

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Э.Т. Оганесян



Серия «Высшее медицинское образование»

Э. Т. Оганесян

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова
МЗ РФ в качестве учебника для использования в образовательных
учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные
программы высшего образования по направлению подготовки специалитета
по специальности 33.05.01 Фармация (Протокол № 023 от 20.09.2018 г.,
регистрационный номер рецензии 461 ЭКУ от 20.09.2018 г.)

Ростов-на-Дону
«Феникс»
2020

УДК 547(075.8)

ББК 24.2я73

КТК 153

О-36

Рецензенты:

Милаева Елена Рудольфовна — доктор химических наук, профессор кафедры органической химии химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова;

Брель Анатолий Кузьмич — доктор химических наук, заведующий кафедрой химических дисциплин ВолгГМУ, профессор

Оганесян Э. Т.

О-36 Органическая химия : учебник / Э. Т. Оганесян. — Ростов н/Д : Феникс, 2020. — 398, [1] с. — (Высшее медицинское образование).

ISBN 978-5-222-33320-4

Учебник подготовлен в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования по специальности 33.05.01 «Фармация».

В учебнике представлен курс органической химии для фармацевтических специальностей учреждений высшего фармацевтического образования. На основе современных представлений о взаимном влиянии атомов в молекуле и данных квантово-химических методов изложены теоретические основы органической химии. Особое внимание уделено строению, физическим, химическим и биологическим свойствам органических соединений. Материал систематизирован по классам органических соединений. Приведены сведения, которые понадобятся при изучении биологической, фармацевтической, токсикологической химии, а также фармакогнозии и фармакологии.

Учебник предназначен для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по фармацевтическим специальностям.

УДК 547(075.8)

ББК 24.2я73

ISBN 978-5-222-33320-4

© Оганесян Э. Т., 2020

© ООО «Феникс», оформление, 2020

Оглавление

ПРЕДИСЛОВИЕ	8
ГЛАВА 1	
КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	9
1.1. Предмет органической химии	9
1.2. Теория химического строения органических соединений	10
1.3. Классификация органических соединений	12
1.4. Основные принципы номенклатуры органических соединений	14
1.5. Структурная изомерия органических соединений	27
1.6. Источники получения органических соединений	27
Вопросы для самоподготовки	29
ГЛАВА 2	
ХИМИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ И СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛ	30
2.1. Атомные орбитали и ковалентная связь	30
2.2. Гибридизация атомных орбиталей	31
2.3. Строение метана, этилена и ацетилена	33
2.4. Метод молекулярных орбиталей	36
2.5. Метод валентных связей	37
2.6. Свойства ковалентной связи	40
2.7. Сопряженные электронные системы с открытой цепью	42
2.8. Сопряженные электронные системы с замкнутой цепью	44
2.9. Электронные эффекты	48
Вопросы для самоподготовки	51
ГЛАВА 3	
РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	52
3.1. Классификация реакций с участием органических соединений	52
3.2. Кинетика реакций с участием органических соединений	57
3.3. Кислотные и основные свойства органических соединений	58
3.4. Влияние природы растворителей и стерических факторов на реакционную способность органических соединений	61
Вопросы для самоподготовки	63
ГЛАВА 4	
ОСНОВЫ СТЕРЕОХИМИИ	64
4.1. Стереохимические формулы	64
4.2. Оптическая активность и хиральность	68
4.3. Конфигурация и конформация	70
4.4. Относительная и абсолютная конфигурации	71
Вопросы для самоподготовки	77

ГЛАВА 5

АЛКАНЫ	78
5.1. Способы получения алканов	78
5.2. Физические свойства алканов	80
5.3. Химические свойства алканов	80
Вопросы для самоподготовки	84

ГЛАВА 6

АЛКЕНЫ	85
6.1. Способы получения алкенов	85
6.2. Физические свойства алкенов	87
6.3. Химические свойства алкенов	87
Вопросы для самоподготовки	93

ГЛАВА 7

АЛКАДИЕНЫ	94
7.1. Способы получения алкадиенов	94
7.2. Химические свойства алкадиенов	95
Вопросы для самоподготовки	99

ГЛАВА 8

АЛКИНЫ	100
8.1. Способы получения алкинов	100
8.2. Химические свойства алкинов	101
Вопросы для самоподготовки	105

ГЛАВА 9

ЦИКЛОАЛКАНЫ	106
9.1. Строение циклоалканов	106
9.2. Способы получения циклоалканов	109
9.3. Химические свойства циклоалканов	110
Вопросы для самоподготовки	111

ГЛАВА 10

АРЕНЫ	112
10.1. Номенклатура аренов и изомерия	112
10.2. Способы получения аренов	113
10.3. Физические свойства аренов	114
10.4. Химические свойства аренов	114
10.5. Многоядерные арены	126
Вопросы для самоподготовки	131

ГЛАВА 11

ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ УГЛЕВОДОРОДОВ	132
11.1. Способы получения галогенопроизводных углеводородов	132
11.2. Физические свойства галогенопроизводных углеводородов	135
11.3. Химические свойства галогенопроизводных углеводородов	136
Вопросы для самоподготовки	141

ГЛАВА 12

СПИРТЫ	142
12.1. Способы получения спиртов	142
12.2. Физические свойства спиртов	144
12.3. Химические свойства спиртов	145
12.4. Многоатомные спирты	149
12.5. Отдельные представители спиртов	152
Вопросы для самоподготовки	153

ГЛАВА 13

ФЕНОЛЫ	154
13.1. Способы получения фенолов	154
13.2. Физические свойства фенолов	156
13.3. Химические свойства фенолов	156
13.4. Отдельные представители фенолов	162
Вопросы для самоподготовки	163

ГЛАВА 14

ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ	164
14.1. Номенклатура и изомерия простых эфиров	164
14.2. Способы получения простых эфиров	165
14.3. Физические свойства простых эфиров	166
14.4. Химические свойства простых эфиров	166
14.5. Оксираны	168
14.6. Отдельные представители простых эфиров	169
Вопросы для самоподготовки	170

ГЛАВА 15

ТИОЛЫ И СУЛЬФИДЫ	171
15.1. Способы получения тиолов и сульфидов	172
15.2. Физические свойства тиолов и сульфидов	173
15.3. Химические свойства тиолов и сульфидов	173
Вопросы для самоподготовки	175

ГЛАВА 16

АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ	176
16.1. Способы получения альдегидов и кетонов	176
16.2. Физические свойства альдегидов и кетонов	179
16.3. Химические свойства альдегидов и кетонов	179
16.4. Отдельные представители альдегидов и кетонов	193
Вопросы для самоподготовки	194

ГЛАВА 17

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ	195
17.1. Способы получения карбоновых кислот	195
17.2. Физические свойства карбоновых кислот	196
17.3. Химические свойства карбоновых кислот	197

17.4. Отдельные представители карбоновых кислот	203
17.5. Функциональные производные карбоновых кислот	206
Вопросы для самоподготовки	215

ГЛАВА 18

ЛИПИДЫ	216
18.1. Жиры	216
18.2. Воски	220
18.3. Сложные липиды	221
Вопросы для самоподготовки	225

ГЛАВА 19

НИТРОСОЕДИНЕНИЯ И АМИНЫ. ДИАЗО- И АЗОСОЕДИНЕНИЯ	226
19.1. Нитросоединения	226
19.2. Амины	230
19.3. Ароматические диазосоединения	240
19.4. Азосоединения	248
Вопросы для самоподготовки	250

ГЛАВА 20

ГИДРОКСИКИСЛОТЫ И ОКСОКИСЛОТЫ	251
20.1. Гидроксикислоты	251
20.2. Оксокислоты	260
Вопросы для самоподготовки	265

ГЛАВА 21

АМИНОКИСЛОТЫ И БЕЛКИ	266
21.1. Аминокислоты	266
21.2. Белки	277
Вопросы для самоподготовки	281

ГЛАВА 22

УГЛЕВОДЫ	282
22.1. Классификация углеводов	282
22.2. Моносахариды	283
22.3. Сложные углеводы	305
Вопросы для самоподготовки	314

ГЛАВА 23

ИЗОПРЕНОИДЫ	315
23.1. Терпены и терпеноиды	315
23.2. Стероиды	325
Вопросы для самоподготовки	333

ГЛАВА 24

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ	334
24.1. Классификация и номенклатура гетероциклических соединений.....	334
24.2. Ароматичность гетероциклов. Типы гетероатомов	335
24.3. Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом	340
24.4. Пятичленные гетероциклические соединения с двумя гетероатомами	349
24.5. Шестичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом	356
24.6. Шестичленные гетероциклические соединения с двумя гетероатомами	372
Вопросы для самоподготовки	385

ГЛАВА 25

АЛКАЛОИДЫ	386
25.1. Нахождение в природе	386
25.2. Физико-химические свойства алколоидов	387
25.3. Классификация алкалоидов	387
25.4. Идентификация алкалоидов	388
25.5. Отдельные представители алкалоидов	389
Вопросы для самоподготовки	394

Предметный указатель	395
----------------------------	-----

ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди химических дисциплин, изучаемых по специальности «Фармация», особая роль отводится органической химии как базовой теоретической дисциплине, поскольку она призвана заложить прочную основу для последующего изучения биологической, фармацевтической и токсикологической химии.

Издание настоящего учебника ставит своей целью помочь студенту систематизировать свои знания по важнейшим разделам органической химии; сформировать знания о закономерностях взаимосвязи между строением органических молекул и их свойствами; выработать навыки диалогового анализа структур органических молекул; ликвидировать негативные факторы, обусловленные слабыми знаниями школьного курса по органической химии; оказать помощь студенту в подготовке к самостоятельной работе, контрольным работам и экзамену.

Предлагаемый учебник написан в соответствии с действующей программой.

Весь фактический материал изложен традиционно, а именно по классам органических соединений в соответствии с функциональной группой.

При изложении разделов «Липиды», «Углеводы», «Изопреноиды», «Пептиды», «Аминокислоты и белки» сознательно опущен материал, касающийся биоорганической химии этих соединений. В курсе биологической химии студенты будут иметь возможность подробно изучить эти классы соединений с точки зрения их роли и значения в жизнедеятельности человека.

В то же время приходилось учитывать, что до сих пор студенты, обучающиеся по специальности «Фармация», испытывают определенные затруднения при изучении гетероциклических соединений из-за отсутствия доступной литературы.

Это прежде всего касается современной концепции π -избыточности и π -дефицитности, а также особенностей реакционной способности гетероароматических систем.

Мои уважаемые коллеги по кафедре органической химии — доценты О. А. Андреева, Л. П. Смирнова — оказали мне очень большую поддержку и помощь своими ценными советами и замечаниями при подготовке рукописи, за что я выражаю им огромную благодарность.

Я очень благодарен моим уважаемым рецензентам — Милаевой Елене Рудольфовне, профессору кафедры органической химии химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, и Брелю Анатолию Кузьмичу, заведующему кафедрой химических дисциплин ВолГМУ, профессору.

Особую благодарность выражаю аспиранту кафедры органической химии С. С. Шатохину за помощь при работе над оформлением рукописи.

Буду очень признателен всем, кто выскажет свои замечания и пожелания по содержанию учебника.

Профессор *Оганесян Эдуард Тоникович*

ГЛАВА 1

Классификация и номенклатура органических соединений

Объектом изучения органической химии являются *органические соединения* — соединения углерода с другими элементами, за исключением оксидов углерода, угольной кислоты и ее солей.

Органическая химия — это химия углеводородов и их производных.

В системе наук органическая химия занимает особое положение. Это обусловлено большим числом и многообразием органических соединений, наличием специфических свойств, отличающих органические вещества от соединений других элементов, их исключительной ролью в жизни человека.

1.1. Предмет органической химии

Постепенно накапливая знания в области химических и биохимических превращений органических веществ, человек научился проводить различные опыты с органическими веществами. Вначале это, как правило, был переход сложных веществ в более простые: например, брожением сахара получали этиловый спирт и уксус, окислением ископаемой смолы — янтаря — янтарную кислоту. Окислением сахара была получена муравьиная кислота, которая до этого была известна как вещество животного происхождения. Позже установили, что жиры, углеводы и другие вещества характерны как для растений, так и для животных.

Органические соединения многообразны по составу и строению. Углерод образует огромное число соединений.

Многообразие и многочисленность органических соединений обусловлены способностью атомов углерода:

- 1) образовывать прочные связи с другими атомами углерода, что приводит к формированию цепей и циклов;
- 2) формировать простые, двойные и тройные связи не только с одноименными атомами, но и с другими элементами;
- 3) соединяться с четырьмя различными атомами, что позволяет углеродным цепям разветвляться, давая множество сложных структур.

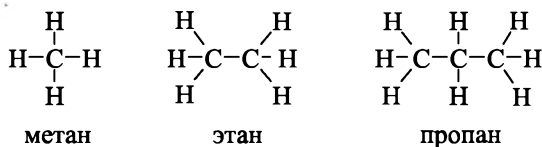
1.2. Теория химического строения органических соединений

Развитие органической химии в первой половине XIX столетия создало предпосылки для систематизации накопленных научных данных об органических веществах и создания теоретического фундамента этой науки. Важными достижениями явились доказательства четырехвалентности углерода и его способности к образованию цепей. Эти и другие факты были использованы А. М. Бутлеровым при создании теории строения органических соединений, являющейся основой органической химии. Рассмотрим важнейшие положения этой теории.

I. Все атомы, входящие в состав молекулы, связаны между собой в строго определенной последовательности в соответствии с их валентностями. Углерод в органических соединениях всегда четырехвалентен. Атомы углерода способны соединяться в линейные, разветвленные и замкнутые цепи.

Определенную последовательность строения атомов в молекулах А. М. Бутлеров назвал *химическим строением*.

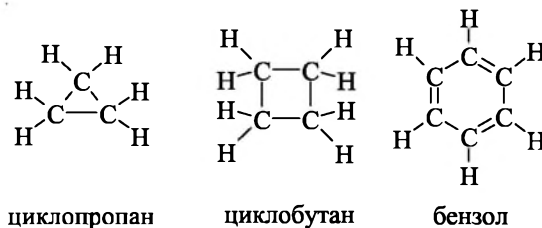
Например, в молекулах метана CH_4 , этана C_2H_6 и пропана C_3H_8 атомы связаны в такой последовательности:



Однако между атомами углерода могут формироваться не только простые (одинарные) связи, но и кратные (двойные и тройные):



Кроме открытых цепей атомы углерода могут образовывать замкнутые цепи:

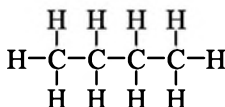


II. Свойства органических веществ определяются химическим строением молекул, т. е. последовательностью соединения атомов в молекулах.

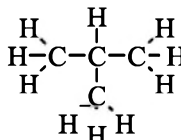
Данное положение теории химического строения органических соединений А. М. Бутлерова позволило объяснить явление изомерии органических соединений.

Вещества, характеризующиеся одинаковым качественным и количественным составом, но различным строением, т. е. различной последовательностью соединения атомов в молекуле и, следовательно, разными физическими и химическими свойствами, называются *структурными изомерами*.

Например, формуле C_4H_{10} отвечают два вещества, структуры которых имеют вид:



бутан (I)



изобутан (II)

В случае бутана атомы углерода образуют неразветвленную цепь (I), а в случае изобутана — разветвленную (II). Вещества (I) и (II) имеют различное строение (различную последовательность взаимосвязи атомов), поэтому их свойства тоже будут отличаться; следовательно, они являются изомерами.

Явление изомерии — одна из причин многообразия органических веществ.

III. В молекулах существует взаимное влияние атомов, связанных между собой, а также атомов, непосредственно не связанных.

Данное положение теории химического строения утверждает, что реакционная способность атомов (или атомных групп), входящих в состав молекулы, зависит от того, с какими атомами они связаны в данной молекуле.

Сравнивая между собой, например, моно-, ди- и трихлоруксусные кислоты, можно заметить, что константы диссоциации возрастают при переходе от уксусной кислоты к трихлоруксусной, причем кислотные свойства последней сопоставимы с таковыми сильных минеральных кислот.

Увеличение константы диссоциации при введении галогена в молекулу кислоты объясняется тем, что хлор как более электроотрицательный элемент оттягивает к себе электроны от соседнего углеродного атома, вследствие чего последний приобретает некоторый положительный заряд. В свою очередь, этот атом углерода притягивает электроны от соседнего атома углерода. Таким образом, сдвиг электронов в сторону хлора происходит по всей цепи атомов, и в конечном итоге атом водорода карбоксильной группы легче отщепляется в виде иона H^+ , чем атом водорода карбоксильной группы уксусной кислоты. Этот сдвиг электронов усиливается по мере увеличения числа атомов галогена, поэтому трихлоруксусная кислота в данном ряду является самой сильной.

В дальнейшем положение о взаимном влиянии атомов было блестяще подтверждено и развито учеником А. М. Бутлерова — выдающимся химиком-органиком В. В. Марковниковым.

Создание теории химического строения сыграло важнейшую роль в развитии органической химии: из науки преимущественно аналитической она превращается в синтетическую. Теория химического строения создала предпосылки для объяснения и прогнозирования различных видов изомерии органических молекул, а также направлений и механизмов протекания химических реакций. Изучая продукты химического превращения вещества, можно установить его строение, и наоборот, в зависимости от строения молекулы, типа функциональной группы, входящей в ее состав, можно прогнозировать поведение соединения в химических реакциях.

1.3. Классификация органических соединений

Изучение строения и свойств органических веществ, несмотря на их многочисленность и разнообразие, удается осуществлять благодаря стройной системе классификации.

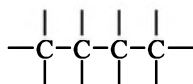
Классификация органических соединений, основанная прежде всего на теории химического строения, учитывает следующие важнейшие признаки:

- 1) строение скелета (остова) молекулы;
- 2) степень насыщенности связей молекулы, которая определяется природой связи между атомами углерода;
- 3) наличие функциональных групп и их природу.

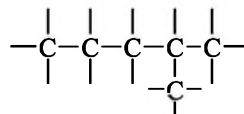
В формировании скелета молекулы могут участвовать не только атомы углерода, но и другие атомы, называемые *гетероатомами* (например, атомы кислорода, серы, азота, фосфора и др.). Соединяясь между собой в различной последовательности, атомы образуют разветвленные и неразветвленные цепи, незамкнутые (ациклические) и замкнутые (циклические) цепи.

В соответствии с этим все органические соединения делят на три группы.

1. *Алифатические (ациклические) соединения*¹. К ним относятся соединения, в молекулах которых содержатся незамкнутые (разветвленные и неразветвленные) цепи:



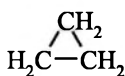
неразветвленная цепь



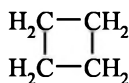
разветвленная цепь

2. *Карбоциклические соединения*. В молекулах соединений данного ряда содержатся циклы, образованные **только атомами углерода**. Внутри ряда различают алициклические и ароматические соединения, например:

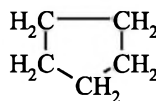
- алициклические соединения



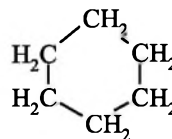
циклопропан



циклобутан

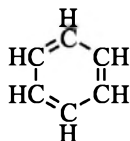


циклопентан

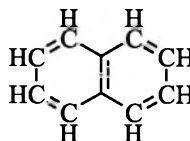


циклогексан

- ароматические соединения



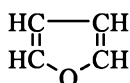
бензол



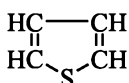
нафталин

¹ Их называют соединениями жирного ряда.

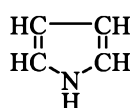
3. *Гетероциклические соединения.* Соединения этого ряда характеризуются тем, что в формировании циклов кроме атомов углерода участвуют атомы других элементов — гетероатомов:



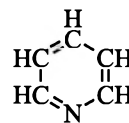
фуран



тиофен

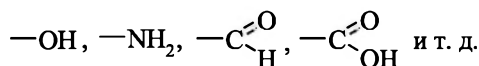


пиррол



пиридин

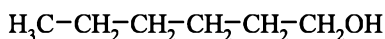
В каждом соединении, относящемся к одной из перечисленных групп, атом водорода можно заместить различными атомами и атомными группами:



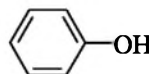
Наличие этих групп в значительной степени определяет химические свойства соответствующих молекул, поэтому их называют *функциональными группами* (*химическими функциями*).

Соединение может содержать несколько одинаковых или различных функциональных групп. О таком соединении принято говорить как о *соединении со смешанными функциями*.

Наличие конкретной функциональной группы в составе органических молекул является причиной общности их свойств, и на этом основана их классификация. Необходимо отметить, что существенную роль в проявлении конкретной функции играет строение скелета молекулы. Например, гидроксигруппа может быть связана как с алифатическим, так и с ароматическим углеводородным остатком¹. В первом случае соединение будет относиться к классу спиртов, во втором — к классу фенолов:



гексанол-1 (спирт)



гидроксibenзол (фенол)

Из этого примера следует, что для объективного суждения о свойствах молекул необходимо учитывать взаимное влияние атомов и атомных групп в молекуле.

В зависимости от природы функциональных групп различают, например, спирты (—ОН-группа), альдегиды (—CHO-группа), кислоты (—COOH-группа).

Для каждого класса существует свой *гомологический ряд* — вещества, сходные по строению и химическим свойствам, но отличающиеся друг от друга на одну или несколько групп —CH₂.

Путем соответствующих химических превращений можно осуществлять переход от одного класса соединений к другому. Так, окислением спирта можно получить альдегид, от него перейти к карбоновой кислоте и т.д. Это свидетельствует о генетической связи между классами органических соединений.

¹ Остаток углеводорода, содержащий неспаренный электрон, называют углеводородным радикалом.

1.4. Основные принципы номенклатуры органических соединений

В данном разделе приведены правила номенклатуры (правила составления названий) для основных классов органических соединений в соответствии с рекомендациями и требованиями Международного союза теоретической и прикладной химии (*International Union of Pure and Applied Chemistry — IUPAC*).

В правилах *IUPAC* наиболее широко представлена заместительная номенклатура, для понимания основных положений которой следует охарактеризовать два важнейших понятия:

- *родона начальная структура* — главная цепь в ациклической молекуле, карбоциклическая или гетероциклическая система (либо их часть), лежащие в основе рассматриваемого соединения;
- *характеристическая группа* — атом (или группа атомов), введенный в родона начальную структуру на место атома водорода и определяющий химические свойства вещества.

К характеристическим группам согласно определению *IUPAC* относят карбонильную, карбоксильную, амидную, нитрильную, галогенангидридную и другие группы, связанные с родона начальной структурой углерод-углеродной связью. Однако следует уточнить, что характеристические группы — это, по существу, те группы атомов, которые кроме атомов углерода содержат и другие (неуглеродные) атомы или вообще состоят из неуглеродных атомов и определяют принадлежность к конкретному классу соединений.

Данное представление о характеристических группах объединяет понятия «нефункциональные группы» и «функциональные группы». В таблицах 1.1 и 1.2 приведены группы обоих типов: нефункциональные группы указывают в префиксе (приставке) названия, а функциональные группы — в суффиксе названия. Если в соединении несколько разных функциональных групп (т.е. соединение является *гетерофункциональным*), то в суффиксе упоминают лишь одну из них — главную характеристическую группу, все же другие обозначают в префиксе, причем иными названиями, чем те, которые используют в суффиксе. Следовательно, каждая из групп этого типа имеет по крайней мере два названия: одно — для употребления в суффиксе, когда группа является старшей, другое — для использования в префиксе, когда группа является младшей.

Таблица 1.1

Характеристические группы, обозначаемые в заместительной номенклатуре только префиксами (по алфавиту)

Префикс	Формула	Префикс	Формула
Азидо-	– N ₃	Нитро-	– NO ₂
Бромо-	– Br	Аци-нитро-	– N(O)OH
Диазо-	– N ₂	Нитрозо-	– NO
Дигидроксидо-	– I(OH) ₂	Перхлорил-	– ClO ₃
Йодил-	– IO ₂	Фторо-	– F
Йодо-	– I	Хлорил-	– ClO ₂
Йодозил-	– IO	Хлоро-	– Cl
Метокси- (и вообще алкокси-)	– OCH ₃	Хлорозил-	– ClO

Таблица 1.2

**Обозначение важнейших характеристических групп
(перечисляются в порядке убывания старшинства)**

Класс соединения	Характеристическая группа		
	Формула	Название	
		в префиксе	в суффиксе
Ониевые катионы	—	онио- ¹ ониа-	-оний ¹
Карбоновые кислоты	—COOH —[C]OOH ²	карбокси- —	карбоновая кислота -овая кислота
Сульфокислоты	—SO ₃ H	сульфо-	-сульфоновая кислота
Соли	—COOM —[C]OOM	— —	металл...карбоксилат металл...оат
Сложные эфиры	—COOR —[C]OOR	карбо—R—окси- —	R...карбоксилат R...оат
Галогенангидриды	—COHal —[C]O—Hal	галоформил- —	-карбонилгалогенид -оил галогенид
Амиды	—[C]ONH ₂ —CO—NH ₂	— карбамоил-	-амид -карбоксамида
Амидины	—(C=[NH])—NH ₂ —[C](=[NH])—NH ₂	амидино- —	-карбоксамидин -амидин
Нитрилы	—C≡N —[C]≡N	циано- —	-карбонитрил -нитрил
Альдегиды	—CHO —[C]HO	формил- оксо-	-карбальдегид -аль
Кетоны	>[C]=O	оксо-	-он
Спирты, фенолы	—OH	гидрокси-	-ол
Тиолы	—SH	меркапто-	-тиол
Гидропероксиды	—O—OH	гидроперокси-	-гидропероксид
Амины	—NH ₂	амино-	-амин
Имины	=NH	имино-	-имин
Простые эфиры	—OR	R-окси-	—
Сульфиды	—SR	R-тио-	—
Пероксиды	—O—OR	R-диокси-	—

¹ В реальных названиях перед этими окончаниями указывается природа катиона (аммоний, аммоний, оксо-нио, оксоний).

² Здесь и далее атомы углерода, заключенные в квадратную скобку, включаются в название исходного соединения (включаются в углеродный скелет), но не входят в суффикс или префикс (т.е. не включаются в характеристическую группу).

Ациклические углеводороды

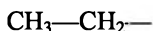
Алканы (предельные углеводороды). Четыре первых представителя алканов — CH_4 , C_2H_6 , C_3H_8 и C_4H_{10} — имеют соответственно названия метан, этан, пропан, бутан. Остальные алканы называют с помощью корня соответствующего греческого числительного с добавлением суффикса *-ан*, указывающего на принадлежность соединения ряду алканов (табл. 1.3).

Таблица 1.3

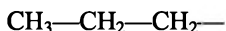
Гомологический ряд алканов $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$

<i>n</i>	Формула	Название	<i>n</i>	Формула	Название
1	CH_4	метан	12	$\text{C}_{12}\text{H}_{26}$	додекан
2	C_2H_6	этан	15	$\text{C}_{15}\text{H}_{32}$	пентадекан
3	C_3H_8	пропан	18	$\text{C}_{18}\text{H}_{38}$	октадекан
4	C_4H_{10}	бутан	20	$\text{C}_{20}\text{H}_{42}$	эйкозан
5	C_5H_{12}	пентан	21	$\text{C}_{21}\text{H}_{44}$	генэйкозан
6	C_6H_{14}	гексан	24	$\text{C}_{24}\text{H}_{50}$	тетракозан
7	C_7H_{16}	гептан	28	$\text{C}_{28}\text{H}_{58}$	октакозан
8	C_8H_{18}	октан	30	$\text{C}_{30}\text{H}_{62}$	триаконтан
9	C_9H_{20}	нонан	33	$\text{C}_{33}\text{H}_{68}$	тритриаконтан
10	$\text{C}_{10}\text{H}_{22}$	декан	40	$\text{C}_{40}\text{H}_{82}$	тетракоктан

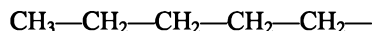
Одновалентные радикалы, производимые от насыщенных неразветвленных ациклических углеводородов, называют путем замены суффикса *-ан* в исходном алкане на *-ил*. Атом углерода со свободной валентностью получает номер 1. Такие радикалы называют *нормальными* (или *неразветвленными*) алкилами:



этил



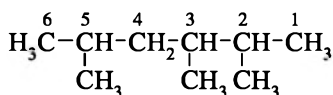
пропил



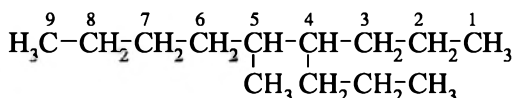
пентил

Для обозначения насыщенных ациклических углеводородов с разветвленной цепью атомов углерода к названию наиболее длинной цепи атомов углерода добавляют префиксы, обозначающие названия боковых цепей. Наиболее длинную цепь нумеруют таким образом, чтобы номера, указывающие положения боковых цепей, были наименьшими.

Если при нумерации положений боковых цепей образуется несколько наборов номеров, то предпочтение отдается той нумерации, при которой получается набор, включающий наименьшие номера, начиная от боковой цепи, ближайшей к концу основной цепи. Этот принцип применяется независимо от природы заместителей:

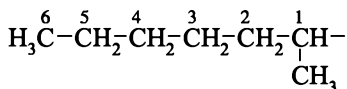


2,3,5-триметилгексан

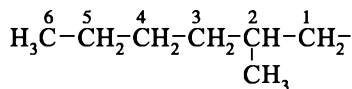


5-метил-4-пропилнонан

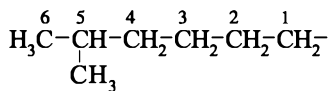
Названия одновалентных разветвленных радикалов алканов формируют, добавляя префиксы, обозначающие боковые цепи, к названию неразветвленного алкильного радикала, имеющего наиболее длинную из всех возможных цепь атомов углерода. При этом нумерацию начинают с атома, несущего свободную валентность:



1-метилгексил

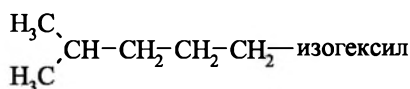
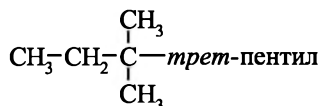
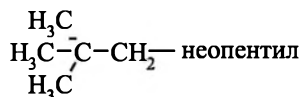
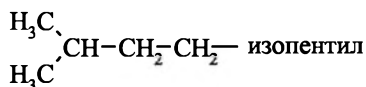
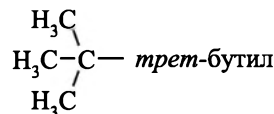
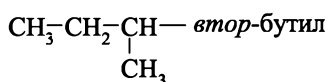
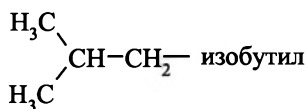
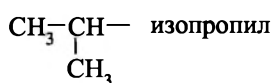


2-метилгексил

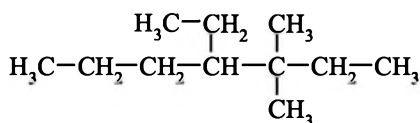


5-метилгексил

Незамещенные радикалы имеют следующие названия:

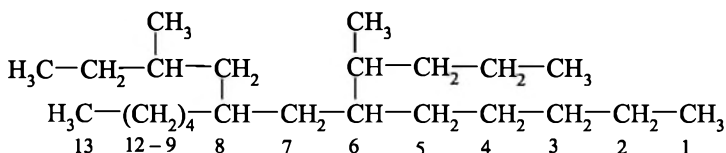


При наличии двух (и более) боковых цепей различной природы перечисление осуществляют в алфавитном порядке. Вначале перечисляют в алфавитном порядке названия простых радикалов, а затем указывают префиксы-множители:



3,3-диметил-4-этилгептан

В том случае, когда названия сложных радикалов идентичны, предпочтение при перечислении отдают тому радикалу, который находится в положении с меньшим номером:

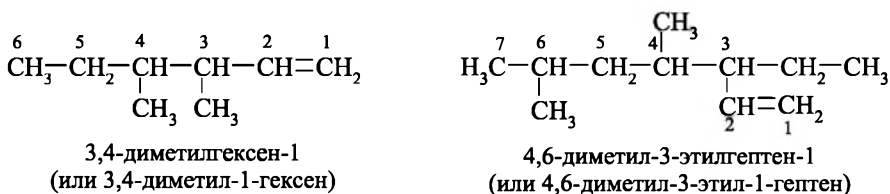


6-(1-метилбутил)-8-(2-метилбутил)-тридекан

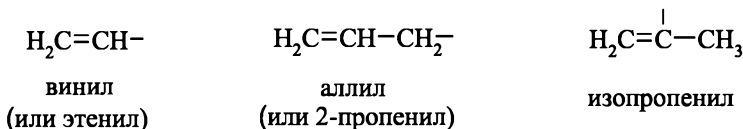
Если две (или более) боковые цепи находятся в равноценных положениях, то меньший номер приписывают той из них, которая в названии перечисляется первой:



Алкены (этиленовые углеводороды). Непредельные ациклические углеводороды, имеющие одну двойную связь, получают названия путем замены суффикса *-ан* в наименовании соответствующего насыщенного углеводорода — алкана — на *-ен*. В качестве главной выбирают наиболее длинную углеродную цепь, содержащую двойную связь, и нумеруют так, чтобы положение двойной связи соответствовало наименьшим возможным номерам. Цифру, обозначающую двойную связь, можно ставить вслед за суффиксом *-ен* или, наоборот, выносить вперед перед корнем слова, но после префиксов, обозначающих заместители:

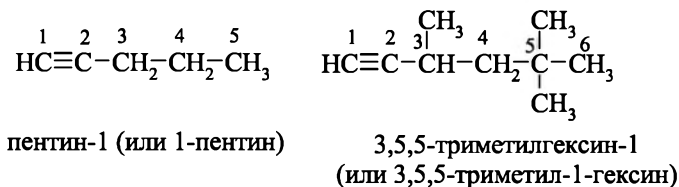


Одновалентные радикалы, образованные от алкенов, имеют суффикс *-енил*. Для некоторых простейших радикалов сохраняются несистематические названия:



Для обозначения заместителей и их перечисления руководствуются положениями, описанными выше для алканов.

