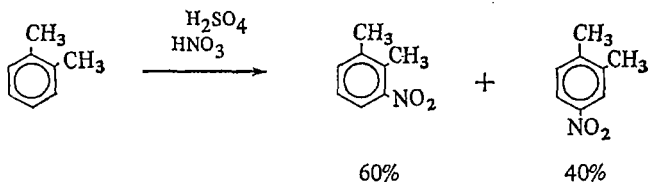
Хотя и метильная, и изопропильная группы являются *орто-пара*-ориентантами, больший размер последней препятствует образованию заметных количеств 3-нитро-4-изопропилтолуола.

Однако не все реакции замещения двузамещенных бензолов протекают столь однозначно. Если два заместителя обладают примерно равной силой ориентирующего действия, то ориентация вступающей группы не будет однозначной, например:

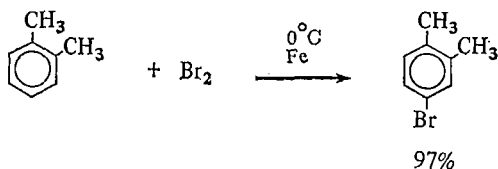


В этом случае нитрование в *орто*-положение по отношению к метильной группе происходит на 58 %, а в *орто*-положение по отношению к атому хлора — на 42 %.

По убывающей электронодонорности заместители можно расположить в следующий ряд: $-\text{OH}$ и $-\text{NH}_2 > -\text{OCH}_3$ и $-\text{NHCOCH}_3 >$ алкил и галоген $>$ *мета*-ориентанты. Так, группа $-\text{OH}$ (или $-\text{NH}_2$) обладает определяющим ориентирующим действием при наличии в ядре $-\text{OCH}_3$ или любой другой менее активной группы. В тех случаях, когда два имеющихся в ядре заместителя обладают равной ориентирующей силой, на соотношение изомеров, образующихся в результате замещения, оказывает влияние тип используемой реакции. Так, при нитровании *о*-ксилола образуется смесь, содержащая два изомера в соотношении 3:2:



В то же время при обработке *о*-ксилола бромом при низких температурах получается с выходом 97 % лишь один изомер:



Очевидно, что изложенные в этом разделе правила нужно применять только как руководства к действию, а отнюдь не как непогрешимые законы. Все же в большинстве случаев применение этих правил позволяет правильно предсказать, какой изомер будет преимущественно образовываться из данного двузамещенного бензола.

ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА СООТНОШЕНИЕ ИЗОМЕРОВ

Замена одного используемого в реакции растворителя на другой оказывает иногда заметное влияние на соотношение получающихся изомеров. При подборе конкретной реакции для предполагаемой схемы синтеза, по-видимому, нужно учитывать этот путь изменения соотношения изомеров. Ниже показано влияние различных растворителей на протекание реакции нитрования ацетанилида:

Растворитель	Основные изомеры, образующиеся в реакции
H_2SO_4	<i>пара</i>
HNO_3	<i>орто, пара</i>
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	<i>орто</i>
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	<i>пара</i>

Предсказать теоретически эффект того или иного растворителя на соотношение изомеров довольно трудно. Поэтому, выбирая тот или иной растворитель, исследователь обычно предпочитает полагаться на опытные данные, взятые из химической литературы.

СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ РЕАКЦИЙ

На ход реакции оказывают влияние многочисленные факторы. В их число входят:

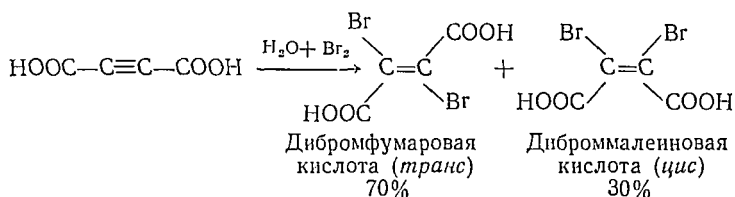
- а) молекулярная геометрия реагирующих веществ;
- б) энергия активации, требуемая для образования различных промежуточных продуктов реакции;
- в) источник энергии (теплота, ИК-, УФ-излучение);
- г) механизм реакции;
- д) использованный растворитель;
- е) общее изменение свободной энергии.

! Эти факторы определяют пространственное строение продуктов реакции, соотношение изомеров, степень превращения, время достижения равновесия и т. д.

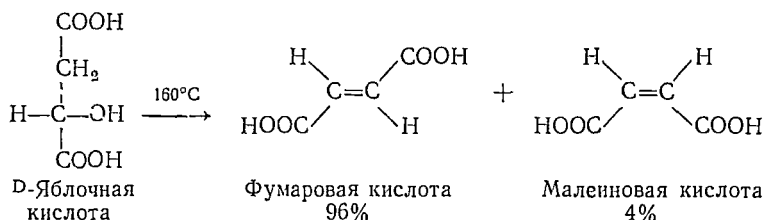
Выявление и учет этих факторов является необходимым условием для успешного планирования и выполнения синтеза; оно помогает решать многие практические вопросы, возникающие в процессе экспериментальной работы, например вопрос о том, стоит ли отдельную реакцию доводить до состояния равновесия или прерывать ее раньше, какой должна быть полярность растворителя, какое пространственное строение должны иметь исходные вещества. Влияние этих факторов рассматривается в настоящей главе.

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ

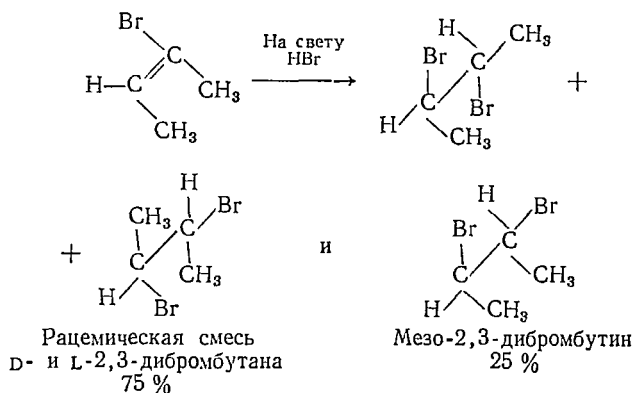
Стереоселективной называется такая реакция, которая приводит к преимущественному образованию одного из нескольких возможных пространственных изомеров. Например, при взаимодействии брома с ацетилендикарбоновой кислотой соответствующий *транс*-дибромид получается в большем количестве, чем *цис*-изомер, т. е. *транс*-изомер образуется избирательно.



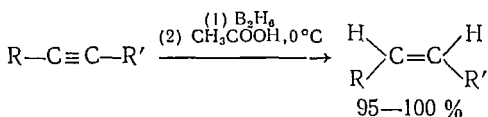
Другим примером реакции, стереоселективность которой чрезвычайно высока, является дегидратация D-яблочной кислоты:



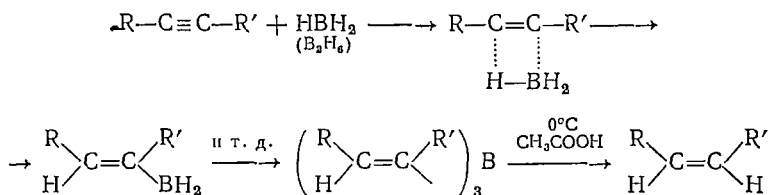
Свободнорадикальное присоединение бромистого водорода к *цис*- или *транс*-2-бромбутену-2 представляет собой пример стереоселективной реакции, идущей с образованием диастереомеров:



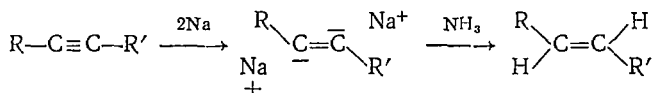
В качестве очень полезных примеров, имеющих практическое значение, рассмотрим синтезы *цис*- и *транс*-изомеров из замещенных ацетиленов.



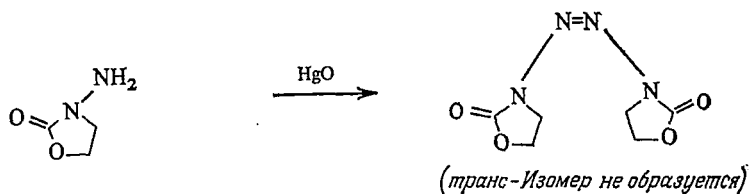
Этот результат указывает на обычно жесткую геометрию частиц, образующихся в ходе реакции при действии борводорода:



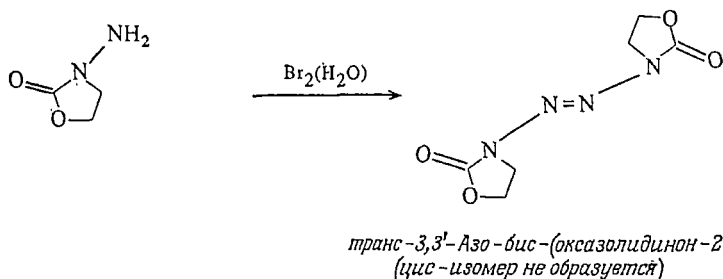
Однако при проведении реакции с натрием в жидком аммиаке избирательно образуется *транс*-изомер, что, вероятно, обусловлено обычным отталкиванием отрицательных зарядов в динатриевом производном* :



Из 3-аминооксазолидинона-2 можно стереоселективно получить различные продукты окисления при обработке его окисью ртути или бромной водой.



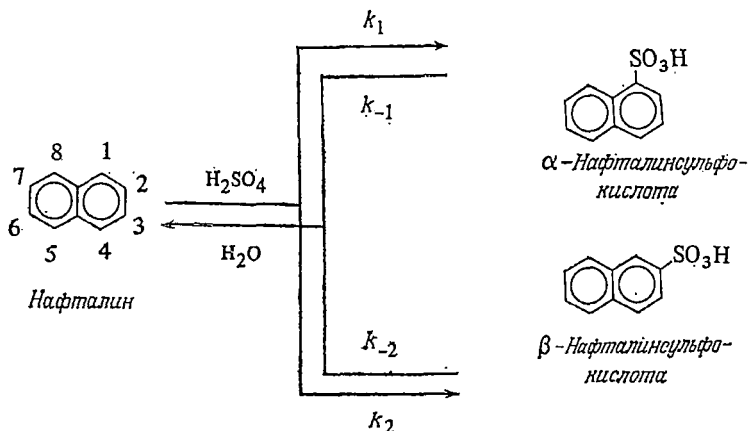
* В настоящее время считают, что эта реакция протекает через стадию образования соответствующего анион-радикала. — Прим. перев.



Естественно, что стереоселективность является следствием действия таких различных факторов, как структура, распределение электронной плотности, кинетика, термодинамика реакций и т. д. Структура молекулы в сочетании с механизмом реакции, в которой она участвует, могут быть причиной 100%-ной стереоселективности. Теперь рассмотрим более подробно некоторые факторы, способствующие протеканию стереоселективных реакций.

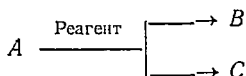
КИНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Кинетика реакции определяет, какой изомерный продукт реакции будет образовываться с наибольшей скоростью. Например, при сульфировании нафталина получают две изомерные сульфокислоты:



До тех пор пока реакция не достигла равновесия (реакция проводится при 80°C), скорость образования α -изомера намного больше, чем β -изомера, т. е. $k_1 > k_2$. Следовательно, основным продуктом реакции в условиях кинетического контроля является α -изомер, так как данная температура реакции способствует наиболее быстрому его образованию. Интересно отметить, что α -изомер не обладает достаточной устойчивостью, так как из-за наличия атома водорода в *пери*-(8-)положении к сульфогруппе последняя находится в пространственно затрудненном состоянии*. Действительно, кинетически контролируемые процессы довольно часто приводят к образованию термодинамически менее стабильных изомеров. β -Изомер пространственно не затруднен и потому более стабилен. При более высоких температурах (порядка 160°C) образуется почти исключительно β -изомер. Причины предпочтительности образования изомеров будут обсуждены в разделе, посвященном термодинамическому контролю (стр. 82). Температурный режим реакции имеет обычно существенное значение и может оказать определяющее влияние на течение реакции. Считается, что при повышении температуры на 10°C скорость реакции увеличивается примерно вдвое. Однако при изменении температуры на 10°C скорости различных реакций изменяются не совсем одинаково.

Различие в изменении скорости при изменении температуры может обуславливать значительное изменение соотношения изомеров, получаемых в некоторых реакциях. Рассмотрим случай, когда вещество *A*, взаимодействуя с реагентами, дает соединения *B* и *C*.



Предположим, что скорость реакции $A \rightarrow B$ увеличивается в два раза при повышении температуры на 10°C , а скорость

* Обычно легкость элиминирования сульфогруппы в α -нафталин-сульфоокислоте объясняют не пространственными затруднениями, а большой реакционной способностью α -места (см., например, Несмеянов А. Н., Несмеянов Н. А., Начала органической химии, т. II, изд-во «Химия», М., 1970, стр. 234). — Прим. перев.

реакции $A \rightarrow C$ возрастает при этом в три раза. Допустим, что при 30°C скорости этих двух реакций равны (2 моль/ч), т. е. образуется смесь равных количеств B и C . Если теперь повысить температуру реакции до 80°C (увеличить на 50°C), т. е. увеличить пять раз по 10°C , то скорость реакции $A \rightarrow B$ удвоится пять раз, т. е. возрастет в 2^5 , или в 32 раза. Скорость же реакции $A \rightarrow C$ утроится пять раз и, следовательно, увеличится в 3^5 , или в 243 раза. Скорости образования B и C станут соответственно равны:

$$B : (2 \text{ моль/ч}) \cdot 32 = 64 \text{ моль/ч},$$

$$C : (2 \text{ моль/ч}) \cdot 243 = 486 \text{ моль/ч},$$

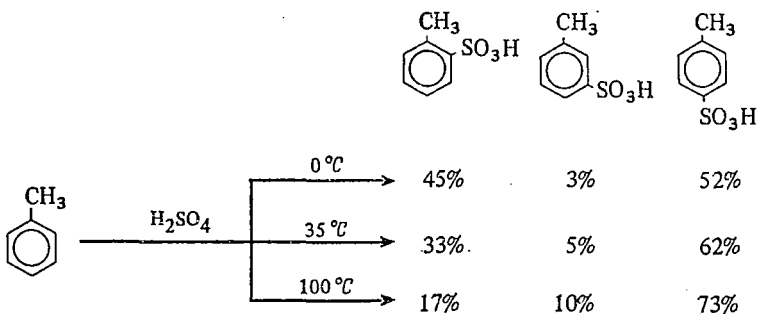
что соответствует соотношению $C : B = 7,6 : 1$. Выходы B и C составят

$$B : \frac{64}{550} \cdot 100 = 12 \%,$$

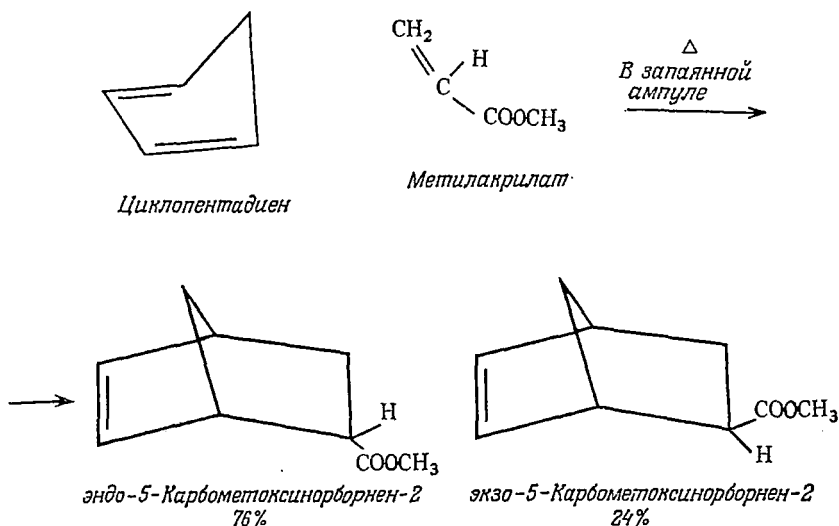
$$C : \frac{486}{550} \cdot 100 = 88 \%.$$

При температуре 130°C выход B и C будет равен соответственно 2 и 98%. Если температуру понизить до -20°C (на 50°C), то соотношение B и C станет равным $7,6 : 1$, т. е. будет обратным соотношению их при 80°C . Это приведет к тому, что продукты реакции будут содержать 88% B и 12% C .

Менее контрастным, но вполне наглядным примером влияния температуры реакции на соотношение получающихся изомеров служит реакция сульфирования толуола.



Влияние кинетических факторов на выход изомерных продуктов можно проиллюстрировать также синтезом *эндо*- и *экзо*-изомеров замещенного норборнена.



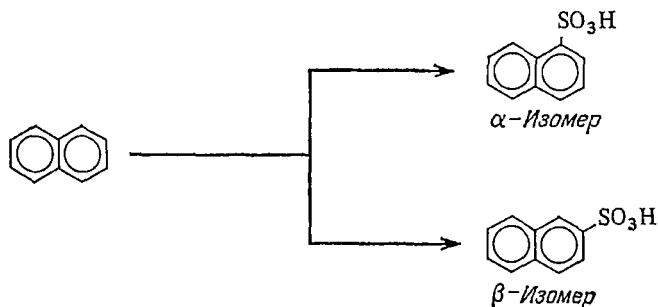
эндо-Форма образуется с большей скоростью. Очевидно, что если цель синтеза в получении лишь одного из двух возможных стереоизомеров, то она должна быть достигнута проведением реакции при такой температуре (низкой или высокой), когда соотношение скоростей образования обоих изомеров наиболее благоприятствует преимущественному получению того из них, который необходим. Если кинетика реакции неизвестна, то потребуются поставить несколько опытов при различных температурах и изучить изменение соотношения количества образующихся изомеров. Напомним, что если реакционную смесь выдерживать в течение длительного времени после того, как получено основное количество продукта реакции, то начинает осуществляться термодинамический контроль, и первоначальные результаты могут существенно измениться.

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

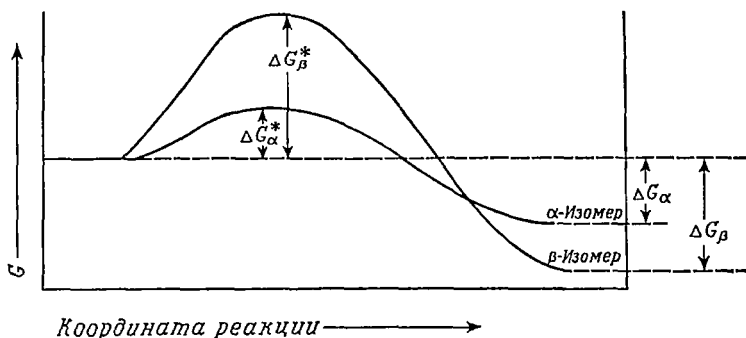
Химическая термодинамика помогает понять роль соотношения энергий исходного и конечного состояний реагирующей системы. О степени образования изомеров *A* и *B* в той или иной реакции при отсутствии кинетических данных можно судить по уравнению зависимости свободной энергии от константы равновесия. С другой стороны, кинетическая информация дает сравнительные скорости образования двух изомеров. Следовательно, если реакцию останавливают до достижения равновесия, то соотношение полученных изомеров представляет собой результат кинетического контроля, а изомер, полученный в преобладающем количестве, не обязательно термодинамически наиболее стабилен. В условиях же равновесия основным продуктом реакции будет наиболее термодинамически устойчивый изомер.

Ранее говорилось о том, что основным продуктом сульфирования нафталина при 80°С является α -изомер, а при 160°С реакция приводит главным образом к продукту β -замещения. Причина этой кажущейся аномалии заключается не в том, что при 160°С скорость образования β -изомера выше, а в том, что при 80°С реакция достигает положения равновесия очень медленно и останавливается прежде, чем соотношение изомеров, полученных в условиях кинетического контроля, достигает равновесного значения. Но при 160°С реакция быстро достигает положения равновесия, в условиях которого образуется термодинамически более стабильный β -изомер; иначе говоря, действует термодинамический контроль.

При сульфировании нафталина образование каждого продукта (α - или β -изомера) связано с различными значениями энергии активации (ΔG^*_{α} и ΔG^*_{β}) и изменения свободной энергии (ΔG_{α} и ΔG_{β}).



В ходе реакции α -изомер будет образовываться в преобладающем количестве, поскольку этот путь связан с меньшей энергией активации, чем требуется для образования

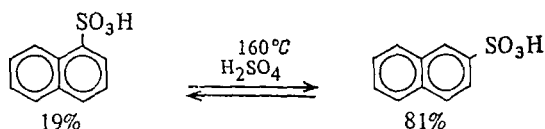


Энергетическая диаграмма реакции сульфирования нафталина.