Алкины (ацетиленовые углеводороды). Названия углеводородов данного ряда образуют от названий соответствующих алканов, заменяя суффикс *-ан* на *-ин*. Нумерацию цепи и порядок перечисления заместителей осуществляют, как в случае алкенов:



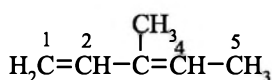
Одновалентные радикалы, образованные от алкинов, имеют суффикс *-инил*:



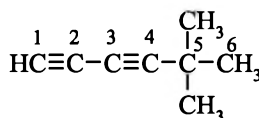
Углеводороды, содержащие более одной непредельной связи. Если в молекуле углеводорода содержатся две (или больше) двойные связи, то название будет иметь суффикс *-диен*, *-триен*, *-тетраен* и т.д. Углеводороды с двумя (и более) тройными связями получают соответственно суффиксы *-диин*, *-триин* и т.д.

Родовые названия для диенов, триенов и т.д. — соответственно алкадиены, алкатриены и т.д. Аналогично для соединений с несколькими тройными связями — алкадиины, алкатриины и т.д.

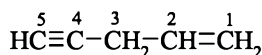
Ненасыщенные неразветвленные ациклические углеводороды, имеющие как двойные, так и тройные связи, получают названия путем замены суффикса *-ан* в названии соответствующего алкана на *-енин*, *-адиенин*, *-атриенин*, *-ендиин* и т.п. Двойным и тройным связям должны соответствовать наименьшие номера. Если возможны несколько вариантов нумерации, то двойным связям присваивают наименьшие номера:



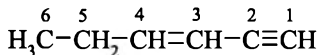
3-метилпентадиен-1,3
(или 3-метил-1,3-пентадиен)



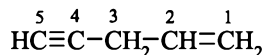
5,5-диметилгексадиин-1,3
(или 5,5-диметил-1,3-гексадиин)



пентен-1-ин-4



гексен-3-ин-1
(или 3-гексен-1-ин)

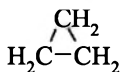


пентен-1-ин-4
(или 1-пентен-4-ин)

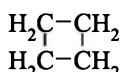
Карбоциклические углеводороды

Циклоалканы. Названия насыщенных моноциклических углеводородов (без боковых цепей) образуют добавлением префикса *цикло-* к названию ациклического насыщенного неразветвленного углеводорода (алкана) с тем же числом углеродных атомов.

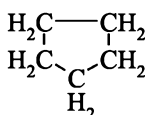
Родовое название насыщенных моноциклических углеводородов как с боковыми цепями, так и без них — *циклоалканы*:



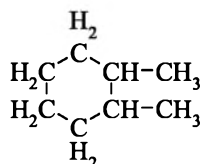
циклопропан



циклобутан



циклопентан



1,2-диметилциклогексан

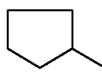
Одновалентные радикалы из циклоалканов называют, заменяя суффикс *-ан* на *-ил*. Атом углерода, несущий свободную валентность, обозначают номером 1. Родовое название этих радикалов — *циклоалкилы*:



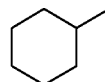
циклопропил



циклобутил

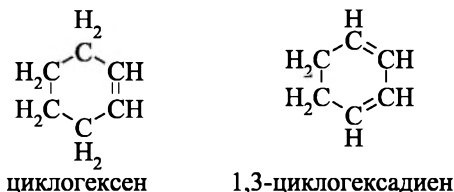


циклопентил



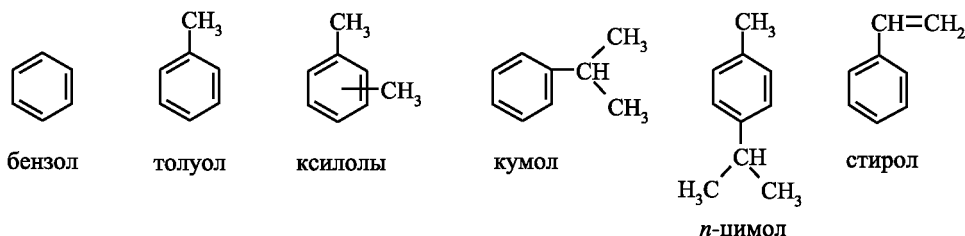
циклогексил

Названия непредельных моноциклических углеводородов формируются путем замены суффикса *-ан* в названии соответствующих циклоалканов на *-ен*, *-адиен*, *-ин*, *-адиин* и т.д.:



Ароматические углеводороды (арены). Моноциклические и полициклические ароматические углеводороды называют *аренами*.

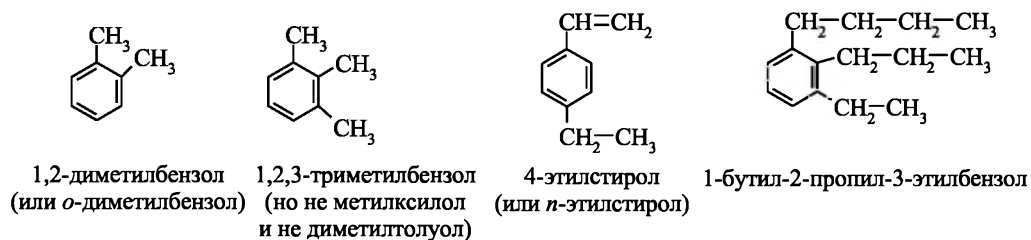
В настоящее время сохранены систематические названия для перечисленных ниже структур:



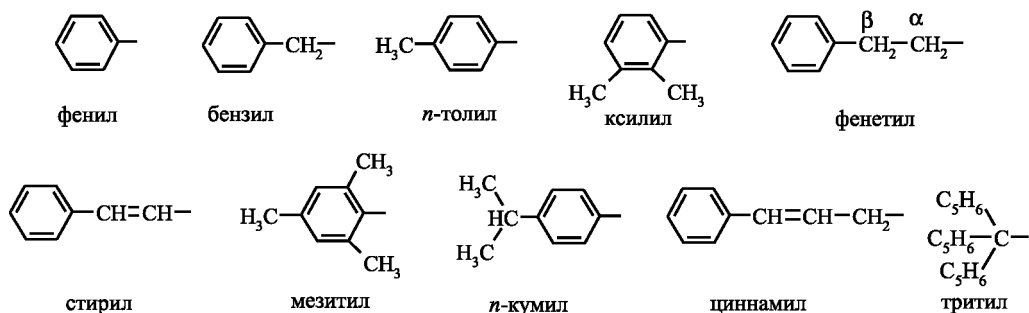
Тем не менее комиссия *IUPAC* рекомендует вместо приведенных традиционных названий с суффиксом *-ол* более соответствующие общей системе названия бензен, толуен, ксилен, кумен, цимен, стирен.

Прочие моноциклические замещенные ароматические углеводороды называют как производные бензола или одного из углеводородов, показанных выше. Однако если заместитель, введенный в такое соединение, идентичен одному из имеющихся в молекуле заместителей, то все соединение рассматривается как производное бензола.

Положение заместителей в молекулах ароматических углеводородов указывается цифрами, за исключением тех случаев, когда при наличии двух заместителей вместо 1,2-, 1,3- и 1,4- могут быть использованы обозначения *орто*- (*о*-), *мета*- (*м*-) и *пара*- (*п*-) соответственно. Заместители должны получать наименьшие возможные номера:



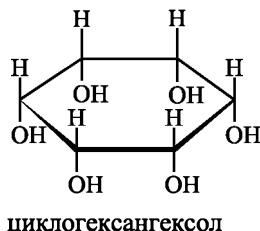
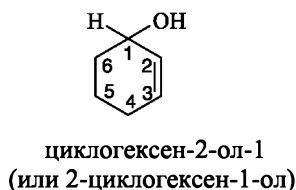
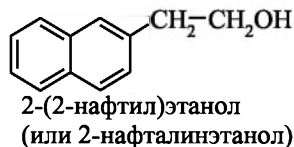
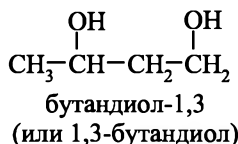
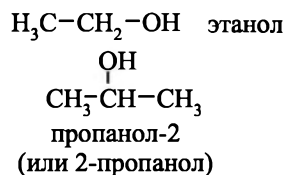
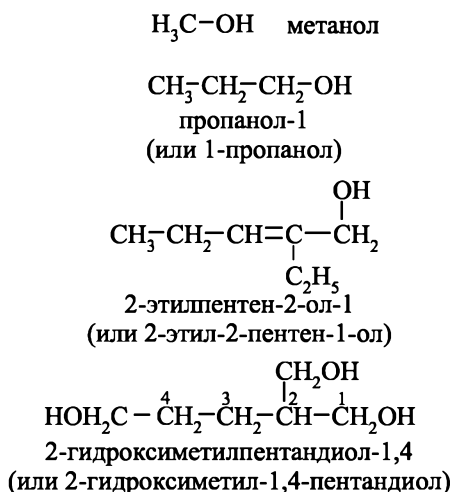
Одновалентные радикалы моноциклических замещенных ароматических углеводородов со свободными валентностями у атомов углерода цикла имеют названия, перечисленные ниже. Радикалы, не указанные в приведенном перечне, получают наименования как замещенные фенильные радикалы. Атом углерода, несущий свободную валентность, обозначают номером 1.



Функциональные производные углеводородов

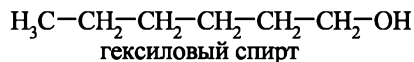
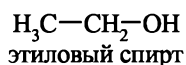
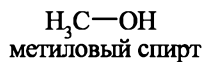
Функциональные производные углеводородов образуются в результате замещения атомов водорода в исходном углеводороде на ту или иную функциональную группу. Перечень последних, расположенных по убыванию старшинства, приведен в табл. 1.2, где показано, в каких случаях название группы обозначается в префиксе и суффиксе.

Спирты и фенолы. При образовании названий спиртов по заместительной номенклатуре гидроксигруппу —ОН рассматривают как главную и обозначают суффиксом *-ол*. Данный суффикс добавляется к названию углеводорода, которому соответствует самая длинная неразветвленная цепь, содержащая ОН-группу. Если ОН-групп несколько, то их соответственно обозначают греческими числительными перед суффиксом *-ол*: *-диол*, *-триол*, *-тетрол* и т.д. Нумерацию цепи следует осуществлять с таким расчетом, чтобы ОН-группа получила наименьший номер:

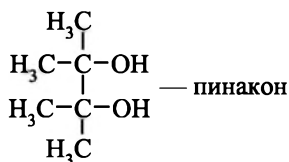
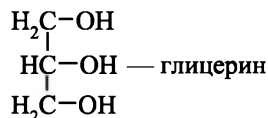
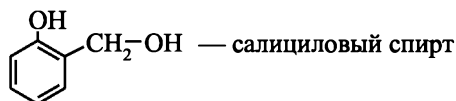
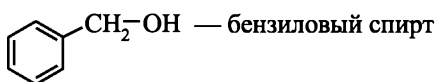
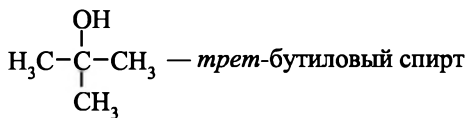
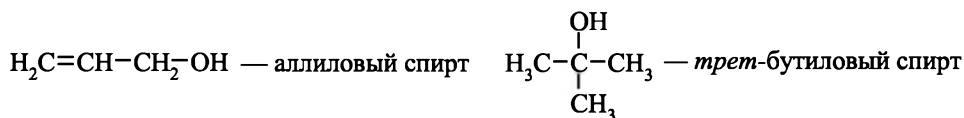


Такие названия, как *изопропанол*, *втор-бутанол* и *трет-бутанол*, являются неверными, поскольку не существует углеводородов *изопропан*, *втор-бутан* и *трет-бутан*. Такие названия использовать не рекомендуется.

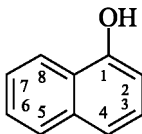
Согласно радикально-функциональной номенклатуре названия спиртов образуют от названия соответствующего радикала с добавлением окончания *-овый* и последующего слова *спирт*:



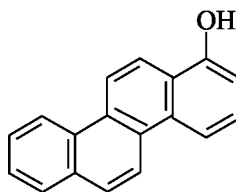
Для некоторых спиртов сохранены тривиальные названия:



Названия гидроксипроизводных бензола и других ароматических карбоциклических систем формируют прибавлением суффикса *-ол* к названию соответствующего углеводорода. Если в названии углеводорода имеется конечная гласная *е*, то перед суффиксом *-ол* она опускается:

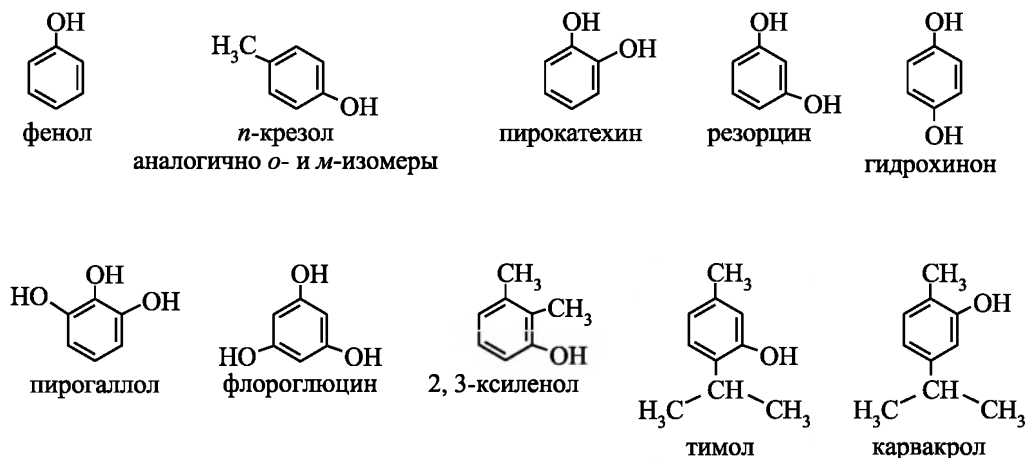


нафтол-1 (или 1-нафтол)



хризенол-1 (или 1-хризенол)

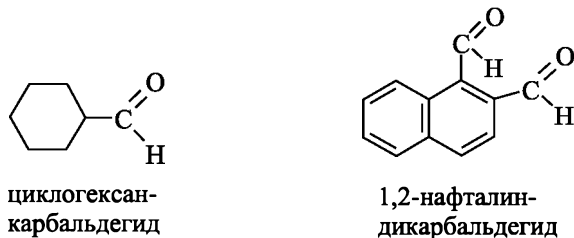
Для простых фенолов сохранены тривиальные названия (см. далее); для русскоязычных названий многоатомных фенолов суффикс *-ол* не принят:



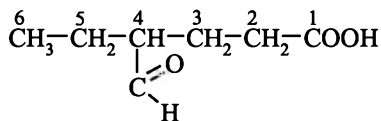
Оксопроизводные (альдегиды и кетоны). Названия неразветвленных ациклических моно- и диальдегидов образуются добавлением суффиксов *-аль* (для моноальдегидов) или *-диаль* (для диальдегидов) к названию углеводорода, содержащего такое же число углеродных атомов:



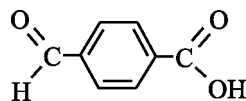
Если альдегидная группа непосредственно связана с углеродным атомом циклической системы, то она обозначается суффиксом *-карбальдегид*, добавляемым к названию соответствующего циклического углеводорода:



Если соединение наряду с альдегидной содержит более старшую функциональную группу, то предпочтение отдается более старшей группе, а альдегидная группа обозначается префиксом *формил*-:

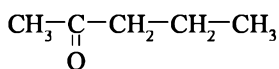


4-формилгексановая кислота

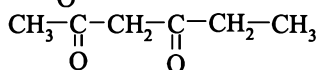


4-формилбензойная кислота

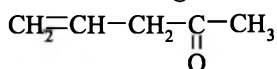
Названия ациклических кетонов образуются добавлением суффикса *-он* к названию углеводорода, соответствующего главной цепи:



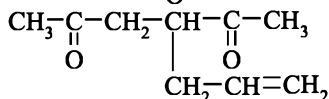
пентанон-2 (или 2-пентанон)



гександион-2,4 (или 2,4-гександион)

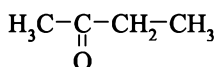


пентен-4-он-2 (или 4-пентен-2-он)

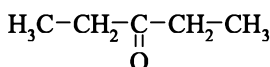


3-аллилгександион-2,5
(или 3-аллил-2,5-гександион)

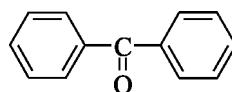
Допускается в названиях кетонов использовать радикально-функциональный принцип — вначале называют радикалы при карбонильной группе, а затем добавляют слово *кетон*:



метилэтилкетон

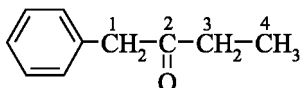


диэтилкетон

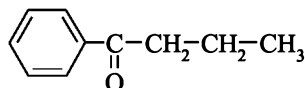


дифенилкетон

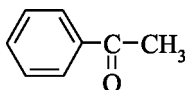
Карбоциклические кетоны, содержащие карбонильную группу в боковой цепи, чаще всего называют по радикалам. Вместе с тем допускаются названия по алифатическому кетону (или по циклической структуре), но в этом случае боковую цепь называют как остаток кислоты; название имеет суффикс *-офенон*, *-онафтон*:



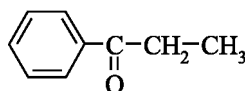
1-фенилбутанон-2



бутирофенон
(или 1-фенилбутанон-1)

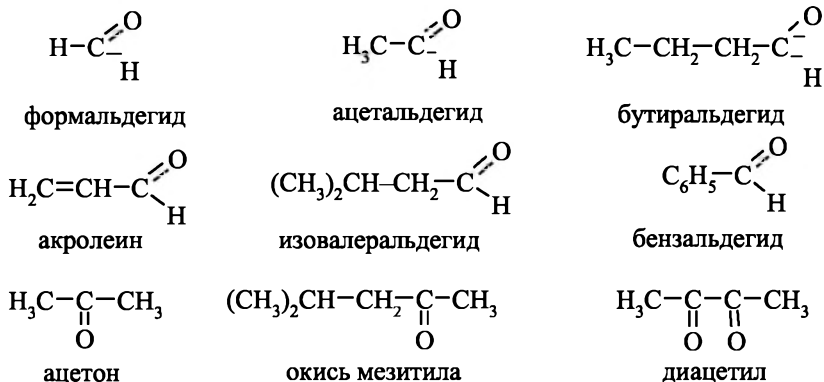


ацетофенон



пропиофенон

Для некоторых альдегидов и кетонов допускаются тривиальные названия, например:



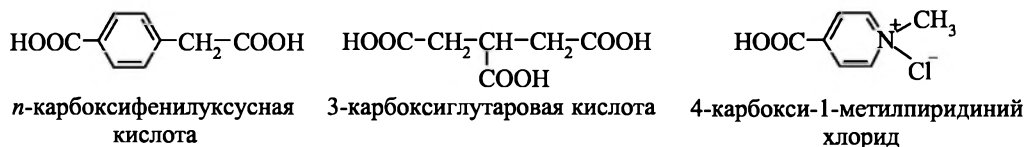
Карбоновые кислоты. Общие принципы номенклатуры требуют, чтобы в тех случаях, когда карбоксил является основной группой, нумерация в молекулах алифатических кислот проводилась так, чтобы независимо от нумерации исходного соединения карбоксигруппа получала наименьшие цифровые индексы. Тот же принцип сохраняется и при образовании названий производных карбоновых кислот:

$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{COOH}$ — пропановая кислота

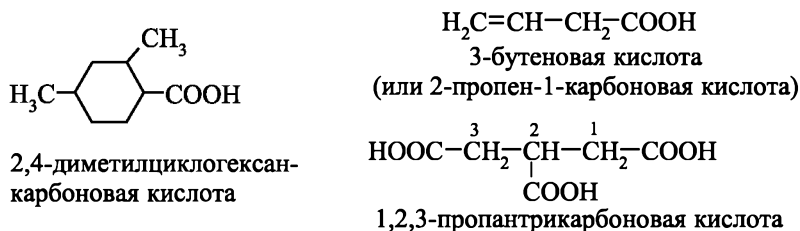
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ — пентановая кислота

$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ — гептандиовая кислота

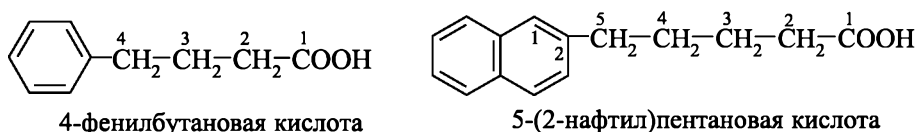
Карбоксигруппу следует обозначать приставкой *карбокси-* в том случае, если она присоединена к группе, названной как заместитель, или если в соединении присутствует другая группа, имеющая преимущество в перечислении в качестве главной группы:



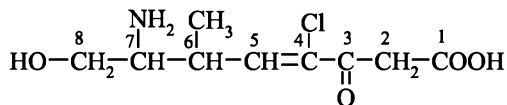
Если группа $-\text{COOH}$ может рассматриваться как заместитель при основной цепи, то она получает название *карбоновая кислота*:



Если карбоксигруппа располагается в боковой цепи карбоциклической системы, то такие соединения называют как замещенные алифатические кислоты:



Гетерофункциональные соединения. В названиях гетерофункциональных соединений прежде всего следует учитывать, что старшая группа должна определять начало нумерации и в названии должна обозначаться суффиксом. Все остальные заместители перечисляются префиксами в алфавитном порядке. Кратные связи всегда обозначаются в суффиксе.



7-амино-8-гидрокси-6-метил-3-оксо-4-хлор-4-октенная кислота

Гетероциклические соединения. В правилах *IUPAC* рекомендуется система Ганча–Видмана как основная для номенклатуры гетероциклических соединений.

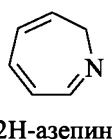
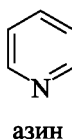
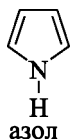
Названия моноциклических соединений, содержащих один или несколько гетероатомов в циклах с числом членов от трех до десяти, образуют сочетанием соответствующего префикса (или префиксов) согласно табл. 1.4. Степень насыщенности указывается либо с помощью корня (табл. 1.4), либо с помощью префиксов *дигидро-*, *тетрагидро-* и т. п.

Таблица 1.4

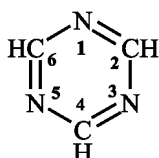
Приставки, соответствующие некоторым гетероатомам

Элемент	Валентность	Приставка	Элемент	Валентность	Приставка
Кислород	II	окса-	Селен	II	селена-
Сера	II	тия-	Азот	III	аза-

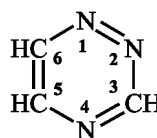
Например:



Наличие нескольких одинаковых гетероатомов обозначают префиксами *ди-*, *три-* и т. д., помещенными перед соответствующими приставками (см. табл. 1.4). Порядок нумерации цикла выбирается таким образом, чтобы гетероатомы получили наименьшие номера.



1,3,5-триазин



1,2,4-триазин

Если в одном гетероцикле имеется два (и более) различных гетероатома, то порядок их перечисления соответствует положению гетероатомов в табл. 1.4. Наименьшим номером обозначается старший гетероатом.



1,3-оксазол



1,3-тиазол



6H-1,2,5-триадин

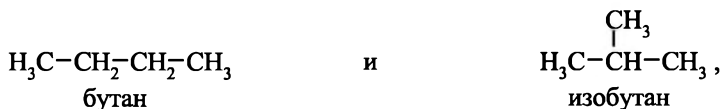
1.5. Структурная изомерия органических соединений

Теория химического строения создала научные предпосылки для объяснения явления изомерии. Изучение взаимосвязи между строением молекул и их реакционной способностью помогло более глубокому познанию этого явления.

Структурная изомерия — это вид изомерии двух (и более) соединений, отвечающих одной молекулярной формуле, но различающихся:

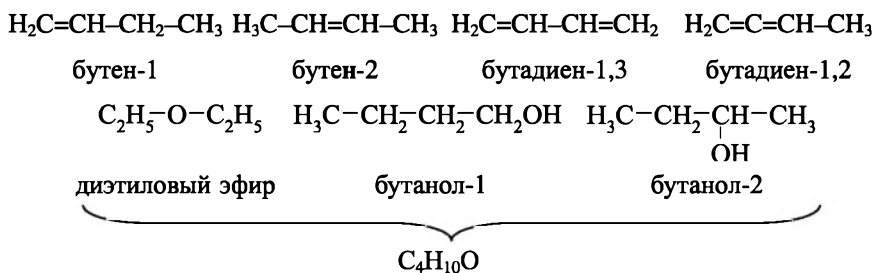
- строением углеродной цепи, что соответствует общей формуле C_nH_{2n} (например, бутан и изобутан; бутен и циклобутан);
- положением одинаковых функциональных групп (или кратных связей) при одинаковом углеродном скелете (например, пропанол-1 и пропанол-2; дигидроксibenзойные кислоты; бутен-1 и бутен-2; бутадиен и бутин-2);
- последовательностью связи структурных элементов (например, диэтиловый эфир и бутанолы; карбоновые кислоты и сложные эфиры). К примеру, формуле $C_nH_{2n+2}O$ могут соответствовать спирты и простые эфиры; формуле $C_nH_{2n}O$ — альдегиды и кетоны; $C_nH_{2n}O_2$, карбоновые кислоты и сложные эфиры. Данный вид структурной изомерии называют *межклассовой изомерией*.

Анализируя гомологический ряд метана, легко убедиться, что, начиная с четвертого члена — C_4H_{10} , становится возможной изомерия углеродного скелета. С ростом числа углеродных атомов число изомеров возрастает. Например, бутан C_4H_{10} имеет два изомера:



пентан C_5H_{12} — три, гептан C_7H_{16} — девять, а соединение $C_{20}H_{42}$ (эйкозан) — 366 319 изомеров.

Ниже показаны различные структурные изомеры.



1.6. Источники получения органических соединений

Природный газ. Это удобное сырье для получения углеводородов с низкой относительной молекулярной массой. Большая часть природного газа состоит из метана (82–98%), остальное приходится на долю этана, пропана и бутана. Пропан и бутан удаляются из газа

путем сжижения, после чего его подают в газопроводы потребителям. Из природного газа получают также в больших количествах сажу, которая называется газовой, или ламповой. Такая сажа используется в производстве шинной резины. Из углеводородов, входящих в состав природного газа, получают многие органические вещества, в том числе и некоторые спирты и кислоты.

Нефть. Это важнейшее сырье считается горючим ископаемым, представляющим собой смесь различных углеводородов. Состав нефти зависит от месторождения. Так, сырая нефть с острова Борнео богата ароматическими углеводородами (около 39%), американская среднеконтинентальная нефть — предельными углеводородами, нефть Бакинского месторождения — циклопарафинами (90%). Помимо углеводородов нефть содержит около 10% сернистых, азотистых и кислородосодержащих соединений.

Углеводородные фракции, содержащиеся в нефти, выделяют путем перегонки. Перечислим углеводородные фракции.

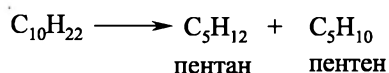
- *Газовая фракция* ($T_{\text{кип}}$ — до 40 °C) содержит нормальные и разветвленные алканы до C_5 .
- *Бензин* (газолин) ($T_{\text{кип}}$ — 40–180 °C) содержит до 20% от общего состава углеводороды C_6 — C_{10} . В бензине обнаружено более 100 индивидуальных соединений, в число которых входят нормальные и разветвленные алканы, циклоалканы и алкилбензолы (арены).
- *Керосин* ($T_{\text{кип}}$ — 180–230 °C) содержит углеводороды C_{11} и C_{12} . В основном его используют в качестве топлива.
- *Легкий газойль* ($T_{\text{кип}}$ — 230–305 °C) — смесь жидких углеводородов C_{13} — C_{17} . Его используют как дизельное топливо.
- *Тяжелый газойль и легкий дистиллят смазочного масла* ($T_{\text{кип}}$ — 305–405 °C) содержат углеводороды C_{18} — C_{25} .
- *Смазочные масла* ($T_{\text{кип}}$ — 405–515 °C) содержат углеводороды C_{26} — C_{38} , из которых наиболее известен вазелин.

Остаток после перегонки нефти обычно называют *асфальтом*, или *гудроном*.

Основным способом переработки нефти являются различные виды *крекинга*, т.е. термokatалитического превращения составных частей нефти. Различают следующие основные виды крекинга.

1. *Термический крекинг* — расщепление углеводородов происходит под воздействием высоких температур (500–700 °C).

Например, из молекулы предельного углеводорода декана $C_{10}H_{22}$ образуются молекулы пентана и пентена:



2. *Каталитический крекинг* проводят также при высоких температурах, но в присутствии катализатора, что позволяет управлять процессом и вести его в нужном направлении.

При крекинге нефти образуются непредельные углеводороды, которые находят широкое применение в промышленном органическом синтезе.

Каменноугольная смола. Ее получают в промышленности при коксовании каменного угля. При сухой перегонке каменного угля получают *газообразную фракцию* (коксый газ), *каменноугольную смолу* и *кокс*. В состав газов входят аммиак, водород, оксиды углерода, метан, этилен и другие углеводороды.

Каменноугольная смола представляет собой сложную смесь углеводородов, кислородо- и азотсодержащих веществ и разделяется перегонкой на пять фракций в следующих интервалах температур:

- 1) до 170 °С — легкое масло; состоит преимущественно из углеводородов;
- 2) 170–230 °С — среднее масло; характеризуется значительным содержанием фенолов;
- 3) 230–270 °С — тяжелое масло; из него выделяют нафталин;
- 4) остаток — пек.

Каждая из этих фракций подвергается дополнительной очистке. Очищенные фракции затем повторно перегоняют.

Вопросы для самоподготовки

1. Объясните понятия «гомолог», «гомологический ряд», «функциональная группа».
2. Углеводород можно назвать 2,2-диметилгептан или триметилпентилметан. Какой номенклатуре отвечает каждое из этих названий?
3. Напишите структурные формулы следующих соединений:
 - а) 2,3-диметилпептан;
 - б) 2,3-диметилпептен-2;
 - в) 2,3-диметилгексен-2-аль.
4. Напишите все изомеры, отвечающие формуле C_6H_{14} , и назовите их.
5. Приведите структурные формулы изомеров дихлорпроизводных пропана.
6. Какая разница между понятиями «гомология» и «изомерия»?

ГЛАВА 2

Химическая связь и строение молекул

Молекула любого вещества представляет собой систему, которая состоит из ядер атомов и электронов, постоянно взаимодействующих между собой. Именно это взаимодействие, сопровождающееся понижением суммарной энергии системы, является обязательным условием образования химической связи.

Химическая связь — это совокупность сил и различных видов взаимодействия между атомами, благодаря которым становится возможным существование двух- и многоатомных молекул, ионов, радикалов и т.д.

Природа химической связи определяется, как правило, характером электростатического взаимодействия ядер и электронов атомов-партнеров. Распределение электронной плотности в молекуле описывается законами квантовой механики.

2.1. Атомные орбитали и ковалентная связь

Исходя из представлений о волновых свойствах электрона, Э. Шрёдингер показал, что движение этой частицы может быть описано с помощью *волнового уравнения*. Из этого уравнения следует, что электронная волна в атоме должна быть независимой от времени. Иными словами, электрон в атоме образует стоячую волну, которую можно представить как размытое распределение отрицательного заряда в виде «электронного облака». Плотность этого облака в каждой точке пространства должна быть пропорциональна квадрату волновой функции ψ^2 . Максимальное значение ψ^2 соответствует наибольшей плотности электронного облака, и в этой части пространства сосредоточен максимальный отрицательный заряд.

Согласно квантовой механике вероятность нахождения электрона далеко от ядра ничтожно мала, хотя и существует. Поэтому можно говорить об определенной области пространства, за пределами которой этой вероятностью можно пренебречь.

Область в пространстве, в которой вероятность нахождения электрона максимальна, называется *атомной орбиталью*.

Графически в трехмерном пространстве атомную орбиталь можно представить как сечение (разрез) граничной поверхности, внутри которой будет находиться 95% доли электронного заряда. Атомные орбитали (АО) характеризуются разной формой и симметрией, что определяется набором квантовых чисел¹. В образовании ковалентных связей участвуют именно атомные орбитали.

Образование ковалентных связей за счет обобществления электронов является результатом перекрывания атомных орбиталей. В результате такого взаимодействия формируются

¹ Автором сознательно опущены сведения, касающиеся форм атомных орбиталей и физического смысла квантовых чисел, поскольку данный материал изучается в курсе общей химии.

молекулярные орбитали (МО). На рисунке 2.1 изображено формирование ковалентных связей с участием s - и p - атомных орбиталей:

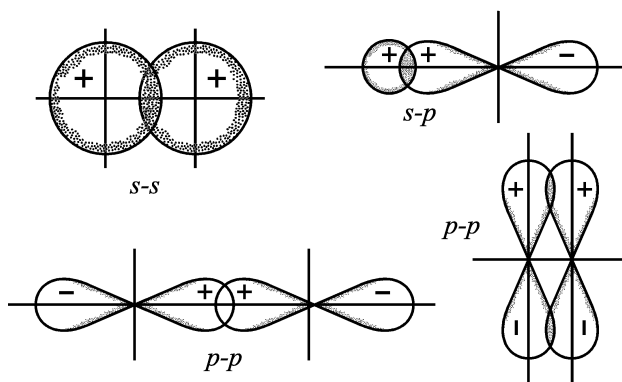


Рис. 2.1. Схема перекрывания атомных орбиталей

Ковалентная связь — это химическая связь, осуществляемая за счет общих электронных пар между связываемыми атомами.

Из схем, представленных на рис. 2.1, видно, что образование ковалентной связи происходит за счет перекрывания орбиталей вдоль линии, соединяющей центры ядер взаимодействующих атомов (осевое, или «лобовое», перекрывание). Такой тип ковалентной связи называется σ -связью, или *одинарной (простой) связью*. Возможен и другой тип перекрывания p -орбиталей: по обе стороны от линии, соединяющей центры взаимодействующих атомов. Ковалентная связь, образуемая за счет такого «бокового» перекрывания, называется π -связью.

Электроны s -орбиталей могут участвовать лишь в σ -связывании, а p -орбиталей — как в σ -, так и π -связывании.

2.2. Гибридизация атомных орбиталей

Из курса общей химии известно, что в соединениях трехвалентного азота (NH_3), двухвалентного кислорода (H_2O) и одновалентного галогена (HCl) в образовании ковалентных связей участвуют p -орбитали атомов N, O и Cl соответственно. Что же касается соединений четырехвалентного атома углерода, то не удастся адекватно объяснить, почему неравноценные по исходному состоянию электроны (один $2s$ и три $2p$) образуют четыре энергетически равноценные связи в CH_4 или CCl_4 .

Если учитывать пространственную направленность, например, p -орбиталей, то можно понять, что наиболее прочная ковалентная связь образуется при таком их расположении, которое гарантирует наибольшее перекрывание. Для четырехвалентных атомов Лайнус Полинг предложил своеобразный компромисс, введя понятие *гибридизации атомных орбиталей*.

Следует иметь в виду, что данное понятие (но не явление) используется как удобный математический прием для объяснения различных комбинаций атомных орбиталей и более удобного описания химической связи.

Гибридизация — это комбинация («смешение») атомных орбиталей, разных по типу, но близких по энергетическому состоянию.

В результате гибридизации формируется набор эквивалентных гибридных орбиталей, отличающихся от исходных как по форме, так и по энергии. Так, при гибридизации одной s - и трех p -орбиталей образуются четыре sp^3 -гибридные орбитали; одной s - и двух p -орбиталей — три sp^2 -гибридные орбитали; одной s - и одной p - — две sp -гибридные орбитали. Следовательно, число гибридных орбиталей всегда равно числу исходных негибридных орбиталей. Состояние электронов на гибридных орбиталях описывается не чистыми s -, p -, d -функциями, а смешанными, или гибридованными, волновыми.

На рисунке 2.2 показаны различные типы гибридизации атомных орбиталей:

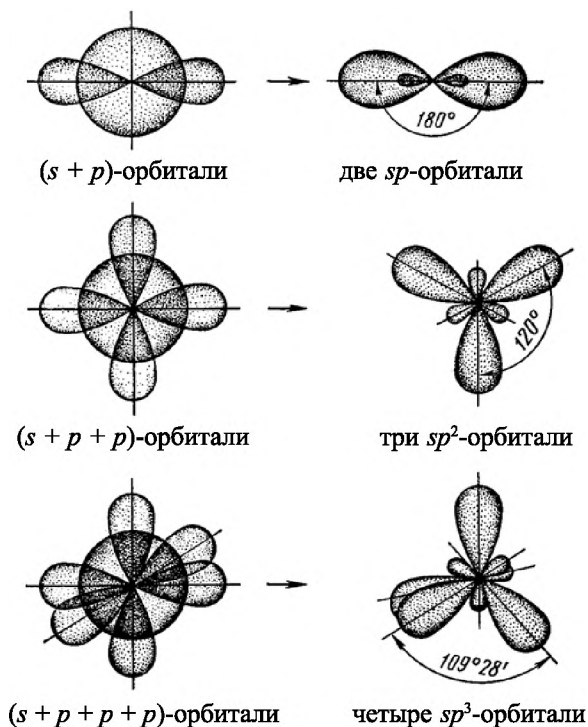


Рис. 2.2. Гибридизация атомных орбиталей

Необходимо отметить ряд важных особенностей, связанных с гибридизацией атомных орбиталей:

- гибридные орбитали позволяют использовать представления о локализованных двухэлектронных двухцентровых связях;
- связь, осуществляемая с участием гибридных орбиталей, значительно прочнее, поскольку перекрывание происходит в большей степени, чем при участии негибридных орбиталей;
- пространственная направленность гибридных орбиталей определяет геометрию молекул.

2.3. Строение метана, этилена и ацетилена

В основном (невозбужденном) состоянии на внешней оболочке атома углерода имеется только два неспаренных электрона ($2s^2 2p^2$). Для образования четырех ковалентных связей необходимо наличие четырех неспаренных электронов, что достигается переходом одного из двух $2s$ -электронов на вакантную p -орбиталь.



Переход атома углерода в возбужденное состояние сопровождается затратой энергии, которая в дальнейшем компенсируется при образовании химической связи.

Строение молекулы метана. Для атомов углерода в алканах характерна sp^3 -гибридизация, поэтому в молекулах алканов между атомами реализуются только σ -связи. Данный тип связи в алканах формируется в результате перекрывания sp^3 -гибридизованной орбитали одного атома углерода с sp^3 -гибридизованной орбиталью другого атома углерода. Ось симметрии этой связи совпадает с прямой, соединяющей ядра атомов углерода. Между атомами углерода и водорода связь образуется в результате перекрывания s -орбитали водорода с sp^3 -гибридизованной орбиталью атома углерода.

На рисунке 2.3 показано формирование молекулы метана: sp^3 -гибридизованные орбитали направлены к вершинам тетраэдра. При таком расположении орбитали максимально удалены друг от друга. Чтобы перекрывание каждой из четырех гибридных орбиталей с s -орбиталью водорода было наиболее эффективно и образовалась прочная связь, необходимо, чтобы ядро каждого атома водорода располагалось в вершине этого тетраэдра. Из рисунка 2.3 видно, что метан представляет собой правильный тетраэдр.

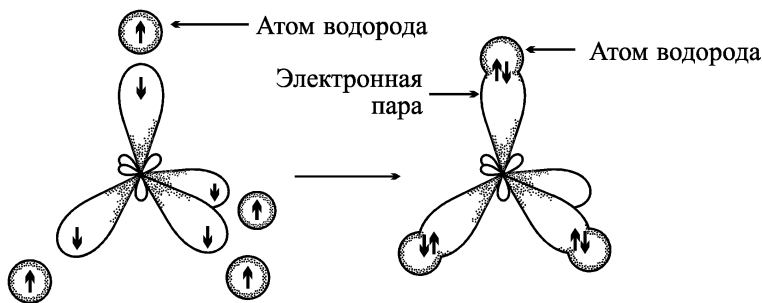


Рис. 2.3. Образование метана

В молекуле этана (рис. 2.4) длина углерод-углеродной связи C—C равна 0,154 нм, связи C—H — 0,110 нм, а валентный угол составляет $109,5^\circ$.

Таким образом, в предельных углеводородах между всеми атомами углерода, а также между атомами углерода и водорода образуются σ -связи.

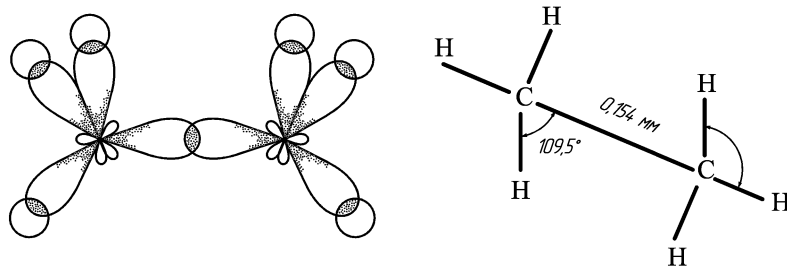


Рис. 2.4. Строение молекулы этана

Строение молекулы этилена. Отличительной особенностью строения молекулы этилена является двойная углерод-углеродная связь. Здесь атомы углерода находятся в sp^2 -гибризованном состоянии. Это значит, что в гибридизации участвуют одна s - и две p -орбитали, а каждый атом углерода имеет три sp^2 -гибридизованные орбитали (рис. 2.5), располагающиеся в одной плоскости под углом 120° . Не участвующая в гибридизации p_z -орбиталь располагается перпендикулярно к плоскости трех sp^2 -гибридизованных орбиталей.

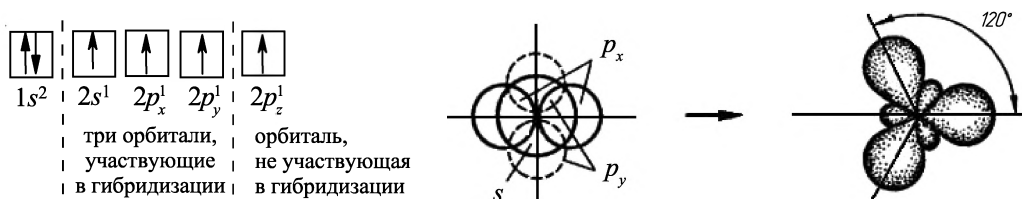


Рис. 2.5. sp^2 -гибридизация атомных орбиталей

В молекуле этилена каждый sp^2 -гибридизованный атом углерода образует три σ -связи — одну C-C и две C-H. Негибридизованные p_z -орбитали располагаются в одной плоскости и взаимодействуют друг с другом путем «бокового» перекрывания (рис. 2.6). В результате такого «бокового» перекрывания образуется еще одна связь (π -связь), которая располагается в плоскости, перпендикулярной σ -связи. Длина углерод-углеродной связи в этом случае составляет 0,134 нм.

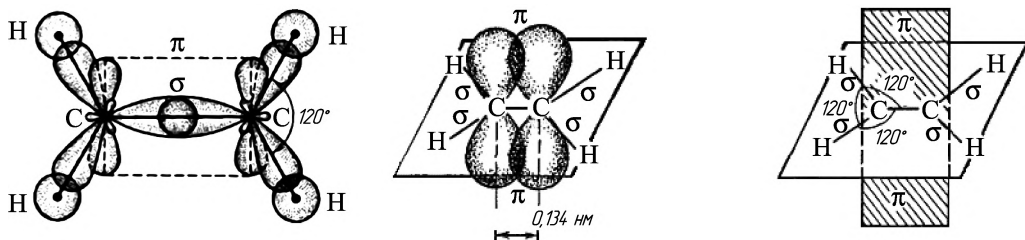


Рис. 2.6. Строение этилена

Энергия разрыва одинарной углерод-углеродной связи составляет примерно 335 кДж/моль, двойной C=C-связи — 615 кДж/моль. Прочность π -связи составляет $615 - 335 = 280$ кДж/моль, что значительно меньше, чем прочность σ -связи (сравните 335 и 280 кДж/моль). Это объясняется тем, что связь, формирующаяся при «боковом» перекры-

вании (π -связь), менее прочная, чем при «лобовом» (σ -связь). Электроны, участвующие в π -связывании, слабее удерживаются ядрами углерода, поэтому поляризуемость этой связи гораздо выше, чем σ -связи. Облака π -электронов двойной связи располагаются над и под плоскостью σ -связи, что обеспечивает большую их доступность для атаки.

Строение молекулы ацетилена. В ацетиле атомы углерода находятся в sp -гибризованном состоянии. В гибридизации участвуют одна s - и одна p -орбиталь. Каждый атом углерода имеет две sp -гибридизованные орбитали, расположенные на одной прямой, т. е. под углом 180° , и две негибридизованные p -орбитали, которые расположены перпендикулярно как к гибридным орбитальям, так и по отношению друг к другу (рис. 2.7).



Рис. 2.7. sp -гибридизация атомных орбиталей

Две гибридные sp -орбитали (по одной от каждого атома углерода), перекрываясь, образуют σ -связь («лобовое» перекрывание). Оставшиеся у каждого атома углерода негибридизованные p -орбитали ($2p_y$ и $2p_z$) располагаются во взаимно перпендикулярных плоскостях и перекрываются с аналогичными орбитальями другого sp -гибридизованного углеродного атома, формируя две π -связи («боковое» перекрывание). Каждая из этих π -связей располагается во взаимно перпендикулярных плоскостях как между собой, так и по отношению к σ -связи (рис. 2.8.). Длина углерод-углеродной связи составляет 0,120 нм, валентные углы равны 180° , т. е. молекула ацетилена линейна.

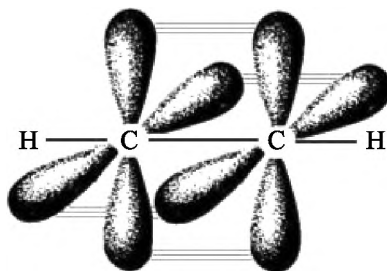


Рис. 2.8. Молекула ацетилена

Для описания химической связи используют такие методы квантовой механики, как метод молекулярных орбиталей и метод валентных связей¹.

¹ Оба метода в данном контексте приведены очень кратко. Подробно см. Минкин В. И., Симкин Б. Я., Миняев В. М. Теория строения молекул. — Ростов-на-Дону: Феникс, 1997.

2.4. Метод молекулярных орбиталей

Метод молекулярных орбиталей является наиболее универсальным квантово-механическим методом описания химической связи и рассматривает молекулы как «многоядерный атом», в котором электроны заселяются по молекулярным орбиталям. В этом случае атомные и молекулярные орбитали представляют собой одноэлектронные волновые функции соответственного атома или молекулы с той лишь разницей, что атомные орбитали одноцентровые, а молекулярные — многоцентровые. Молекулярные орбитали строятся как линейные комбинации атомных орбиталей.

Для образования молекулярных орбиталей необходимо, чтобы атомные орбитали:

- 1) имели примерно равные энергии;
- 2) заметно перекрывались;
- 3) обладали одинаковой симметрией относительно образуемой химической связи.

С точки зрения используемой терминологии метод валентных связей можно рассматривать как частный случай метода молекулярных орбиталей, где используются только двухцентровые молекулярные орбитали.

Рассмотрим связь в молекуле H_2 по методу молекулярных орбиталей. При сближении атомов H_A и H_B вместо первоначальных атомных орбиталей, центрированных по одной на каждом атоме, возникает молекулярная орбиталь, охватывающая оба атома. Когда один электрон находится вблизи ядра атома H_A , принято считать, что молекулярная орбиталь очень близка к атомной, обозначаемой φ_A . Аналогично если электрон находится вблизи ядра H_B , то молекулярная орбиталь, соответственно, сходна с φ_B . Так как молекулярная орбиталь попеременно характеризуется функциями φ_A и φ_B , ее можно представить в виде суммы:

$$\varphi_{св} = \varphi_A + \varphi_B. \quad (2.1)$$

Суммирование двух атомных орбиталей с образованием одной молекулярной говорит о том, что два электрона в молекуле H_2 взаимодействуют с обоими ядрами, находясь преимущественно между ними и связывая их. Следовательно, функция $\varphi_{св}$ называется *связывающей орбиталью*.

Поскольку из двух атомных орбиталей возможно образование двух молекулярных орбиталей, то помимо функции, представленной в виде суммы, возможна и вторая функция в виде разности атомных орбиталей:

$$\varphi_p = \varphi_A - \varphi_B. \quad (2.2)$$

Такая молекулярная орбиталь имеет противоположные знаки у разных ядер, следовательно, вероятность нахождения электронов между ядрами равна нулю. Эта орбиталь не способствует образованию химической связи, так как ядра из-за отсутствия электронов между ними отталкиваются. Такая орбиталь называется *разрыхляющей орбиталью* и обозначается σ^1 .

Молекулярные орбитали, так же как и атомные, подчиняются принципу Паули, т.е. на каждой из них может находиться не более двух электронов и только тогда, когда эти два электрона имеют противоположные спины.

Распределение электронов по молекулярным орбиталям позволяет объяснить многие свойства молекул. Вместо понятия «ковалентность» метод молекулярных орбиталей вводит понятие «порядок связи».

¹ Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия. Часть I. — Москва: БИНОМ, 2005.

Порядок связи — это результат деления разности между количеством электронов на связывающей и разрыхляющей молекулярных орбиталях на число взаимодействующих атомов. Порядок связи (или кратность связи) может принимать как целочисленные, так и дробные значения, но всегда с положительным знаком.

Из этого следует, что для образования связи между атомами необходимо, чтобы заселенность электронами связывающей молекулярной орбитали всегда была больше, чем разрыхляющей молекулярной орбитали. Только в этом случае система энергетически выгодна и стабильна. Если порядок связи равен нулю, то связь не образуется. В молекуле H_2 порядок связи равен единице, в H^+ — 0,5, а в системе из двух атомов гелия равен нулю.

Метод молекулярных орбиталей позволяет правильно объяснить строение гомо- и гетероядерных молекул.

2.5. Метод валентных связей

Первой квантово-механической теорией двухэлектронной связи была теория строения молекулы водорода, предложенная В. Гейтлером и Ф. Лондоном в 1927 г., которая в 30-х годах была развита Л. Полингом и другими исследователями во всеобъемлющую теорию химической связи, названную *методом валентных связей*, или *методом локализованных электронных пар*.

Метод валентных связей исходит из следующих положений:

- 1) химическая ковалентная связь образуется за счет спаривания двух электронов, имеющих противоположный спин и принадлежащих разным атомам;
- 2) при образовании молекулы электронная структура атомов, входящих в ее состав, практически сохраняется, за исключением наружных оболочек.

Все химические связи в молекуле могут быть представлены в виде фиксированных (локализованных) двухцентровых двухэлектронных связей.

Так, молекула водорода представляет собой систему из двух электронов и двух протонов. Если два атома водорода удалены друг от друга на некоторое расстояние, то в методе валентных связей при построении волновой функции электронов молекулы исходят из волновых функций электронов составляющих атомов. Обозначив волновые функции электронов изолированных атомов H_A и H_B через $\psi_{A(1)}$ и $\psi_{B(2)}$ соответственно, получим выражение для волновой функции молекулярной системы:

$$\Psi_1 = \psi_{A(1)} \psi_{B(2)}. \quad (2.3)$$

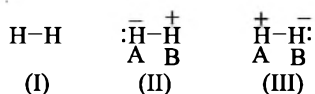
Поскольку электроны в молекуле H_2 неразличимы, нет оснований считать, что в этой молекуле электрон 1 принадлежит ядру атома H_A , а электрон 2 — ядру атома H_B . Следовательно, вероятно и обратное распределение, поэтому уравнению (2.3) эквивалентно уравнение (2.4)

$$\Psi_2 = \psi_{A(2)} \psi_{B(1)}. \quad (2.4)$$

По Гейтлеру и Лондону, волновая функция молекулы водорода представляет собой линейную комбинацию функций ψ_1 и ψ_2 :

$$\Psi_{\text{ков.}} = \psi_1 + \psi_2. \quad (2.5)$$

Кроме ковалентной структуры (I) для молекулы H_2 можно допустить и существование двух ионных структур (II) и (III), которые могут быть охарактеризованы волновыми функциями ψ_3 и ψ_4 соответственно:



Существование структур (II) и (III) возможно при условии смещения электронов в сторону атома А (II) и атома В (III).

Волновая функция для ионных структур может быть записана:

$$\psi_{\text{ион}} = \psi_3 + \psi_4 = \psi_{A(1)} \psi_{A(2)} + \psi_{B(1)} \psi_{B(2)}. \quad (2.6)$$

В конечном итоге полная волновая функция молекулы H_2 с учетом всех структур может быть представлена в виде

$$\psi_{H_2} = \psi_{\text{ков}} + \psi_{\text{ион}}. \quad (2.7)$$

В уравнении (2.7) учтены одновременно все валентные схемы для молекулы водорода, следовательно, функция ψ_{H_2} представляет собой наложение структур (I), (II) и (III). Поэтому важное значение приобретает понятие резонанса. Если молекула может быть представлена двумя или более структурами, которые отличаются только распределением электронов (атомные ядра в них расположены одинаково), то для описания ее состояния можно использовать понятие *резонанс*. Это означает, что структуру молекулы можно изображать с помощью разных гипотетических (канонических) структур в тех случаях, когда для объяснения свойств данной молекулы не может быть использовано только одно-единственное описание распределения электронов. Молекула представляет собой гибрид этих структур и не может быть удовлетворительно представлена ни одной из них. Каждая из них вносит свой вклад в гибрид, который стабильнее, чем любая из структур, участвующих в резонансе. Необходимо учесть, что понятие резонанса возникает как следствие построения волновой функции в методе валентных связей.

При образовании связи электроны должны находиться между ядрами атомов, т.е. в области связывания. Когда же электроны находятся вне области связывания, полагают, что они находятся в антисвязывающей (или разрыхляющей) области, и связь не образуется. Поскольку в связывающем состоянии электроны втягиваются в область между ядрами, а в разрыхляющем — выталкиваются, то волновую функцию H_2 обозначают ψ_+ , а функцией ψ_- описывают разрыхляющее состояние. Поэтому уравнение может быть записано в виде двух самостоятельных выражений:

$$\psi_+ = \psi_{A(1)} \psi_{B(2)} + \psi_{A(2)} \psi_{B(1)}, \quad (2.8)$$

$$\psi_- = \psi_{A(1)} \psi_{B(2)} - \psi_{A(2)} \psi_{B(1)}. \quad (2.9)$$

Из уравнения (2.8) видно, что перестановка электронных координат (1) и (2) не влияет на знак функции ψ_+ . Такая функция называется *симметричной*. В уравнении (2.9) перестановка координат электронов приводит к изменению функции ψ_- , поэтому функция ψ_- называется *антисимметричной*.

При использовании ψ_+ электроны в атоме характеризуются различными спиновыми квантовыми числами, т.е. имеют антипараллельные спины. Симметричным и антисимметричным волновым функциям отвечают различные распределения электронного облака в молекуле H_2 между ядрами атомов.

Таким образом, при симметричной волновой функции спины электронов антипараллельны, поэтому их волновые функции суммируются, что, в свою очередь, приводит к увеличению электронной плотности между ядрами. Следовательно, когда имеет место симметричная волновая функция ψ , происходит перекрывание волновых функций электронов, или, как иначе говорят, перекрывание электронных облаков.

Для антисимметричной волновой функции электроны характеризуются параллельными спинами, поэтому наблюдается уменьшение электронной плотности между ядрами атомов, что говорит об отсутствии возможности образования химической связи. При этом электронная плотность между ядрами падает до нуля.

Таким образом, для формирования ковалентной связи должны соблюдаться следующие условия:

- а) два электрона могут образовать ковалентную связь только в том случае, если они имеют антипараллельные спины;
- б) взаимодействие электронов с антипараллельными спинами сопровождается перекрыванием орбиталей, в результате чего между ядрами взаимодействующих атомов увеличивается электронная плотность, что приводит к уменьшению энергии системы;
- в) ковалентная связь направлена в сторону наибольшего перекрывания орбиталей взаимодействующих атомов.

Так как теория валентных связей исходит из представления об образовании ковалентных связей в результате перекрывания атомных орбиталей, критерий положительного перекрывания атомных орбиталей имеет исключительную ценность для установления возможности образования связи.

Орбитали называются *перекрывающимися*, если взаимодействующие атомы сближаются настолько, что одна из орбиталей каждого из них имеет значительную амплитуду в пространстве, общем для обоих атомов. В зависимости от свойств орбиталей величина перекрывания может быть положительной, отрицательной или нулевой.

Положительное значение перекрывания наблюдается в случае, если перекрывающиеся области обеих орбиталей имеют один и тот же знак; отрицательное значение перекрывания имеет место, если перекрывающиеся области обеих орбиталей имеют противоположные знаки. Если же имеются абсолютно равные области отрицательного и положительного перекрывания, то в целом характерно нулевое перекрывание. В области положительного перекрывания электронная плотность между ядрами атомов повышается, поэтому притяжение ядер к связующим электронам преобладает над взаимным отталкиванием и возникает связывающее взаимодействие.

Положительное перекрывание двух орбиталей следует рассматривать как новую, так называемую молекулярную орбиталь. При отрицательном перекрывании электронная плотность между ядрами взаимодействующих атомов уменьшается, поэтому межъядерное отталкивание возрастает, что приводит к избыточному отталкиванию между ними. Когда же перекрывание равно нулю, то между атомами не наблюдается ни уменьшения, ни увеличения электронной плотности, вследствие чего нет ни отталкивания, ни дополнительного притяжения. Такое состояние называется *несвязывающим взаимодействием*.

Метод валентных связей в своей простейшей форме дает не совсем удовлетворительное описание химической связи, поскольку трудно перенести его на эмпирический уровень для всех молекул, за исключением простейших.

2.6. Свойства ковалентной связи

Важнейшими параметрами, определяющими химическую связь, являются: длина, валентный угол, энергия, насыщаемость и направленность, кратность, полярность и поляризуемость.

1. *Длина связи* — среднее расстояние между центрами химически связанных атомов. При сближении двух атомов между ними возникает слабое вандерваальсово взаимодействие. Когда межъядерное расстояние становится сравнимо с размерами электронных оболочек, между атомами появляются два конкурирующих вида взаимодействия:

- 1) напряжение между ядром одного атома и электронами другого атома;
- 2) отталкивание, действующее между одноименно заряженными ядрами и электронами двух атомов.

Вначале преобладает первый вид взаимодействия, т.е. притяжение, в связи с чем энергия продолжает уменьшаться вплоть до образования стабильной молекулы. При дальнейшем сближении атомов начинают превалировать силы отталкивания, резко возрастающие на малых расстояниях. Расстояние между ядрами химически связанных атомов и есть длина связи.

Таким образом, атомы, участвующие в образовании химической связи, совершают колебательные движения в пределах некоторого оптимального расстояния.

В органических соединениях длины связей зависят не только от природы взаимосвязанных атомов, но и от типа гибридизации. Так, в случае sp^3 -гибридизации длина Csp^3-Csp^3 -связи составляет 0,154 нм, а Csp^3-H -связи — 0,110 нм. Если атом углерода sp^2 -гибридизован, то длина $Csp^2=Csp^2$ -связи равна 0,134 нм, а Csp^2-H — 0,107 нм. Наконец, длина $Csp\equiv Csp$ -связи равна 0,120 нм, $Csp-H$ — 0,106 нм.

2. *Валентный угол* — угол между воображаемыми прямыми, проходящими через ядра двух химически взаимосвязанных атомов. Так, в молекуле воды этот угол равен $104,5^\circ$:

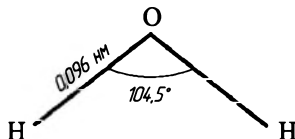


Рис. 2.9. Строение молекулы воды

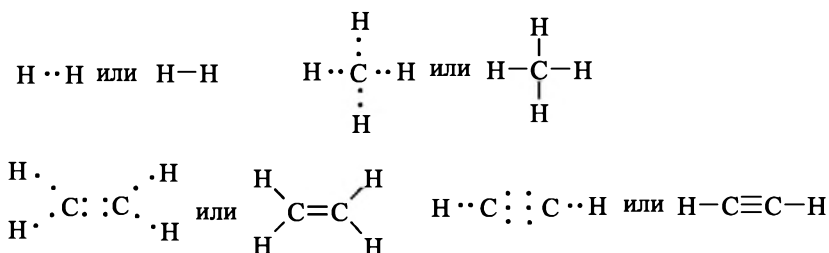
В органических молекулах величина валентного угла коррелирует с типом гибридизации атома углерода: $109,5^\circ$ — для Csp^3 -атома; 120° — для Csp^2 и 180° — для Csp . Однако есть ряд особенностей, на которые следует обратить внимание: только в молекуле метана и подобных ему симметричных молекулах — CCl_4 ; $C(CH_3)_4$ валентный угол соответствует $109,5^\circ$. При переходе к гомологам метана наблюдается уплощение и валентный угол отклоняется в большую сторону. В этилене, где углерод sp^2 -гибридизован, валентный угол составляет 120° , а в ацетилене (Csp) этот угол уже равен 180° .

3. *Энергия связи* — это энергия, которую необходимо затратить для разрыва химической связи между атомами. Данная характеристика служит мерой прочности химической связи и может быть определена экспериментально. Чем выше энергия связи, тем связь прочнее. Как правило, наиболее устойчивы связи между атомами, у которых значение электроотрицательности находится в интервале 2,0–2,5. Например, для Csp^3-H — 414 кДж/моль; Csp^3-Csp^3 — 335 кДж/моль; $C=C$ — 615 кДж/моль; $C\equiv C$ — 833 кДж/моль.

Нельзя путать энергию разрыва связи и энергию связи. *Энергия разрыва связи* представляет собой действительную энергию, необходимую для разрыва данной связи в молекуле, а энергия связи — полная теплота распада связей в газообразной молекуле.

4. *Насыщаемость связи* характеризует способность данного атома соединяться с максимальным числом других атомов с образованием ковалентной связи.