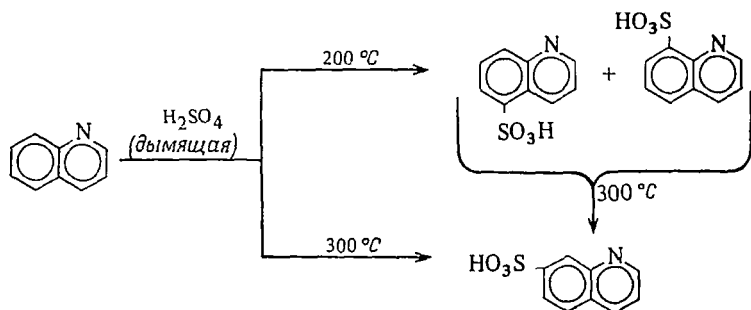
β -изомера, так как $\Delta G^*_{\beta} > \Delta G^*_{\alpha}$. Это соотношение наглядно показано на энергетической диаграмме (см. рисунок).

Из этой схемы видно, что поскольку $\Delta G^*_{\beta} > \Delta G^*_{\alpha}$, общее изменение свободной энергии при образовании β -изомера больше, чем соответствующее значение для α -изомера. Но поскольку положение равновесия реакции определяется изменением свободной энергии ($\Delta G = 2,303 RT \log K$), то вещество, образование которого связано с наибольшим изменением свободной энергии, т. е. обладающее наименьшей свободной энергией, будет преобладать при равновесии. Иначе говоря, α -изомер пред-

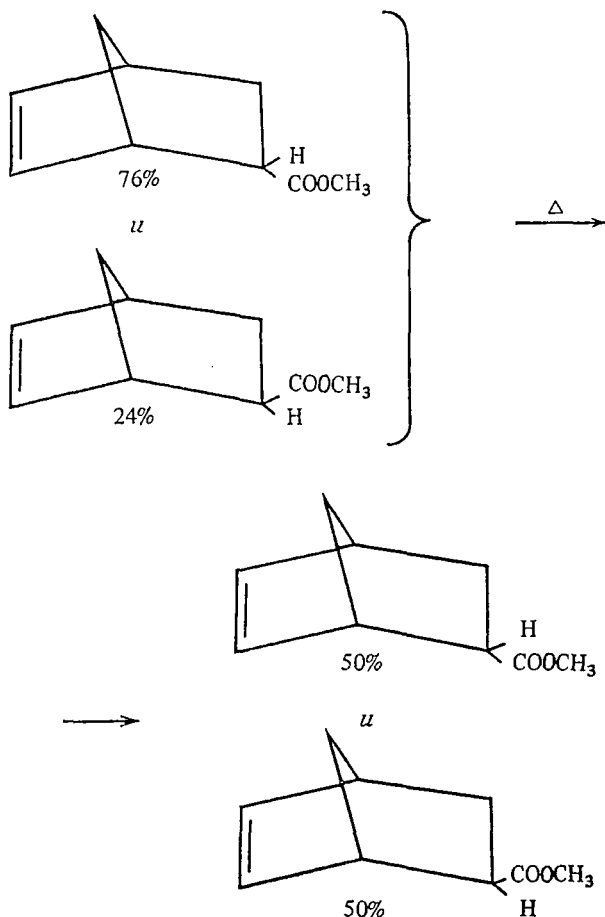
ставляет собой продукт, образующийся в результате кинетического контроля, а β -изомер — продукт термодинамического контроля. α -Изомер легко превращается в β -изомер при установлении равновесия



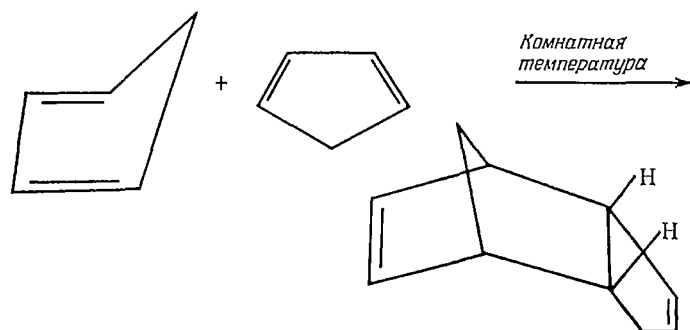
Подобные отношения между изомерами имеют место и при сульфировании хинолина:



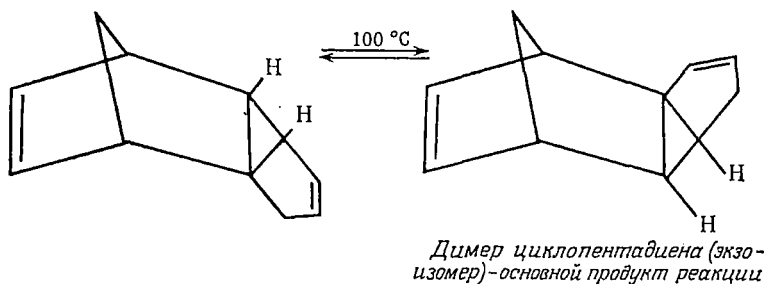
Сходство этой реакции и процесса сульфирования нафталина очевидно. Первоначально образуются изомеры в соответствии с кинетическим контролем. Как можно предвидеть, при достижении условий реакции, в которых осуществляется термодинамический контроль, будет происходить миграция сульфогруппы и образование более стабильного β -изомера. Однако не всегда термодинамический контроль изомерных продуктов приводит к желаемому изменению соотношения изомеров. Так, например, кинетически контролируемая реакция между циклопентадиеном и метилакрилатом дает 76 %-ный выход *эндо*-изомера, но при нагревании реакционной смеси получается эквимолекулярная смесь изомеров.



Однако этот пример — исключение, а правило состоит в том, что *эндо*-изомеры (образующиеся в кинетически контролируемых реакциях) во многих случаях более затруднены пространственно, чем *экзо*-изомеры, и в условиях термодинамического контроля переходят в *экзо*-изомеры.

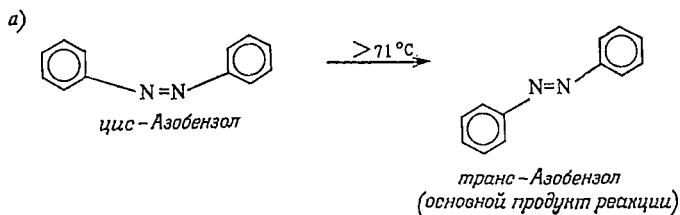


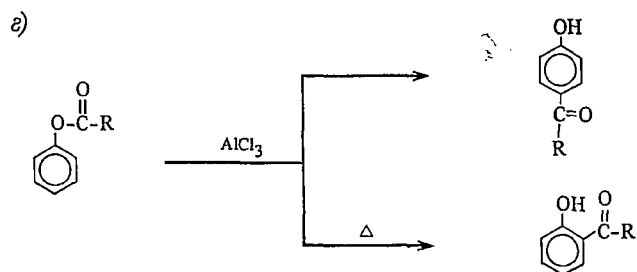
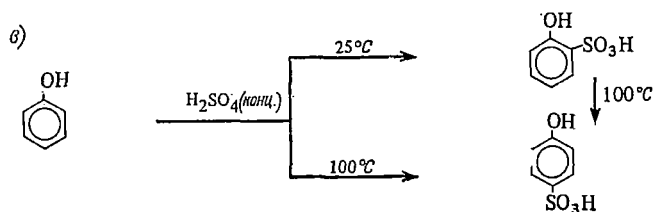
Димер циклопентадиена
(эндо-изомер) 100%



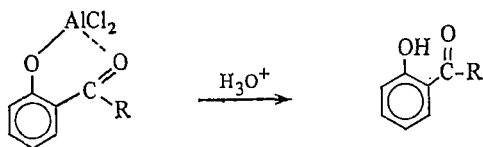
Димер циклопентадиена (экзо-изомер) — основной продукт реакции

Ниже приведено несколько других примеров, показывающих, как меняется соотношение изомеров при термодинамическом контроле.





В последнем случае (г) при равновесии преобладает *о*-изомер, так как он, несмотря на большую пространственную затрудненность по сравнению с *п*-изомером, стабилизирован вследствие образования хелатной структуры с катализатором — хлористым алюминием:



Для *цис-транс*-изомеров установлено, что обычно *транс*-изомеры более стабильны и образование их термодинамически более выгодно.

Под стабильностью понимается «термодинамическая стабильность», мерой которой является свободная энергия образования изомера, а не «термохимическая стабильность», мерой которой является теплота образования при постоянных температуре и давлении (изменение энтальпии). Таким образом, термохимическая стабильность отличается от термодинамической на величину изменения энтропии образования в соответствии с известным уравнением Гиббса

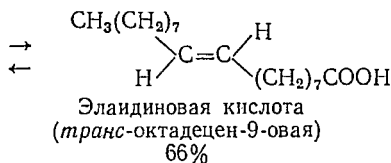
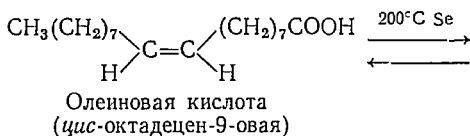
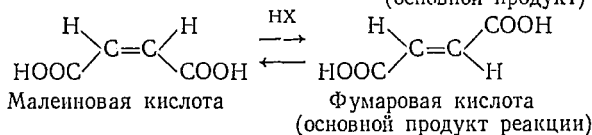
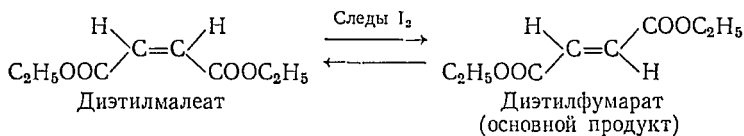
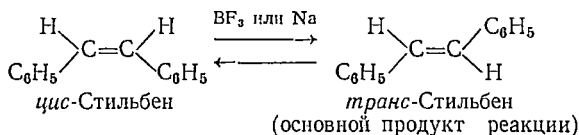
$$\Delta G = \Delta H + T \Delta S.$$

В большинстве случаев изомеры, обладающие более низкой энтальпией, имеют более низкую свободную энергию, поскольку обычно разница в энтропии между изомерами мала.

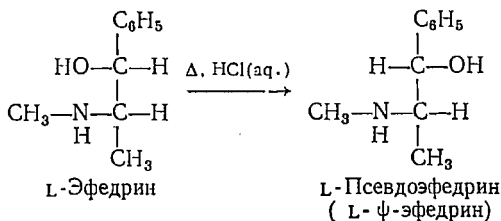
При рассмотрении превращений *цис-транс*-изомеров следует учитывать, что барьер вращения вокруг двойной углерод-углеродной связи составляет примерно 40—50 ккал/моль. Поскольку эта величина значительно меньше, чем значение энергии диссоциации насыщенной углерод-углеродной связи (74—84 ккал/моль), а также энергии связи C—H (98 ккал/моль), то равновесие *цис-транс*-превращения устанавливается значительно ниже температуры, необходимой для разрыва углерод-углеродных и углерод-водородных связей, т. е. раньше, чем наступает общее разложение молекулы.

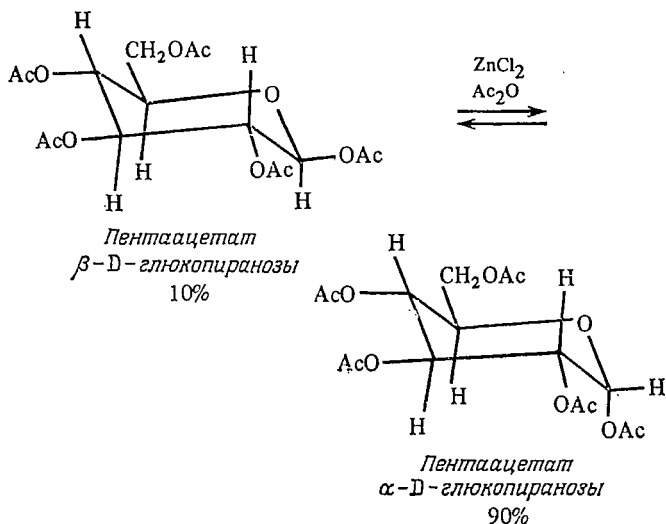
цис- и *транс*-Изомеры могут превращаться друг в друга не только в термических процессах, но также при действии кислот, оснований и свободнорадикальных катализаторов.

Рассмотрим следующие примеры:



Ниже приводятся примеры других изомерных превращений (отличных от *цис-транс*-изомеризации):

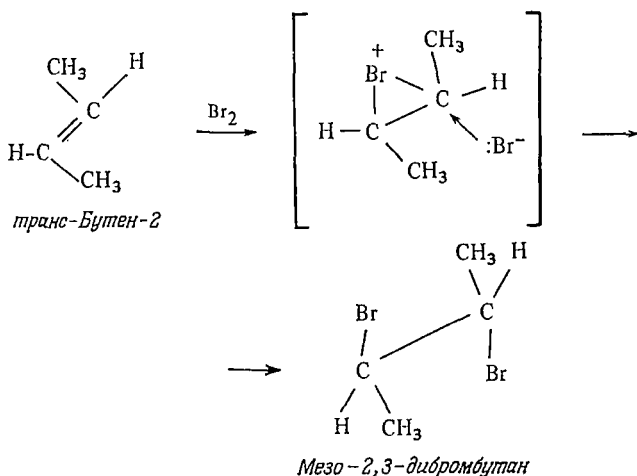




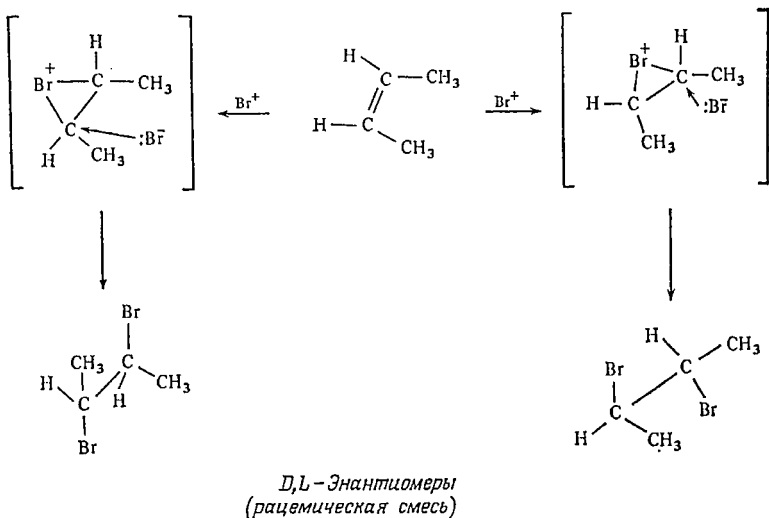
Термодинамический контроль может быть с успехом применен в синтетической работе, если известны изменения свободной энергии для реакции, приводящей к образованию двух или более стереоизомерных продуктов (во многих случаях достаточно знать изменения энтальпии). Если же такие изменения не известны (что обычно и встречается), то определяют соотношение изомеров в условиях кинетического контроля и затем подвергают реакционную смесь дальнейшему нагреванию (с катализатором и без него). Если в результате нагревания при равновесии (условия термодинамического контроля) соотношение изомеров изменилось, эти данные учитывают и используют в дальнейшем для увеличения выхода изомера, имеющего необходимое пространственное строение. Состав смеси можно определять по спектрам поглощения (ИК-, УФ-, видимая область и т. д.), с помощью хроматографии (газовая, бумажная, колоночная, тонкослойная и т. п.), резонансной спектроскопии (ядерной или электронной), масс-спектроскопии и т. д.

СТЕРЕОСПЕЦИФИЧНОСТЬ

Стереоспецифическими называются такие реакции, в ходе которых из разных пространственных изомеров образуются стереоизомерно неравноценные соединения. Наглядным примером стереоспецифической реакции является присоединение брома к стереоизомерным бутенам-2.

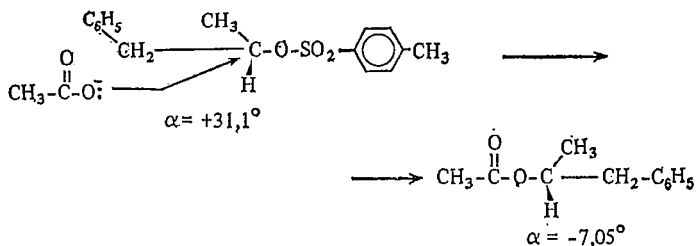


Пространственное расположение атомов в *транс*-бутене-2 и механизм реакции присоединения брома обуславливают протекание процесса таким образом, что из *транс*-изомера образуется только мезо-2,3-дибромбутан. Из *цис*-бутена-2 получается рацемическая смесь, не содержащая мезо-формы.

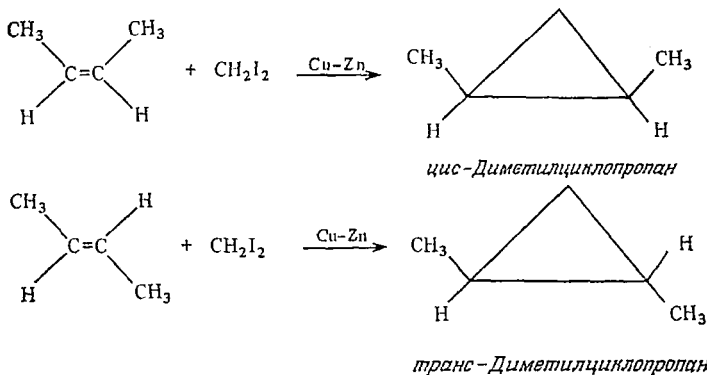


Следует отметить, что атака бромид-ионом любого из двух углеродных атомов в переходном состоянии, образующемся из *транс*-изомера, приводит к одному и тому же мезо-соединению.

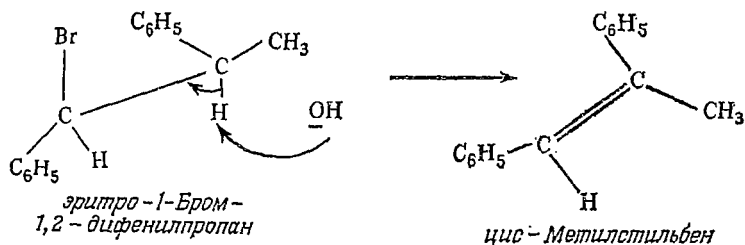
Реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения (S_N2), как правило, стереоспецифичны и используются обычно для синтеза одного оптического изомера из другого.



Другим примером стереоспецифической реакции является присоединение метиленовой группы по двойной связи *цис*- и *транс*-олефинов в приведенных ниже условиях:



Довольно часто для успешного протекания стереоспецифических реакций необходимо, чтобы осуществлялись определенные конформационные требования к группам, участвующим в образовании или разрыве связей. Например, для получения *цис*-метилстильбена надо правильно выбрать исходный диастереоизомер, чтобы в ходе реакции осуществлялось требуемое пространственное расположение реакционных центров.



Отметим, что атом водорода у второго углеродного атома и атом брома у первого углеродного атома находятся в *транс*-положении друг к другу. Эта реакция протекает по механизму E2 и называется реакцией *транс*-элиминирования, поскольку атомы водорода и брома в ходе реакции находятся в *транс*-положении друг к другу (не путать с конфигурацией продукта реакции — в данном случае *цис*-метилстильбена). Чтобы получить соответствующий *транс*-изомер, нужно использовать *трео*-изомер, так чтобы сохра-

Реагенты для некоторых реакций присоединения к алкенам и алкинам

Присоединение идентичных групп		Присоединение неидентичных групп		Присоединение одной группы	
используемые реагенты	присоединяющиеся группы	используемые реагенты	присоединяющиеся группы	используемые реагенты	присоединяющаяся группа
$H_2 + Pd$	$\begin{array}{c} H & H \\ & \\ H & H \end{array}$	1) B_2H_6 2) H_2O_2	$\begin{array}{c} H & O-H \\ & \\ Cl_3Si & H \end{array}$	$\begin{array}{c} CH_2N_2 + h\nu \text{ или} \\ CH_2I_2 + Zn-Cu \\ C_6H_5CO_3H \\ HX_3 + \\ \text{трет.-}C_4H_9OK \end{array}$	$\begin{array}{c} H & C: \\ & / \\ H & \backslash \\ & O \end{array}$
1) B_2H_6 2) $AcOH$	$\begin{array}{c} H & H \\ & \\ H & H \end{array}$	$Cl_3SiH + Pt$			$\begin{array}{c} X & C: \\ & / \backslash \\ & X \end{array}$
1) OsO_4 2) H_3O^+	$\begin{array}{c} H-O & O-H \\ & \\ H-O & H \end{array}$				
1) $KMnO_4$ 2) $H-O^-$	$\begin{array}{c} H-O & O-H \\ & \\ H-O & H \end{array}$				
$I_2 + H_2O +$ $+ AcOAg$	$\begin{array}{c} H-O & O-H \\ & \\ H-O & H \end{array}$			$\begin{array}{c} HC=CH \\ \\ HC=CH \\ \\ HC=CH_2 \\ \\ HC=CH_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} HC-CH_2- \\ \\ HC-CH_2- \end{array}$




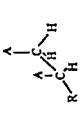
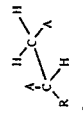
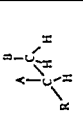
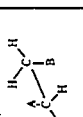



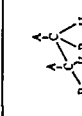
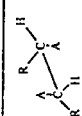

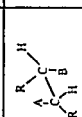
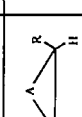
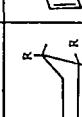

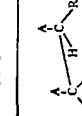
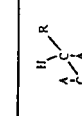
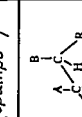
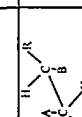
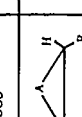
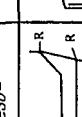

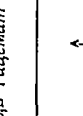
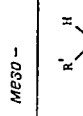
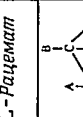
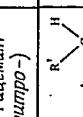
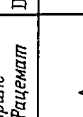
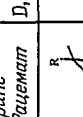
углеводороды

Алкены

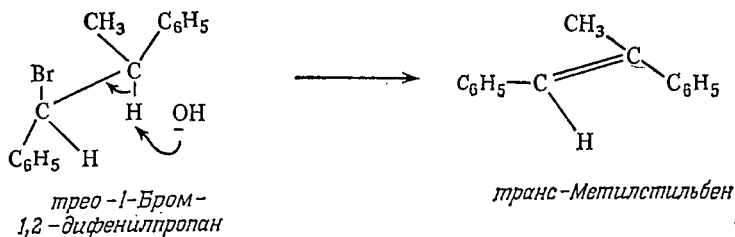
Продолжение

Присоединение идентичных групп					Присоединение неидентичных групп			Присоединение одной группы	
	используемые реагенты	присоединяющиеся группы	используемые реагенты	присоединяющиеся группы	используемые реагенты	присоединяющиеся группы	используемые реагенты	присоединяющаяся группа	
Алкены	1) (R)HCO ₃ H 2) H ₃ O ⁺ X ₂ (галоген)	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{O} \quad \text{O}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \text{H} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{X} \quad \text{X} \\ \quad \end{array}$	HOCl	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{O} \quad \text{Cl} \\ \quad \quad \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O}-\text{H} \\ \quad \quad \end{array}$					
	транс-присоединение		1) (R)HCO ₃ H 2) LiAlH ₄						
	цис-		Cl ₃ SiH + Pt	$\begin{array}{c} \text{Cl}_3\text{Si} \quad \text{H} \\ \quad \quad \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{N}_2 + h\nu \\ \text{CH}_2\text{I}_2 + \text{Zn}-\text{Cu} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$			
Алкины	Na (жидк. NH ₃)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \end{array}$	NaOR (S) ROH (S) X ₂ + H ₂ O	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{(S)OR} \\ \quad \quad \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{X} \quad \text{O}-\text{H} \\ \quad \quad \end{array}$					
	транс-								

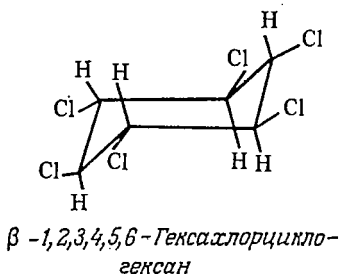
Пространственные изомеры, образующиеся в некоторых реакциях присоединения к алкенам и алкинам

Исходное соединение	Продукт реакции					
	Присоединяющиеся группы идентичны А-А		Присоединяющиеся группы не идентичны А-В		Присоединение (цис) одной группы	
	цис-присоединение	транс-присоединение	цис-присоединение	транс-присоединение		
	 D,L-Рацемат	 D,L-Рацемат	 D,L-Рацемат	 D,L-Рацемат	 D,L-Рацемат	 энд- D,L-Рацемат
	 Мезо -	 D,L-Рацемат	 D,L-Рацемат (эритро -)	 D,L-Рацемат	 цис- Мезо -	 цис- энд- Мезо -
	 D,L-Рацемат	 Мезо -	 D,L-Рацемат	 D,L-Рацемат (эритро -)	 транс- D,L-Рацемат	 транс- D,L-Рацемат
	 D,L-Рацемат (эритро -)	 D,L-Рацемат (трео -)	 D,L-Рацемат Матеры	 D,L-Рацемат Матеры	 цис- D,L-Рацемат	 цис- энд- D,L-Рацемат

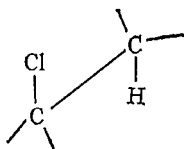
нялась необходимая *транс*-конфигурация атомов брома и водорода:



Действительно, многие реакции E2 стереоспецифичны. Такая стереоспецифичность убедительно подтверждается реакцией гидролиза 1,2,3,4,5,6-гексахлорциклогексана. β -Изомер реагирует с гидроксил-ионом в 10^4 раз медленнее, чем другие конформеры.

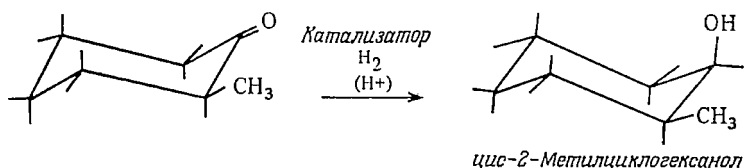


Это объясняется тем, что он представляет собой полный *транс*-изомер, и здесь совершенно отсутствует пространственное расположение групп, необходимое для протекания реакции по механизму E2.



Другим примером влияния пространственных факторов может служить реакция каталитического гидрирования

метилциклогексанона, протекающая стереоспецифически с образованием аксиального конформера:



СТЕРЕОИЗОМЕРНЫЕ ПРОДУКТЫ НЕКОТОРЫХ РЕАКЦИЙ ПРИСОЕДИНЕНИЯ

Продуктами реакций присоединения по кратным углерод-углеродным связям могут быть *цис-транс*-изомеры, рацематы, аксиально-экваториальные конформеры и т. д. Результат можно предвидеть, если известен механизм реакции присоединения, т. е. установлено, идет ли процесс как *цис*- или как *транс*-присоединение.

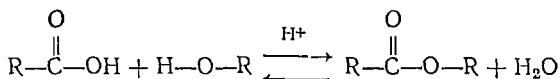
Из табл. 10 и 11 (см. стр. 94—97) видно, какие продукты образуются при взаимодействии некоторых реагентов с различными алкенами и алкинами.

Глава VI

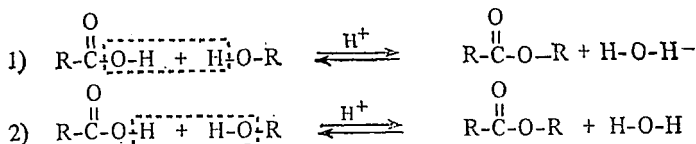
СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ МЕЧЕННЫЕ АТОМЫ (ИЗОТОПЫ)

ЗНАЧЕНИЕ МЕЧЕНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

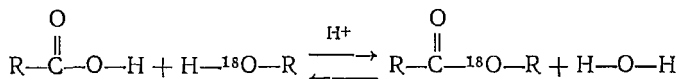
При определении механизмов химических и биологических реакций неопределимое значение приобретает использование меченых соединений. Специальные синтезы, использовавшиеся ранее только для наиболее тонких исследовательских работ в щедро финансируемых институтах, в настоящее время являются весьма обычными в химической практике. Наглядным примером применения веществ, меченных изотопами, для выяснения механизмов реакций является использование ^{18}O для решения вопроса о том, какой из изотопов кислорода (от спирта или от кислоты) удаляется в виде воды в ходе реакции этерификации:



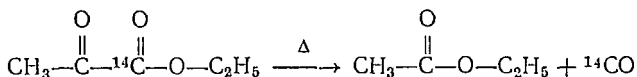
Для данной реакции возможны два пути отщепления молекулы воды:



При использовании спирта, меченного ^{18}O , было показано, что в действительности осуществляется первый путь, поскольку ^{18}O был найден в полученном сложном эфире, а не в воде.



Вопрос о том, какой из продуктов реакции содержит изотоп, можно решить двумя путями. Во-первых, можно определить разницу в весах изотопа, используемого для метки, и обычного изотопа. Так, масс-спектроскопия позволяет обнаружить наличие в веществе ^{14}C (в виде ^{14}CO).



Эта схема показывает, что в реакции отщепляется углерод карбоксильной, а не карбонильной группы. Во-вторых, используя свойство радиоактивности ^{14}C (источник β -излучения), можно с помощью соответствующего счетчика определить, в каком соединении содержится изотоп ^{14}C . Поскольку радиоактивность определить легче, чем вес изотопа, обычно предпочитают использовать радиоактивные изотопы. Однако для нахождения наиболее удобного в каждом отдельном случае метода нужно учитывать и такие соображения, как доступность приборов, изотопов, безопасность работы и т. п. Некоторые из обычно используемых изотопов не радиоактивны; в этом случае требуется применение масс-спектроскопии.

В ряду изотопов дейтерий занимает особое место, поскольку этот изотоп водорода (^2H , D) в два раза тяжелее, чем обычный изотоп ^1H , тогда как, например, ^{35}S только в 35/32, т. е. в 1,094 раза тяжелее природного изотопа ^{32}S . Тот факт, что ^2H примерно вдвое тяжелее ^1H , позволяет определять дейтерий в органических соединениях методом инфракрасной спектроскопии или измерением плотности D_2O (тяжелой воды), полученной при окислении меченого соединения, а также с помощью масс-спектрометрических методов.

СИНТЕЗ МЕЧЕНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Для введения меченых атомов используются многие из обычных органических реакций (табл. 12). Работая в лаборатории с мечеными соединениями, необходимо сохранять остатки радиоактивных продуктов с целью обезвреживания их после окончания синтеза. Необходимо также следить за уровнем радиации изотопов, находящихся в ра-

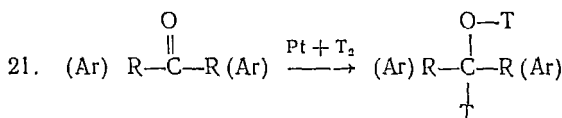
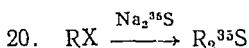
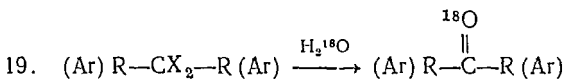
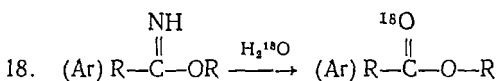
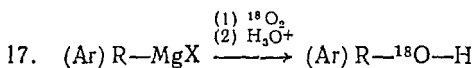
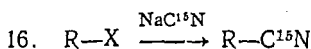
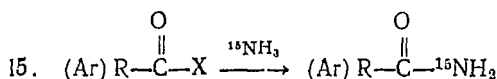
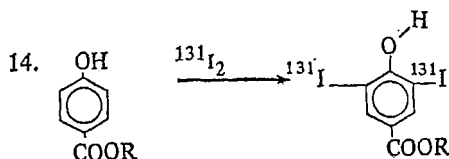
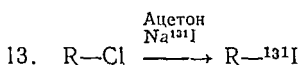
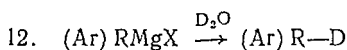
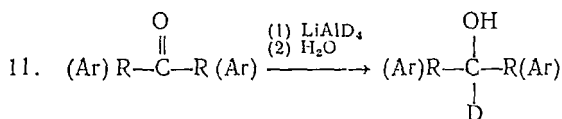
боте, и выполнять правила техники безопасности. Отличие реакций с использованием радиоактивных изотопов от обычных химических реакций состоит только в том, что скорости этих реакций изменяются в зависимости от первичного и вторичного изотопных эффектов. Эти эффекты особенно заметны при использовании соединений, содержащих дейтерий или тритий.

Таблица 12

Получение меченых соединений

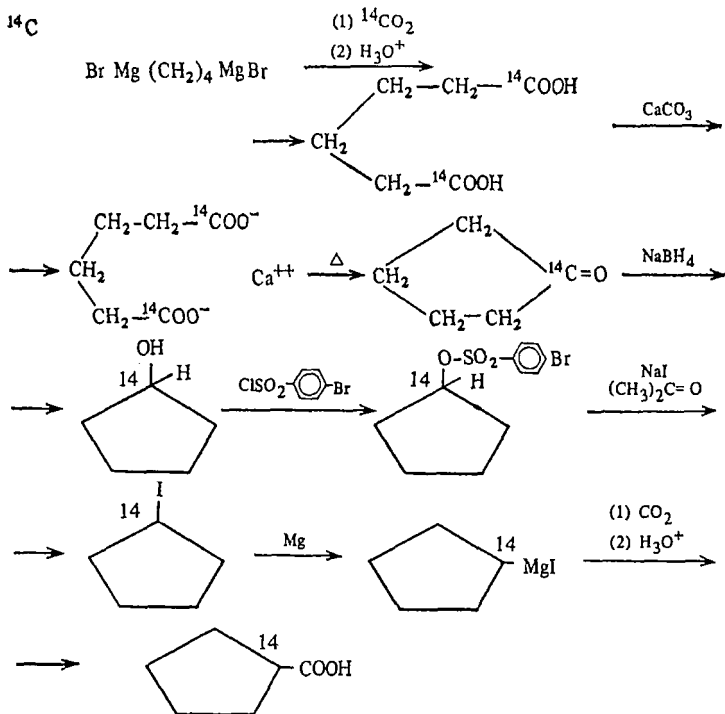
1. $^{14}\text{CO}_2 \xrightarrow[\text{(2) H}_3\text{O}^+]{\text{(1) LiAlH}_4} ^{14}\text{CH}_3\text{OH}$
2. $\text{NaH}^{13}\text{CO}_3 \xrightarrow[\text{(2) H}_3\text{O}^+]{\text{(1) Pd} + \text{H}_2} \text{H}^{13}\text{COOH}$
3. $\text{RMgX} \xrightarrow[\text{(2) H}_3\text{O}^+]{\text{(1) } ^{14}\text{CO}_2} \text{R}-^{14}\text{COOH}$
4. $\text{RX} \xrightarrow{\text{Na}^{14}\text{CN}} \text{R}-^{14}\text{CN}$
5. $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \xrightarrow{\text{K}^{14}\text{CN} + \text{H}^+} \text{CH}_3-\overset{\text{OH}}{\mid}{\text{CH}}-^{14}\text{CN}$
6. $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_5 \xrightarrow[\text{HCl}]{\text{Zn}(\text{}^{13}\text{CN})_2} \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-^{13}\text{CH}=\text{NH}_2\text{Cl}$
7. $\text{CaC}_2 \xrightarrow{\text{D}_2\text{O}} \text{D}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{D}$
8. $(\text{Ar})\text{ROH} \xrightleftharpoons{\text{D}_2\text{O}} (\text{Ar})\text{R}-\text{O}-\text{D}$
9. $\text{HOOC}-\overset{\parallel}{\text{CH}}-\text{COOH} \xrightarrow{\text{Pt} + \text{D}_2} \text{HOOC}-\underset{\text{D}}{\mid}{\text{CH}}-\underset{\text{D}}{\mid}{\text{CH}}-\text{COOH}$
10. $(\text{HO})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2 \xrightarrow{\text{D}_2\text{O} + \text{H}^+} (\text{HO})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{D})_2-\text{NH}_2$

Продолжение табл. 12



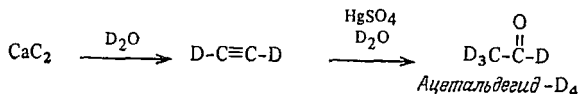
Меченые соединения можно также получать биологическим путем. Например, ^{14}C -глюкозу можно получить гидролизом крахмала, выделенного из растения, которое некоторое

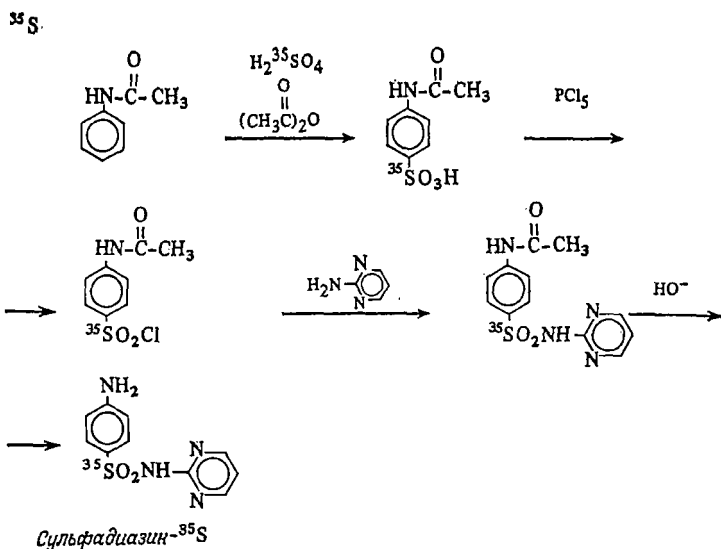
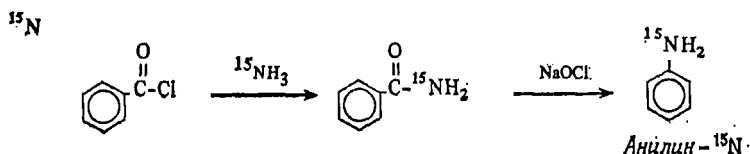
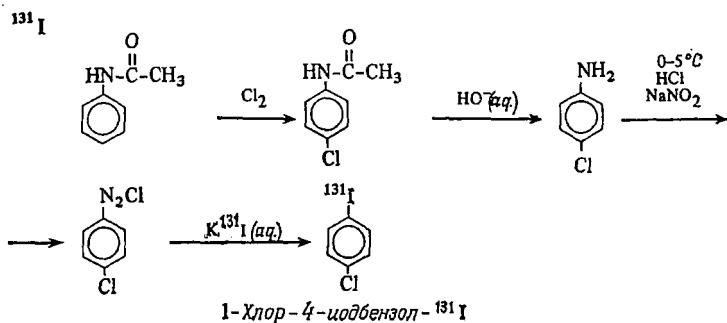
время выдерживали в атмосфере $^{14}\text{CO}_2$. Этот факт свидетельствует о том, что по крайней мере часть углекислого газа, поглощаемого растениями, используется ими для синтеза углеводов, таких, как крахмал. Приведенные ниже синтезы иллюстрируют применение реакций, указанных в табл. 12, для получения соединений, меченных изотопами ^{14}C , D, ^{131}I , ^{15}N и ^{35}S .



Циклопентанкарбоновая- l - ^{14}C кислота

D(H²)





В приведенных выше синтезах наиболее важной стадией является введение метки. Лучше всего, если возможно, вводить изотоп на последней стадии синтеза, чтобы избежать потерь дорогостоящего изотопа в процессе многоступенчатого синтеза.

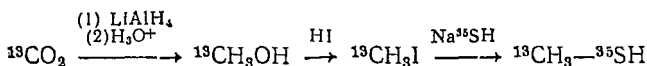
пенчатых превращений. Например, если меченое соединение вводят в трехстадийный синтез с выходом 70 % на каждой стадии, то конечный продукт образуется с выходом (на три стадии)

$$(0,7)^3 \times 100 \% = 34,4$$

Это составляет слишком большую потерю дорогостоящего изотопа и оправдано только в тех случаях, когда нет другого пути для получения нужного меченого соединения.

МОЛЕКУЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ НЕСКОЛЬКО МЕТОК

В некоторых случаях бывает необходимо получить соединение, меченное двумя или несколькими различными изотопами. Такие соединения можно получить, используя две или несколько реакций, приведенных в табл. 12.



Следует иметь в виду, что при использовании смеси $^{13}\text{CH}_3\text{SH}$ и $\text{CH}_3\text{—}^{35}\text{SH}$ можно достичь тех же результатов, что и с применением $^{13}\text{CH}_3\text{—}^{35}\text{SH}$.

Часть вторая

ПРИМЕРЫ СИНТЕЗОВ

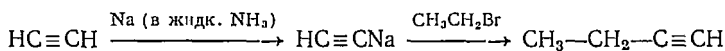
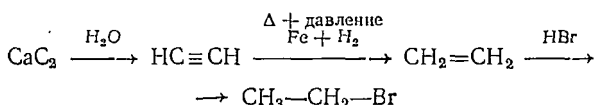
Синтезы, приведенные в этой части книги, размещены в удобном для учащегося порядке. Такой порядок расположения схем по основным функциональным группам дает возможность быстро отыскать синтез, характерный для соединения определенного типа. Механизмы реакций в схемах синтеза не указаны, поскольку их можно найти в любом учебнике по органической химии.

Глава VII

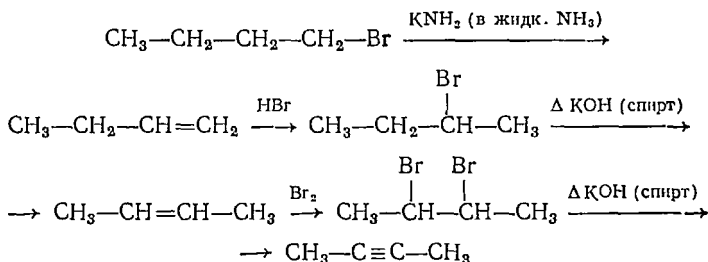
АЛИФАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

АЛКИНЫ

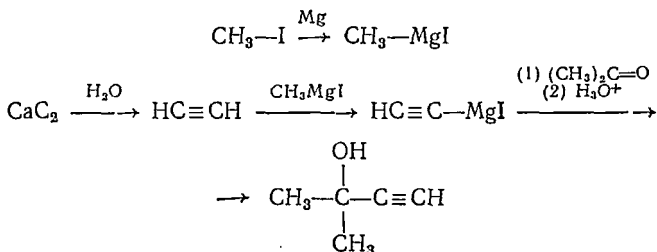
1. Из карбида кальция получить бутин-1.