Насыщаемость ковалентной связи определяет стехиометрию молекулярных соединений. Метод валентных связей исходит из положения, что каждая пара атомов в молекуле удерживается с помощью одной или нескольких электронных пар. Из этого следует, что химическая связь локализована между двумя атомами, т.е. она двухэлектронная и двухцентровая. Если каждую пару связующих электронов обозначить черточкой, то такое изображение связей в молекулах позволит судить о том, в какой степени один атом насыщен другими атомами. Молекулы имеют определенный состав и существуют в виде дискретных частиц с определенной структурой.



5. *Полярность связи* — несимметричное распределение электронной плотности между связанными атомами. При образовании ковалентной связи между атомами разных элементов связывающая пара электронов смещается в сторону более электроотрицательного атома. Это приводит к поляризации связи, поэтому все двухатомные молекулы, состоящие из неодинаковых элементов, оказываются в той или иной мере полярными. В более сложных молекулах для появления полярности необходимо, чтобы центры распределения положительных и отрицательных зарядов не совпадали. В молекуле CO_2 связи углерод–кислород полярны, причем на атоме углерода находится некоторый положительный заряд, а на каждом из атомов кислорода — такой же отрицательный заряд. Следовательно, на атоме углерода сосредоточен центр положительного заряда. Поскольку атомы кислорода расположены на одной прямой по обе стороны от атома углерода (молекула линейная) на равных расстояниях, то положительный заряд нейтрализуется. Таким образом, несмотря на полярность каждой связи в CO_2 , вся молекула в целом является неполярной, и причиной этого является ее линейное строение. Наоборот, молекула $\text{S}=\text{C}=\text{O}$ полярна, так как связи углерод – сера и углерод – кислород имеют различную длину и различную полярность.

Если атомы или группы атомов, присоединенные к центральному атому, одинаковы или расположены симметрично относительно него (линейные, плоские треугольные, тетраэдрические и подобные структуры), то молекула окажется *неполярной*. Если к центральному атому присоединены неодинаковые группы или имеет место несимметричное расположение групп, то молекулы являются *полярными*.

Важное значение при рассмотрении полярных связей имеет эффективный заряд атомов в молекуле. Например, в молекуле HCl связующее электронное облако смещено в сторону более электроотрицательного атома хлора, вследствие чего заряд ядра водорода не компенсируется,

а на атоме хлора электронная плотность становится избыточной по сравнению с зарядом его ядра. Поэтому на атоме водорода возникает частичный положительный заряд, а на атоме хлора — отрицательный. Этот заряд δ , называемый *эффективным*, обычно устанавливается экспериментально. Так, для водорода $\delta_{\text{H}} = +0,18$, а для хлора $\delta_{\text{Cl}} = -0,18$ абсолютного заряда электрона, вследствие этого связь в молекуле HCl имеет на 18% ионный характер. Степень ионности равна 0,18.

Поскольку полярность связи зависит от степени смещения связывающей пары электронов в сторону более электроотрицательного элемента, необходимо учитывать следующее:

- 1) электроотрицательность (ЭО) — не строгая физическая величина, которую можно определить непосредственно экспериментально;
- 2) значение электроотрицательности не постоянно, а зависит от природы другого атома, с которым связан данный атом;
- 3) один и тот же атом в данной химической связи иногда может функционировать и как электроположительный, и как электроотрицательный.

Экспериментальные данные говорят о том, что элементам можно приписать относительные значения электроотрицательностей, использование которых позволяет судить о степени полярности связи между атомами в молекуле.

В молекуле, состоящей из двух атомов, полярность ковалентной связи тем больше, чем выше относительная электроотрицательность одного из них, поэтому с увеличением относительной электроотрицательности второго элемента степень ионности соединения растет.

6. Для характеристики реакционной способности молекул важное значение имеет не только характер распределения электронной плотности, но и возможность ее изменения под влиянием внешнего воздействия. Мерой этого изменения служит *поляризуемость связи* — способность становиться полярной или еще более полярной. Поляризация связи происходит как под воздействием внешнего электрического поля, так и под влиянием другой молекулы, являющейся партнером по реакции. Результатом этих воздействий может быть предельная поляризация связи, сопровождающаяся ее полным разрывом.

2.7. Сопряженные электронные системы с открытой цепью

При описании химической связи методом валентных связей исходят из положения, что все связи в молекуле могут быть представлены в виде фиксированных (локализованных) двухцентровых двухэлектронных связей. Типичными примерами соединений с локализованными двухцентровыми связями являются насыщенные углеводороды — алканы (связи C—C—C и C—H).

В ряде случаев при описании химической связи сама процедура не позволяет однозначно выделить локализованные двухцентровые орбитали. Поэтому метод молекулярных орбиталей рассматривает такие связи как многоцентровые. Это означает, что одна связывающая орбиталь охватывает не два, а, например, три ядра. В подобных случаях принято говорить о *делокализованной* связи.

Ковалентная связь, молекулярные орбитали которой охватывают более двух атомов, называется *делокализованной*.

В качестве примера рассмотрим строение молекулы бутадиена-1,3 (рис. 2.10).

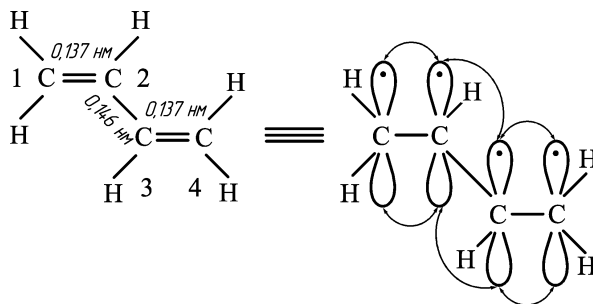


Рис. 2.10. Строение бутадиена-1,3

Длина связей между C₁ и C₂, C₃ и C₄ несколько превышает аналогичную связь в этилене (0,134 нм), а длина связи между C₂ и C₃ равна 0,146 нм, что значительно меньше простой углерод-углеродной связи в алканах (0,154 нм.). Все атомы в бутадиене-1,3 располагаются в одной плоскости, а валентные углы равны 120°. π-связи располагаются в плоскости, перпендикулярной плоскости расположения всех атомов. При таком расположении π-связей становится возможным частичное дополнительное перекрывание *p*-орбиталей при C₁ и C₃, что способствует «стягиванию» ядер атомов C₂ и C₃ (рис. 2.11).

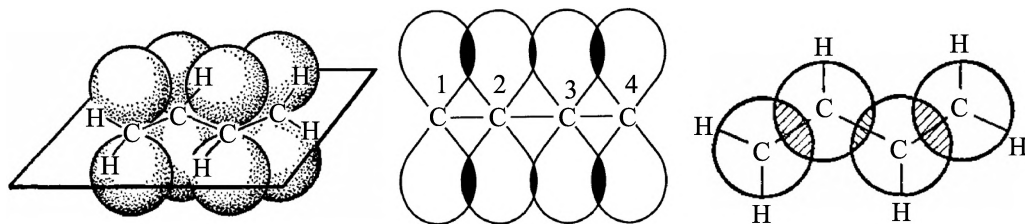


Рис. 2.11. Перекрывание орбиталей в молекуле бутадиена-1,3

Таким образом, благодаря дополнительному перекрыванию *p*-орбиталей двух соседних π-связей происходит формирование единого π-электронного облака (рис. 2.12.)

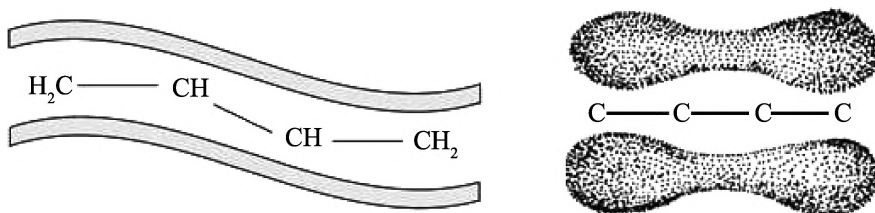


Рис. 2.12. Делокализованное π-электронное облако в бутадиене-1,3

Следствием такого взаимодействия соседних π-связей является не только изменение длин связей, но и внутренней энергии молекулы: она существенно меньше (примерно на 17 кДж/моль), чем следует ожидать при отсутствии дополнительного перекрывания.

Электронное взаимодействие, осуществляющееся в молекулах, ионах, радикалах, в структурах которых имеет место чередование σ- и π-связей, приводящее к образованию единого делокализованного π-электронного облака, называется *сопряжением*.

Таким образом, благодаря сопряжению внутренняя энергия молекулы диена понижается, а ее стабильность (устойчивость) повышается.

«Избыточную» энергию, которая высвобождается в результате сопряжения, называют *энергией сопряжения* (*энергией делокализации*).

Тип сопряжения, реализующийся за счет дополнительного перекрывания орбиталей π -связей в молекулах с чередующимися простыми и кратными связями, называется π , π -сопряжением.

Другой разновидностью сопряжения является p , π -сопряжение, которое формируется путем взаимодействия π -орбитали кратной связи с p -орбиталью атома или группы атомов, содержащих неподеленную пару электронов (рис. 2.13).

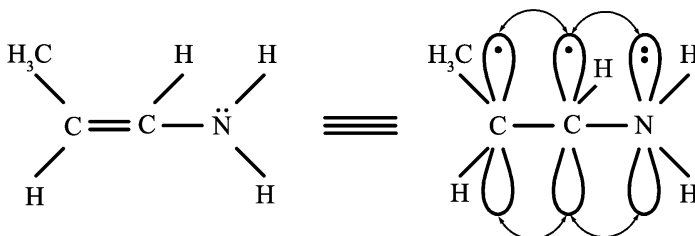
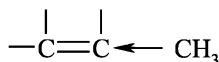


Рис. 2.13. p , π -сопряжение в молекуле с участием p -электронов заместителя и π -электронов кратной связи

Различают еще один тип сопряжения, который обозначается как σ , p -сопряжение (*сверхсопряжение*, *гиперконъюгация*). Наблюдается в соединениях, в которых алкильные группы связаны с системой сопряженных связей, благодаря чему имеет место взаимодействие π -электронов кратной связи с σ -электронами C–H-связей:



Бутадиен-1,3 и подобные ему соединения относятся к сопряженным системам с открытой цепью. Однако существует обширная группа сопряженных систем с замкнутой цепью (карбоциклические и гетероциклические ароматические соединения).

2.8. Сопряженные электронные системы с замкнутой цепью

Термин «ароматические соединения», присвоенный в начале XIX столетия бензолу и его многочисленным производным, случаен по своему происхождению. Первыми известными веществами этого ряда (бензойный альдегид, бензойная кислота, толуол) были соединения, имеющие приятный запах. Их выделяли из ароматных бальзамов или других благовонных веществ природного происхождения.

Родоначалник ароматических углеводородов — бензол C_6H_6 , для которого в 1865 г. Августом Кекуле впервые была предложена структура, позволившая объяснить свойства этого вещества.

В молекуле бензола все шесть атомов углерода находятся в sp^2 -гибризованном состоянии. За счет трех sp^2 -гибризованных орбиталей каждый атом углерода связывается с двумя соседними атомами углерода и одним атомом водорода.

Соединяясь между собой, атомы углерода образуют плоский правильный шестиугольник с одинаковой длиной C—C-связей, равной 0,139 нм, и валентным углом 120° . Негибридные p_z -орбитали атомов углерода располагаются перпендикулярно плоскости шестичленного цикла. Каждая p_z -орбиталь равномерно с обеих сторон перекрывается с такими же p_z -орбиталями соседних атомов углерода, в результате чего формируется замкнутое π -электронное облако (рис. 2.14).

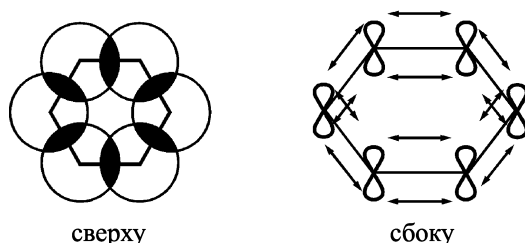
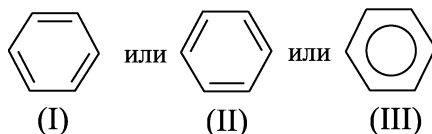


Рис. 2.14. Формирование единого π -электронного секстета в бензоле

В отличие от алкенов у бензола электроны π -связей не заключены в областях между каждой парой атомов углерода, а равномерно распределены между шестью атомами углерода, т. е. **делокализованы**. Единое π -электронное облако расположено над и под плоскостью шестичленного цикла в виде двух «бубликов» (рис. 2.15). Таким образом, строение бензола может быть представлено в виде структур:



Структура (III) наиболее удовлетворительно отражает самую главную особенность — равномерность распределения π -электронов между атомами углерода. Однако структуры (I) и (II) (структуры Кекуле) еще широко используют, поскольку они удобны при написании и объяснении механизмов реакций.

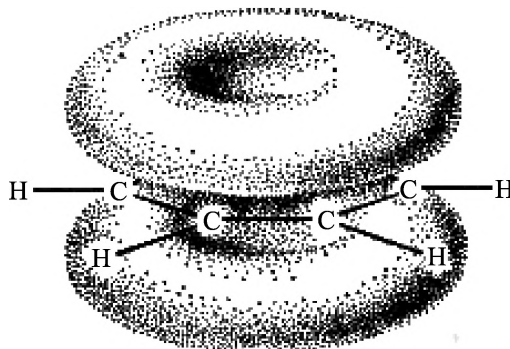


Рис. 2.15. Молекула бензола: π -облака расположены над и под плоскостью цикла

Бензол отличается от рассмотренных ранее углеводородов признаками, совокупность которых определяет так называемые ароматические свойства.

Длина С—С-связей в бензоле есть нечто среднее между простой (0,154 нм) и двойной этиленовой (0,134 нм) связями. Атомы углерода образуют правильный плоский шестиугольник, в котором электронная плотность равномерно распределена между всеми атомами углерода. В бензоле нет обычных двойных связей, а существует единое, делокализованное π -электронное облако.

Доказательством тому, что бензол не является циклическим гексатриеном, может служить теплота гидрирования. Известно, например, что теплота гидрирования циклогексена, в котором имеется одна двойная связь, равна 120,58 кДж/моль. Следовательно, если бы бензол был циклическим гексатриеном, то его теплота гидрирования должна была бы соответствовать 361,7 кДж/моль ($120,58 \text{ кДж/моль} \cdot 3$).

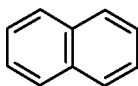
Реально же теплота гидрирования бензола составляет 208,5 кДж/моль, т.е. на 153,2 кДж/моль меньше, чем у гипотетического циклогексатриена. Такой выигрыш в энергии достигается благодаря делокализации (сопряжению). Из этого следует, что бензол характеризуется более высокой термодинамической стабильностью, чем можно было ожидать, и его энергия делокализации (энергия резонанса) составляет 153,2 кДж/моль.

Используя квантово-химические расчеты, Э. Хюккель установил, что при формировании замкнутых сопряженных систем возможна циклическая делокализация p -электронов, следствием которой является повышение стабильности системы.

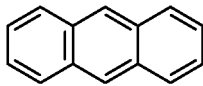
Правило Хюккеля утверждает, что повышенной термодинамической стабильностью характеризуются только такие моноциклические карбоциклы, которые являются плоскими и содержат в замкнутой системе $(4n + 2)$ π -электронов, где $n = 0, 1, 2, \dots$ Из этого следует, что в плоской моноциклической структуре единое делокализованное p -электронное облако должно содержать 2, 6, 10, 14 и т.д. π -электронов.

Заметим, что бензол отвечает всем критериям ароматичности, а 6π -электроны бензольного ядра называют *ароматическим π -секстетом*.

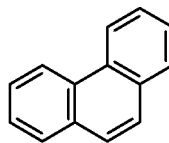
Для плоских конденсированных систем — нафталина (10 π -электронов), антрацена, фенантрена (14 π -электронов) и т.д., в которых все атомы углерода находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, также применимо правило Хюккеля.



нафталин



антрацен

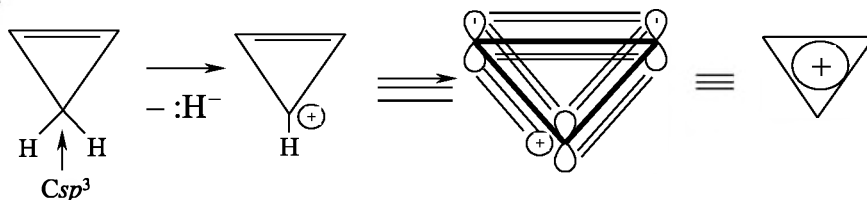


фенантрэн

Следует отметить, что термодинамическая стабильность характерна и для трех-, четырех-, пяти-, семичленных сопряженных систем, в которых число π -электронов соответствует правилу Хюккеля. Это было показано на основании теоретических расчетов, а затем подтверждено экспериментально, когда подобные соединения были синтезированы.

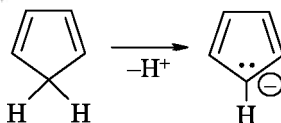
Рассмотрим, например, циклопропен, в котором имеется два π -электрона, локализованных между двумя sp^2 -гибридизованными атомами углерода. Поскольку в этой же молекуле третий атом углерода sp^3 -гибридизован, то делокализация π -электронов исключается и, следовательно, молекула неароматична.

В определенных условиях возможен отрыв гидрид-иона (H^-) за счет гетеролитического разрыва связи $\text{Csp}^3\text{-H}$ с образованием циклопропенил-катиона:

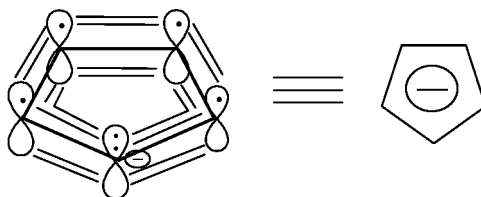


При разрыве связи $\text{Csp}^3\text{-H}$ атом углерода переходит в sp^2 -гибридное состояние и приобретает положительный заряд. У этого же атома после отщепления гидрид-иона остается незаполненная, вакантная p -орбиталь. В образовавшемся катионе все три связи C-C имеют одинаковую длину, а π -электроны делокализованы. Таким образом, циклопропенил-катион отвечает критериям ароматичности, т.е. содержит плоский цикл с делокализованными π -электронами.

В молекуле цикlopentadiена-1,3 пятичленный цикл сформирован за счет четырех атомов Csp^2 и одного атома Csp^3 . Соединение это не является ароматическим, поскольку отсутствует единое сопряжение с участием всех атомов углерода. Разрыв сопряжения происходит на атоме Csp^3 . Однако если осуществить гетеролитический разрыв одной из $\text{Csp}^3\text{-H}$ -связей с отщеплением иона H^+ (протона), то образуется цикlopentadiенильный анион, представляющий собой плоскую систему:



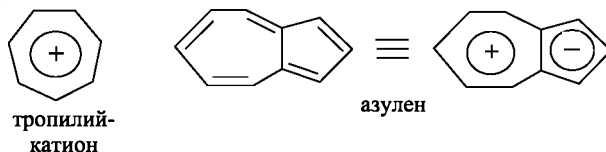
При этом Csp^3 переходит в Csp^2 , p -орбиталь которого содержит пару электронов. Эта p -орбиталь располагается перпендикулярно плоскости цикла, поэтому перекрывается с p -орбиталями остальных четырех атомов Csp^2 :



Следствием такого взаимодействия, т.е. перекрывания p -орбиталей, является формирование единого делокализованного 6π -электронного облака, распределенного между всеми пятью атомами в цикле. Отрицательный заряд также делокализован, что показано в виде кружка со знаком «-» внутри цикла. Данный анион соответствует правилу Хюккеля и обладает ароматическими свойствами.

В бензоле на шесть атомов в цикле приходится шесть π -электронов, а в цикlopentadiенильном анионе на пять атомов в цикле приходится 6π -электронов. Молекула бензола является эквивалентной π -системой, а цикlopentadiенильный анион — избыточной π -системой.

Из приведенных примеров очевидно, что существуют соединения, которые не относятся к бензоидным (бензольным) структурам, но отвечают критериям ароматичности и, следовательно, обладают ароматическими свойствами. Подобные системы принято называть *небензоидными ароматическими соединениями*. По аналогичным причинам к ароматическим небензоидным соединениям относятся *циклогептатриенильный катион* (тропилий-катион) и конденсированная система — *азулен*, содержащая пяти- и семичленные циклы:



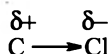
Катион тропилия следует относить к *π-дефицитным системам*, поскольку число π-электронов (шесть) здесь меньше, чем число атомов углерода в цикле (семь).

Таким образом, ароматические карбоциклические системы можно разделить на три типа: электронейтральные (бензол), анионоидные (циклопентадиенил-анион) и катионоидные (катион тропилия).

2.9. Электронные эффекты

Индуктивный эффект

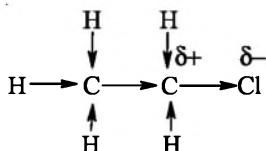
При рассмотрении такого свойства ковалентной связи, как полярность (раздел 2.6), было показано, что если в образовании химической связи участвуют атомы с различной электроотрицательностью, то на более электроотрицательном атоме концентрируется отрицательный заряд вследствие смещения электронной плотности, что указывается стрелкой:



В насыщенных соединениях рассматриваемый атом или группа атомов способствует смещению электронной плотности и поляризации связи, которая распространяется по системе σ-связей.

Смещение электронной плотности по цепи σ-связей называется *индуктивным эффектом* (*±I-эффект*).

В молекуле хлорэтана $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ под влиянием хлора как более электроотрицательного атома электронная плотность смещается по системе σ-связей:



Стрелки показывают смещение электронных пар относительно «средних» положений, которые эти пары занимали бы в этане, т.е. в отсутствие хлора.

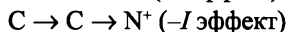
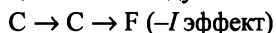
Под влиянием атома хлора на связанном с ним атоме углерода индуцируется частичный положительный заряд, который, в свою очередь, индуцирует меньший по величине положительный заряд на втором атоме углерода и т.д.

Индуктивный эффект способствует поляризации связи.

В зависимости от природы заместителя, связанного с атомом углерода (вместо водорода), различают положительный (+I) и отрицательный (-I) индуктивные эффекты.

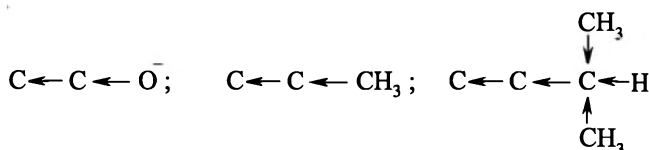
Обычно направление I-эффекта определяется путем сравнения с неполярной связью C-H, для которой эффект принят за 0.

Если атом или группа атомов по сравнению с атомом водорода притягивают σ-электроны, то они характеризуются отрицательным индуктивным эффектом:



Следовательно, -I-эффект проявляется в том случае, если к атому углерода присоединен более электроотрицательный атом с положительным зарядом.

+I-эффект проявляется в том случае, если с атомом углерода связан другой атом с отрицательным зарядом или алкильные группы. Для алкильных заместителей +I-эффект тем сильнее, чем разветвленное цепь:

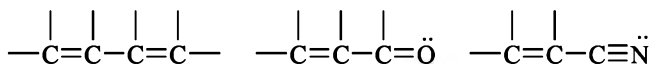


Индуктивный эффект обычно быстро ослабевает вдоль цепи σ-связей и для удаленных связей практически не проявляется.

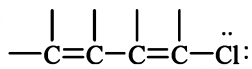
Мезомерный эффект

Мезомерия — явление внутреннего перераспределения электронной плотности в молекуле, в результате чего истинное ее распределение является промежуточным между распределениями, представленными двумя (и более) классическими структурами. Мезомерия возможна, если в молекуле имеются:

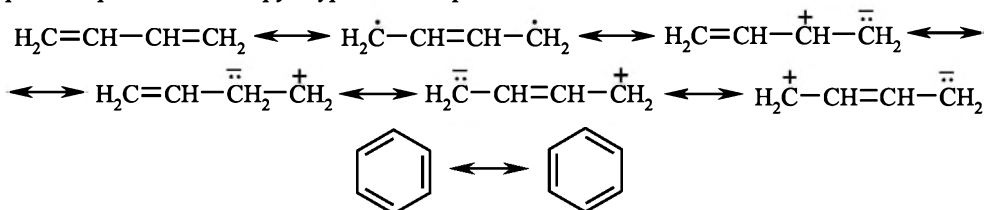
- 1) сопряженные кратные углерод-углерод и кратные углерод-гетероэлемент связи:



- 2) кратная связь, сопряженная с неподеленной электронной парой атома гетероэлемента:



Пространственным условием возникновения мезомерии является расположение соответствующей системы связей в одной плоскости. π-электроны сопряженных двойных связей находятся не строго между двукратно связанными атомами углерода -C=C-, а более или менее равномерно распределены по всей мезомерной системе связей, т.е. делокализованы. Используемые для описания промежуточных состояний структуры называют *мезомерными граничными структурами*, которые мыслимо налагаемы:



Мезомерный эффект (эффект сопряжения; *М*-эффект) — это передача электронного эффекта заместителя по сопряженной электронной системе.

Другими словами, *М*-эффект — это поляризующее действие атомов или атомных групп, вызывающее статическую поляризацию сопряженной системы связей молекулы или иона. Данный эффект проявляется лишь в том случае, если заместитель связан с sp^2 - или sp -гибридизованным атомом углерода.

С точки зрения проявляемого электронного эффекта различают два типа заместителей — *электронодонорные* и *электроноакцепторные*.

Характерными особенностями электронодонорных заместителей являются наличие в них неподеленной электронной пары и отсутствие кратных связей; сюда же относятся атомы с отрицательным зарядом. Электронодонорные заместители проявляют *+М*-эффект: за счет p , π -сопряжения p -орбиталь заместителя с парой электронов «втягивается», включается в сопряженную систему и способствует увеличению в ней электронной плотности.

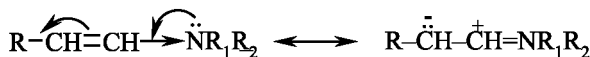
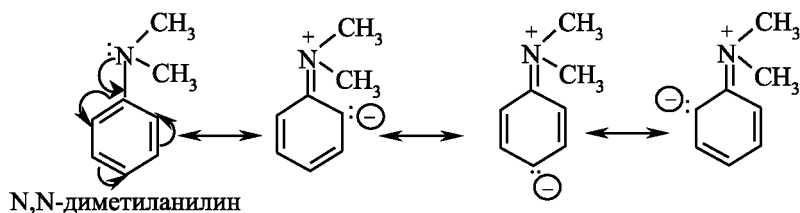
Электроноакцепторные заместители (за исключением галогенов) содержат кратные связи или атомы с положительным зарядом и проявляют *–М*-эффект. Такие заместители поляризуют в противоположном направлении, оттягивая, «откачивая» π -электроны из сопряженной системы. Это и есть *–М*-эффект.

М-эффект обозначают изогнутой стрелкой (в отличие от *I*-эффекта, который обозначают прямой стрелкой).

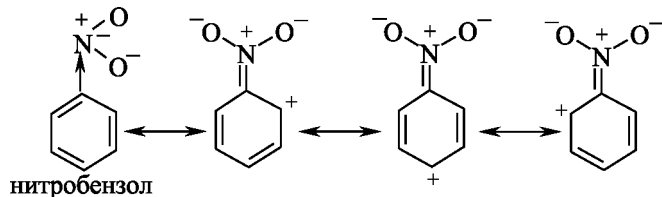
Особо следует отметить, что схематическое изображение перераспределения электронной плотности с участием π -орбиталей является не чем иным, как способом объяснить существование резонансных структур, которые позволяют более исчерпывающе интерпретировать свойства данного соединения.

Ниже приведены примеры *+М*- и *–М*-эффектов и соответствующие резонансные структуры.

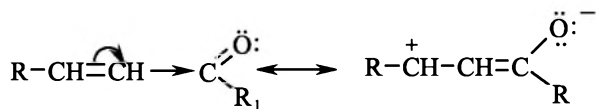
- Для группы $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (в общем случае $-\text{NR}_1\text{R}_2$) *+М*-эффект выражен гораздо сильнее, чем *–I*-эффект:



- Для группы $-\text{NO}_2$ характерны *–I*- и *–М*-эффекты:



- Для группы $C(O)H$ характерны $-I$ - и $-M$ -эффекты:



Несколько обособленно в перечне заместителей стоят *галогены*, атомы которых содержат неподеленные электронные пары. По этому признаку галогены должны проявлять $(+M)$ -эффект, поскольку одна из электронных пар за счет p , π -сопряжения может взаимодействовать с π -системой молекулы. С учетом их высокой электроотрицательности необходимо знать, что они проявляют очень сильный отрицательный индуктивный эффект, который явно преобладает над слабым $(+M)$ -эффектом.

Вопросы для самоподготовки

1. Как объясняют природу ковалентной связи методы МО и МВС?
2. В чем сущность понятий *насыщаемость*, *полярность*, *поляризуемость* связи?
3. Какие орбитали участвуют в образовании связей в этане, ацетилене и бутadiене?
4. Что означает *ароматичность*?
5. В чем заключаются причины сопряжения?
6. Объясните явление мезомерии.

ГЛАВА 3

Реакционная способность органических соединений

По существу химические реакции представляют собой процессы, в ходе которых происходят перераспределение электронов внешних оболочек и, как следствие, разрыв связей в исходных молекулах и образование новых в конечных продуктах.

Из курса общей химии известно, что большинство химических процессов сопровождается изменением энтропии и энтальпии. Устойчивость любой системы, в том числе и молекул, определяется соотношением энтропийного и энтальпийного факторов: разность между этими величинами определяет направление процесса.

Используя общепринятую терминологию в отношении реакций и реакционной способности, следует учесть, что вещества, участвующие в химическом процессе, принято обозначать как *субстрат* и *реагент*, хотя в известной степени это весьма условно.

Субстрат — вещество определенного строения, на которое воздействует реагент; его обычно рассматривают в качестве основного компонента реакции.

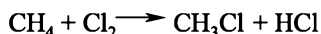
Реагент — индивидуальное химическое соединение (или смесь веществ), которым воздействуют на субстрат.

3.1. Классификация реакций с участием органических соединений

Органические реакции можно классифицировать по-разному в зависимости от избранных критериев. В качестве таковых используют изменение углеродного скелета, природу реагирующих частиц, окислительно-восстановительный характер реагентов, связывание или удаление структурных элементов, кинетику реакции. Подобный подход к классификации позволяет систематизировать все многообразие химических реакций, имеющих сходные признаки.

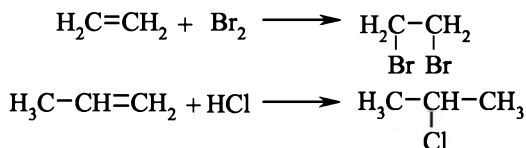
Классификация реакций на основе структурного признака (присоединения или удаления структурных элементов)

1. *Реакции замещения* — из исходной молекулы в результате разрыва связей удаляется атом (или группа атомов) и вместо него присоединяется новый атом (или группа атомов), например:



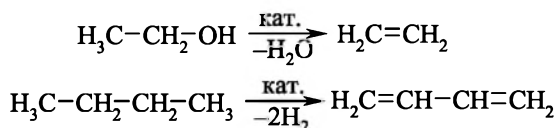
Реакции замещения обозначают символом *S* (от англ. — *substitution*).

2. *Реакции присоединения* — к углеродному скелету исходной молекулы присоединяются атомы (или группа атомов), например:



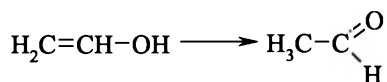
Реакции присоединения обозначают символом *Ad* (от англ. *addition*).

3. *Реакции элиминирования (отщепления)* — от исходной молекулы удаляется группа атомов, например:



Реакции элиминирования обозначают символом *E* (от англ. *elimination*).