2. Из *n*-бутилбромида получить бутин-2.

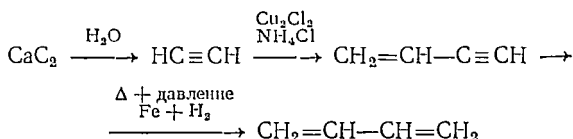


3. Из ацетона и иодистого метила получить 3-метилбутин-1-ол-3.

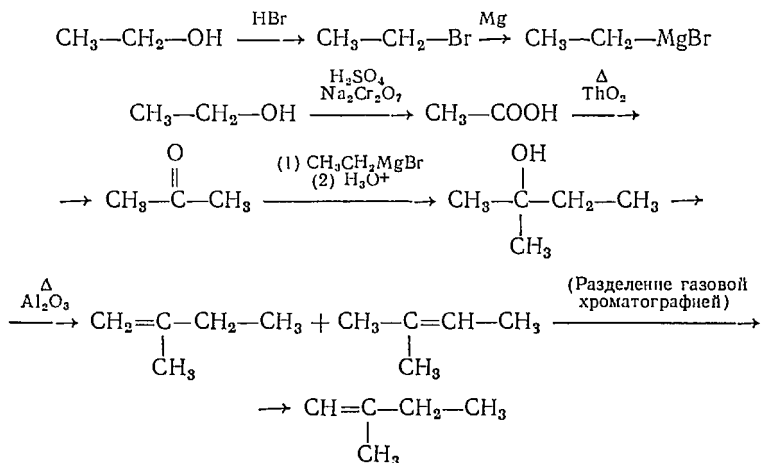


АЛКЕНЫ

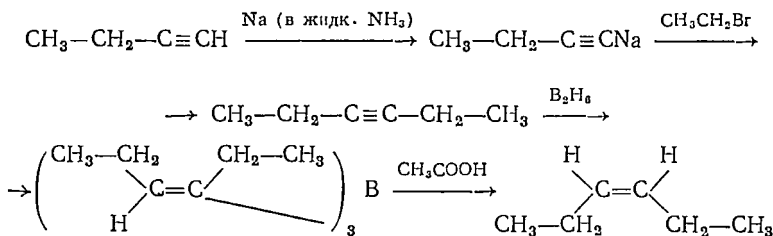
1. Из карбида кальция получить бутадиен-1,3.



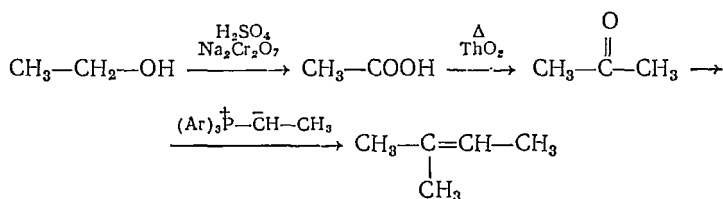
2. Из этанола получить 2-метилбутен-1.



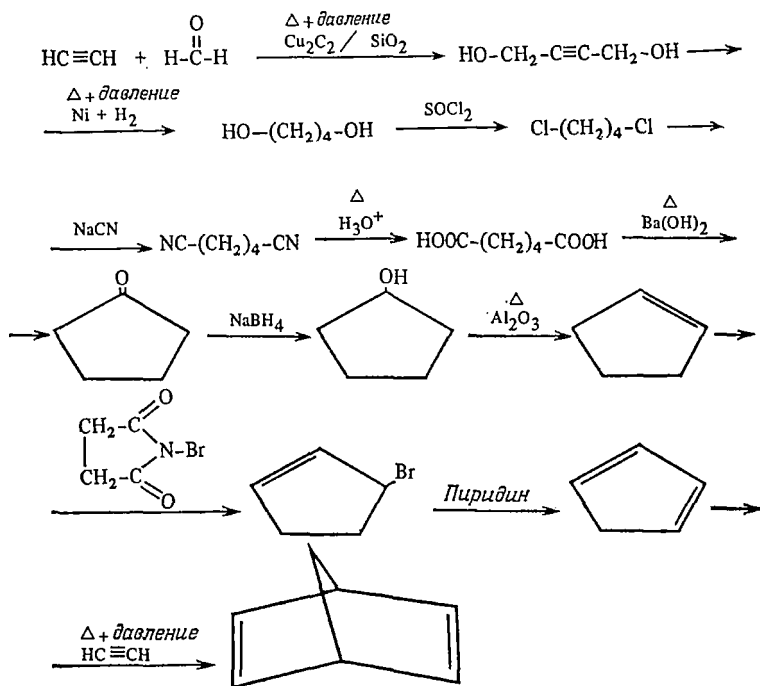
3. Из бутина-1 и бромистого этила получить цис-гексен-3.



4. Из этанола или любых других органических реактивов получить 2-метилбутен-2.

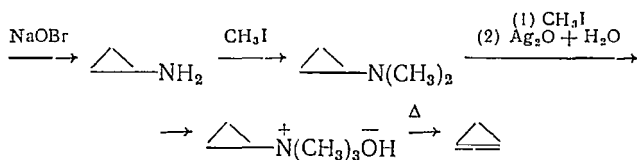


5. Из формальдегида и ацетилена получить норборнадиен-2,5.



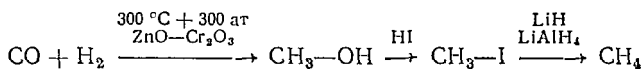
6. Из циклопропанкарбоновой кислоты получить циклопропен.



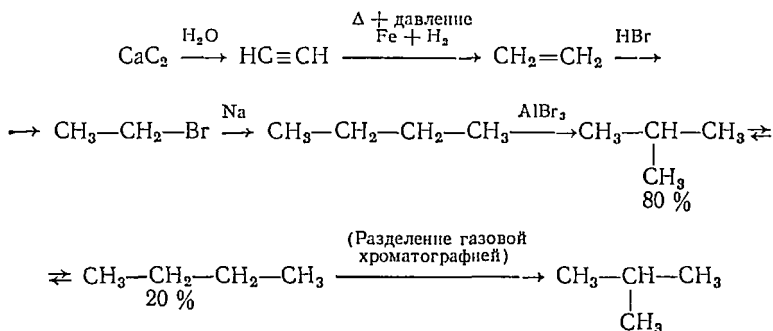


АЛКАНЫ

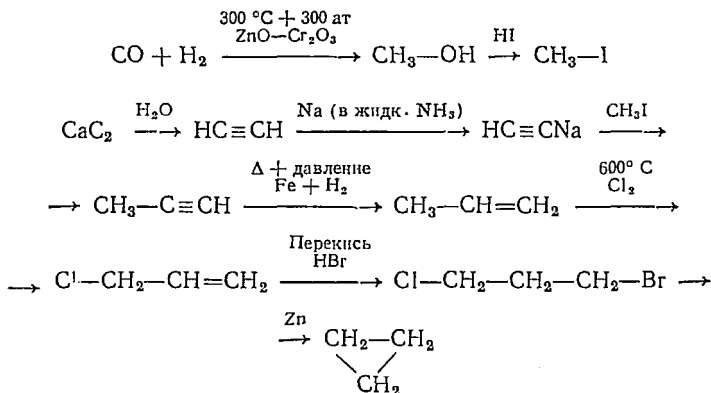
1. Из неорганических веществ получить метан.



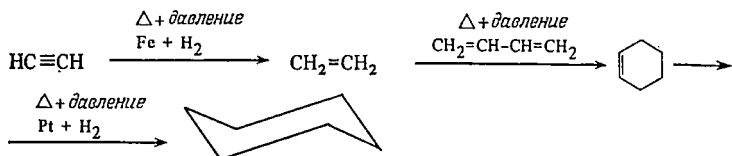
2. Из неорганических веществ получить изобутан.



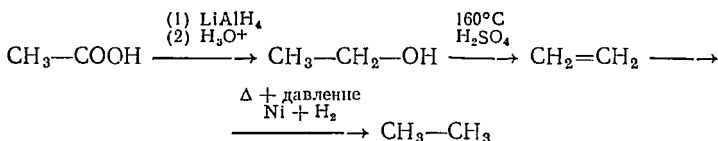
3. Из неорганических веществ получить циклопропан.



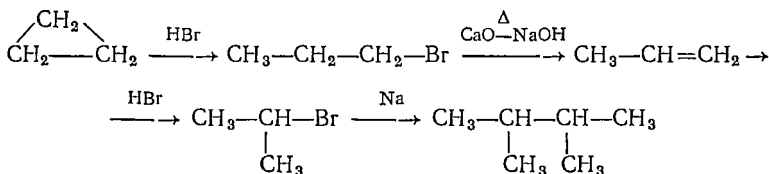
4. Из ацетилена и бутадиена-1,3 получить циклогексан



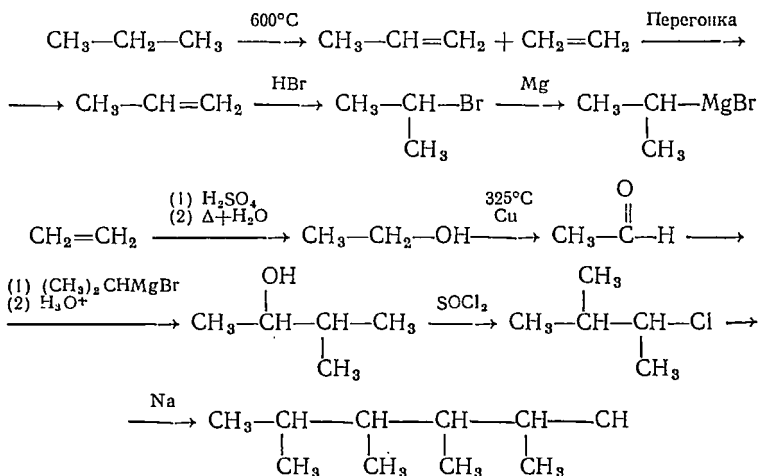
5. Из уксусной кислоты получить этан.



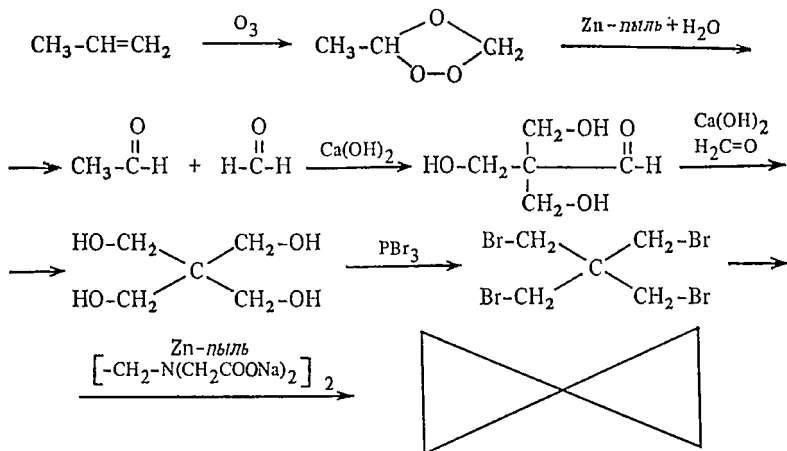
6. Из циклопропана получить 2,3-диметилбутан.



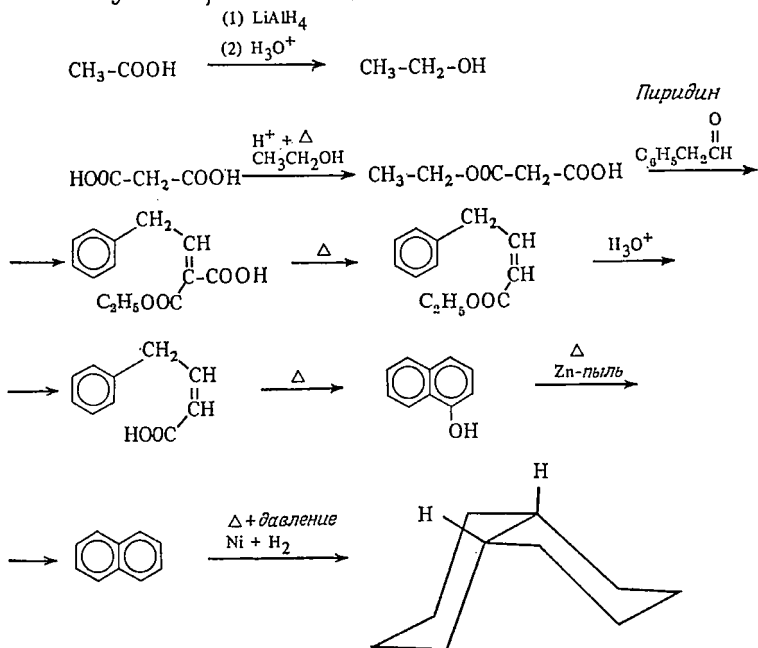
7. Из пропана получить 2,3,4,5-тетраметилгексан.



8. Из пропена получить спиропентан.



9. Из фенилацетальдегида, малоновой и уксусной кислот получить *цис*-декалин.

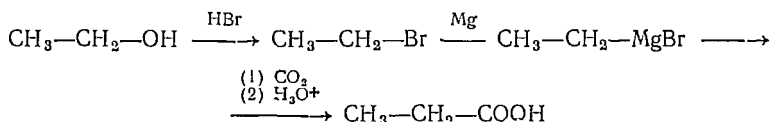


Глава VIII

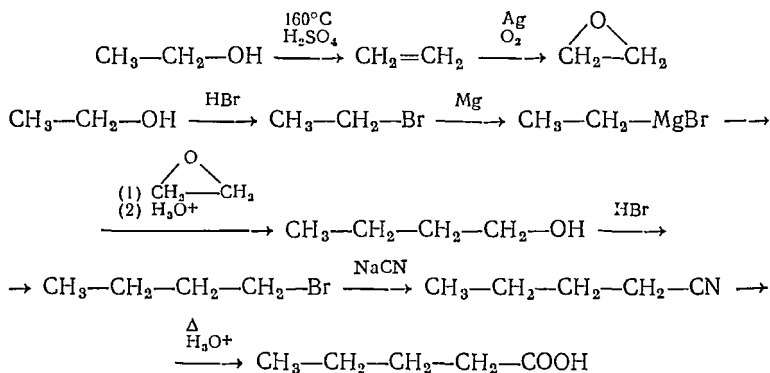
СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГРУППЫ

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ, ИХ АНГИДРИДЫ И ГАЛОГЕНАНГИДРИДЫ

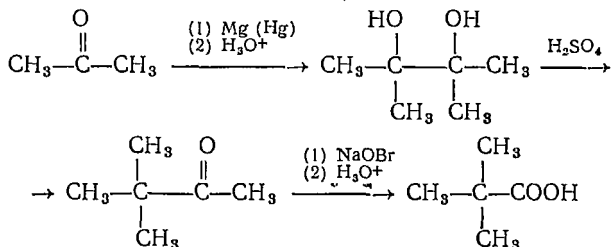
1. Из этанола получить пропионовую кислоту.



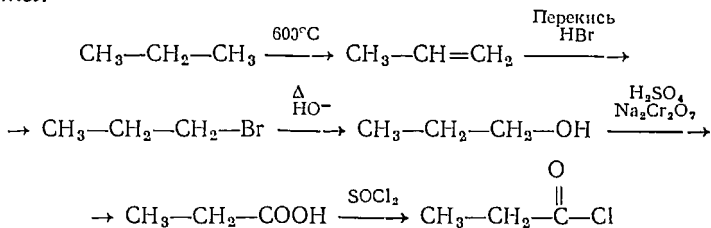
2. Из этанола получить валериановую кислоту.



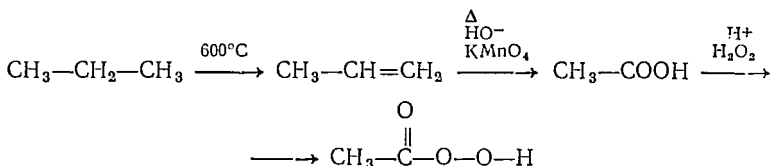
3. Из ацетона получить 2,2-диметилпропионовую кислоту.



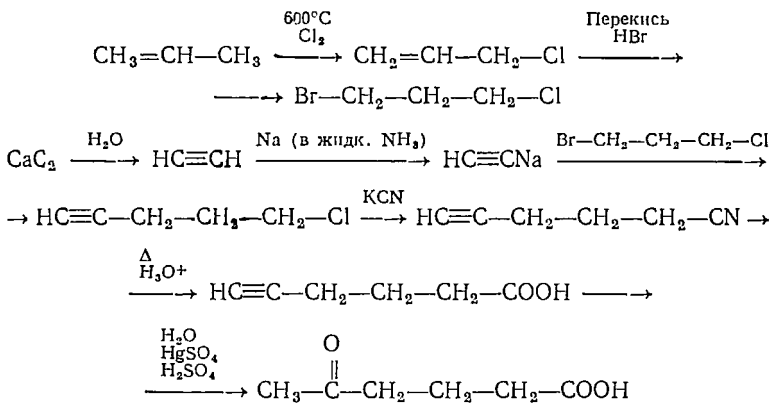
4. Из пропана получить хлорангидрид пропионовой кислоты.



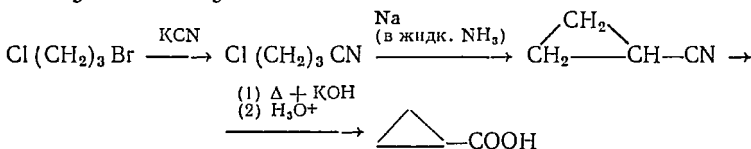
5. Из пропана получить надуксусную кислоту.



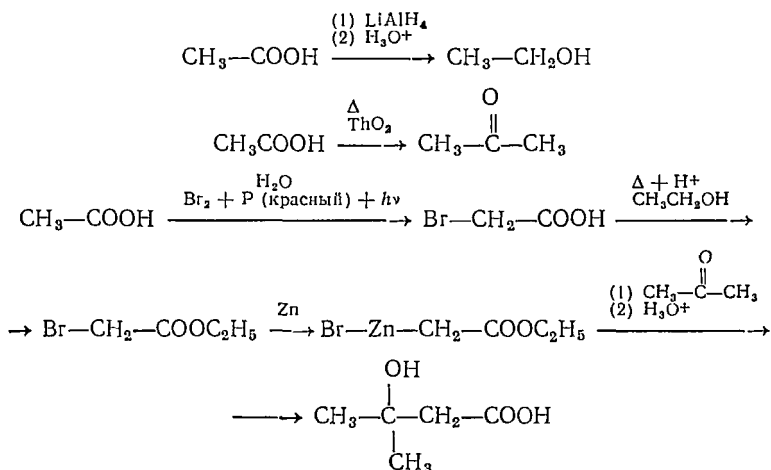
6. Из пропилена получить 5-кетокaproновую кислоту.



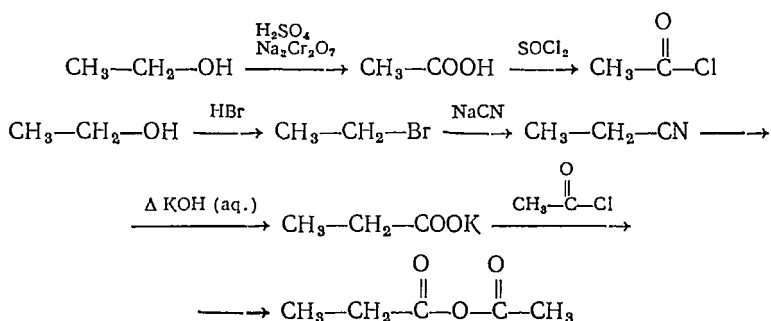
7. Из 1-хлор-3-бромпропана получить циклопропанкарбоновую кислоту.



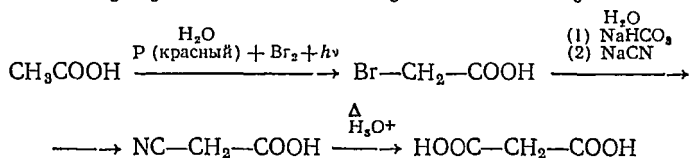
8. Из уксусной кислоты получить 3-окси-3-метилмасляную кислоту.



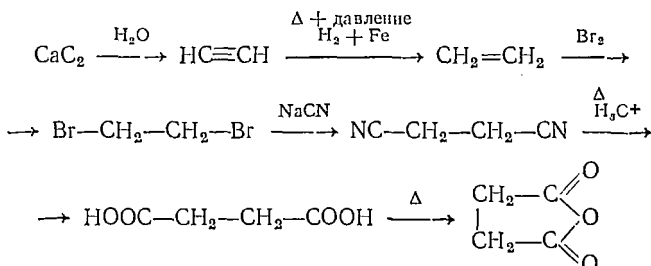
9. Из этанола получить смешанный ангидрид уксусной и пропионовой кислот.



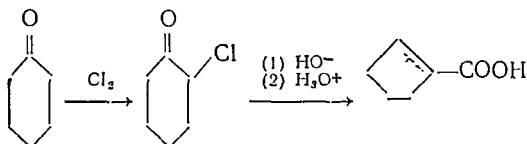
10. Из уксусной кислоты получить малоновую кислоту.



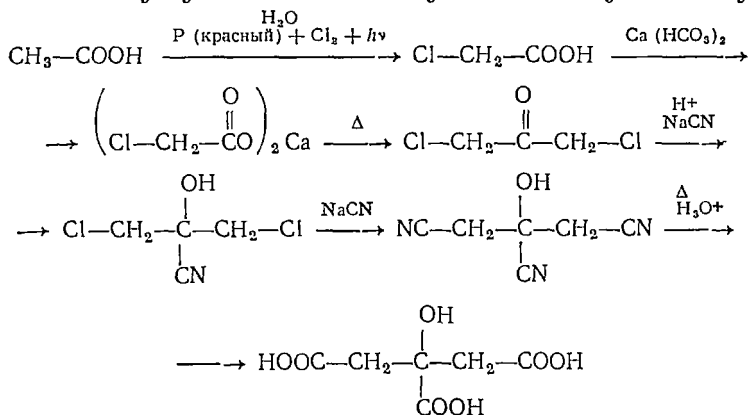
11. Из карбида кальция получить янтарный ангидрид.



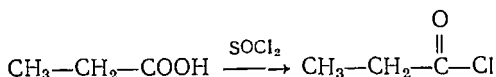
12. Из циклогексанона получить циклопентанкарбоную кислоту.

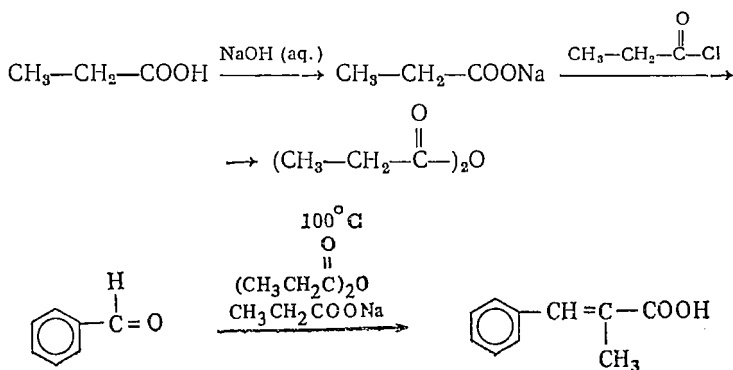


13. Из уксусной кислоты получить лимонную кислоту.

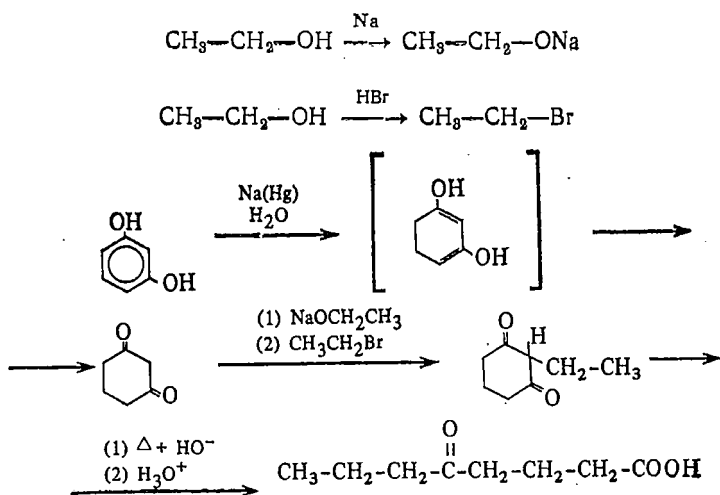


14. Из бензальдегида и пропионовой кислоты получить 2-метил-3-фенилакриловую кислоту.



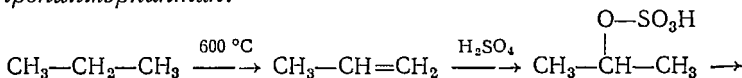


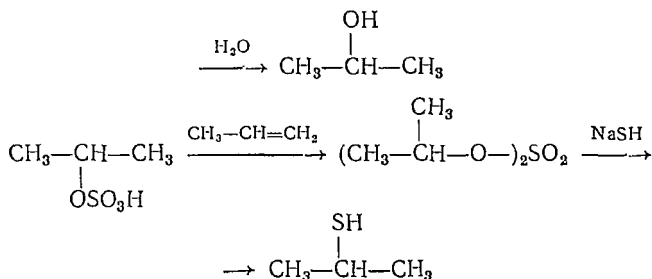
15. Из этилового спирта и резорцина получить 5-кетокaproловую кислоту.



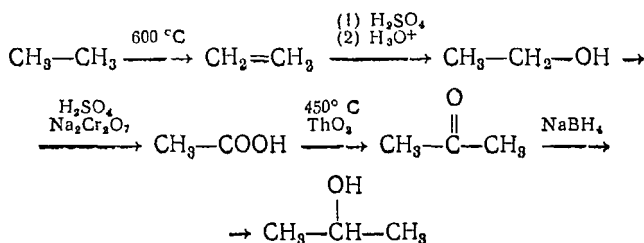
СПИРТЫ И МЕРКАПТАНЫ

1. Из пропана получить изопропиловый спирт и изопропилмеркаптан.

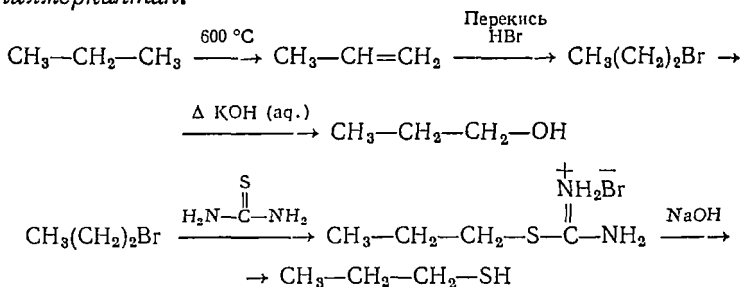




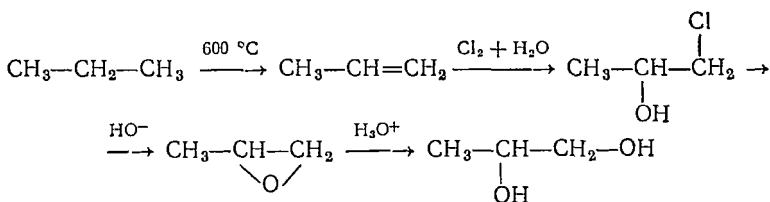
2. Из этана получить изопропиловый спирт.



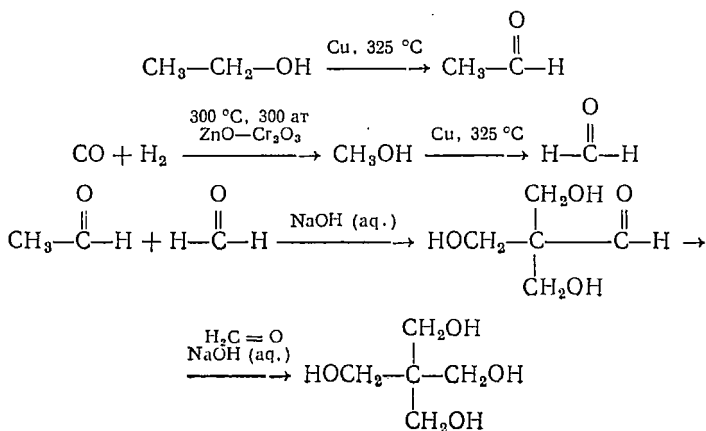
3. Из пропана получить *n*-пропиловый спирт и *n*-пропилмеркаптан.



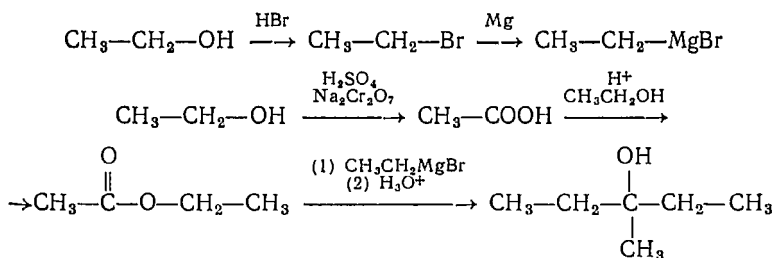
4. Из пропана получить пропандиол-1,2.



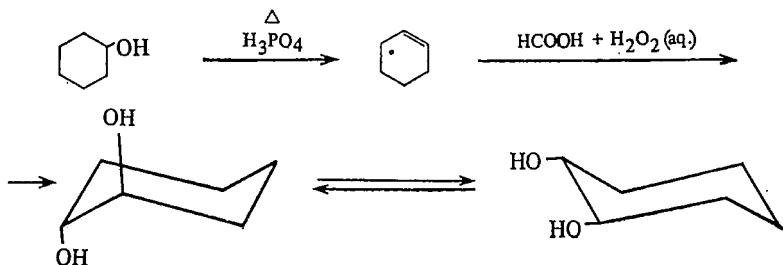
5. Из этанола получить пентаэритрит.

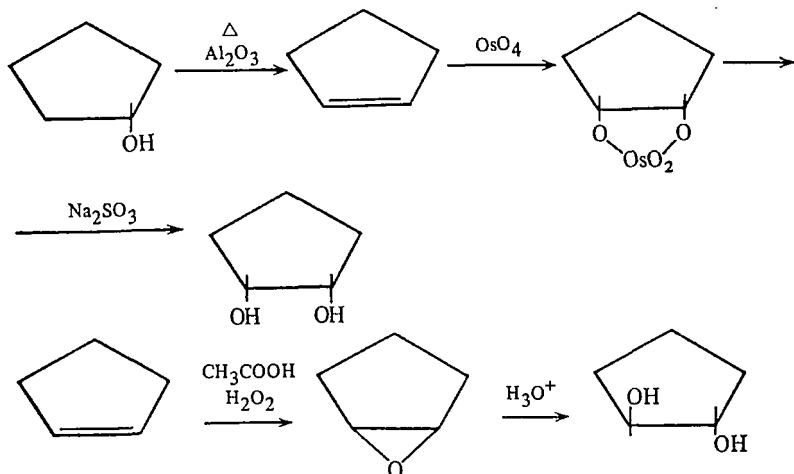


6. Из этанола получить 3-метилпентанол-3.



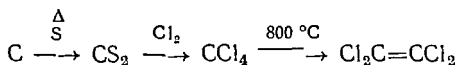
7. Из циклогексанола получить транс-циклогександиол-1,2.



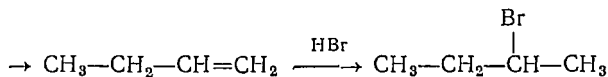
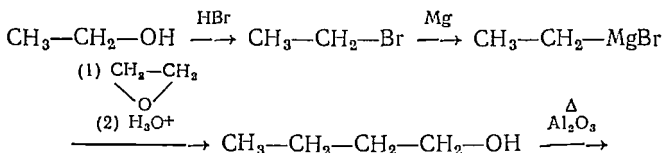
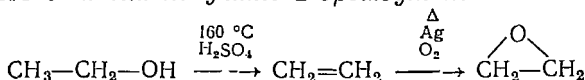


АЛКИЛ- И АЛКЕНИЛГАЛОГЕНИДЫ

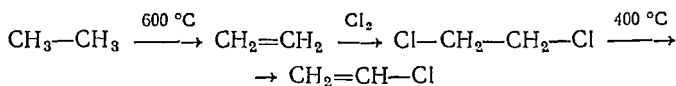
1. Из углерода получить 1,1,2,2-тетрахлорэтилен.



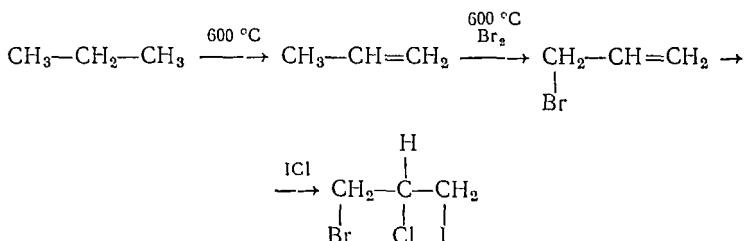
2. Из этанола получить 2-бромбутан.



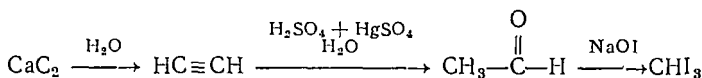
3. Из этана получить хлористый винил.



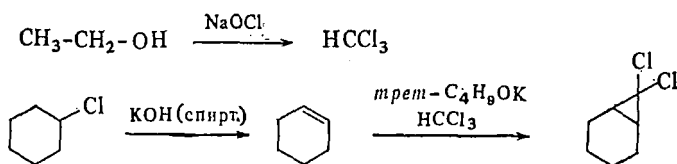
4. Из пропана получить 2-хлор-1-бром-3-иодпропан.



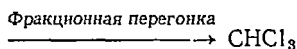
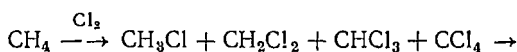
5. Из карбида кальция получить иодоформ.



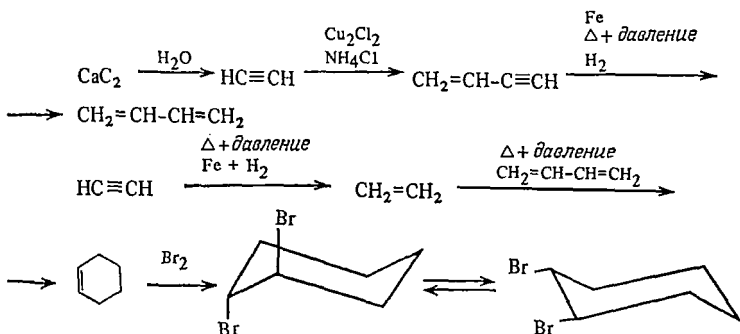
6. Из этанола и хлорциклогексана получить 7,7-ди-хлорбицикло-[4,1,0]-гептан.



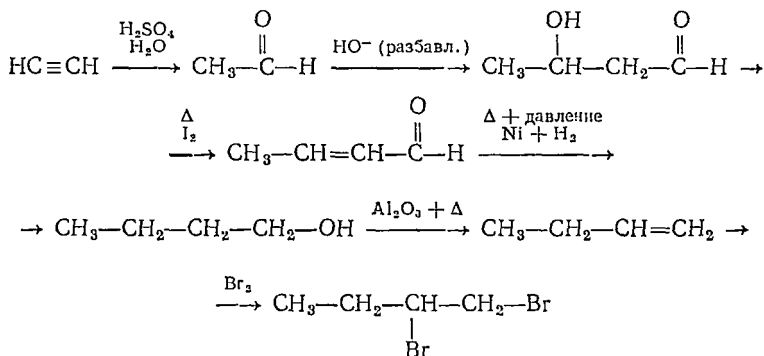
7. Из метана получить хлороформ.



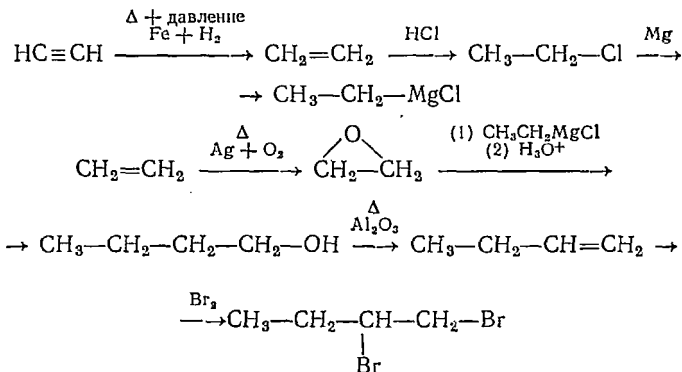
8. Из ацетилена получить 1,2-дибромциклогексан.



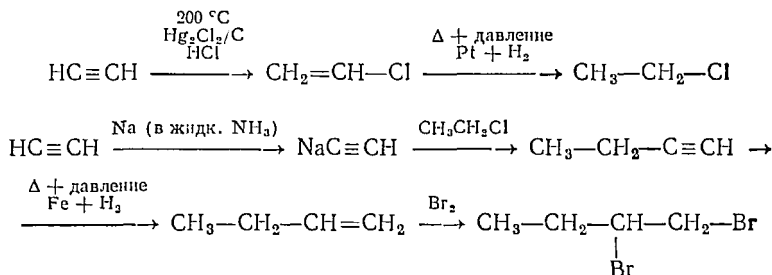
9. Из ацетиленов получить 1,2-дибромбутан.



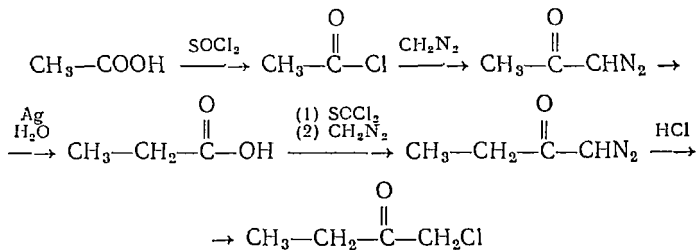
или



или

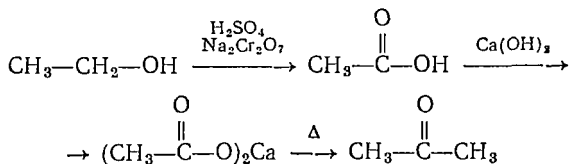


10. Из уксусной кислоты и диазометана получить 1-хлорбутанон-2.

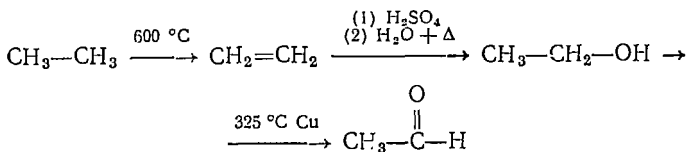


КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ)

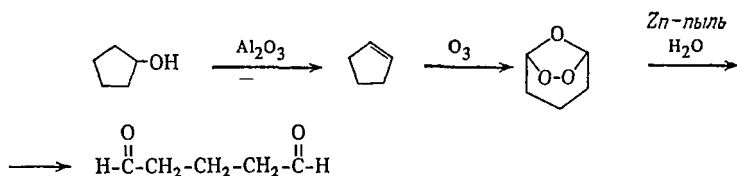
1. Из этанола получить ацетон.



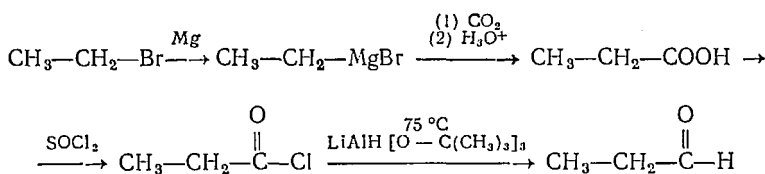
2. Из этана получить ацетальдегид.



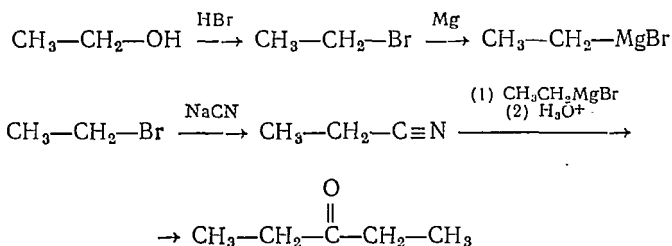
3. Из циклопентанола получить пентандиаль.



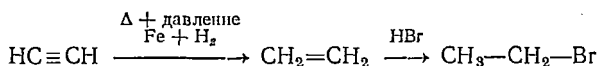
4. Из бромистого этила получить пропионовый альдегид.

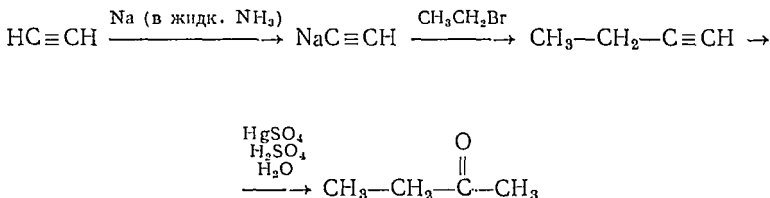


5. Из этанола получить пентанон-3.