4. *Реакции перегруппировки* — реакции, в результате которых происходит изменение расположения атомов в молекуле, места кратных связей, кратности связей; могут протекать с сохранением состава молекулы (*реакции изомеризации*) или с его изменением, например:



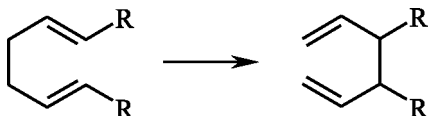
5. *Перициклические реакции* — многочисленная группа реакций, в результате которых реорганизация (перестройка) связей происходит по периметру циклической структуры, образованной атомами, непосредственно участвующими в формировании переходного состояния:



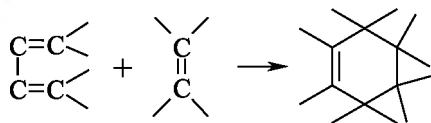
Одним из обязательных критериев отнесения реакции к перициклическим является ее согласованность (одностадийность, синхронность). К данному типу реакций относятся электроциклические реакции, сигматропные перегруппировки и часть реакций циклоприсоединения (или циклораспада).

Примерами электроциклических реакций являются образование циклобутена и циклогексадиена. Характерно, что в *электроциклических реакциях* замыкание цикла происходит за счет разрыва концевых π -связей исходной сопряженной системы, поэтому в конечном продукте число π -связей уменьшается на единицу.

Сигматропная перегруппировка обязательно включает разрыв σ -связи в исходной молекуле и образование новой σ -связи между ранее не связанными атомами:



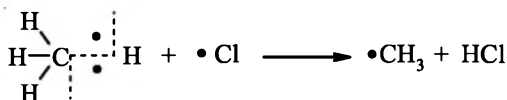
К *реакциям циклоприсоединения* относятся такие, в которых две и более непредельные молекулы, соединяясь, образуют одну циклическую структуру, в которой число кратных связей меньше, чем в исходных:



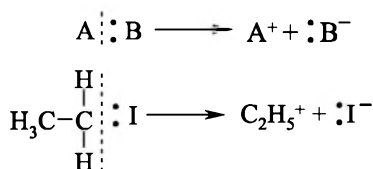
Каждая из рассмотренных выше реакций может протекать по конкретному механизму. *Механизм химической реакции* — это последовательность элементарных стадий, через которые осуществляется данная реакция.

Важным критерием при определении механизма реакции является тип разрыва химической связи в исходной молекуле. Различают гомолитический и гетеролитический типы разрыва связи.

При *гомолитическом разрыве* связи образуются частицы, имеющие неспаренный электрон и называемые *радикалами*. Примером такого разрыва связи является образование метильного радикала при взаимодействии метана с атомарным хлором:



При *гетеролитическом разрыве* связи образуются заряженные частицы. Связующая пара электронов остается у одной из частиц, которая приобретает отрицательный заряд. Вторая частица отщепляется в виде положительного иона:



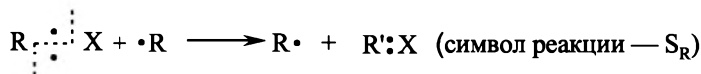
Частицы, несущие отрицательный заряд (например, OH^- , CN^- , I^-) или имеющие электроноизбыточный центр (например, кислород в H_2O , азот в NH_3), называются *нуклеофилами* (Nu). По существу нуклеофилами считаются любые атомы или группы атомов, которые могут быть донорами электронной пары, т.е. являются основаниями Льюиса.

Положительно заряженные частицы (H^+ ; NO^+ ; NO_2^+ ; Br^+) или фрагменты молекул, испытывающих дефицит электронной плотности (атом углерода в карбонильной группе $>C=O$, $>C-$ галоген и т. д.), называются *электрофилами* (символ E). Таким образом, электрофильная частица может акцептировать электронную пару, т.е. является кислотой Льюиса.

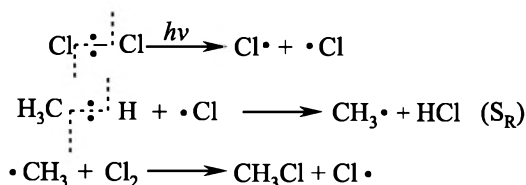
Классификация реакций на основе природы реагирующих частиц

Гомолитические (радикальные) реакции. Гомолитические реакции (обозначают символом S_R) протекают с участием *радикалов* — частиц, характеризующихся наличием неспаренного электрона. Если молекулу атакует радикал, то происходит гомолитический раз-

рыв ковалентной связи в молекуле с образованием новых радикалов. Исходный же радикал взаимодействует с одной из образовавшихся частиц:

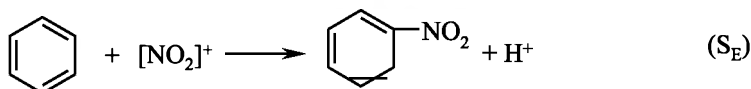
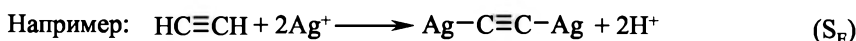
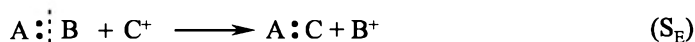


Например:

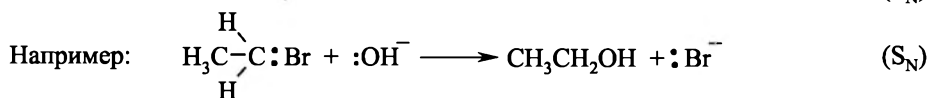
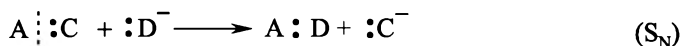


Гетеролитические реакции. К гетеролитическим относятся электрофильные и нуклеофильные реакции.

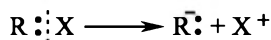
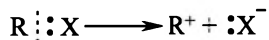
Электрофильные реакции. Данный тип реакций протекает с участием электрофильных реагентов, которые атакуют положение с повышенной электронной плотностью в субстрате. Если молекула атакуется электрофильной частицей, то происходит гетеролитическое расщепление связи в субстрате и замещаемая частица (атом или группа атомов) уходит в виде положительного иона:



Нуклеофильные реакции. В нуклеофильных реакциях участвуют нуклеофильные реагенты, которые атакуют положение с пониженной электронной плотностью в субстрате. Здесь также происходит гетеролитический разрыв связи, но замещаемая частица отщепляется в виде аниона:



В органических реакциях атом углерода способен образовывать ионы, заряд которых зависит от того, у какой из частиц остается электронная пара при разрыве связи:



При потере атомом углерода электрона образуется положительно заряженная частица — *карбокатион* R^+ .

Если при разрыве связи общая электронная пара остается у атома углерода, то образующаяся частица приобретает отрицательный заряд и называется *карбанионом*.

Метильный радикал $\bullet\text{CH}_3$ образуется при гомолитическом (симметричном) разрыве связи C–H в метане. Атом углерода здесь находится в состоянии sp^2 -гибридизации, поэтому геометрия — тригональная. Неспаренный электрон расположен на «чистой» негибризованной p -орбитали.

Карбокатион — положительно заряженный органический ион, заряд которого локализован преимущественно на атоме углерода, находящегося в состоянии sp^2 -гибридизации. Такой атом имеет три связи и вакантную p -орбиталь. Катион CH_3^+ , например, характеризуется плоской тригональной геометрией.

Ион карбония — карбокатион, положительный заряд которого делокализован между несколькими фрагментами, окружающими карбокатионный центр.

Карбанион — органический анион, характеризующийся четным числом электронов и преимущественной локализацией отрицательного заряда на атоме углерода. Теоретические расчеты указывают на пирамидальную геометрию карбанионного углеродного атома в метильном анионе. Если между карбанионным центром и связанным с ним заместителем имеет место сопряжение, то характерна плоская (тригональная) геометрия:

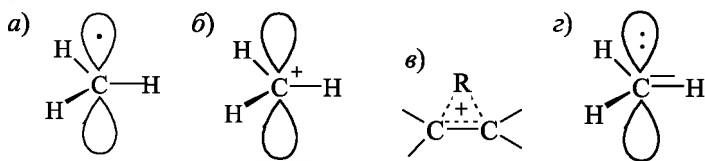


Рис. 3.1. Строение радикала $\bullet\text{CH}_3$ (а), карбокатиона CH_3^+ (б), иона карбония (в), карбаниона CH_3^- (г)

Классификация реакций на основе окислительно-восстановительного характера реагентов

Если проводить аналогию с неорганической химией, то *окисление* органического соединения предполагает отдачу электронов субстратом реагенту, а *восстановление* — это передача электронов субстрату.

При составлении окислительно-восстановительных реакций с участием органических молекул сталкиваются с двумя проблемами, а именно: в подобных случаях концепция степени окисления для этих ковалентных соединений не столь значима, а с другой стороны, практически все реакции окисления-восстановления протекают с участием водорода. Из этого следует, что *окисление органических молекул* — это процесс отдачи водорода, в результате которого в конечном продукте формируется кратная связь или же новая связь между углеродом и электроотрицательным гетероатомом. *Восстановление* — это процесс присоединения водорода.

3.2. Кинетика реакций с участием органических соединений¹

Изучение химических процессов, протекающих во времени, а также их механизм составляют суть химической кинетики.

Отношение количества прореагировавшего вещества (в молях) к интервалу времени, за которое произошло взаимодействие, называется *скоростью реакции*.

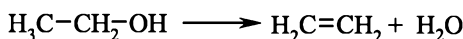
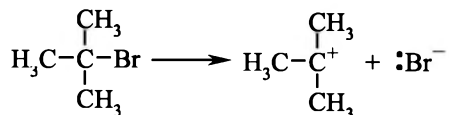
Скорость реакции характеризуется изменением концентрации реагирующих веществ (или продуктов реакции) за единицу времени.

Скорость реакции зависит от концентрации реагирующих веществ, температуры и давления, а также от типа растворителя, в среде которого осуществляется процесс.

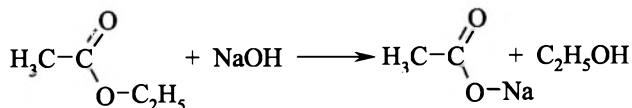
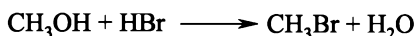
Молекулярность и порядок реакции

Общее число молекул, одновременно участвующих в элементарном акте химического взаимодействия, определяет *молекулярность реакции*. По этому признаку различают мономолекулярные, бимолекулярные и тримолекулярные реакции. Реакции с молекулярностью больше трех не встречаются, так как вероятность столкновения даже трех молекул очень мала.

Если в левой части стехиометрического уравнения реакции приведена только одна молекула вещества, то реакция является *мономолекулярной*:



Когда в левой части стехиометрического уравнения реакции указаны две молекулы, то реакция является *бимолекулярной*:



Другой важной характеристикой химического процесса является *порядок реакции* — сумма показателей степеней концентрации веществ в уравнении закона действующих масс.

Не следует отождествлять порядок реакции с молекулярностью. Молекулярность реакции — молекулярно-кинетическая характеристика системы, а порядок реакции определяет зависимость скорости от концентрации. Если в многостадийном процессе уравнение реакции отражает лишь исходные и конечные состояния системы, не раскрывая механизма процесса, то порядок реакции не совпадает с молекулярностью.

Детальное описание химической реакции по стадиям называется *механизмом реакции*.

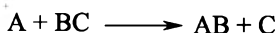
¹ Данный раздел излагается в краткой форме, поскольку в курсе общей химии эта тема изучалась подробно.

Теория активированного комплекса

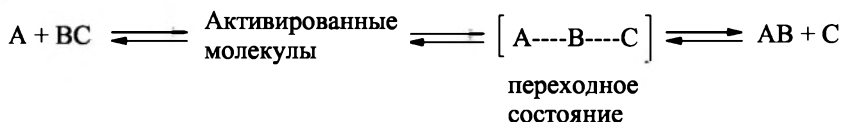
При повышении температуры скорость реакции увеличивается, константа скорости растет. Чтобы между исходными веществами началась реакция взаимодействия, необходимо вначале разорвать или ослабить связи между атомами в молекулах исходных веществ. Для этого процесса необходимо затратить соответствующую энергию. Иными словами, молекулам необходимо сообщить дополнительную энергию, т.е. перевести в активное состояние, чтобы их столкновение могло привести к образованию нового соединения.

Средняя избыточная энергия, которой должны обладать реагирующие частицы, чтобы преодолеть потенциальный барьер, разделяющий исходные и конечные состояния системы, называется *энергией активации*. Образованию конечных продуктов реакции из таких активированных молекул предшествует формирование промежуточного переходного состояния, называемого *активированным комплексом*. В этом комплексе расположение атомов соответствует состоянию с максимальной энергией, обеспечивающей протекание скоростноопределяющей стадии реакции.

Активированный комплекс имеет сходство как с исходными продуктами реакции, так и с конечными, поскольку старые связи еще полностью не разорвались, а новые еще окончательно не сформировались. Например, для реакции



образование активированного комплекса можно представить в виде схемы:



Энергия активированного комплекса выше энергии начального и конечного состояния системы. Затрачиваемая на активацию молекул энергия выделяется полностью или частично при образовании конечных продуктов. Если при этом энергии выделяется больше, чем это необходимо для активации молекул, то реакция экзотермическая, если меньше — эндотермическая.

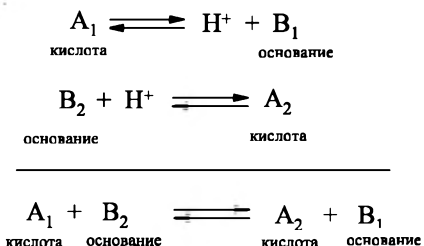
3.3. Кислотные и основные свойства органических соединений

Теория электролитической диссоциации Аррениуса явилась важной основой для дальнейшего развития представлений о кислотах и основаниях. Несоввершенство определений Аррениуса заключалось прежде всего в ограниченности их применения к водным растворам электролитов. Большинство органических реакций протекает с участием электролитов в неводных средах. Кроме того, известны соединения, которые не подходят под определения кислот и оснований по Аррениусу, однако проявляют кислотные или основные свойства.

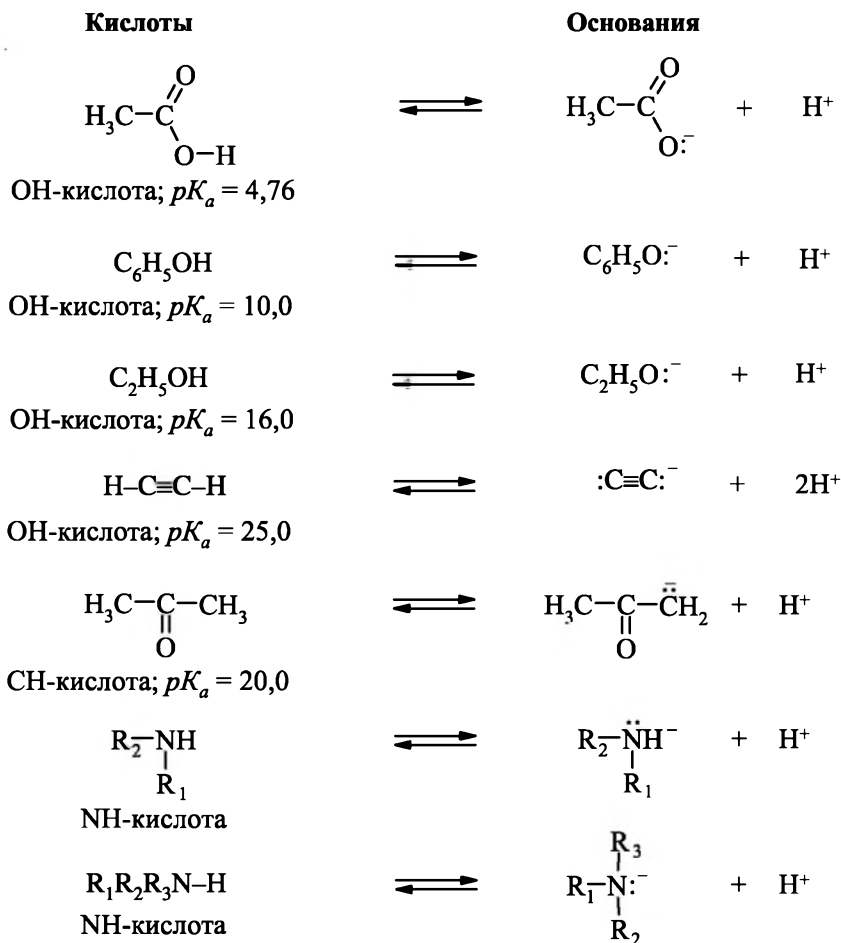
Теория Бренстеда–Лоури

Теория Бренстеда–Лоури характеризует *кислоты* как вещества, высвобождающие протоны (доноры протонов), а *основания* — как вещества, способные присоединять протоны (акцепторы протонов).

Теряя протон, кислота превращается в основание, поскольку в результате обратной реакции оно может присоединить протон. Аналогично основание, присоединив протон, переходит в кислоту. Такая взаимосвязь между кислотами и основаниями может быть выражена уравнениями:



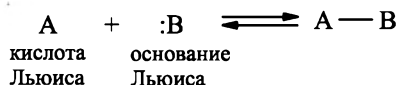
Вещества A_1 и B_2 называют *сопряженной парой*, поскольку кислота A_1 образует сопряженное ей основание B_1 , а основание B_2 — сопряженную кислоту A_2 . Далее представлены сопряженные пары и значения $pK_a = -\lg K_a$, где K_a — константа кислотности соответствующей кислоты.



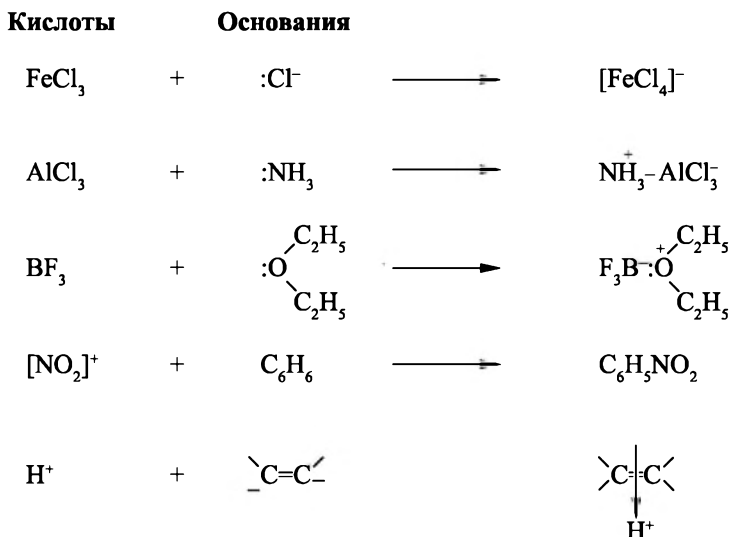
Согласно теории Бренстеда–Лоури сила кислоты определяется *константой кислотности* K_a , а сила основания определяется *константой основности* K_b . Чем меньше pK_a , тем больше кислотность по Бренстеду–Лоури. Основность соединений оценивают по величине pK_a сопряженной кислоты: чем больше pK_a сопряженной кислоты, тем больше основность соединения.

Теория Льюиса

Г. Льюисом предложено более общее определение: *кислота* — это вещество, которое принимает (акцептирует) электронную пару, а *основание* — это вещество, которое предоставляет электронную пару:



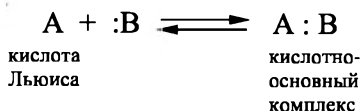
Кислотами Льюиса, например, являются BF_3 , AlCl_3 , FeCl_3 , NO^+ (катион нитрозония), NO_2^+ (катион нитрония), SO_3 , H^+ и другие. Особенностью кислот Льюиса является то, что они не имеют собственных протонов, но, будучи координационно-ненасыщенными нейтральными молекулами (BF_3 , AlCl_3 и др.) или содержащими вакантную орбиталь, стремятся дополнить свою электронную оболочку парой электронов за счет присоединения аниона или нуклеофила.



Теория Пирсона

(теория жестких и мягких кислот и оснований — ЖМКО)

Теория, разработанная Пирсоном, по сути является обоснованием кислотно-основного взаимодействия на основе учета химического состава и электронного строения вещества, а также сравнительной устойчивости образуемых ими комплексов кислота–основание:



Данный принцип постулирует, что жесткие кислоты предпочтительно реагируют с жесткими основаниями, а мягкие кислоты — с мягкими основаниями.

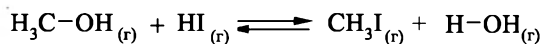
Жесткие кислоты — это акцепторы, характеризующиеся низкой поляризуемостью, высокой электроотрицательностью и низкой энергией свободных граничных орбиталей; трудно восстанавливаются (H^+ ; Li^+ ; Na^+ ; K^+ ; RCO^+ ; CO_2).

Жесткие основания — это доноры, характеризующиеся низкой поляризуемостью, высокой электроотрицательностью и низкой энергией занятых граничных орбиталей; трудно окисляются (H_2O ; OH^- ; F^- ; $R-OH$; RO^- ; $R-O-R$; $R-NH_2$; $RCOO^-$).

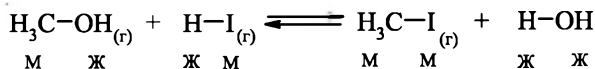
Мягкие кислоты — акцепторы с высокой поляризуемостью, низкой электроотрицательностью, легко восстанавливаются, а их свободные граничные орбитали характеризуются высокой энергией (CH_3Hg^+ ; Cu^+ ; Ag^+ ; R^+ ; RO^+ ; $RHal$).

Мягкие основания — доноры с высокой поляризуемостью, низкой электроотрицательностью, легко окисляются, а их занятые граничные орбитали имеют высокую энергию (H^- ; I^- ; CN^- ; CO ; R_2S ; R^- ; C_2H_4 ; C_6H_6).

С учетом такого подхода к понятиям *кислота* и *основание* можно, например, прогнозировать возможное смещение равновесия реакции между метанолом и йодоводородом в газовой фазе:



Метанол и йодметан следует рассматривать как продукты взаимодействия мягкой кислоты — $^+CH_3$ с основаниями: в одном случае жестким — OH^- ; во втором мягким — I^- . Тогда согласно принципу взаимодействия мягкий–мягкий и жесткий–жесткий равновесие будет смещено вправо:



3.4. Влияние природы растворителей и стерических факторов на реакционную способность органических соединений

Эффект растворителей

Большинство химических реакций проводят в среде того или иного растворителя, поэтому всегда важно знать строение и свойства молекул растворителя.

Растворители, используемые в химических процессах, удобно подразделять на протонные и апротонные.

Протонный растворитель — это растворитель, молекулы которого могут быть донором протонов и способны к образованию водородной связи с молекулами растворяемого вещества (с основанием). Примерами таких растворителей являются H_2O , спирты, карбоновые кислоты и т.д.

Апротонный растворитель отличается тем, что в его молекуле отсутствуют атомы водорода (CCl_4 , CS_2 , CO_2 (ж) и т.д.) либо если они есть, то не способны к образованию водородных связей и, следовательно, не являются донором протона (бензол, гексан, диметилсульфоксид, диметилформамид и т.д.).

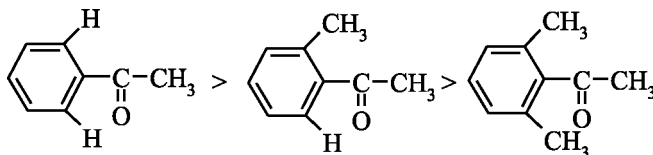
В объеме данного раздела невозможно осветить все особенности растворителей с точки зрения их влияния на ход химической реакции.

Приведем лишь некоторые примеры. Так, бимолекулярные реакции анионов, реализующиеся через промежуточное образование активированного комплекса, в апротонных полярных растворителях протекают гораздо быстрее, чем в протонных. Тормозящее влияние протонного растворителя возрастает с его способностью к образованию водородных связей. Скорость реакции S_N2 в случае нуклеофилов анионного характера возрастает в 10^3 – 10^7 раз при замене протонного растворителя на апротонный. Растворитель влияет не только на скорость реакции, но и на ее направление.

Пространственные эффекты

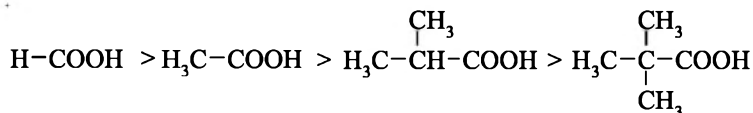
Реакционная способность молекул в бимолекулярных реакциях в ряде случаев может сильно зависеть от степени экранирования реакционного центра молекулы близко расположенными заместителями. Это значит, что легкость протекания реакции зависит от легкости подхода реагента к реакционному центру субстрата.

Так, например, в ряду ацетофенонов реакции с участием оксогруппы затрудняются при введении двух метильных заместителей в *орто*-положения:



Аналогичная зависимость наблюдается и в скорости этерификации бензойных кислот при наличии *орто*-заместителей.

В ряду алифатических карбоновых кислот скорость реакции этерификации уменьшается:



Как видно, пространственные затруднения возникают в тех случаях, когда находящийся по соседству с реакционным центром атом водорода заменяется на алкильную (в данном случае метильную) группу. Понятно, что реальный объемный размер атома водорода значительно меньше метильной группы. Следовательно, с увеличением объема заместителя экранирование реакционного центра возрастает. Влияние стерических факторов наглядно прослеживается при использовании молекулярных моделей, что в настоящее время широко применяется при планировании различных синтезов.

Вопросы для самоподготовки

1. Что означают символы S_R , S_E , S_N ?
2. Объясните понятия «радикал», «нуклеофил», «электрофил». Какая связь между ними и механизмом реакции?
3. Приведите примеры образования карбокатиона и карбаниона.
4. Изобразите строение метильного радикала и обоснуйте причину изменения гибридизации атома углерода.
5. Какие принципы лежат в основе классификации органических реакций?
6. Как формируется переходное состояние в процессе химической реакции?

ГЛАВА 4

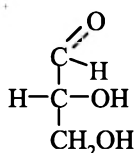
Основы стереохимии

Стереохимия изучает пространственное строение молекул и его влияние на химические и физико-химические свойства соединений.

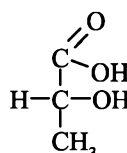
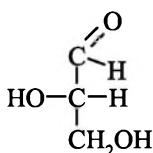
Изомерия, обусловленная различным пространственным расположением атомов и атомных групп в молекуле, называется *стереоизомерией (пространственной изомерией)*.

Стереоизомеры — это соединения, отвечающие одной молекулярной формуле и характеризующиеся одинаковой природой связей, но отличающиеся друг от друга расположением атомов или атомных групп в трехмерном пространстве.

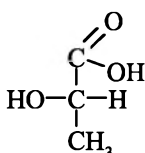
Например, молочную кислоту и глицериновый альдегид можно представить следующими структурными формулами:



глицериновый альдегид



молочная кислота

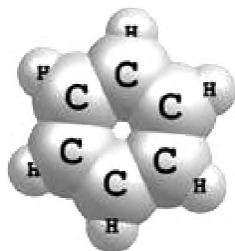


В основе стереохимии лежат три основополагающих понятия — *хиральность, конфигурация и конформация*.

4.1. Стереохимические формулы

Молекулы являются трехмерными объектами, и их пространственную структуру можно представить с помощью молекулярных моделей, которые делятся на три вида:

1) *полусферические модели (модели Стюарта–Бриглеба)*, дающие представление об объемных соотношениях в молекуле: атомы представлены в виде полусфер с сохранением атомных радиусов (0,1 нм соответствует 1,5 см) (рис. 4.1);



бензол



формальдегид

Рис. 4.1. Модели бензола и формальдегида

2) *скелетные модели (модели Драйвинга)*, которые позволяют построить любую возможную геометрию и тем самым точно отобразить как валентные углы, так и длины связей (рис. 4.2);

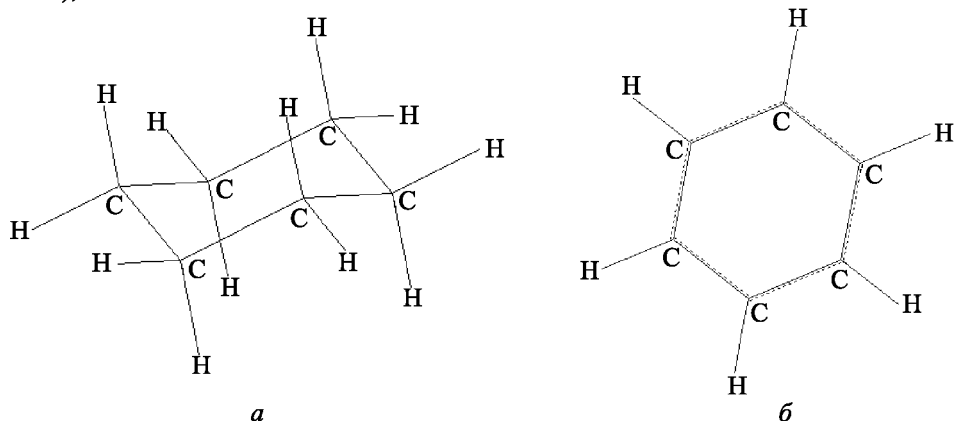


Рис. 4.2. Скелетные модели (модели Драйвинга) циклогексана (форма кресла) C_6H_{12} (а) и бензола C_6H_6 (б)

3) *шаростержневые модели*, позволяющие воспроизвести валентные углы, но искажающие межъядерные расстояния (рис. 4.3).

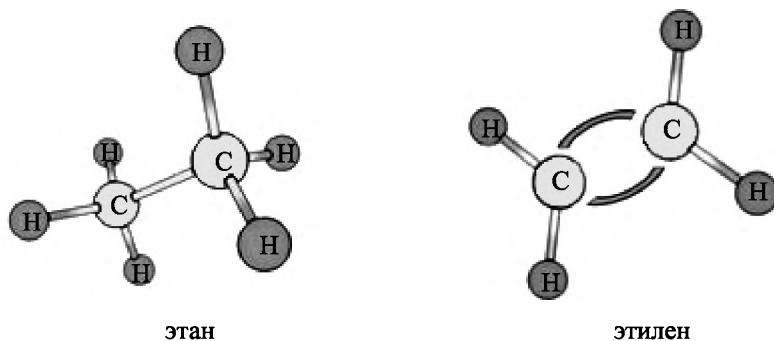
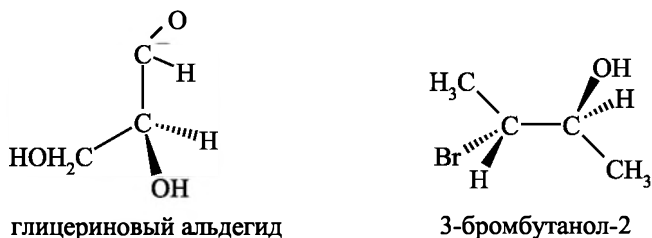


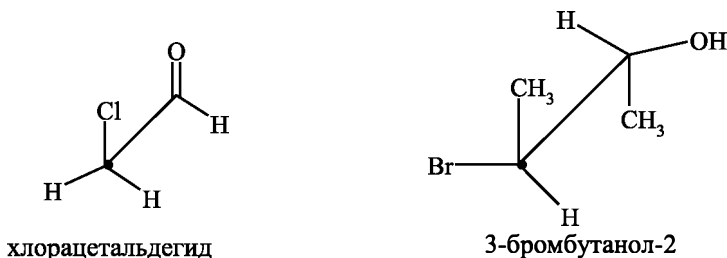
Рис. 4.3. Модели этана и этилена

Для изображения пространственных особенностей взаимоотношений атомов или атомных групп в молекуле используют *стереохимические формулы*: в двумерном пространстве связи, расположенные перед плоскостью листа, изображают жирной сплошной линией, а располагающиеся за плоскостью листа — пунктирной линией; связи, находящиеся в плоскости листа, — тонкой сплошной линией. Например:

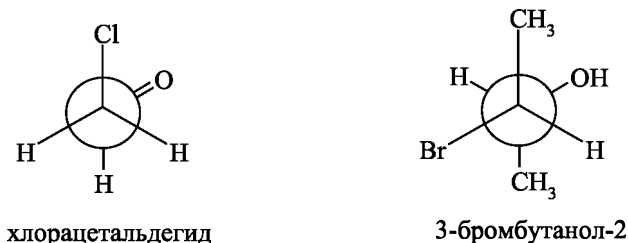


Обычно пользуются различными стереохимическими формулами.