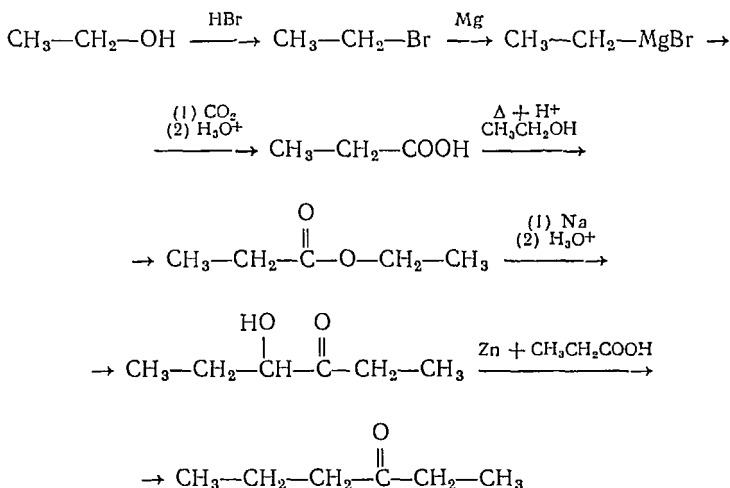


6. Из ацетилена получить бутанон-2.

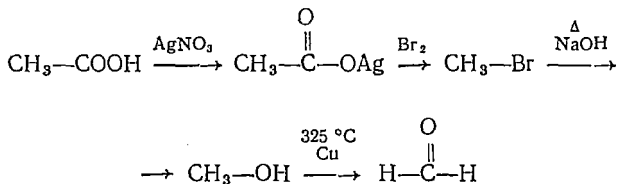




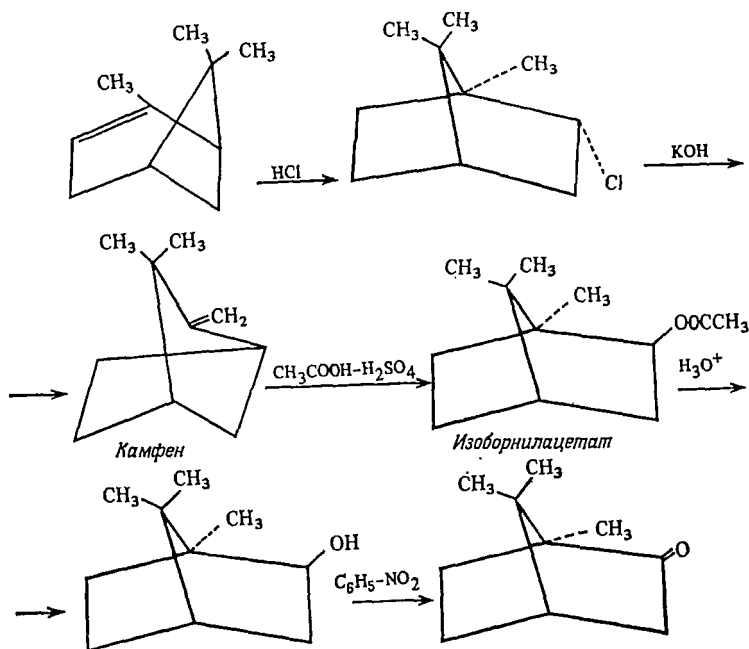
7. Из этанола получить гексанон-3.



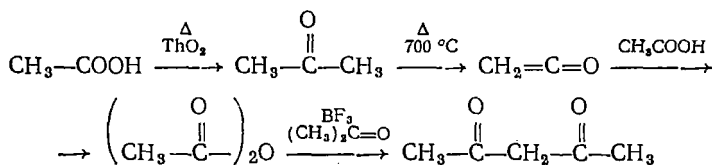
8. Из уксусной кислоты получить формальдегид.



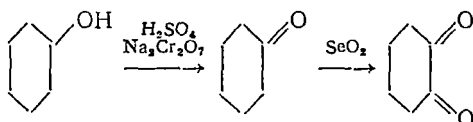
9. Из α -пинена получить камфору.



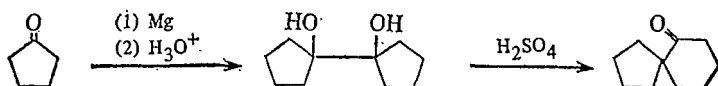
10. Из уксусной кислоты получить пентандион-2,4 (ацетилацетон).



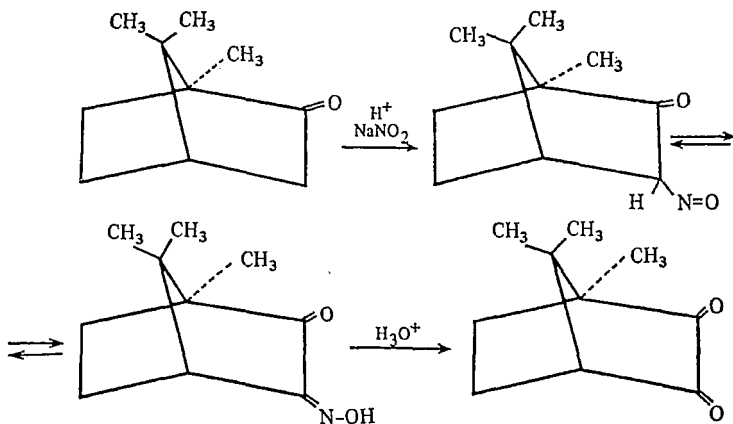
11. Из циклогексанола получить циклогександион-1,2.



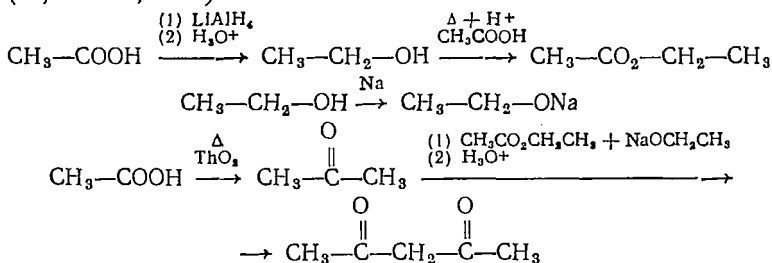
12. Из циклопентанона получить спиро-[4,5]-деканон-1.



13. Из камфоры получить 3-кетокамфору.

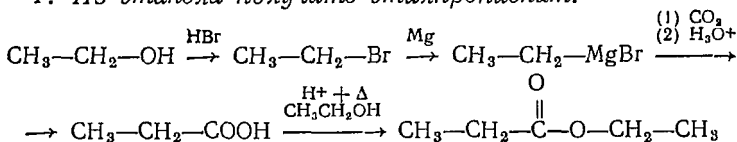


14. Из уксусной кислоты получить пентандион-2,4 (ацетилацетон).

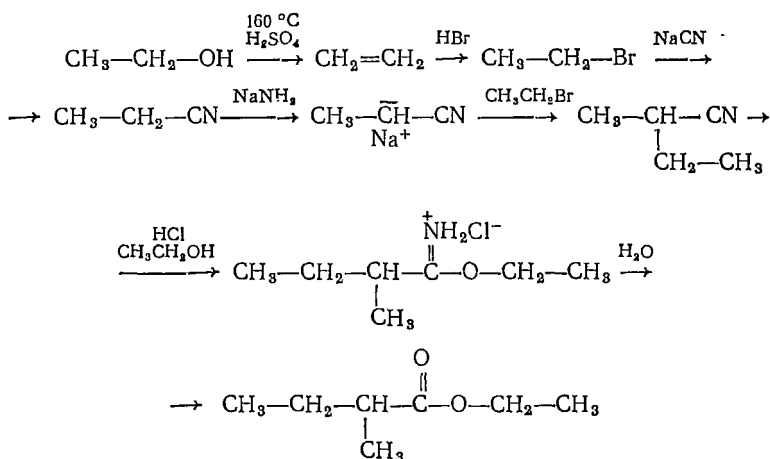


СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ (ОРГАНИЧЕСКИХ И НЕОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ)

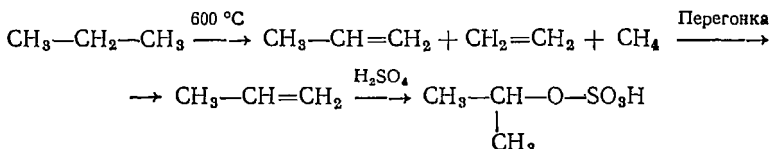
1. Из этанола получить этилпропионат.



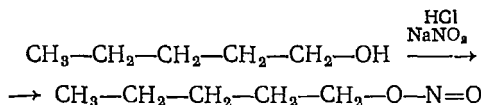
2. Из этанола получить этиловый эфир 2-метилпропионовой кислоты.



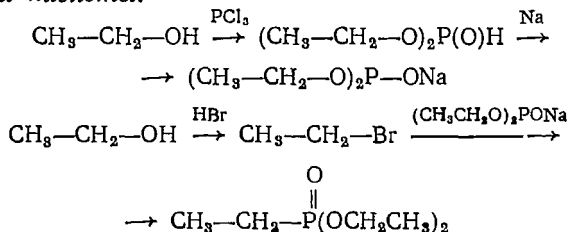
3. Из пропана получить изопропилсульфат.



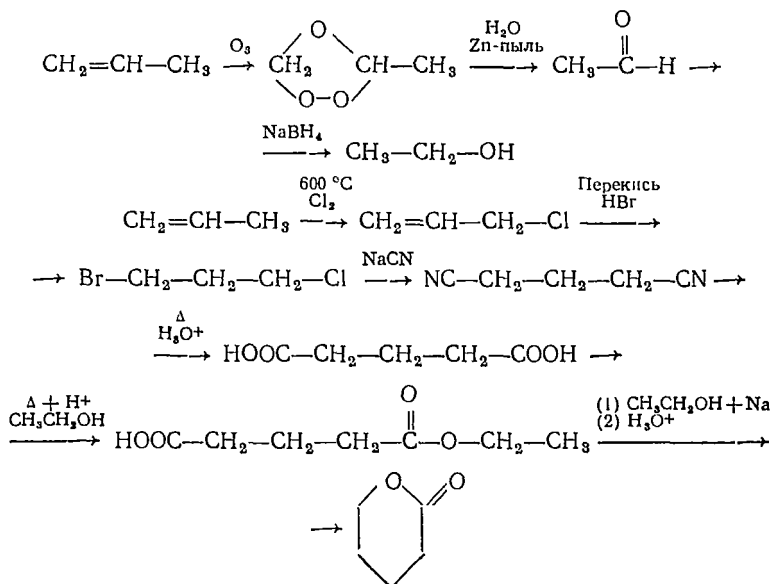
4. Из пентанола-1 получить амилнитрит.



5. Из этанола получить диэтиловый эфир этилфосфоновой кислоты.

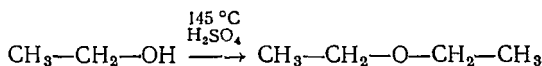


6. Из пропилена получить 2-кетотетрагидропиран.

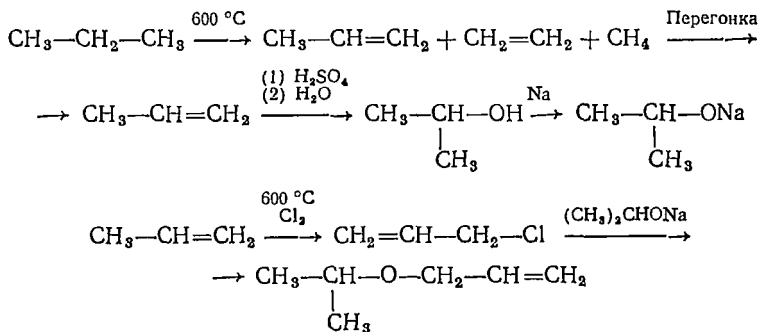


ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ, АЦЕТАЛИ И ОРТОЭФИРЫ КИСЛОТ

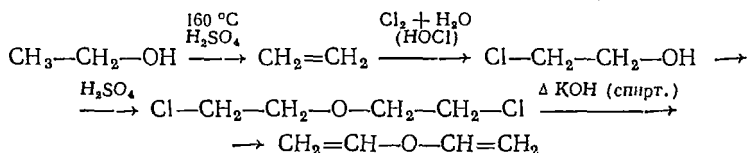
1. Из этанола получить диэтиловый эфир.



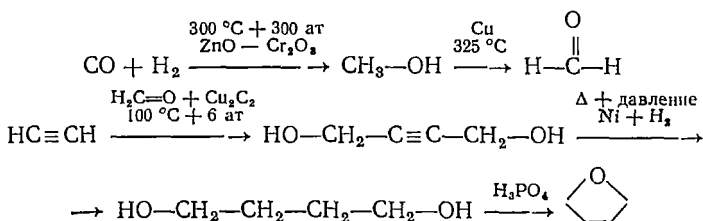
2. Из пропана получить аллилизопропиловый эфир.



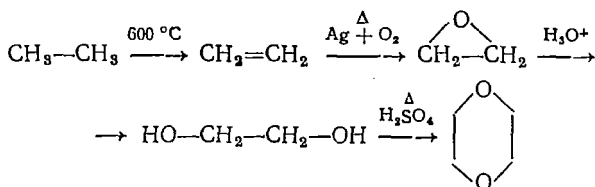
3. Из этанола получить дивиниловый эфир.



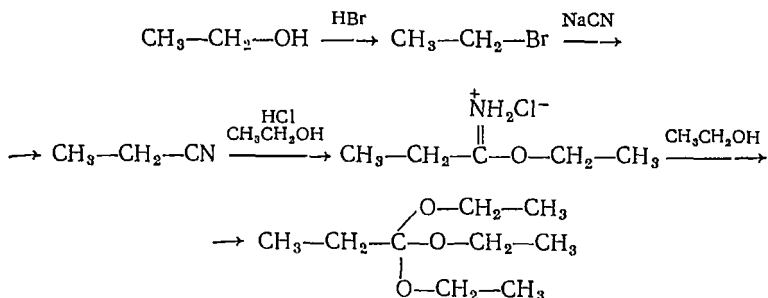
4. Из окиси углерода и ацетилена получить тетрагидрофуран.



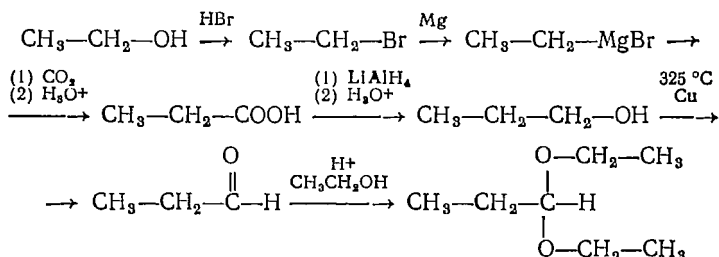
5. Из этана получить 1,4-диоксан.



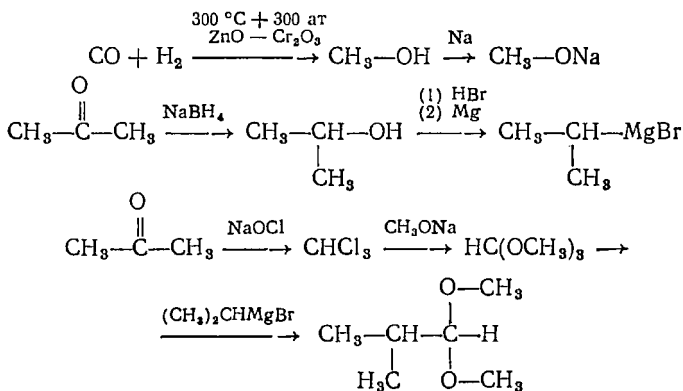
6. Из этанола получить триэтиловый эфир ортопропионовой кислоты.



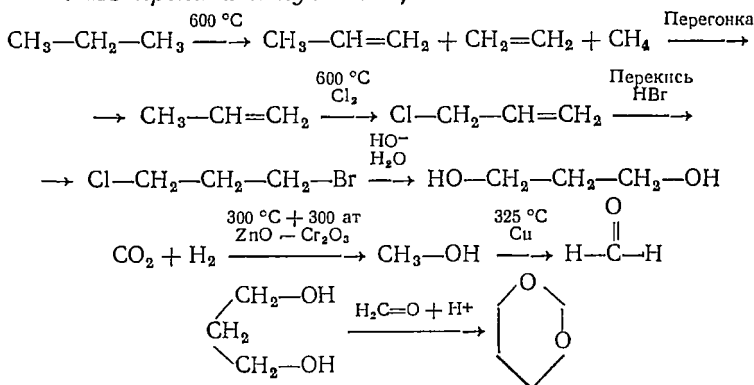
7. Из этанола получить 1,1-диэтоксипропан (диэтил-ацеталь пропионового альдегида).



8. Из ацетона получить 1,1-диметокси-2-метилпропан

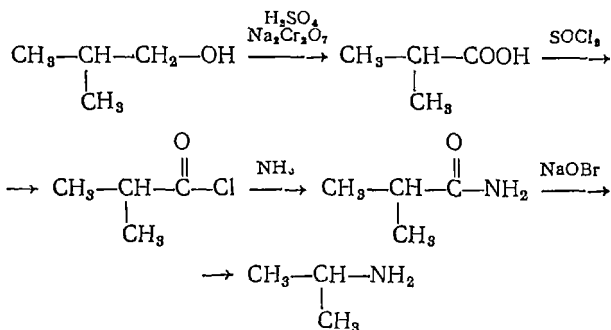


9. Из пропана получить 1,3-диоксан.

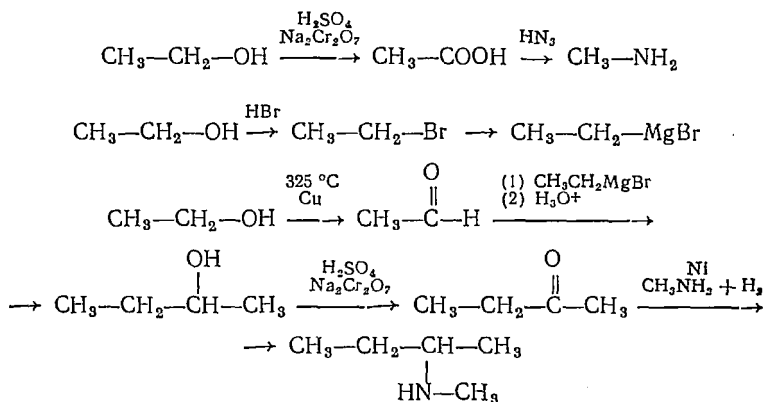


АМИНЫ

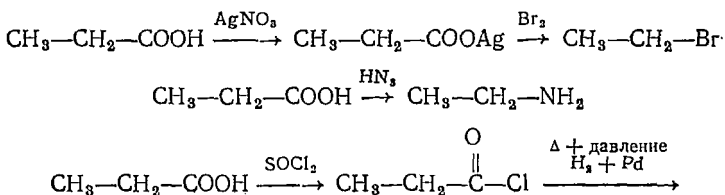
1. Из изобутилового спирта получить изопропиламин.

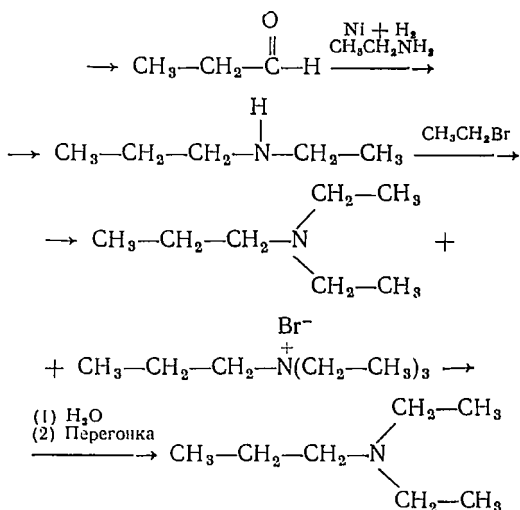


2. Из этанола получить метил-втор-бутиламин.

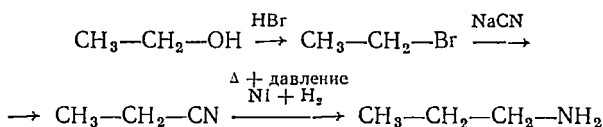


3. Из пропионовой кислоты получить диэтилпропиламин.

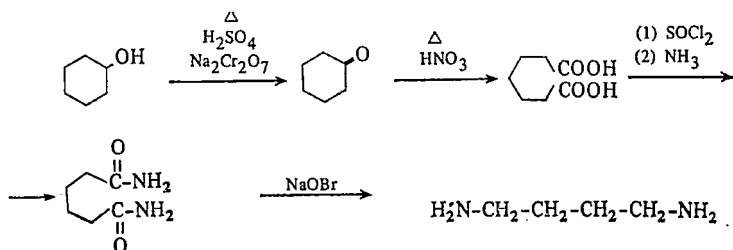




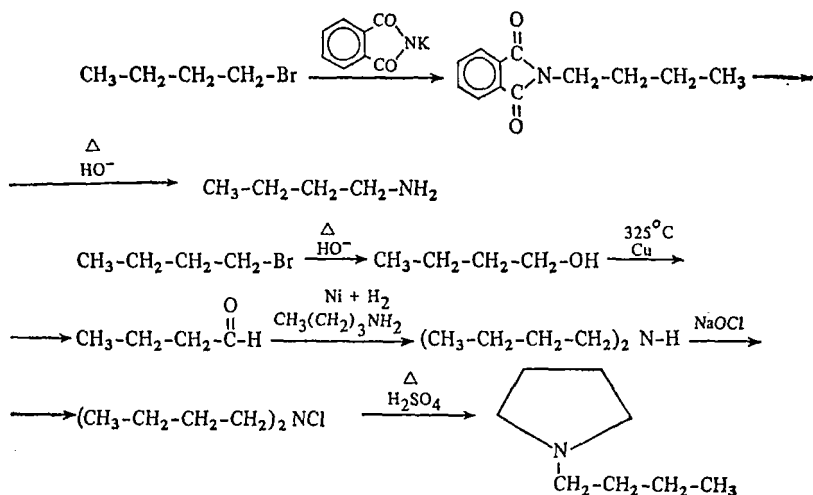
4. Из этанола получить *n*-пропиламин.



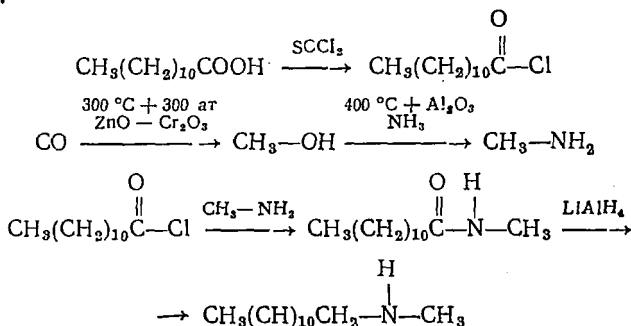
5. Из циклогексанола получить 1,4-диаминобутан.



6. Из бромистого *n*-бутила получить 1-*n*-бутилпирролидин.

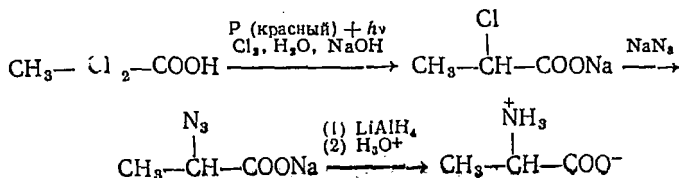


7. Из додекановой кислоты получить метилдодециламин.

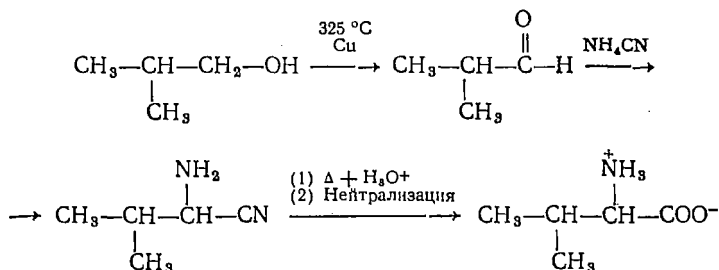


АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ

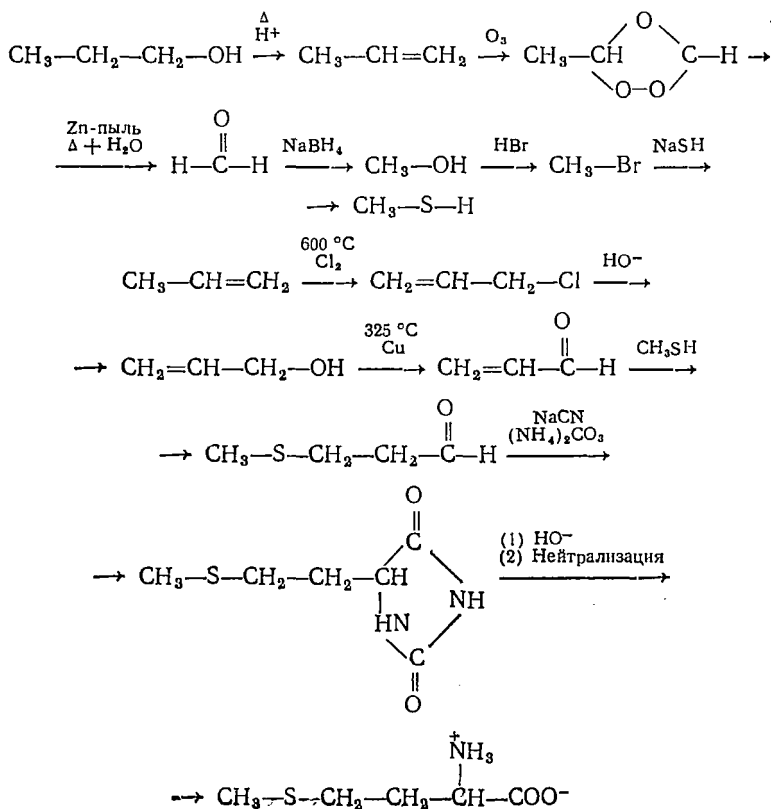
1. Из пропионовой кислоты получить аланин.



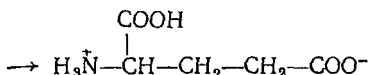
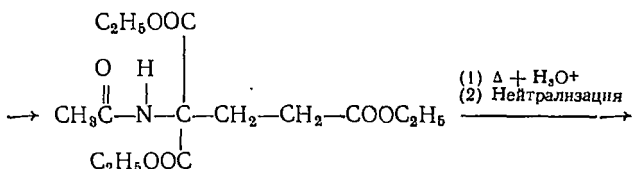
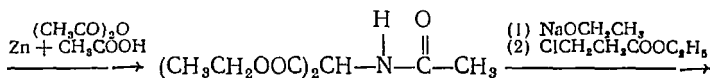
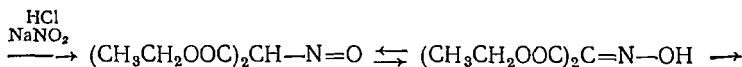
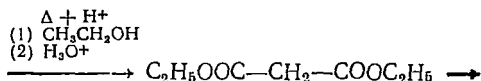
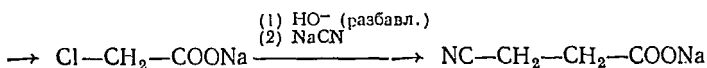
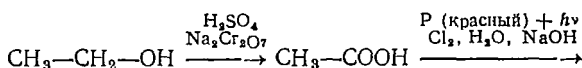
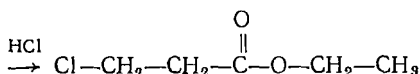
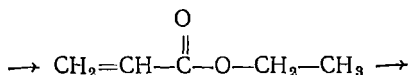
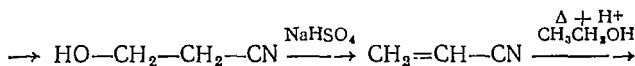
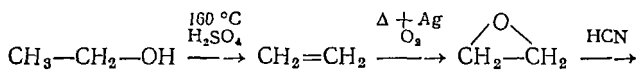
2. Из изобутилового спирта получить валин.



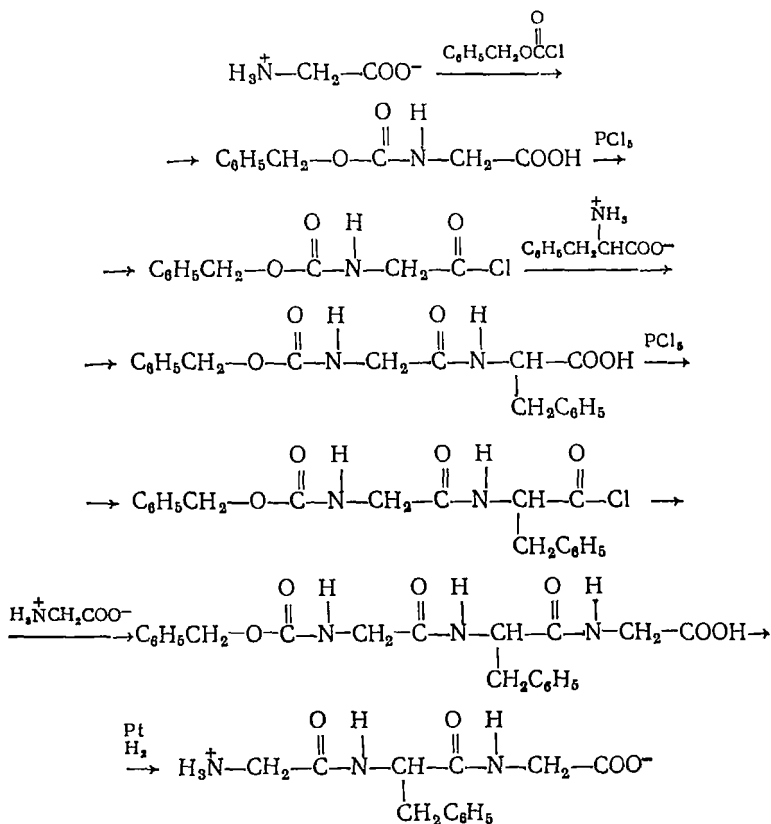
3. Из n-пропилового спирта получить метионин.



4. Из этанола получить глутаминовую кислоту.



5. Из глицина, фенилаланина и любых органических реактивов получить глицилфенилаланилглицин.

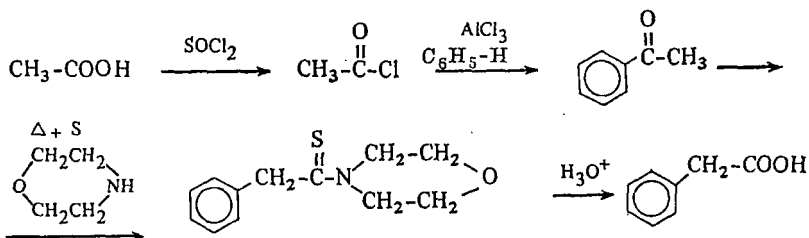


Глава IX

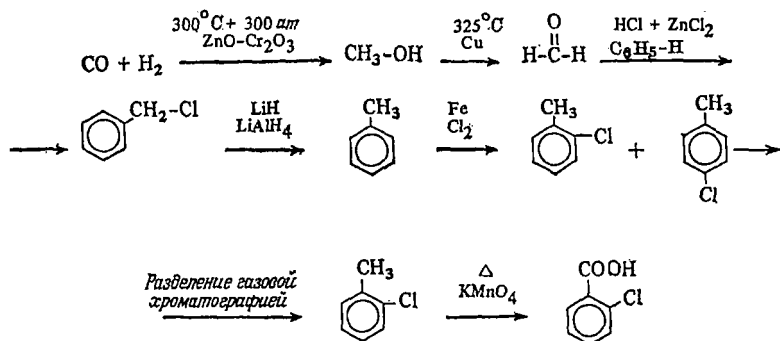
ОДНОЯДЕРНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

КИСЛОТЫ

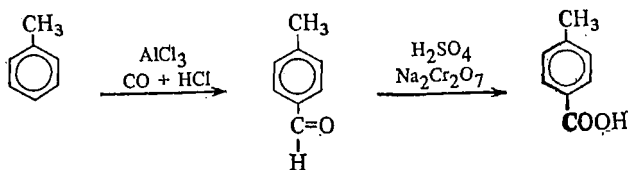
1. Из бензола и уксусной кислоты получить фенилуксусную кислоту.



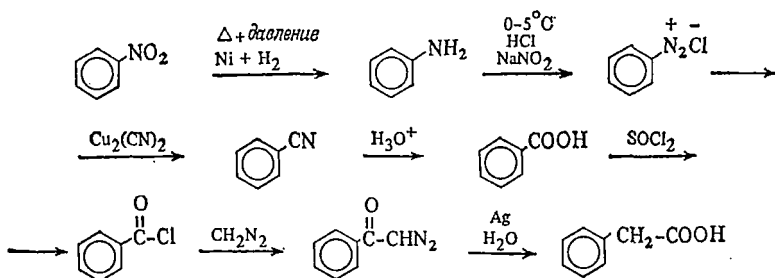
2. Из бензола получить о-хлорбензойную кислоту.



3. Из толуола получить *p*-толуиловую кислоту.

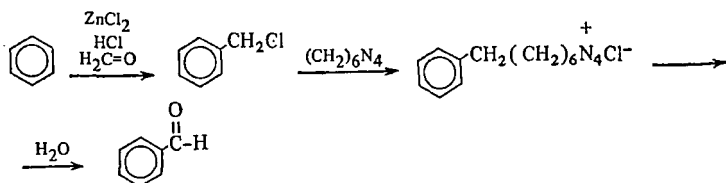


4. Из нитробензола и диазометана получить фенилуксусную кислоту.

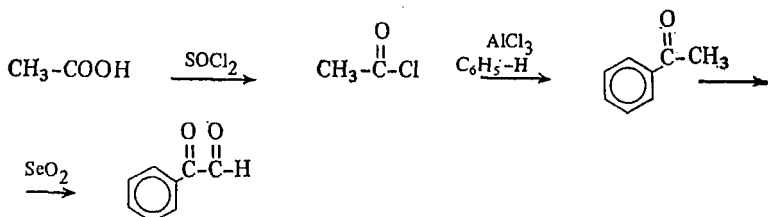


КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ)

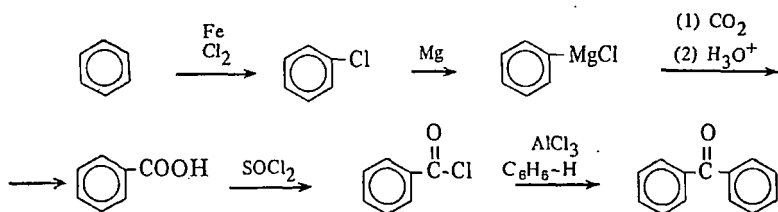
1. Из бензола и формальдегида получить бензальдегид.



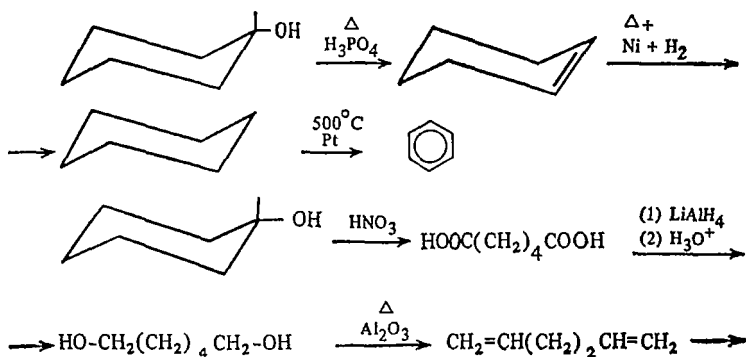
2. Из бензола и уксусной кислоты получить фенилглиоксаль.

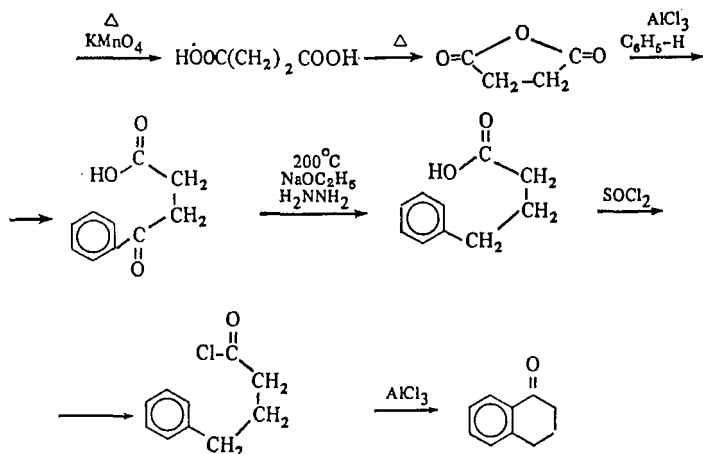


3. Из бензола получить дифенилкетон (бензофенон).



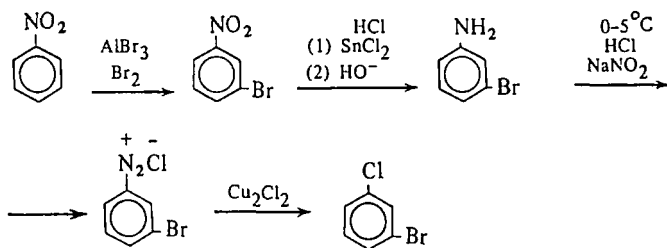
4. Из циклогексанола получить тетралон-1.



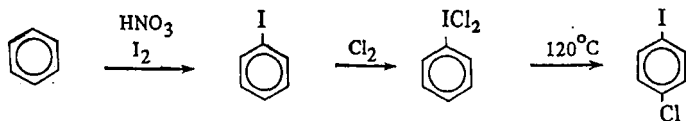


ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ

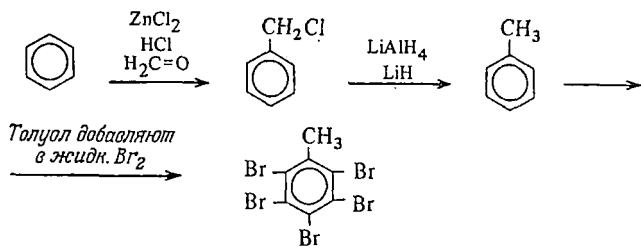
1. Из нитробензола получить *м*-хлорбромбензол.



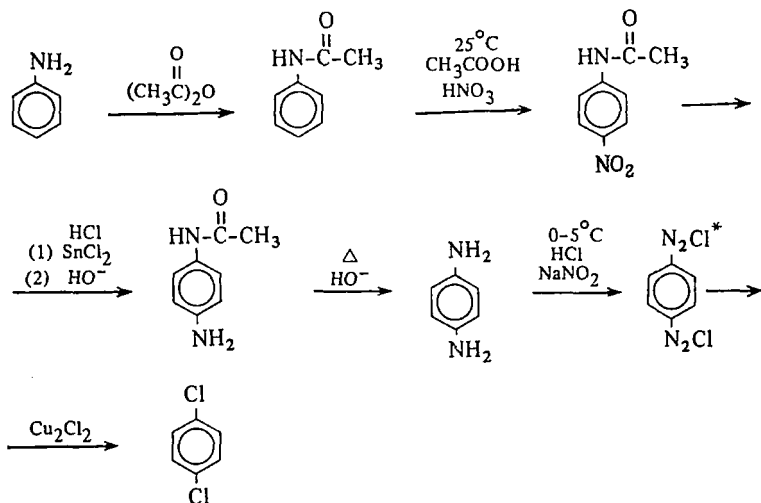
2. Из бензола получить *п*-хлориодбензол.



3. Из бензола получить 2,3,4,5,6-пентабромтолуол.

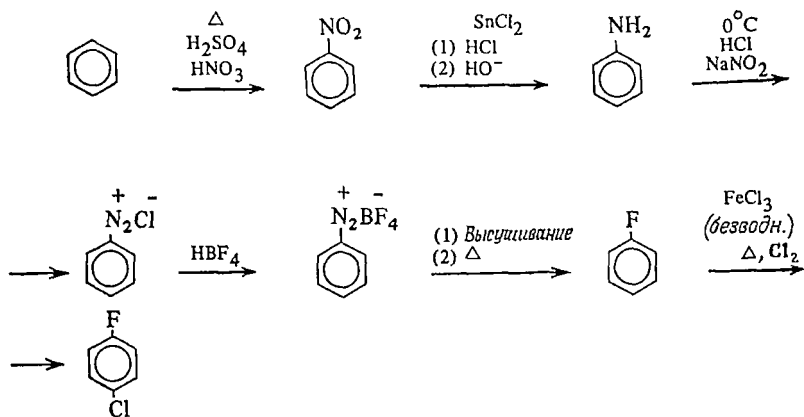


4. Из анилина и уксусного ангидрида получить *p*-дихлорбензол.



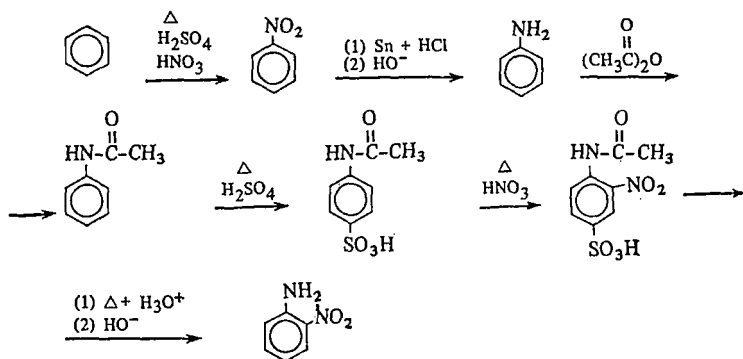
5. Из бензола получить *p*-хлорфторбензол.

* *p*-Фенилендиамин при попытках его диазотировать в обычных условиях окисляется в хинон. Получить из него бис-диазосоединение можно, прибавляя уксуснокислый раствор амина к охлажденному раствору нитрита натрия в концентрированной серной кислоте. — Прим. перев.