1. *Перспективные формулы* подходят для изображения фрагмента с двумя атомами углерода:



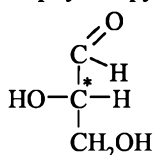
2. При построении *проекционных формул Ньюмена* молекулу рассматривают вдоль связи между двумя атомами углерода (наблюдатель смотрит на C—C-связь сверху). Остальные связи этих атомов проецируют на плоскость, перпендикулярную к оси связи. Из рассматриваемых двух атомов более удаленный от наблюдателя атом обозначают окружностью, а ближайший к наблюдателю — точкой. Линии связей, принадлежащих ближнему атому, заканчиваются в центре окружности, а удаленному атому — на периферии окружности:



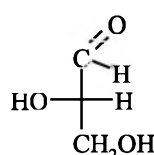
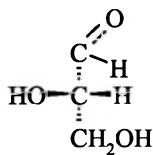
3. *Проекционные формулы Фишера* обычно используются для пространственного изображения молекул, содержащих *асимметрический атом углерода*: это тетраэдрический (sp^3 -гибридный) атом углерода, связанный с четырьмя разными атомами или группами атомов. Для изображения проекционной формулы тетраэдрическую модель молекулы располагают так, чтобы асимметрический атом находился в плоскости чертежа, а две связи от асимметрического атома углерода лежали в горизонтальной плоскости, выступающей к наблюдателю из плоскости чертежа. Две другие связи должны располагаться в вертикальной плоскости, уходящей от наблюдателя за плоскость чертежа. При этом наиболее окисленный атом углерода должен находиться сверху.

В проекционных формулах Фишера символ асимметрического атома обычно опускают, т.е. не указывают; его обозначает точка пересечения вертикальных и горизонтальных линий. Следует знать, что вертикальные линии изображают проекции заместителей на плоскость, находящуюся за плоскостью листа, а горизонтальные линии — это проекция заместителей, располагающихся перед наблюдателем. Для наглядности расположения заместителей относительно плоскости чертежа вертикальные линии необходимо указывать пунктирной линией.

Начинающим изучать стереохимию следует знать, что вещество может иметь несколько допустимых проекций Фишера, что зависит от того, с каких позиций наблюдатель смотрит на трехмерную структуру:



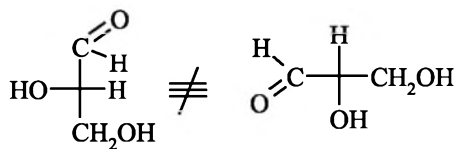
глицериновый альдегид



Следует всегда учитывать, что формулы Фишера являются проекциями на плоскость и их не следует рассматривать как пространственные модели.

Поэтому необходимо соблюдать следующие правила:

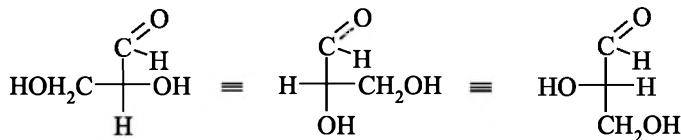
- проекционную формулу, отвечающую конкретному стереоизомеру, нельзя выводить из плоскости чертежа и нельзя поворачивать в плоскости на 90 и 270°;



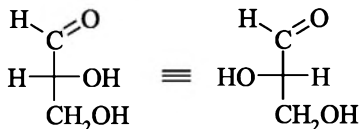
- возможен поворот формулы на 180°:



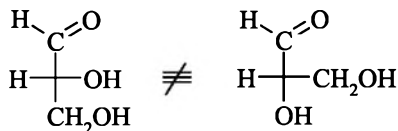
- если положение одной атомной группы не менять, то остальные три можно вращать по часовой или против часовой стрелки:



- две или любое четное число перестановок заместителей у данного асимметрического атома не меняют стереохимического смысла формулы:



- нечетное число перестановок заместителей у асимметрического атома приводит к формуле оптического антипода:

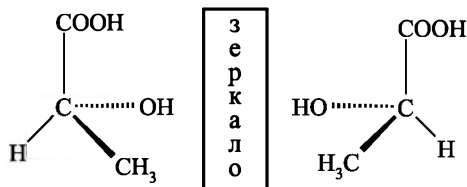


4.2. Оптическая активность¹ и хиральность

Оптическая активность — это свойство (способность) вещества вращать (отклонять на определенный угол) плоскость поляризованного света.

Поворот плоскости поляризации происходит либо по часовой стрелке (правое вращение), либо против хода часовой стрелки (левое вращение).

Для соединения, содержащего один асимметрический атом углерода, возможны два изомера, которые соотносятся между собой как предмет и его зеркальное отражение, что видно на примере молочной кислоты.



Два изомера, каждый из которых является зеркальным отражением другого, называются *оптическими* (или *зеркальными*) *изомерами*.

Такая пара зеркальных изомеров называется *энантиомерами*, или *оптическими антиподами*. Энантиомерам присущи одинаковые физические свойства, за исключением направления вращения плоскости поляризации: они отклоняют поляризованный свет на один и тот же угол, но в противоположных направлениях.

Соединения, которые несовместимы со своим зеркальным отражением, принято называть *хиральными*.

Хиральность (от *cheir* — рука) — это основное понятие стереохимии, обозначающее свойство объекта быть несовместимым со своим зеркальным отображением; является обязательным условием оптической активности молекул.

Смесь веществ, состоящая из равных количеств обоих энантиомеров, называется *рацемической смесью*. Оптическая активность такой смеси равна нулю.

Стереоизомеры, не являющиеся энантиомерами, называются *диастереомерами* (подробно см. подразд. 4.4.).

Таким образом, все хиральные молекулы являются молекулами оптически активных соединений.

Между хиральностью и оптической активностью существует однозначное соответствие. Характерной особенностью хиральных молекул является отсутствие оси, центра и плоскости симметрии, которые являются *элементами симметрии*.

Ось симметрии. Если вращение вокруг оси, проходящей через молекулу, на угол $2\pi/n = 360^\circ/n$ вновь приводит ее в исходное состояние, то такую ось называют *осью симметрии n -го порядка C_n* . Понятно, что при значении $n = 1$ в любом случае поворот вокруг оси возвращает молекулу в первоначальное состояние.

Например, молекула воды (*а*) имеет ось симметрии второго порядка ($n = 2$), хлорметана (*б*) — третьего порядка, а в бензоле (*в*) наряду с шестью осями, располагающимися

¹ Экспериментально оптическую активность определяют с помощью поляриметра, что подробно изучается в курсе физики.

в плоскости цикла ($n = 2$), имеется еще одна ось ($n = 6$), которая перпендикулярна плоскости цикла.

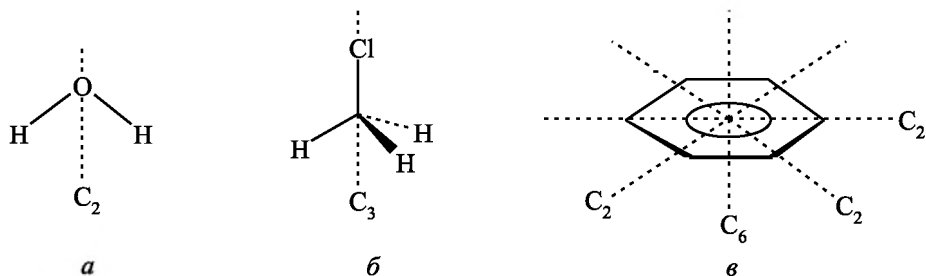


Рис. 4.4. Оси симметрии молекулы воды (а), хлорметана (б) и бензола (в)

Плоскость симметрии. Если плоскость, проходящая через молекулу (объект), делит ее на две части, соотносящиеся между собой как зеркальные изомеры, то ее называют *плоскостью симметрии*. Вода имеет две плоскости симметрии, а хлорметан — три.

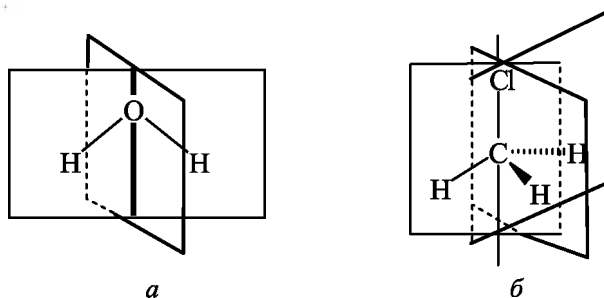


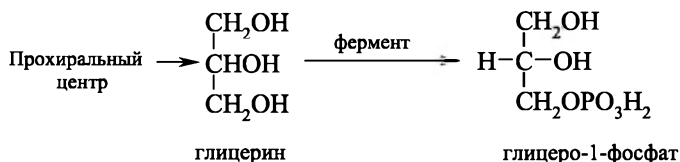
Рис. 4.5. Плоскости симметрии молекулы воды (а) и хлорметана (б)

Центр симметрии. Это точка в центре молекулы, на равном расстоянии от которой на одной прямой располагаются две эквивалентные, равноценные точки данной молекулы.

В молекуле не может быть более одного центра симметрии.

Таким образом, с точки зрения наличия или отсутствия в молекулах элементов симметрии принято говорить о *хиральности* и *ахиральности*. В большинстве случаев по смыслу они совпадают с понятиями «асимметричность» и «симметричность». Вместе с тем хиральность — это понятие гораздо более широкое, чем асимметричность, поскольку хиральная молекула может содержать некоторые элементы симметрии. По этой же причине в стереохимии термин «асимметрический атом» очень часто заменяют термином «центр хиральности». Следовательно, под *хиральностью* следует подразумевать свойство объекта быть несовместимым со своим зеркальным отображением. Ахиральная молекула содержит по крайней мере один элемент симметрии (либо центр, либо плоскость симметрии). Частным случаем ахиральности является *прохиральность* — способность, свойство ахиральной молекулы переходить в хиральную путем одноразового изменения одного какого-либо структурного фрагмента. Как правило, такая операция возможна при наличии *прохирального центра* — центра, содержащего два различных и два одинаковых заместителя.

Замещение одного из таких одинаковых заместителей на другой, отличающийся от всех имеющихся, превращает этот центр в хиральный:

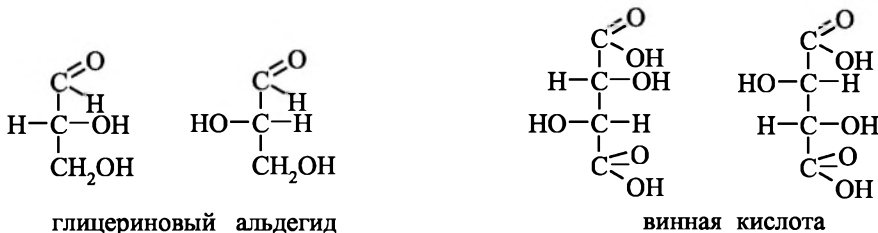


4.3. Конфигурация и конформация

Стереизомеры могут различаться конфигурациями (конфигурационные изомеры) или конформациями (конформационные изомеры).

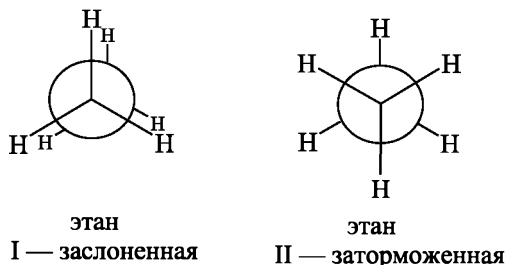
Конфигурация — пространственное расположение атомов и/или атомных групп вокруг хирального центра, плоскости двойной связи или плоскости цикла и характеризующее определенный стереоизомер. Это понятие в большей степени имеет качественный характер и по сути отражает стереохимическую особенность конкретного расположения атомов в пространстве вокруг хирального центра данной молекулы.

Ниже показаны пары соединений, представляющие собой конфигурационные изомеры:



Конформация¹ — определенная геометрия молекулы, обусловленная внутренним вращением атомов или атомных групп вокруг простых связей. При этом стереохимическая конфигурация молекулы остается неизменной.

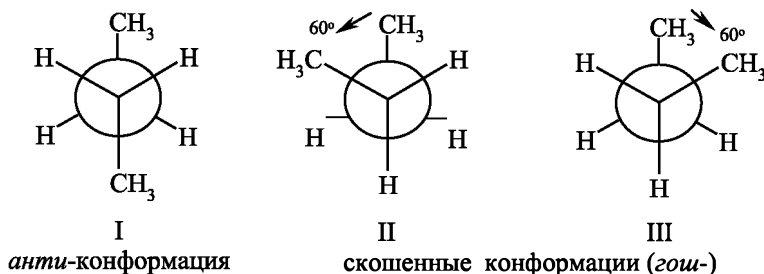
Для изображения конформаций пользуются проекциями Ньюмена. Для этана возможны две граничные конформации — заслоненная (I) и заторможенная (II).



Бутан отличается от этана наличием двух метильных групп, в связи с чем для данной молекулы возможно большее число заторможенных конформаций, что показано ниже. Более устойчивая конформация I обозначается как *анти*⁻: здесь метильные группы

¹ О конформации циклических соединений см. Циклоалканы (глава 9).

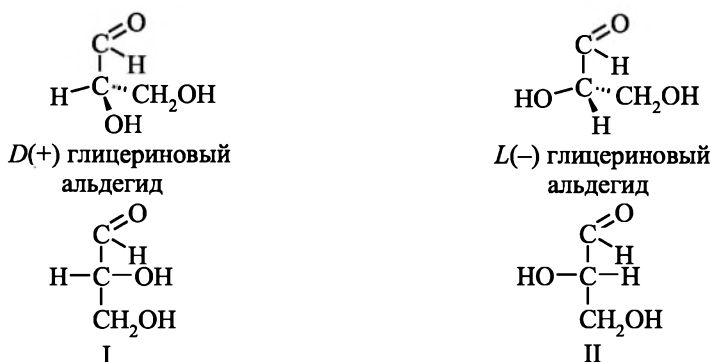
максимально удалены друг от друга (двугранный угол равен 180°). Две другие конформации — скошенные, или иначе *гош*-конформации (II и III), в которых метильные группы образуют угол 60° :



4.4. Относительная и абсолютная конфигурации

В стереохимической номенклатуре используют две системы обозначения стереоизомеров — *D*, *L* и *R*, *S*. В *D/L*-системе описывается только *относительная конфигурация* соединений, поскольку она основана на сравнении конфигурации анализируемого оптически активного вещества с конфигурацией эталонного вещества.

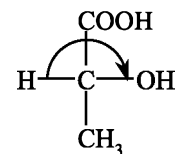
В качестве таких эталонных веществ используют *D*- и *L*-глицериновый альдегид (для описания конфигурации гидроксикислот и моносахаридов), а также *D*- и *L*-серин (при описании конфигурации аминокислот).



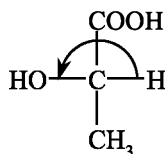
Заметим, что правовращающему (+) глицериновому альдегиду произвольно была приписана структура I, а левовращаемому (–) глицериновому альдегиду — структура II. Префиксы *D* (от *dextrum* — правый) и *L* (от *laevus* — левый) придаются названию веществ по определению и относятся исключительно к конфигурации хирального центра. Когда хотят обозначить принадлежность вещества к *D*- или *L*-конфигурационным рядам, пользуются проекционными формулами Фишера, в которых углеродную цепь ориентируют вертикально. При этом альдегидную или эквивалентную ей по старшинству группу (например, –COOH) изображают сверху, а группу –CH₂OH (или вместо нее –CH₃) располагают снизу. Далее определяют направление движения от атома водорода в хиральном центре к гидроксигруппе через альдегидную (или карбоксильную) группу. Аналогичную операцию проводят и с изомерной формулой.

Если направление движения от Н к ОН вокруг хирального центра совпадает с направлением движения часовой стрелки, то формуле приписывают префикс *D*; если же движение противоположно часовой стрелке — префикс *L*. Таким образом, данная система обозначений позволяет только лишь относить стереоизомеры к *D*- или *L*-конфигурационным рядам без каких-либо намеков на вращение. Следовательно, не обязательно, чтобы, например, вещество, относящееся к *D*-конфигурационному ряду, вращало плоскость поляризации вправо, а *L*-ряда — влево. Так, левовращающая молочная кислота относится к *D*-конфигурационному ряду, а правовращающая — к *L*-ряду. В таких случаях знаками «+» или «-» после символов *D* и *L* указывают соответствующее вращение.

В настоящее время номенклатурные правила *IUPAC* не запрещают использовать *D/L*-систему обозначений стереоизомеров в химии углеводов и аминокислот.



D(-) молочная кислота



L(+) молочная кислота

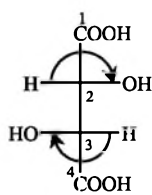
Для молекул, содержащих несколько хиральных центров, число оптических изомеров будет соответствовать формуле $N = 2^n$, где N — количество возможных изомеров, а n — число асимметрических углеродных атомов. Однако если такая молекула обладает некоторыми элементами симметрии, то число изомеров будет меньше.

Рассмотрим в качестве примера винную (дигидроксиянтарную) кислоту, содержащую два асимметрических углеродных атома.

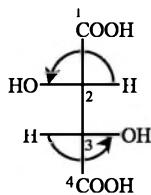
Пользуясь *D/L*-системой обозначений, напомним все возможные изомеры.

Известны четыре формы винных кислот:

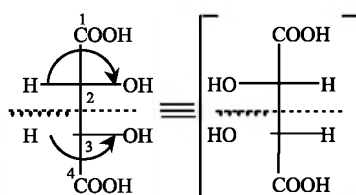
I — (+) винная кислота, которая встречается в природе;



D-



L-



III

IV

мезовинная кислота

← энантимеры → II
винные кислоты

II — (-) винная кислота, полученная из виноградной кислоты;

III, IV — мезовинная (или антивинная) кислота.

Структуры I и II соотносятся между собой как зеркальные изомеры, т.е. являются оптическими антиподами.

Структура III — мезовинная кислота — имеет плоскость симметрии, которая обозначена пунктирной линией: она оптически неактивна. Таким образом, в мезовинной кислоте

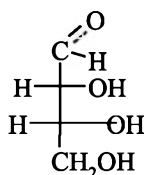
имеет место «внутренняя компенсация» знака вращения. Из представленных структур видно, что соединения I, II и III различны между собой.

Соединения I и II являются энантиомерами (антиподами). Пары веществ I и III, а также II и III являются диастереомерами. Обращает на себя внимание тот факт, что у таких пар веществ конфигурация одного хирального центра одинакова (для I и III — это C-2; для II и III — это C-3), а у другого — разная (для I и III — это C-3; для II и III — это C-2).

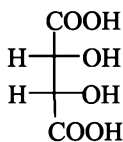
Таким образом, *диастереомеры* — это пространственные изомеры, отличающиеся конфигурацией части имеющихся в них элементов хиральности и не являющиеся оптически антиподами.

Рассмотренный тип диастереомерии обозначается как *σ-диастереомерия*.

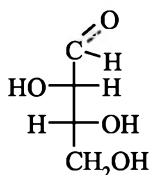
Для соединений с двумя асимметрическими атомами иногда используют способ обозначения диастереомеров по аналогии с эритрозой и треозой. Различие между ними заключается в расположении одинаковых атомов или групп атомов относительно плоскости σ-связи между асимметрическими атомами углерода:



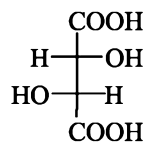
D-эритроза



мезовинная кислота
(*эритро*-форма)



D-треоза



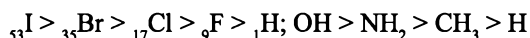
D-винная кислота
(*трео*-форма)

Обобщая изложенное выше, можно заключить, что экспериментальное определение знака вращения с помощью поляриметра не позволяет ответить на вопрос, какой энантиомер конкретно соответствует данному знаку вращения.

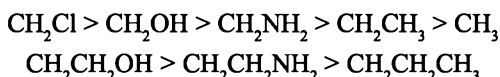
Об истинном расположении атомов или атомных групп вокруг хирального центра судят по *абсолютной конфигурации*. В настоящее время существуют лишь два независимых метода определения абсолютной конфигурации — это рентгеноструктурный анализ и теоретический расчет.

Для обозначения абсолютной конфигурации используют более строгую систему описания стереоизомеров, известную под названием *R-, S-номенклатуры* (от лат. *rectus* — правый; *sinister* — левый) *Кана-Ингольда-Прелога*. В основе этой системы лежит принцип последовательного уменьшения старшинства заместителей. Суть этих правил сводится к следующим положениям.

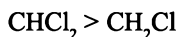
1. Для атомов, непосредственно связанных с асимметрическим атомом углерода, старшинство убывает в порядке уменьшения порядкового номера элемента:



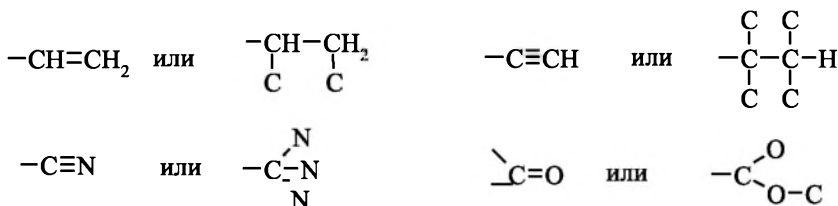
2. В том случае, когда старшинство нельзя определить с помощью правила 1, его необходимо определять по порядковому номеру второго (или последующего) атома:



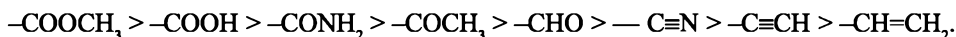
3. Если второй или последующий атомы одинаковы, но число таких атомов различное, то старшей считается группа, которая содержит больше заместителей с большим порядковым номером:



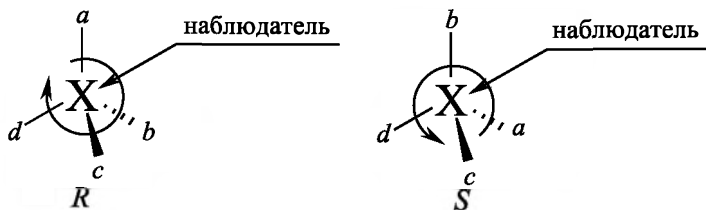
4. В том случае, когда заместитель, связанный с асимметрическим атомом, содержит кратные связи, каждый из атомов при двойной связи считается за два, а при тройной связи — за три:



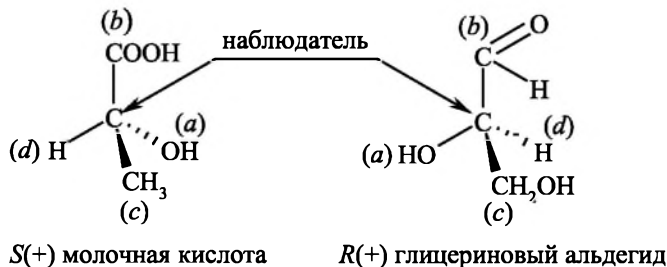
В этом случае старшинство убывает в такой последовательности:



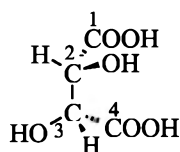
Для отнесения молекулы к *R*- или *S*-системе заместители у асимметрического атома углерода $\text{C}^*_{R_1, R_2, R_3, R_4}$ располагают в порядке убывания старшинства исходя из того, что $R_1 > R_2 > R_3 > R_4$. Хиральный центр рассматривают так, чтобы самый младший заместитель R_4 был максимально удален от наблюдателя. Если у оставшихся трех заместителей R_1, R_2, R_3 старшинство убывает по часовой стрелке, то конфигурация хирального центра получает символ *R* (от лат. *rectus* — правый). Если же старшинство заместителей убывает против часовой стрелки, то конфигурация хирального центра получает символ *S* (от лат. *sinister* — левый).



Пользуясь правилами старшинства заместителей, можно понять, что (+) молочная кислота имеет *S*-конфигурацию, а (+) глицериновый альдегид — *R*-конфигурацию.

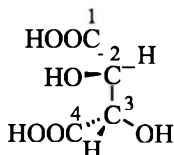


Экспериментальное определение абсолютной конфигурации правовращающей винной кислоты показало, что у обоих асимметрических атомов конфигурация соответствует *R*, а левовращающей — *S*. У мезовинной кислоты *R* (у C-2) и *S* (у C-3).

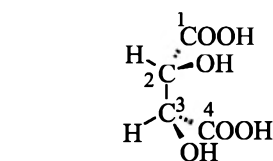


(2*R*, 3*R*) — (+)

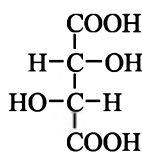
винная кислота



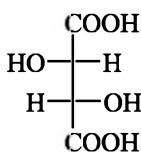
(2*S*, 3*S*) — (–)



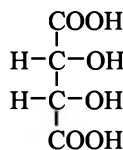
(2*R*, 3*S*) — мезовинная кислота



D(+) винная
кислота



L(–) винная
кислота

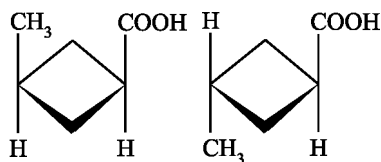


мезовинная
кислота

Причиной хиральности органических молекул может быть не только наличие асимметрических атомов углерода.

Если рассматривать 1,3-дизамещенные циклобутаны или 1,4-дизамещенные циклогексаны, то можно убедиться, что они имеют только одну плоскость симметрии. При этом заместители могут располагаться по разные стороны от плоскости цикла.

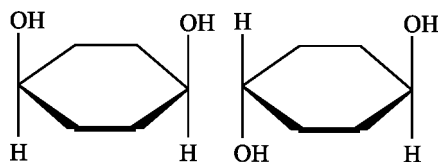
В приведенных ниже примерах одинаковые по старшинству заместители в каждой паре располагаются по одну или по разные стороны цикла, что в стереохимии обозначается соответственно префиксами *цис*- и *транс*-. Такие пары стереоизомеров также являются диастереомерами:



цис-

транс-

3-метилциклобутанкарбоновая
кислота



цис-

транс-

циклогександиол-1,4

Для алкенов также характерна *цис*-, *транс*-изомерия. Устойчивость этих изомеров объясняется прежде всего тем, что π -связь препятствует свободному вращению атомов или атомных групп по оси σ -связи между атомами углерода. Переход одного изомера в другой возможен при высоких температурах, УФ-облучении и т.п.

Данный вид изомерии в алкенах называют *цис*-, *транс*-, или *геометрической*, *изомерией*, а такие пары веществ являются π -диастереомерами.

Вопросы для самоподготовки

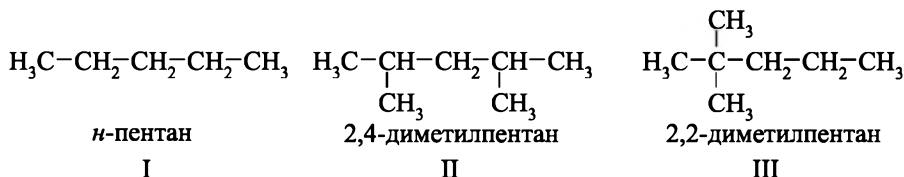
1. Два изомера алкана имеют состав C_8H_{18} . Первый содержит в молекуле один асимметричный атом С, другой — два. Назовите эти алканы и приведите формулы Фишера для их пространственных изомеров. Объясните, какой из них обладает оптической активностью.
2. Определите тип гибридизации атомов углерода в 2-метилпентадиене-1,3 и 2-метилпентадиене-1,4. Для какого из них возможна геометрическая изомерия? Назовите эти изомеры.
3. Напишите формулу изомеров веществ, приведенных в пункте 2, в которых есть только один *sp*-гибридный атом углерода.
4. Объясните понятия «энантиомер» и «диастереомер» на примере винной кислоты.
5. Какой принцип лежит в основе отнесения веществ к *D*-, *L*-конфигурационным рядам?
6. Как используется старшинство заместителей при построении *R*-, *S*-конфигурационных рядов?

ГЛАВА 5

Алканы

Алканы (предельные, или ненасыщенные, углеводороды) — это углеводороды с незамкнутыми (открытыми) углеродными цепями, в молекулах которых между атомами образуются только одинарные связи.

Алканы¹ — это наиболее простой класс органических соединений, отвечающий общей формуле $C_n H_{2n+2}$. Здесь атомы углерода находятся только в состоянии sp^3 -гибридизации. Каждый атом углерода в алканах удобно классифицировать с точки зрения числа связанных с ним других углеродных атомов, что иллюстрируется примерами:



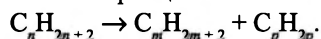
Атомы углерода, связанные только с одним углеродным атомом, называются *первичными* (во всех трех соединениях — это концевые метильные группы, а также CH_3 -группы в положениях 2,4 соединения II и в положениях 2,2 соединения III).

Если атом углерода связан с двумя другими атомами углерода, то он называется *вторичным* (атомы C-2, C-3, C-4 в соединении I; C-3 в соединении II и C-3, C-4 в соединении III). Атом, связанный с тремя другими атомами углерода, называется *третичным* (атомы C-2 и C-4 в соединении II). Наконец, когда атом связан с четырьмя другими атомами углерода, он считается *четвертичным* (C-2 в соединении III).

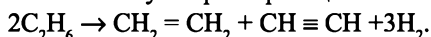
5.1. Способы получения алканов

Главными промышленными источниками получения алканов являются природный газ и нефть. Переработку нефти и различных ее фракций в промышленности осуществляют преимущественно таким методом, как крекинг.

Совокупность реакций, происходящих при термическом распаде алканов, называют *крекингом*. Данный процесс, сопровождающийся гомолитическим разрывом C—C- и C—H-связей, приводит к образованию промежуточных радикалов, из которых далее образуются низкомолекулярные алканы, алкены и карбоциклы:



При крекинге метана (при температуре порядка 800 °C) образуется смесь, преимущественно состоящая из ацетилена и водорода. В этих условиях из этана образуется этилен, ацетилен и водород в соответствии с суммарной реакцией:



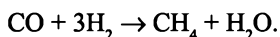
Следует отметить, что промышленная переработка нефти как наиболее богатого и разнообразного по составу источника углеводородов в большей степени, к сожалению, на-

¹ Номенклатура алканов подробно изложена в главе 1.

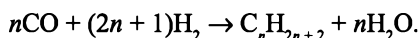
правлена на получение бензина, который служит нуждам энергетики, а также сгорает в двигателях внутреннего сгорания.

Путем термического крекинга возможно расщепление алканов керосиновой фракции (C_{10} – C_{15}) и солярной фракции (C_{12} – C_{20}). Однако полученный таким путем бензин невысокого качества (октановое число не более 65). На современных перерабатывающих предприятиях термический крекинг практически полностью заменен каталитическим крекингом. Он обычно проводится в газовой фазе (400–450 °C) и под давлением 10–15 атм в присутствии алюмосиликатного катализатора.

Большое практическое значение получил синтез углеводородов из оксида углерода (II) и водорода (*метод Фишера–Тропша*). При температурном режиме 250 °C и в присутствии никелевого катализатора получают метан:



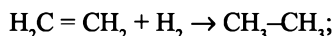
Если в качестве катализатора использовать железо и кобальт, то можно получать смесь углеводородов (синтин), содержащих от 12 до 18 углеродных атомов:



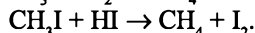
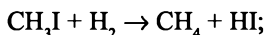
Кроме природных источников получения алканов широко используют и многочисленные синтетические способы, которые можно разделить на три группы.

Первую группу представляют способы, основанные на реакциях, в которых исходные вещества и конечные продукты содержат одинаковое число атомов углерода. К ним относятся следующие реакции:

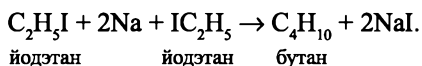
а) гидрирование непредельных углеводородов:



б) восстановление галогенопроизводных водородом или йодоводородом:



Ко второй группе реакций относят способы, основанные на реакциях, при которых полученный продукт содержит больше углеродных атомов, чем исходное вещество. Особо следует отметить взаимодействие галогенопроизводных с металлическим натрием (*реакция Вюрца*):

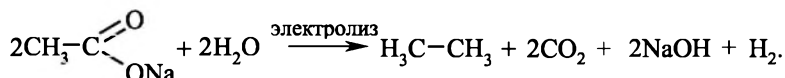


Данная реакция более интересна с точки зрения получения симметричных алканов из двух молей одинаковых исходных соединений. Если же исходными веществами являются разные галогенопроизводные, то, как правило, образуется смесь трех алканов:

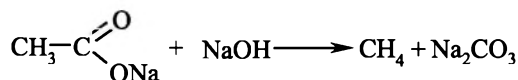


Модифицированный вариант этой реакции, называемой *реакцией Вюрца–Фиттига*, используют для получения алкилзамещенных аренов (см. подразд. 10.1).

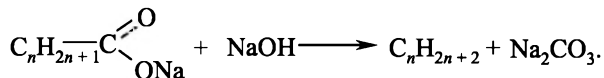
Для наращивания цепи углеродных атомов применяют *реакцию Кольбе*, которая по сути представляет собой электролиз солей одноосновных карбоновых кислот. Кислотный остаток на аноде окисляется до радикала $CH_3COO\cdot$, который далее распадается с образованием CO_2 и алкильного радикала. Два таких радикала, соединяясь, образуют алкан:



К третьей группе относятся способы, основанные на реакциях, при которых полученный продукт содержит меньше углеродных атомов, чем исходное соединение. Примером такого способа является расщепление солей карбоновых кислот при сплавлении со щелочью:



или в общем виде:



5.2. Физические свойства алканов

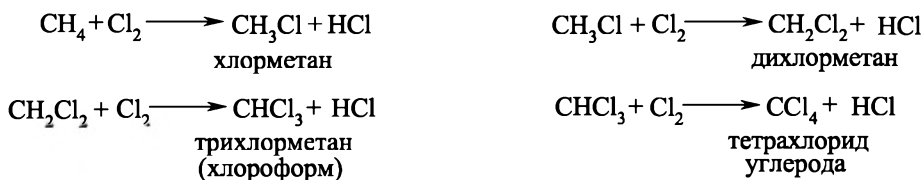
Углеводороды, содержащие от одного до четырех атомов углерода, — газы. Соединения с C_5 до C_{17} — жидкости, а выше — твердые вещества.

С увеличением длины цепи на один атом углерода температуры кипения углеводородов повышаются на 20–30 °С, за исключением метана, этана и пропана. Нормальные алканы (т.е. с неразветвленной цепью) имеют более высокие температуры кипения, чем их изомеры. Алканы неполярны и поэтому практически нерастворимы в воде, но хорошо растворяются в неполярных и малополярных органических растворителях. В чистом виде они бесцветны и имеют слабый запах.

5.3. Химические свойства алканов

В обычных условиях углеводороды ряда метана характеризуются высокой химической инертностью, что прежде всего связано с прочностью С–С- и С–Н-связей. Более того, связи С–Н практически неполярны из-за близких значений электроотрицательностей: $\text{Csp}^3 = 2,5$; $\text{H} = 2,1$ по шкале Полинга. Очень низкая поляризуемость связи С–Н говорит о том, что для гетеролитического разрыва такой связи требуется значительная энергия. Расчеты свидетельствуют, что энергия гомолитического разрыва связи С–Н примерно в три раза меньше, чем гетеролитического. По этой причине для алканов более предпочтительны гомолитические реакции с образованием промежуточных частиц — *радикалов*.

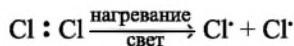
Реакции галогенирования. Хлорирование метана можно представить в виде последовательных реакций замещения:



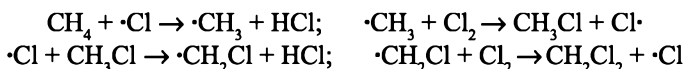
Заметно реакция начинает развиваться, если смесь метана с хлором нагреть до 200 °С или облучить УФ-светом. При более высокой температуре и/или ультрафиолетовом облучении реакция протекает очень быстро.

Хлорирование метана и других алканов является типичной *цепной радикальной реакцией*. При высокой температуре ($\approx 400\text{ }^{\circ}\text{C}$) и/или интенсивном облучении происходит гомолитическое расщепление связей. Молекула хлора расщепляется на два атома (гомолитический разрыв связи). Эта стадия называется *зарождением цепи*, поскольку образующиеся радикалы далее вызывают цепь последовательных реакций, протекающих по S_R -механизму:

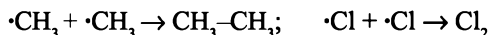
- зарождение (инициирование) цепи:



- развитие цепи:



- обрыв цепи:



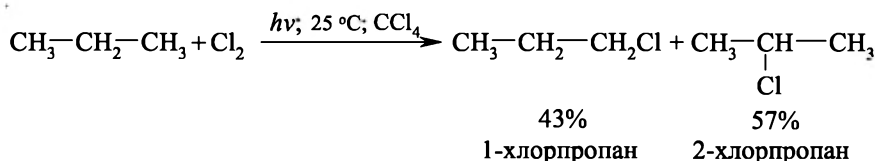
Реакции галогенирования относятся к цепным химическим реакциям¹.

Аналогичные реакции происходят при взаимодействии метана с фтором и бромом, причем реакционная способность галогенов изменяется в такой последовательности: $\text{F}_2 > \text{Cl}_2 > \text{Br}_2$. Реакция с фтором протекает со взрывом в темноте при комнатной температуре, поэтому процесс ведут на холоде и в присутствии благородного газа.

Взаимодействие алканов с бромом осуществляется с высокой избирательностью, вследствие чего образуется преимущественно один изомер.

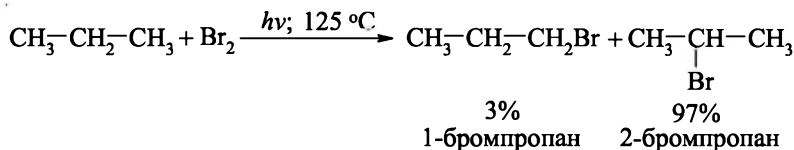
Если алкан имеет разветвленное строение и содержит первичные, вторичные и третичные атомы углерода, то при галогенировании замещение преимущественно происходит по третичному углеродному атому.

При изменении температурного режима реакция хлорирования протекает по-разному: инициируемое облучением хлорирование пропана при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ приводит к смеси продуктов:



В реакции хлорирования избирательность замещения увеличивается с понижением температуры.

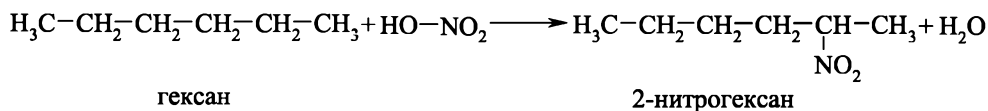
При бромировании образующийся радикал брома менее реакционноспособен и избирательность замещения очень высока:



Реакции нитрования. Нитрование алканов под действием 10–20%-ной азотной кислоты при нагревании впервые осуществлено М. И. Коноваловым (1888 г.). В этой связи данный

¹ В изучение цепных химических реакций важнейший вклад внес акад. Н. Н. Семенов, чьи труды были отмечены Нобелевской премией.

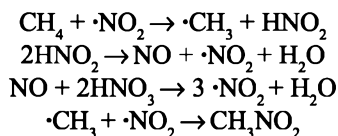
процесс называется *реакцией Коновалова*. Такой способ нитрования является жидкофазным, так как проводится при 150 °С и под давлением. Например, в этих условиях можно получить 2-нитрогексан с выходом 63%:



В условиях реакции Коновалова селективность нитрования аналогична галогенированию, т.е. в первую очередь легче замещается водород у третичного углеродного атома, затем у вторичного и труднее всего — у первичного.

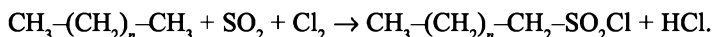
В дальнейшем был предложен метод *парофазного нитрования* при температуре 400–500 °С. Данный метод имеет существенный недостаток: из-за высокой температуры происходит разрыв С–С-связей (крекинг), что приводит к образованию сложной смеси продуктов замещения.

Известно, что в азотной кислоте всегда присутствует диоксид азота NO₂, высокая химическая активность которого обусловлена сильной поляризацией молекулы и наличием неспаренного электрона. В условиях парофазного нитрования именно эта частица запускает реакцию, что можно представить в виде следующих последовательных процессов:



Стабильность радикала ·NO₂ в этих условиях высока, и он быстро реагирует с метильным радикалом. Следствием этого является низкая концентрация ·CH₃ в реакционной смеси, что, в свою очередь, сводит к минимуму развитие побочных радикальных реакций.

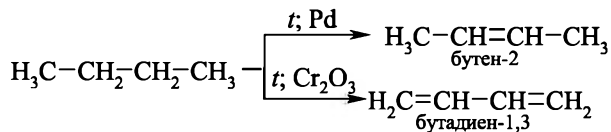
Реакции сульфохлорирования. Взаимодействие алканов с оксидом серы (IV) в присутствии хлора называется *сульфохлорированием* и относится к цепным реакциям. В общем виде процесс можно представить в виде реакций:



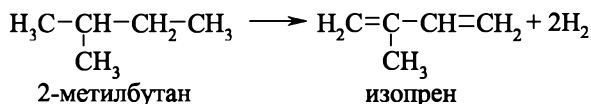
Механизм реакции аналогичен галогенированию.

Реакция сульфохлорирования широко используется в производстве моющих средств на основе углеводородов, содержащих 12–18 атомов углерода.

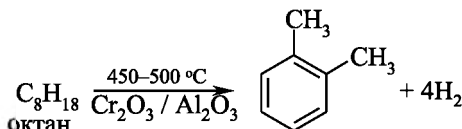
Реакции дегидрирования. При высоких температурах (≈ 650 °С) алканы могут подвергаться дегидрированию. В зависимости от типа катализатора (металлы или оксиды металлов) из алкана образуется либо алкен, либо алкадиен. Данная реакция используется при дегидрировании бутан-бутеновой фракции переработки нефти:



2-метилбутан, содержащийся в изопентан-изопентеновой фракции переработки нефти, переходит в изопрен:

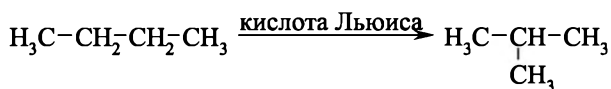


При дегидрировании фракций переработки нефти, содержащих шесть или более атомов углерода, возможно образование циклических соединений, в том числе и ароматических:

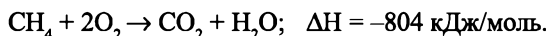


Этот метод дегидрирования называется *дегидроциклизацией* алканов и *ароматизацией* нефти.

Реакции изомеризации. Под влиянием кислот Льюиса и при высоких температурах *n*-алканы, начиная с бутана, могут переходить (изомеризоваться) в изоалканы и наоборот. Чем больше углеродных атомов, тем легче изомеризация. Обычно образуется равновесная смесь:

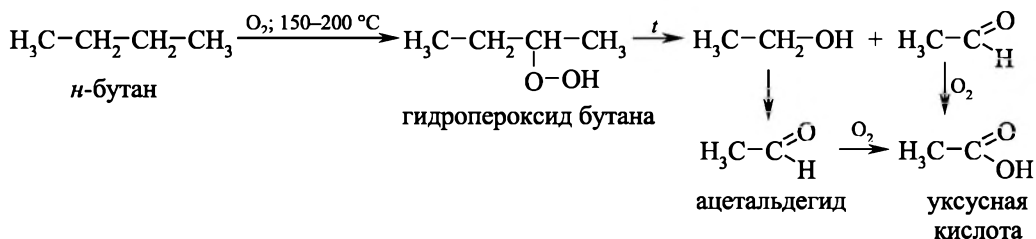


Реакции окисления. В избытке кислорода и при температуре выше 300 °С алканы легко сгорают с образованием CO₂ и H₂O. Реакция экзотермическая и сопровождается выделением большого количества теплоты:



В обычных же условиях сильные окислители не действуют на алканы.

Окисление алканов в жидкой или газообразной фазе кислородом или воздухом при температуре 150–200 °С сопровождается разрывом углерод-углеродных связей и образованием преимущественно карбоновых кислот в качестве конечных продуктов. Таким путем, например, из бутана можно получить уксусную кислоту:



Вопросы для самоподготовки

1. Напишите формулу и название изомера октана, в состав которого входят только первичные и четвертичные атомы углерода. Предложите схему его синтеза из 2-метилпропана.
2. Путем последовательных реакций получите из ацетата натрия изобутан. Напишите для него уравнения реакций нитрования (по Коновалову) и бромирования. Объясните механизм этих реакций и причину, по которой преимущественно образуются третичные нитро- и бромпроизводные.
3. На смесь хлорметана и 2-хлорпропана действовали металлическим натрием. В результате получили смесь трех алканов. Напишите формулы и названия этих алканов.
4. Получите 2-метилбутан из соответствующего алкина. Напишите для него уравнения реакций сульфокисления и сульфохлорирования. Сколько изомерных продуктов образуется в каждой из этих реакций?
5. На 1,3-дибром-2-метилпропан последовательно действовали: 1) цинком; 2) бромоводородом; 3) металлическим натрием. Напишите уравнения всех реакций, назовите все соединения.
6. Запишите уравнения реакций, с помощью которых из метана можно получить уксусную кислоту.

ГЛАВА 6

Алкены

Алкены (этиленовые, или олефиновые, углеводороды) — это углеводороды с незамкнутыми (открытыми) углеродными цепями, в молекулах которых содержится одна двойная углерод-углеродная связь.

Общая формула алкенов — C_nH_{2n} .

Простейший представитель алкенов — этилен — имеет плоское строение с валентными углами, близкими к 120° , что соответствует sp^2 -гибридизации обоих атомов углерода (см. подразд. 2.3).

Каждый атом Csp^2 в этилене образует три σ -связи — две связи с водородом и одну со вторым атомом Csp^2 . За счет «бокового» перекрывания двух p_z -орбиталей (по одной от каждого атома углерода) формируется π -связь, которая имеет плоскость симметрии, совпадающую с плоскостью молекулы (рис. 2.6).

Вращение атомов или атомных групп относительно π -связи затруднено, чем и объясняется существование устойчивых *цис*-, *транс*-изомеров. Взаимный переход этих изомеров друг в друга возможен при УФ-облучении или нагревании. Длина $C=C$ -связи в этилене составляет 0,134 нм, что значительно меньше, чем в этане (0,154 нм). Следует также отметить, что термохимическая энергия двойной связи в этилене составляет примерно 615 кДж/моль, тогда как энергия σ -связи $C-C$ равна примерно 335 кДж/моль. Разница $615 - 335 = 280$ кДж/моль — это энергия самой π -связи.

Таким образом, энергия связи $C=C$ в этилене меньше, чем сумма энергий двух σ -связей, откуда следует, что π -связь разрывается легче, чем σ -связь, и этот процесс термодинамически выгоден.

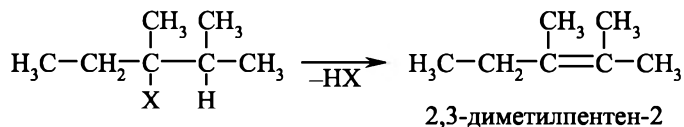
6.1. Способы получения алкенов

Многочисленные методы получения алкенов основаны на реакциях, позволяющих сформировать двойную углерод-углеродную связь. Все способы можно разделить на три группы.

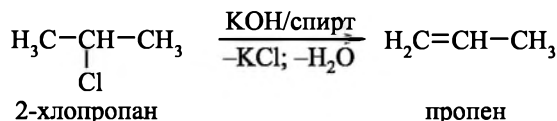
К *первой группе* реакций следует отнести реакции элиминирования атомов и атомных групп от двух *вицинальных* (соседних) углеродных атомов.

При элиминировании моногалогенопроизводных и спиртов процесс протекает в соответствии с *правилом Зайцева*: предпочтительным является образование алкена с наибольшим числом заместителей.

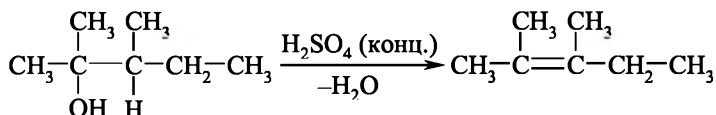
Таким образом, отщепление водорода происходит от атома углерода, который наименее гидрогенизирован (связан с наименьшим числом атомов водорода):



Дегидрогалогенирование — отщепление галогеноводорода под действием спиртового раствора щелочи:

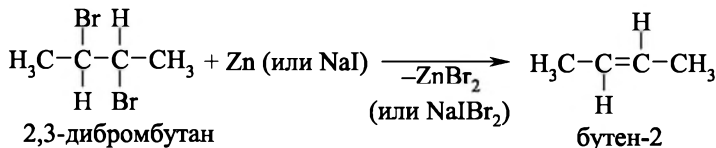


Дегидратация — отщепление молекулы воды под действием водоотнимающих реагентов при нагревании:

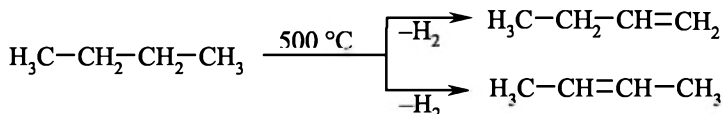


Легкость элиминирования галогенопроизводных и спиртов уменьшается от третичных к первичным.

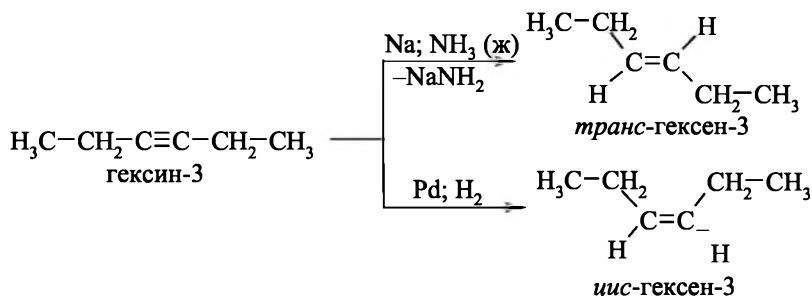
Дегалогенирование виц-дигалогенопроизводных¹ под действием активных двухвалентных металлов Mg, Zn и йодида натрия:



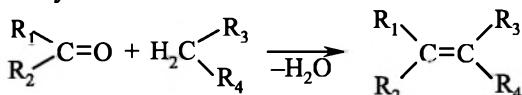
Дегидрирование алканов (см. крекинг алканов в подразд. 5.1):



Вторая группа реакций основана на стереоселективном восстановлении алкинов до соответствующих *цис*- или *транс*-алкенов. Образование преимущественно одного изомера можно регулировать соответствующим катализатором:



Третья группа реакций основана на конденсации карбонилсодержащих соединений с метиленактивными молекулами:



¹ Виц (сокращение от слова «вицинальный») — составная часть названий органических соединений с заместителями у соседних атомов углерода.

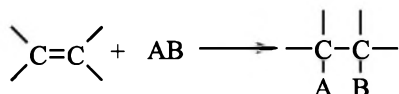
6.2. Физические свойства алкенов

Алкены по своим физическим свойствам мало отличаются от алканов с тем же числом углеродных атомов. Температуры кипения изменяются с такими же закономерностями, что и в алканах.

Низшие гомологи алкенов — газы при обычных условиях, а начиная с углеводорода C_5H_{10} — низкокипящие жидкости. Алкены, как и алканы, практически нерастворимы в воде, но растворимы в неполярных органических растворителях.

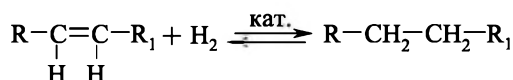
6.3. Химические свойства алкенов

Двойная связь легко поляризуема и является донором электронов. Легкость разрыва π -связи свидетельствует о том, что для алкенов наиболее характерны реакции присоединения, что можно представить в общем виде:



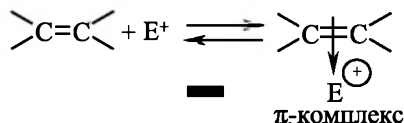
Реакции гидрирования алкенов

В обычных условиях алкены не взаимодействуют с водородом из-за высокой энергии активации процесса присоединения. По тепловому эффекту реакция является экзотермической и протекает с достаточной скоростью лишь в присутствии металлических катализаторов (Pt, Pd, Ni, Os и др.):

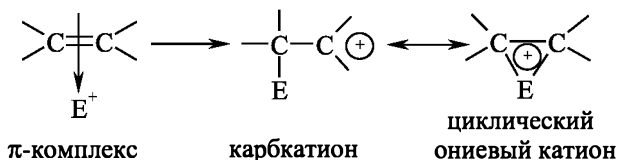


Реакции алкенов с электрофильными реагентами

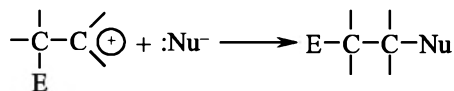
Взаимодействие с электрофильными реагентами протекает через промежуточные стадии образования комплексов и продуктов присоединения. Электрофильная частица, реагируя с алкеном, вначале образует π -комплекс, в котором отсутствует направленная связь между электрофилом и одним конкретным атомом углерода. Данный комплекс образуется по донорно-акцепторному типу с участием электронной пары π -связи (донор) и E^+ как акцептора:



На второй стадии π -комплекс переходит в карбокатион:



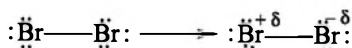
На последней, третьей, стадии нуклеофил присоединяется к карбокатиону с образованием конечного продукта реакции:



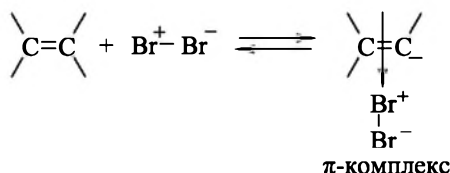
По данному механизму протекают реакции галогенирования, гидрогалогенирования, гидратации, присоединения серной кислоты.

Реакции галогенирования. Взаимодействие алкена с бромом или хлором происходит по ионному механизму, и доказательством тому служит тот факт, что скорость реакции не зависит от облучения или присутствия реагентов, иницирующих или ингибирующих радикальное присоединение.

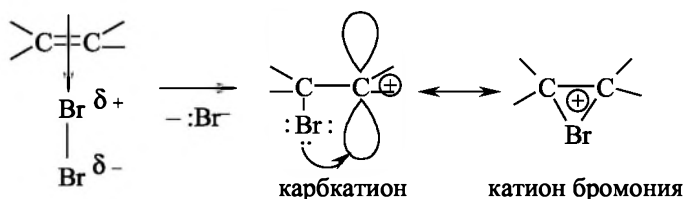
Под влиянием π -электронов алкена происходит поляризация молекулы галогена:



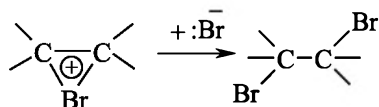
Атом галогена, который приобрел при этом частичный положительный заряд, образует π -комплекс с электронами π -связи:



π -комплекс, разрушаясь, переходит в карбокатион и далее — в циклический бромониевый ион. Характерно, что формированию этого циклического катиона предшествует гетеролитический разрыв связи в молекуле Br_2 (или Cl_2), и незаполненная p -орбиталь sp^2 -гибризованного атома углерода перекрывается с орбиталью неподеленной пары электронов брома (или хлора):



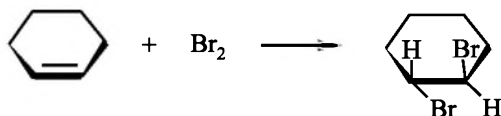
На последней стадии происходит атака нуклеофилом ($:\text{Br}^-$ или $:\text{Cl}^-$), что приводит к раскрытию цикла в катионе бромония и присоединению ($:\text{Br}^-$ или $:\text{Cl}^-$) с образованием *транс*-дигалогеналкана:



Присоединение галогена к алкену в большинстве случаев происходит пространственно избирательно, т.е. стереоселективно.

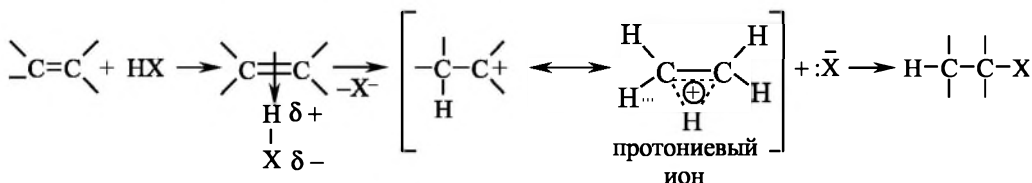
Стереоселективные реакции — это такие процессы, в результате которых образуется преимущественно один из двух или нескольких возможных стереоизомеров. Так, при-

соединение галогенов к *цис*- и/или *транс*-бутену-2, пентену-2, гексену-3, циклопентену, циклогексену всегда приводит к транс-дигалогенопроизводному:

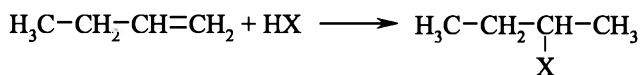


транс-1,2-дибромциклогексан

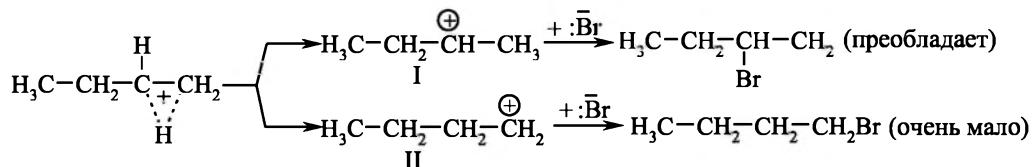
Реакции гидрогалогенирования. Правило Марковникова. Галогеноводороды следует рассматривать как H^+ -электрофилы. В общем виде взаимодействие можно представить в виде последующих стадий:



Если в реакции гидрогалогенирования участвует несимметричный алкен, то направление присоединения в большинстве случаев предопределяется строением углеводорода. Данный процесс подробно исследовал В. В. Марковников и установил (*правило Марковникова*), что водород от галогеноводорода присоединяется к наиболее гидрогенизированному (связанному с большим числом атомов водорода) при двойной связи атому углерода:

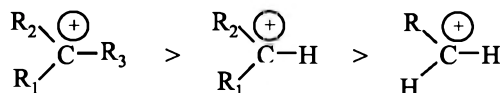


Объясняя правило Марковникова, следует учитывать такие факторы, как статический и динамический индуктивные эффекты. В исходном алкене под влиянием алкильных групп происходит поляризация π -связи, вследствие чего на метиленовой группе $-CH_2-$ формируется некоторый избыток отрицательного заряда, что в значительной степени определяет направление присоединения протона. Следует отметить, что на третьей, последней, стадии реакции нуклеофил (галогенид-анион) атакует как карбкатион, так и находящийся с ним в равновесии протониевый ион. Циклический протониевый ион, подвергаясь атаке нуклеофила (галогенид-аниона), может образовать два промежуточных карбкатиона I и II:



Образование карбкатиона является стадией, лимитирующей кинетику реакции. В процессе вовлечения протониевого иона в реакцию предпочтительно образование вторичного катиона (I), поскольку он более стабилен: положительный заряд на вторичном атоме углерода в большей степени компенсируется за счет $+I$ -эффектов соседних алкильных радикалов. Карбкатион (II) менее стабилен, поскольку положительный заряд сосредоточен на первичном углеродном атоме.

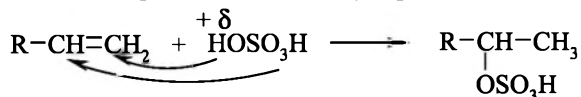
Стабильность карбокатионов убывает от третичных к первичным:



Следовательно, в реакциях присоединения молекул типа HX (X — галоген; OH, HSO₄⁻, CN⁻ и др.) к несимметричным алкенам механизм присоединения должен включать образование промежуточного циклического продукта с карбокатионной природой (в рассматриваемом примере — это циклический протонированный ион). Именно этим можно объяснить стереоселективность реакции электрофильного присоединения.

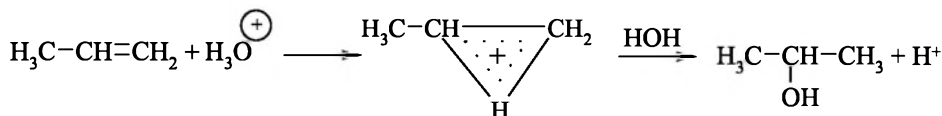
Таким образом, процесс присоединения несимметричных реагентов типа HX к алкенам протекает в том преимущественном направлении, которое обеспечивает образование наиболее стабильного карбокатиона.

Реакции присоединения серной кислоты. Будучи H⁺-электрофилом, серная кислота присоединяется к алкенам с образованием алкилсульфатов:

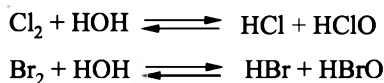


Здесь также реализуется механизм, описанный выше, и ориентация присоединения происходит в соответствии с правилом Марковникова.

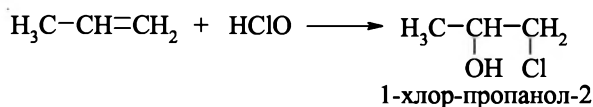
Реакции гидратации (присоединения воды). Данные реакции относятся к кислотно-катализируемым процессам, поскольку без катализатора алкены с водой не реагируют. При взаимодействии алкена с водным раствором кислоты, например серной, образуется спирт. Направление гидратации алкенов также определяется правилом Марковникова:



Реакции присоединения хлорноватистой (бромноватистой) кислоты. Галогенирование алкенов в присутствии нуклеофилов может привести к смеси продуктов — дигалогенпроизводным и галогеналканолам. Так, при хлорировании алкенов в водной среде образуются хлоралканолы (хлоргидрины). В водных растворах хлора или брома имеет место равновесие:



Поэтому взаимодействие алкена с хлором (или бромом) в водной среде следует рассматривать как электрофильное присоединение:

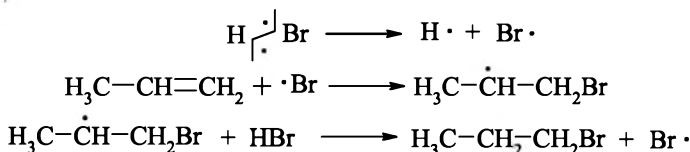


Реакции алкенов со свободными радикалами

Алкены в присутствии перекисных соединений вступают в реакции радикального присоединения с образованием нового свободного алкильного радикала, который, в свою очередь, способен вступать в дальнейшие реакции. Направление присоединения свободного

радикала к несимметричному алкену зависит от стабильности образующегося нового свободного алкильного радикала. Наибольшей стабильностью характеризуются радикалы, которые имеют большую разветвленность, что согласуется с правилом Марковникова.

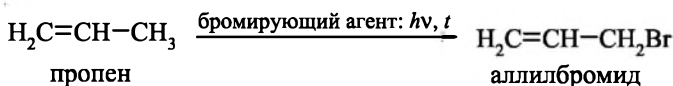
В качестве примера ниже приведена реакция присоединения HBr к пропену:



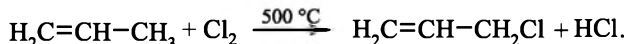
Реакции замещения в аллильном положении

При углеродном атоме, находящемся в α-положении по отношению к двойной связи, т.е. связанном с виниленовой группой $-\text{CH}=\text{CH}-$ (аллильное положение), может происходить реакция замещения по радикальному механизму.