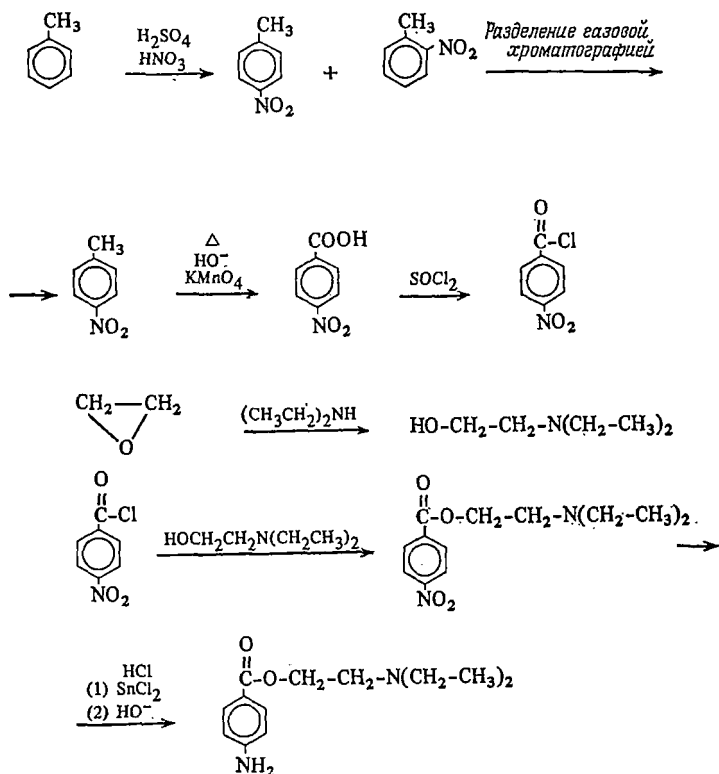


НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

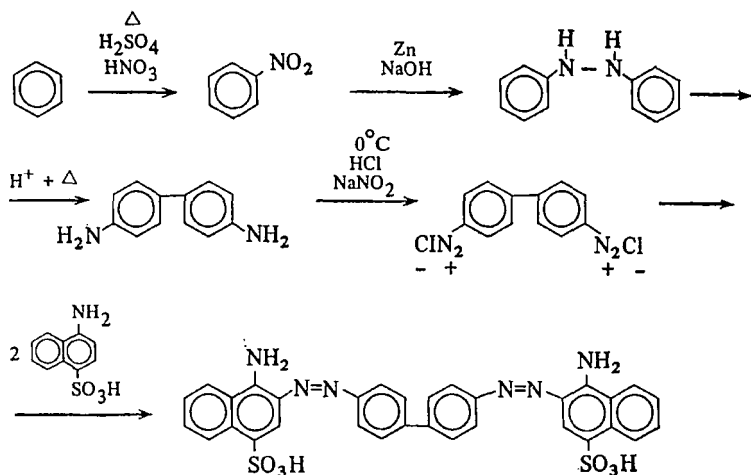
1. Из бензола и уксусного ангидрида получить о-нитроанилин.



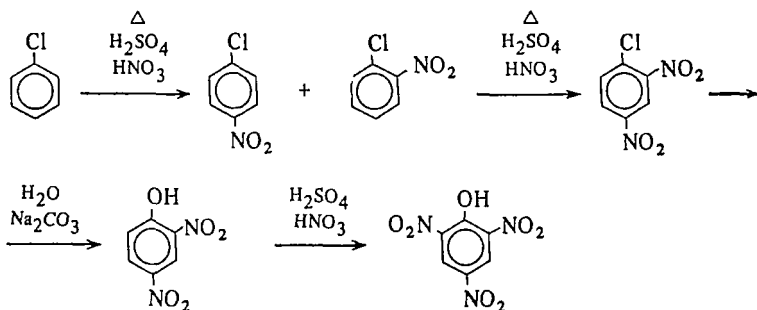
2. Из толуола, диэтиламина и окиси этилена получить новокаин.



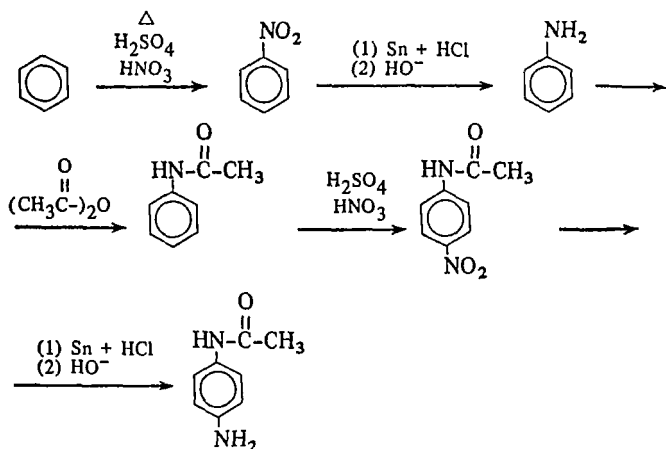
3. Из бензола и нафтионовой кислоты получить конго красный.



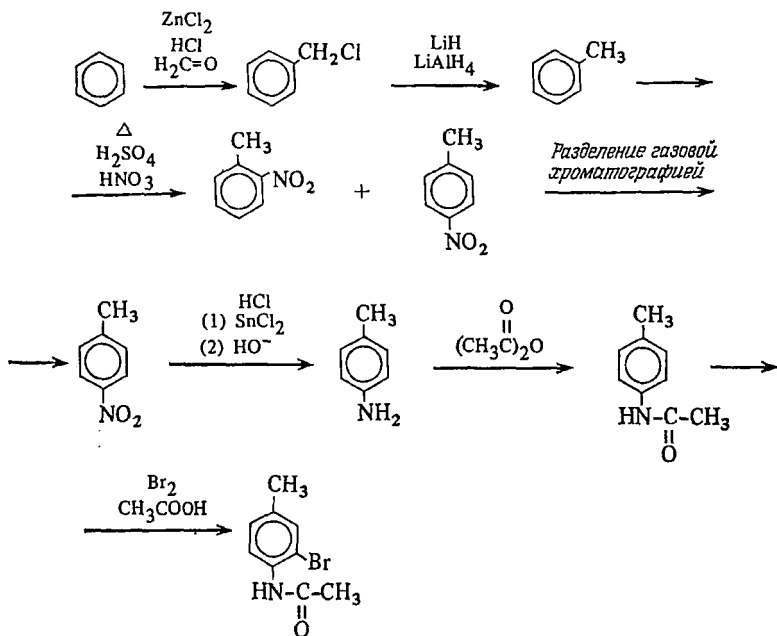
4. Из хлорбензола получить 2,4,6-тринитрофенол (пикриновую кислоту).



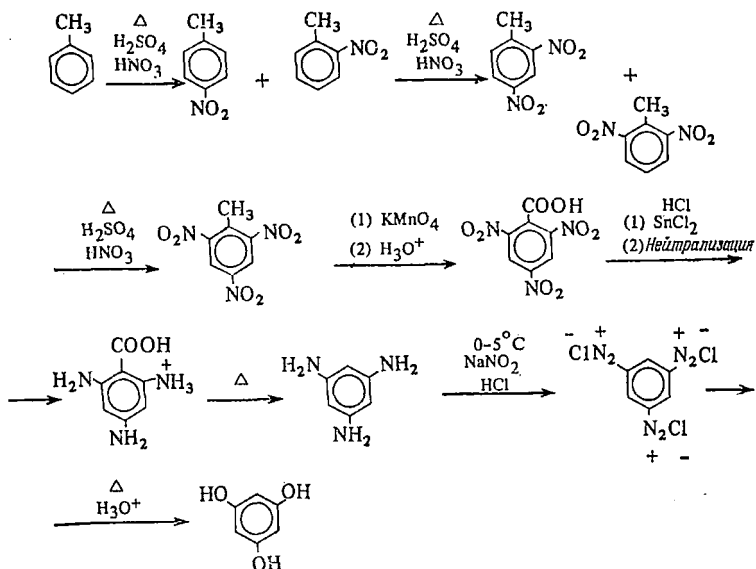
5. Из бензола и уксусного ангидрида получить п-аминоацетанилд.



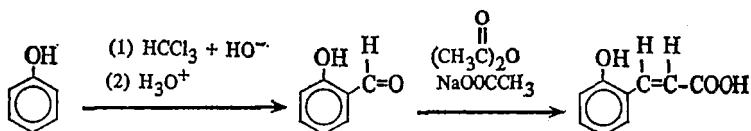
6. Из бензола и уксусного ангидрида получить 2-бром-4-метилацетанилид.



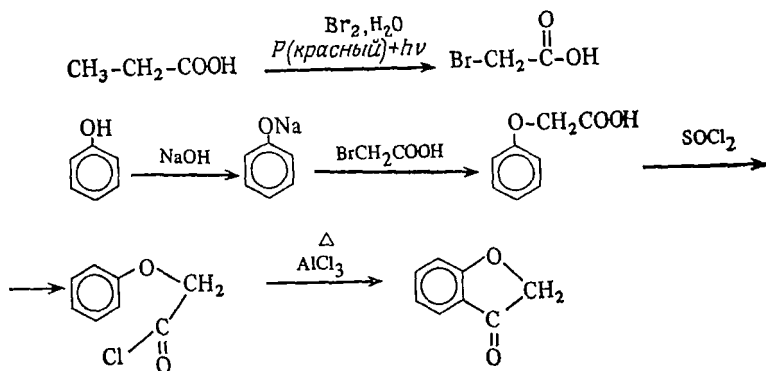
2. Из толуола получить флороглюцин.



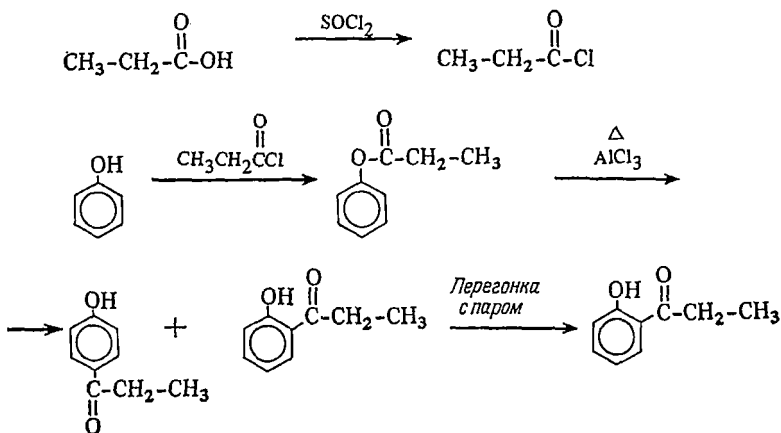
3. Из фенола, хлороформа и уксусного ангидрида получить о-оксикоричную кислоту.



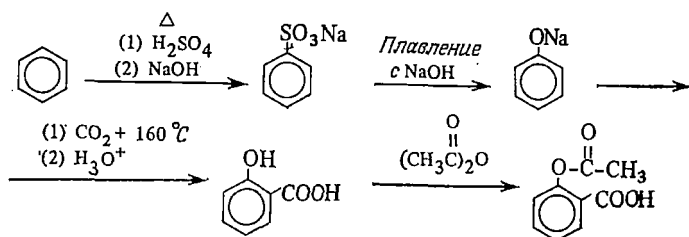
4. Из фенола и уксусной кислоты получить кумаранон-3,



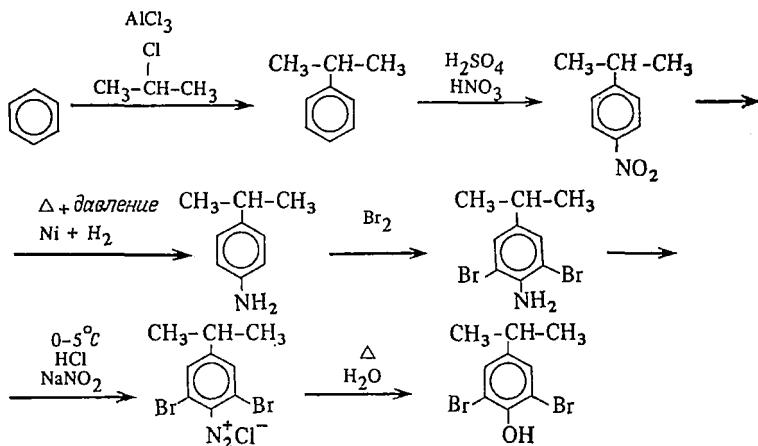
5. Из фенола и пропионовой кислоты получить 2-окси-пропиофенон.



6. Из бензола и уксусного ангидрида получить аспирин.

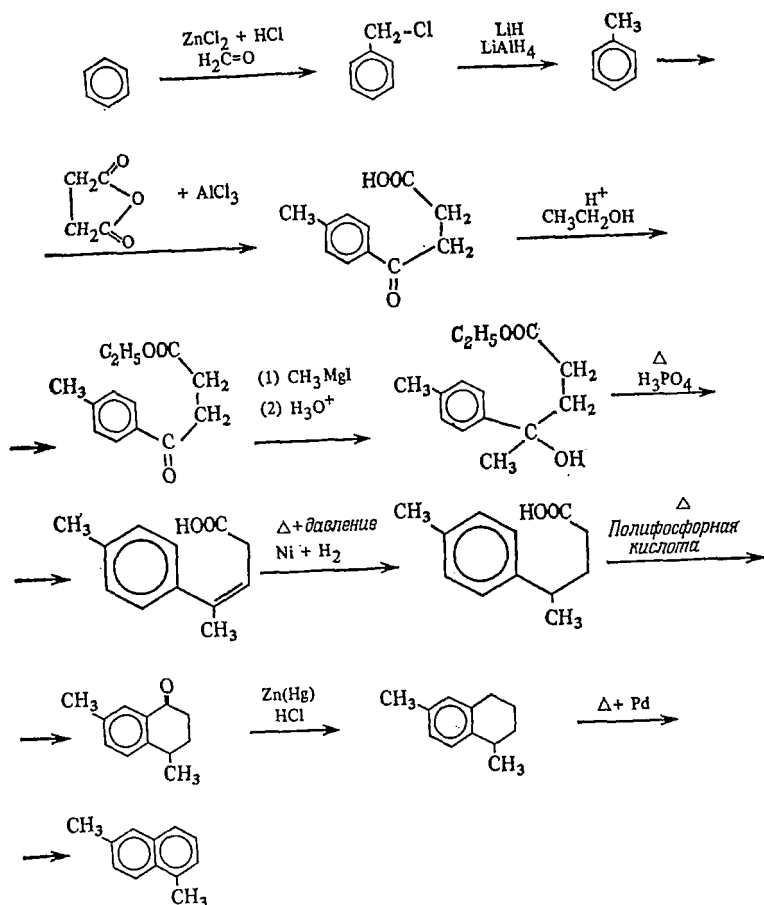


7. Из бензола и хлористого изопропила получить 2,6-дибром-4-изопропилфенол.

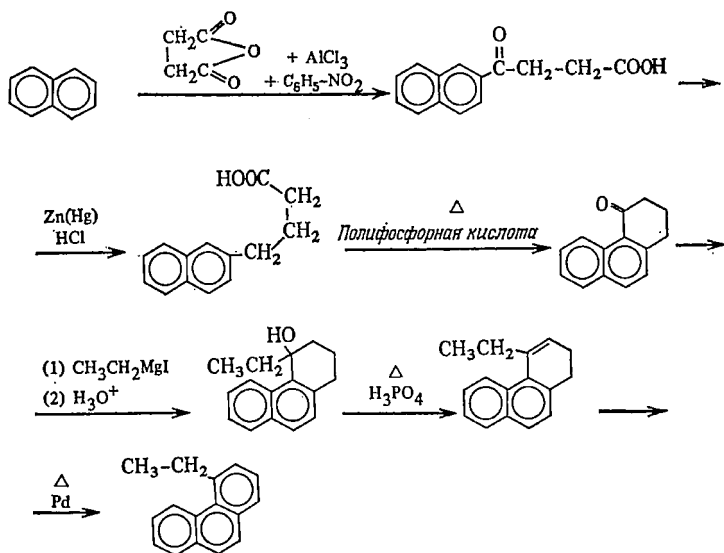


ПОЛИАДЕРНЫЕ СИСТЕМЫ

1. Из бензола и любых органических реактивов получить 1,6-диметилнафталин.



2. Из нафталина и других органических реактивов получить 4-этилфенантрен.



СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Предисловие авторов	6

Часть первая

Принципы органического синтеза

ГЛАВА	I.	О методах составления схем многостадийных синтезов	9
		Планирование синтеза	9
		Составление схемы синтеза, исходя из конечного соединения	10
		Наращивание углеродной цепи	12
		Укорочение углеродной цепи	20
		Реакции циклизации	24
		Ароматизация циклических систем	30
		Синтез фенантрена из нафталина	31
		Правила составления схем синтеза	37
ГЛАВА	II.	Синтез некоторых наиболее часто используемых промежуточных соединений	39
		Алкилгалогениды	40
		Арилгалогениды	41
		Алкилсульфаты	42
		Реактивы Гриньяра	43
		Соли диазония	44
		Получение важнейших промежуточных соединений	46
ГЛАВА	III.	Защита функциональных групп в процессе синтеза	49
		Общие методы	49
		Группы —O—H	51
		Группы —NH_2 и —NHR	53
		O	
		\parallel	
		Группы —C—	57

	Группы $\begin{array}{c} \\ -C-H \\ \end{array}$	59
	Одновременная защита нескольких групп	61
ГЛАВА IV.	Специфические методы, применяемые в ароматическом ряду	67
	Порядок введения заместителей	67
	Последующие превращения заместителя после использования его ориентирующего влияния	68
	Элиминирование заместителя после использования его ориентирующего влияния	69
	Ориентация в полизамещенных бензолах	70
	Влияние растворителей на соотношение изомеров	74
ГЛАВА V.	Стереохимический контроль реакций	75
	Стереоселективность	75
	Кинетический контроль	78
	Термодинамический контроль	82
	Стереоспецифичность	91
	Сtereoизомерные продукты некоторых реакций присоединения	99
ГЛАВА VI.	Синтез соединений, содержащих меченые атомы (изотопы)	100
	Значение меченых соединений	100
	Синтез меченых соединений	101
	Молекулы, содержащие несколько меток	106

Часть вторая

Примеры синтезов

ГЛАВА VII.	Алифатические углеводороды	109
	Алкины	109
	Алкены	110
	Алканы	112
ГЛАВА VIII.	Соединения, содержащие функциональные группы	115
	Карбоновые кислоты, их ангидриды и галогенангидриды	115
	Спирты и меркаптаны	119
	Алкил- и алкенилгалогениды	123
	Карбонильные соединения (альдегиды и кетоны)	126
	Сложные эфиры (органических и неорганических кислот)	130

Простые эфиры, ацетали и ортоэфиры кис-	
лот	132
Амины	135
Аминокислоты и пептиды	137
ГЛАВА IX. Одноядерные ароматические системы . . .	141
Кислоты	141
Карбонильные соединения (альдегиды и кетоны)	142
Галогенопроизводные	144
Нитросоединения	146
Фенолы и простые эфиры	150
Полиядерные системы	153

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении и качестве перевода просим присылать по адресу: 129820, Москва, И-110, ГСП, 1-й Рижский пер., д. 2, издательство «Мир».

Ч. Пейн, Л. Пейн
КАК ВЫБИРАТЬ ПУТЬ СИНТЕЗА
ОРГАНИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ

Редактор *И. В. Селищева*
Художник *Л. М. Муратова*
Художественный редактор *Н. Г. Блинов*
Технический редактор *Н. И. Борисова*
Корректор *К. Л. Водяницкая*

Сдано в набор 5/X 1972 г.
Подписано к печати 6/IV 1973 г.
Бумага типогр. № 1. 84×108¹/₃₂—2,50 бум. л. Печ.
усл. л. 8,40. Уч.-изд. л. 6,65. Изд. № 3/6817. Цена
48 коп. Зак. № 708.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»
Москва, 1-й Рижский пер., 2

Ярославский полиграфкомбинат «Союзполиграфпрома»
при Государственном комитете Совета Министров
СССР по делам издательств, полиграфии и книжной
торговли. Ярославль, ул. Свободы, 97.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»
выпускает в свет в IV кв. 1973 г.

Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. В двух частях, перевод с английского, 70 изд. л.

Книгу следует рассматривать как очень удачное дополнение к пятитомному изданию Л. Физера и М. Физер «Реагенты для органического синтеза» («Мир», 1970—1971), на которое авторы часто ссылаются. В ней описаны главные методы синтеза основных классов органических соединений, причем авторы исключили старые и ставшие привычными методики, заменив их новыми и мало распространенными, но эффективными.

Книга предназначена для всех органиков-экспериментаторов — работников научно-исследовательских и заводских лабораторий, которым она позволит сэкономить десятки тысяч часов, затрачиваемых на подбор литературы для осуществления иногда простых синтезов; ею будут широко пользоваться также преподаватели, аспиранты и студенты химических вузов.