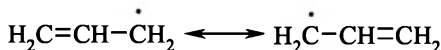
Так, бромирование алкена в аллильном положении возможно в присутствии бромирующих реагентов и под действием факторов, инициирующих свободнорадикальные реакции (УФ-облучение, температура, пероксиды и др.):



Аллильное хлорирование пропена происходит при температуре 300–500 °С:



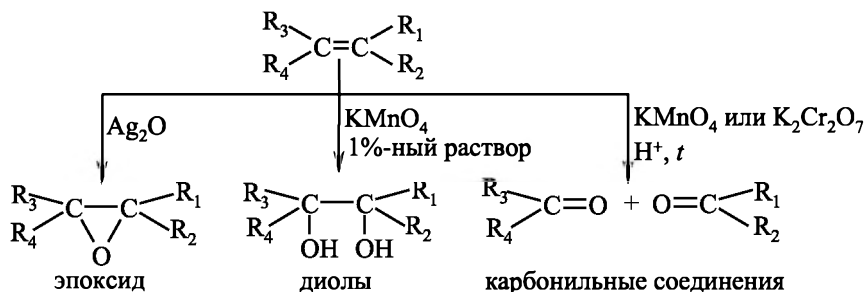
Строение аллильного радикала можно представить двумя резонансными структурами:



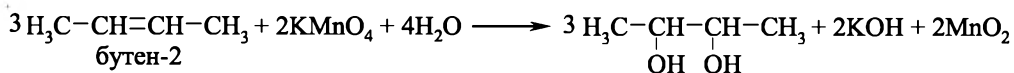
Реакции окисления алкенов

При окислении двойных связей может затрагиваться либо только π-связь, и сохраняется углеродный скелет, либо одновременно и π-, и σ-связи, что по сути является окислительной деструкцией углеродной цепи по месту двойной связи.

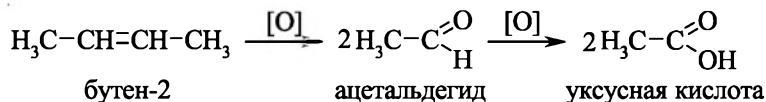
При сохранении углеродного скелета окисление приводит к образованию эпоксидов и вицинальных диолов. Для более глубокого окисления используют окислители в жестких условиях или же проводят озонлиз и последующее разложение озонидов до карбонильных соединений и кислот:



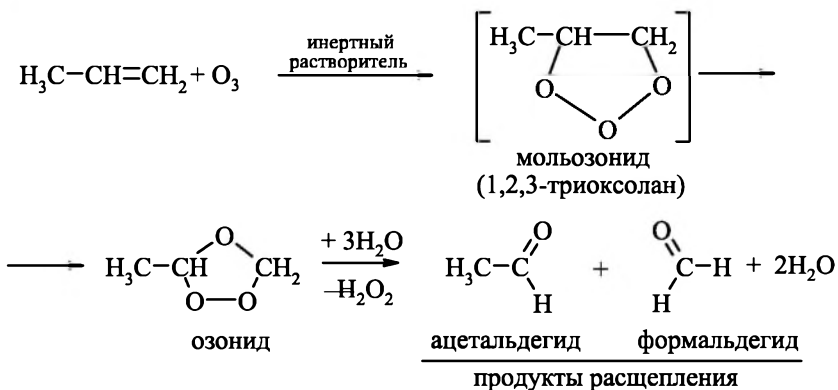
Реакции окисления перманганатом калия. Разбавленный (около 1%) раствор перманганата калия в слабощелочной или близкой к нейтральной среде окисляет алкены до вицинальных диолов:



Концентрированный раствор перманганата калия (или дихромата калия) в кислой среде вызывает окислительную деструкцию по положению двойной связи. В этом случае образуются карбонильные соединения, которые далее могут окисляться до карбоновых кислот:

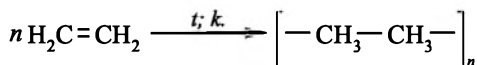


Реакции озонлиза. При озонлизе алкенов и последующем гидролизе продукта реакции происходит расщепление не только π -связей, но и σ -углерод-углеродной связи. Вследствие этого молекула алкена превращается в две другие молекулы, каждая из которых содержит меньшее число углеродных атомов:



Реакции полимеризации алкенов

Молекулы алкенов способны соединяться между собой по месту разрыва π -связей с образованием длинных цепей из углеродных атомов. В зависимости от числа молекул, соединяющихся между собой, образуются олигомеры (димеры, тримеры, тетрамеры и т.д.). Особо важное практическое значение имеют полимеры на основе этилена и пропилена (полиэтилен и полипропилен) с молекулярной массой $\sim 10^5$:



В настоящее время наиболее широко в практических целях используется предложенная Циглером и Наттом координационная полимеризация, которая позволяет получить полимеры с высокой степенью стереорегулярности. В качестве катализатора используют смеси триэтилалюминия с соединениями титана (IV).

Вопросы для самоподготовки

1. Напишите уравнение реакции получения бутена-1 из соответствующего дигалогенопроизводного. Сравните свойства этого алкена и его структурного изомера, в молекулу которого входят только sp^3 -гибридные атомы углерода. (Ответ подтвердите уравнениями соответствующих реакций.)
2. В реакцию дегидрогалогенирования ввели 3-метил-3-хлорпентан и 3-метил-2-хлорпентан. Объясните причину, по которой оба галогеналкана превращаются преимущественно в один и тот же непредельный углеводород.
3. Путем последовательных реакций из 4-метилгексена-1 получите 4-метилгексен-2. Сколько пространственных изомеров будут иметь эти алкены? Напишите формулы и названия этих изомеров.
4. Установите строение алкена, если известно, что в результате гидролиза продукта его озонлиза получили пропанон и бутанон. Напишите реакцию гидробромирования исходного соединения, назовите продукты.
5. Приведите механизм реакции бромирования циклобутена. Объясните причину, по которой продуктом данной реакции является транс-1,2-дибромциклобутан.
6. Обсудите возможность протекания реакций между: 1) пропеном и хлором при комнатной температуре; 2) пропеном и хлором при 300 °C; 3) пропеном и хлоридом йода (ICl); 4) пропеном и разбавленной HBr; 5) 3,3,3-трифторпропеном и бромоводородом. Напишите уравнения соответствующих реакций.

ГЛАВА 7

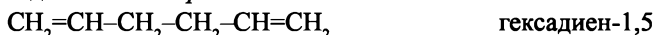
Алкадиены

Алкадиены (или диеновые углеводороды) — это углеводороды с незамкнутыми (открытыми) углеродными цепями, в молекулах которых содержатся две двойные углерод-углеродные связи.

Они отвечают общей формуле C_nH_{2n-2} , хотя этой же формуле соответствуют углеводороды с одной тройной связью — *алкины*.

Взаимное расположение двойных связей может быть разное, и в зависимости от этого различают:

- диены с *изолированными двойными связями* —



В молекулах диенов данного типа двойные связи разделены двумя (или более) одинарными связями;

- диены с *кумулярованными двойными связями* —



Здесь двойные связи располагаются при одном углеродном атоме;

- диены с *сопряженными двойными связями* —



В этом случае двойные связи разделены одной одинарной связью.

В данной главе подробно будут рассмотрены диены с сопряженными двойными связями, поскольку они важны для химического производства и хорошо изучены.

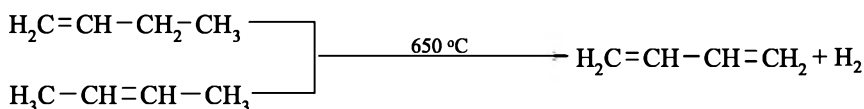
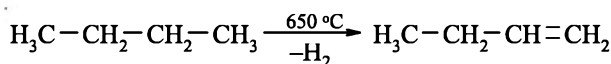
Строение бутадиена-1,3, а также особенности подобных систем подробно рассмотрены в главе 2.

7.1. Способы получения алкадиенов

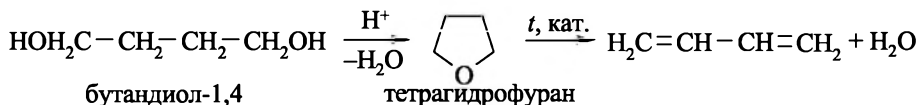
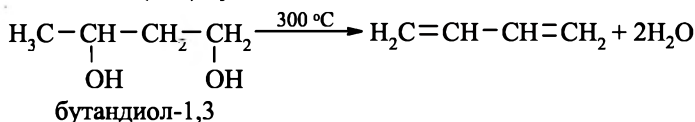
Способы синтеза алкадиенов рассматриваются на примере бутадиена-1,3, изопрена и хлоропрена — исходных веществ для промышленного получения каучуков.

1. Бутадиен-1,3 получают:

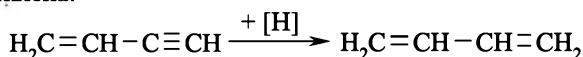
- из бутан-бутеновой фракции переработки нефти путем каталитического дегидрирования:



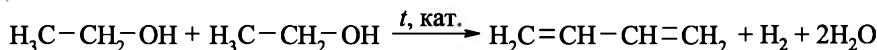
- из бутандиола-1,3 и (или) бутандиола-1,4:



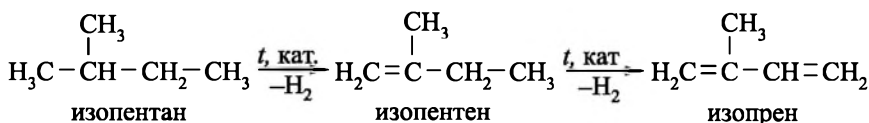
- из винилацетилена:



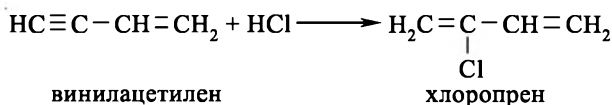
- по способу С. В. Лебедева из этанола. Предполагается, что в этой реакции одновременно происходят процессы дегидратации и дегидрирования этанола под влиянием высокой температуры и катализатора, что соответствует суммарному уравнению:



- Изопрен (2-метилбутадиен-1,3) можно получить из изопентан-изопентеновой фракции нефти:



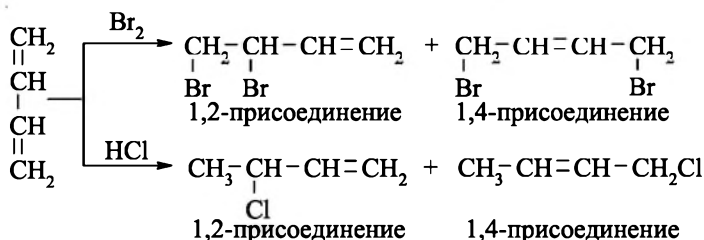
- Хлоропрен (2-хлорбутадиен-1,3) образуется из винилацетилена путем присоединения хлороводорода:



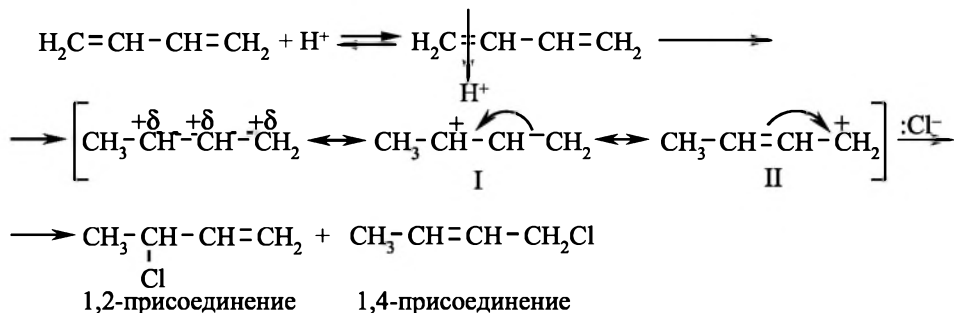
7.2. Химические свойства алкадиенов

Реакции электрофильного присоединения

При взаимодействии сопряженных диенов с электрофильными реагентами образуются разные продукты. Так, бутадиен-1,3 с бромом или хлороводородом образует продукты 1,2- и 1,4-присоединения, что представлено ниже:

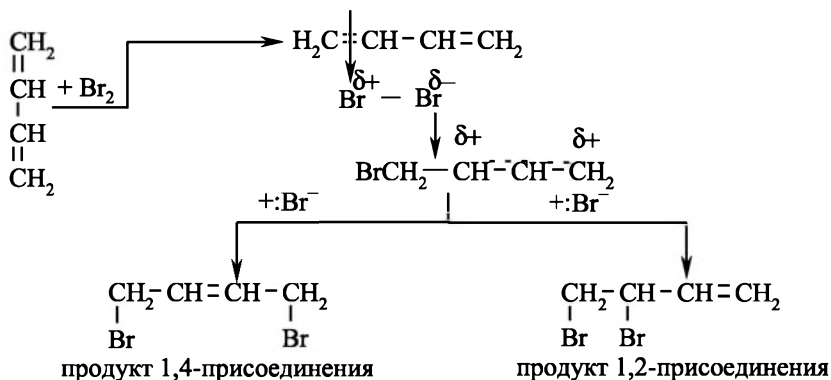


Механизм присоединения электрофильного реагента к сопряженным диенам аналогичен реакциям с участием алкенов: на первой стадии образуется π -комплекс с одной двойной связью, который далее очень быстро переходит в аллильный карбокатион. В этом катионе положительный заряд делокализован между атомами C-1 и C-3, что способствует его стабилизации:



Особо следует подчеркнуть, что в структуре I положительный заряд в большей степени сосредоточен на вторичном углеродном атоме, который, в свою очередь, связан с атомом углерода двойной связи. Такой аллильный катион характеризуется значительно меньшей энергией, чем катион II, и, следовательно, более устойчив. Из этих фактов следует, что присоединение по типу 1,4 более предпочтительно.

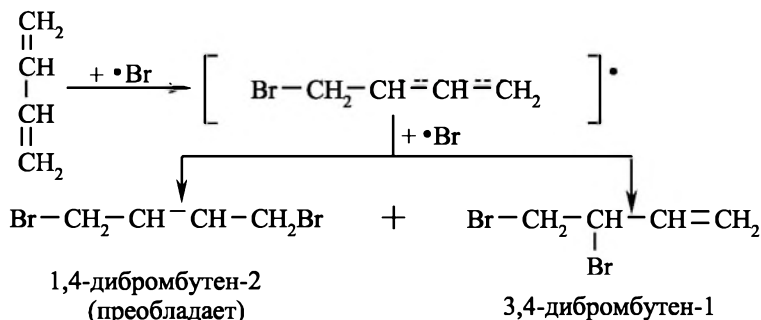
Бромирование бутадиена происходит по тому же механизму, но в отличие от алкенов здесь образовавшийся π -комплекс, минуя промежуточный ион бромония, сразу переходит в стабилизированный резонансом аллил-катион, что термодинамически более выгодно:



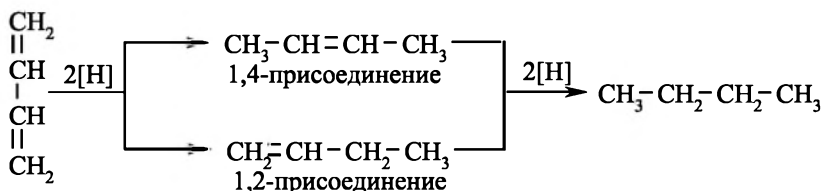
Соотношение продуктов присоединения в реакционной смеси зависит и от температурного режима: при 0 °C образуется 70% продукта 1,2-присоединения и 30% — 1,4-присоединения, а при +40 °C — соответственно 20 и 80%.

Реакции свободнорадикального присоединения

Присоединение по радикальному механизму также приводит к образованию продуктов 1,2- и 1,4-присоединения. Так, при бромировании бутадиена-1,3 в качестве основного продукта образуется 1,4-дибромбутен-2, что может быть представлено следующим образом:

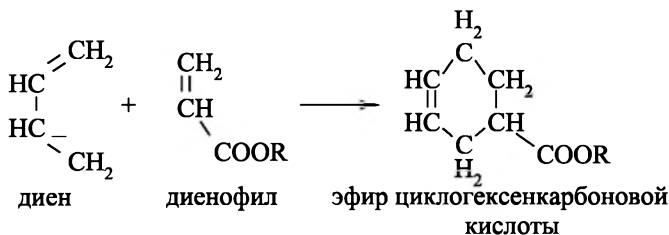


В случае каталитического гидрирования образуются промежуточные алкены, которые далее переходят в алканы:



Реакции циклоприсоединения (диеновый синтез)¹

Рассматриваемый тип реакций обычно относят к процессам [4 + 2]-циклоприсоединения, поскольку в реакции участвует сопряженный диен с системой 4π-электронов и 2π-электронная система второго реагента, именуемого *диенофилом*:



Продукт [4 + 2]-циклоприсоединения называют *аддуктом*. По ходу реакции в исходных реагентах рвутся две π-связи, а в аддукте образуются две новые σ-связи и одна π-связь:

Наибольшей реакционной способностью обладают диенофилы CH₂=CH-X, у которых двойная связь сопряжена с электроноакцепторными группами, т.е. X = : COOH; COOR; CHO; RC=O; NO₂; CN и др.

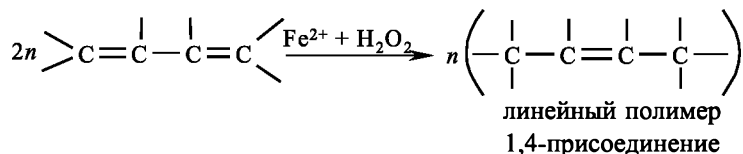
Реакции полимеризации

При полимеризации алкенов по существу образуются алканы, а при полимеризации сопряженных диенов — соединения с большим числом изолированных двойных связей.

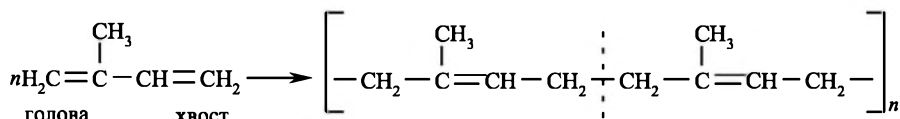
¹ Данный тип реакций впервые описан О. Дильсом и К. Альдером, поэтому реакцию принято называть реакцией Дильса-Альдера.

Полимеризация сопряженных диенов, протекающая как по ионному, так и по свободнорадикальному механизмам, преимущественно происходит по типу 1,4-присоединения, хотя возможно и по типу 1,2.

Процесс инициируется пероксидами:



Полимеризация замещенных диенов происходит по типу «голова к хвосту», что показано на примере изопрена:



Изучение свойств натурального каучука показало, что при нагревании это вещество разлагается с образованием маслянистого вещества — изопрена. При полимеризации изопрена в присутствии хлороводородной кислоты вновь получается каучук, поэтому этот природный продукт следует рассматривать как полимер на основе изопрена.

Натуральным каучуком располагают очень немногие страны, что, безусловно, не может обеспечить все возрастающую потребность в этом ценном веществе во всем мире. Вполне естественно, что после установления строения природного каучука широкое развитие получили исследования по созданию синтетического каучука.

При получении синтетического каучука необходимо выполнить два обязательных условия: обеспечить формирование полимерной неразветвленной цепи; регулировать процесс полимеризации таким образом, чтобы соблюсти пространственные особенности соответствующих *цис*-, *транс*-изомеров.

Так, например, природный каучук — это полимер изопрена, в котором фрагменты полимерной цепи у каждой двойной связи находятся в *цис*-расположении. Другой полимер изопрена — *гуттаперча* — отличается от каучука тем, что в нем фрагменты полимерной цепи при двойных связях находятся в *транс*-расположении. Каучук эластичен, гуттаперча — нет.

Таким образом, разница в свойствах двух полимеров изопрена обусловлена различным пространственным расположением фрагментов при двойной связи. Эта особенность называется *стереорегулярностью*.

Вопросы для самоподготовки

1. Приведите формулу и систематическое название изопрена. Напишите уравнения реакций получения его из соответствующих алкана, алкена, двухатомного спирта. Назовите исходные вещества.

2. Напишите уравнения реакций пентадиена-1,3 с эквимолярными количествами: 1) брома; 2) водорода; 3) хлороводорода, а также с избытками: 1) брома; 2) водорода. Назовите все вещества.

3. Получите из соответствующих диенов полиизопрен, полибутадиен, полихлоропрен. Для продуктов реакций приведите формулы геометрических изомеров и объясните их практическое значение.

4. Запишите уравнениями реакций следующие превращения:



Какое из написанных превращений относится к реакциям диенового синтеза (реакция Дильса–Альдера)? С какой целью эти реакции применяются в органическом синтезе? Приведите пример любой другой реакции подобного типа, но проходящей с большим выходом.

ГЛАВА 8

Алкины

Алкины (ацетиленовые углеводороды) — это углеводороды с незамкнутыми (открытыми) углеродными цепями, в молекулах которых содержится одна тройная углерод-углеродная связь.

Общая формула алкинов — C_nH_{2n-2} .

Строение ацетилена подробно было рассмотрено в главе 2, однако отметим, что связи $-C\equiv C-$ и $C-H$ здесь значительно короче, чем в этане и этилене.

Если сравнить значения длин углерод-углеродных и углерод-водородных связей ацетилена, этилена и этана, то наблюдается одинаковая закономерность: при переходе от sp^3 -гибридизации к sp^2 - и далее к sp - длины связей $C-C$ и $C-H$ уменьшаются: $C-C$ в этане — 0,154 нм; $C-H$ — 0,109 нм, $C=C$ в этилене — 0,134 нм; $C-H$ — 0,107 нм, $C\equiv C$ в ацетилене — 0,120 нм; $C-H$ — 0,106 нм.

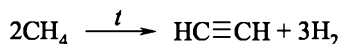
8.1. Способы получения алкинов

Рассмотрим способы получения алкинов на примере ацетилена.

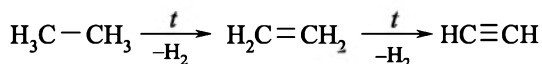
1. Гидролиз карбида кальция:



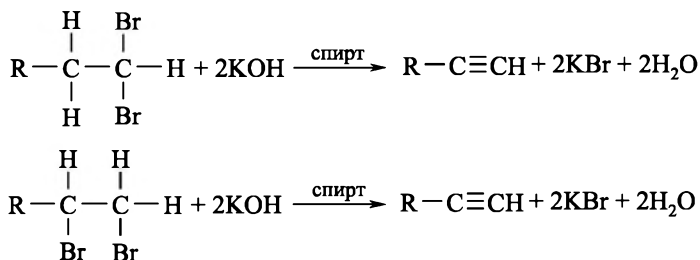
2. Пиролиз метана:



3. Пиролиз этана (или этилена):



4. Наиболее общим способом формирования тройной связи является реакция элиминирования под действием спиртовых растворов щелочей на дигалогенопроизводные углеводородов, в которых оба галогена находятся при одном углеродном атоме (*геминальное положение*) или у двух соседних углеродных атомов (*вицинальное положение*):



Низшие алкины (до бутина-1) в обычных условиях — газообразные вещества; от C_4 до C_{16} — жидкости, выше — твердые соединения.

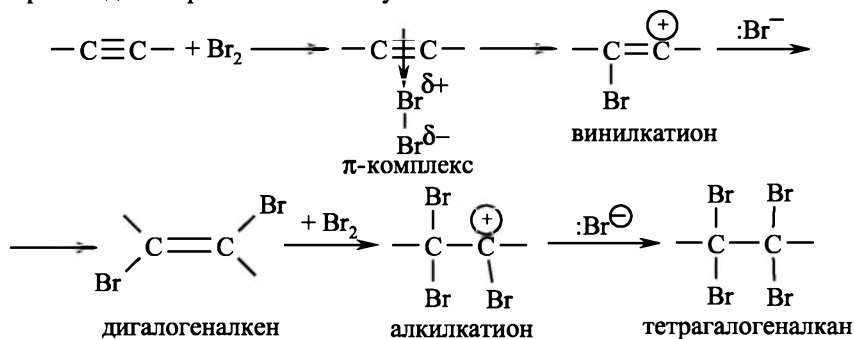
Подобно алканам и алкенам, алкины хорошо растворимы в неполярных и малополярных органических растворителях.

8.2. Химические свойства алкинов

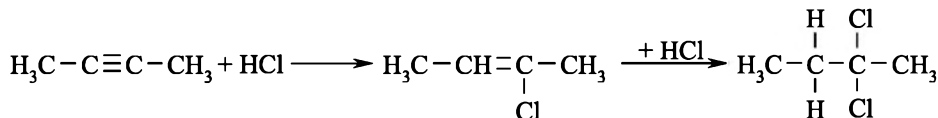
Сопоставляя энергию углерод-углеродной связи в молекулах ацетилена, этилена и этана, легко убедиться, что для алкинов в первую очередь характерны реакции присоединения по месту разрыва обеих π -связей.

Реакции электрофильного присоединения

Механизм электрофильного присоединения галогенов и/или галогеноводородов аналогичен таковому для алкенов, но с той лишь разницей, что присоединение электрофила протекает через стадию образования менее устойчивого винилкатиона:

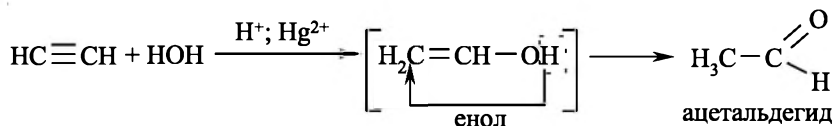


Присоединение галогеноводородов и других молекул типа HX к алкинам происходит в соответствии с правилом Марковникова:



Реакции нуклеофильного присоединения

Реакции гидратации. Данная реакция впервые была описана русским химиком М. Г. Кучеровым в 1881 г., который в кислотно-катализируемой реакции гидратации ацетилена получил уксусный альдегид. Особенно легко гидратация алкинов протекает в присутствии солей ртути (II) в среде серной кислоты. Из ацетилена образуется ацетальдегид (уксусный альдегид), а из остальных алкинов — кетоны, что в общем виде можно представить:



Из приведенных схем реакций видно, что первичным продуктом присоединения является гипотетический *енол*, который очень легко и быстро изомеризуется в более устойчивое карбонильное соединение. Такая изомеризация енола называется *перегруппировкой Эльтекова* — по фамилии русского химика А. П. Эльтекова.

$$\text{H}-\text{C}\equiv\underset{\text{R}}{\text{C}} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \longrightarrow \text{H}_2\text{C}=\underset{\text{R}}{\text{C}}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$$
$$\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{R} + \text{H}_3\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{OH} \end{array} \longrightarrow \text{H}_2\text{C}=\underset{\text{R}}{\text{C}}-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$$
$$\text{HC}\equiv\text{CH} + \text{HO}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_3 \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$$

винилацетат

$$\text{HC}\equiv\text{CH} + \text{HCN} \rightarrow \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N}$$
$$\text{HC}\equiv\text{CH} + \text{CO} + \text{HX} \longrightarrow \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{X} \end{array}$$

<http://chemistry-chemists.com>

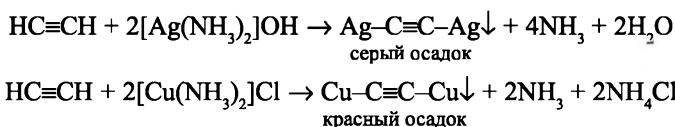
Кислотные свойства алкинов. Реакции с образованием ацетиленидов

С возрастанием электроотрицательности от Csp^3 к Csp увеличиваются полярность и поляризуемость связи C–H, достигая максимума у ацетилена. В среде полярных растворителей связь C–H у ацетилена и алкинов с концевой $\equiv C-H$ -группой способна расщепляться по гетеролитическому механизму с высвобождением иона H^+ . Это свидетельствует о том, что для ацетилена и алкинов типа $R-CH_2-C\equiv CH$ характерны слабые кислотные свойства.

Свойство органических молекул высвобождать ионы водорода H^+ за счет гетеролитического расщепления связи C–H называется **CН-кислотностью**.

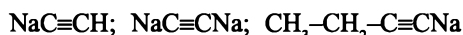
Следовательно, ацетилен является CН-кислотой.

В силу перечисленных особенностей необходимо подчеркнуть, что важнейшим характерным свойством ацетилена и его гомологов с концевой $\equiv C-H$ -группой ($R-C\equiv CH$) является способность замещать атомы водорода при тройной связи на металлы с образованием ацетиленидов:

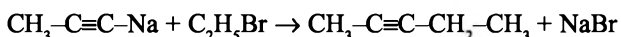


Эти две реакции протекают очень легко путем пропускания ацетилена через аммиачные растворы оксида серебра или хлорида меди (I).

При взаимодействии ацетилена с натрием или амидом натрия могут получаться моно- и дизамещенные, а при взаимодействии бутина-1 образуется только монозамещенный продукт:



Действием алкилгалогенидов на такие ацетилениды можно получить замещенные ацетилениды:

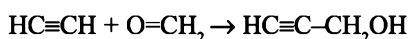


Под действием соляной кислоты ацетилениды разлагаются до исходных алкинов, что используется как в аналитических целях, так и для разделения смесей углеводородов, содержащих алкины типа $R-C\equiv CH$.

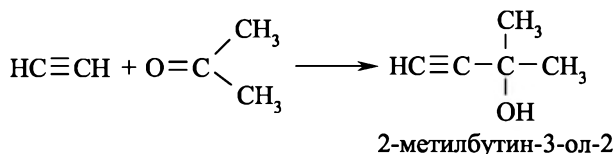
В сухом состоянии ацетилениды легко взрываются от удара, трения, нагревания и т.д.

Реакции присоединения ацетилена к карбонильным соединениям

Взаимодействием ацетилена с формальдегидом получают первичный спирт, известный как пропаргиловый спирт:

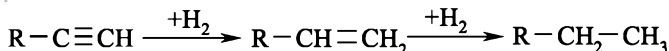


С другими альдегидами образуются соответственно вторичные спирты, а с кетонами — третичные:

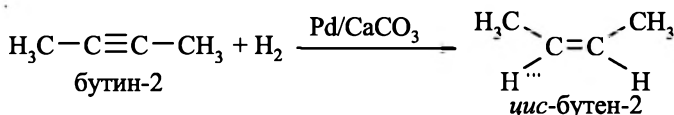


Реакции каталитического гидрирования алкинов

Гидрирование алкинов происходит практически в тех же условиях, что и алкенов. Процесс протекает ступенчато, и на первой стадии образуется алкен, дальнейшее гидрирование которого приводит к конечному алкану:

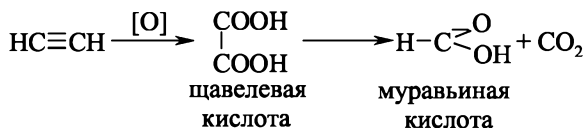


Подбирая условия и катализатор, можно осуществлять стереоселективное гидрирование до *цис*-алкенов с выходом ~ 96%, например:

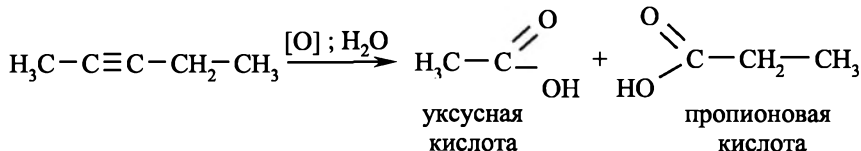


Реакции окисления алкинов

Под действием перманганата калия ацетилен легко окисляется до щавелевой кислоты, которая, в свою очередь, далее расщепляется на муравьиную кислоту и оксид углерода (IV):

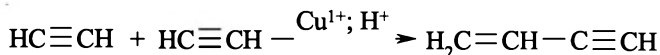


При окислении алкинов с неконцевой тройной связью обычно разрывается углерод-углеродная связь и образуется смесь карбоновых кислот, что видно на примере пентина-2:

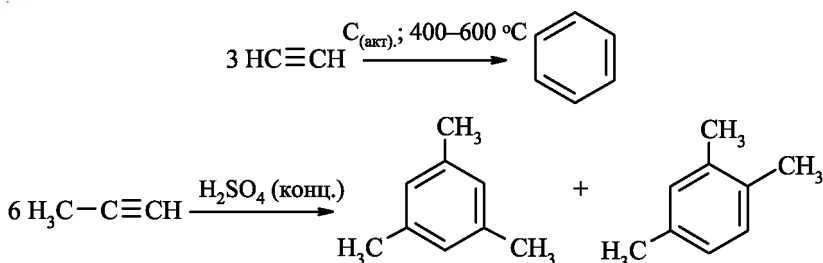


Реакции димеризации и циклоолигомеризации

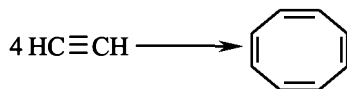
В присутствии катализаторов алкины образуют димеры, а также циклические тримеры и тетрамеры. Очень важное промышленное значение имеет димер — винилацетилен, который широко используется при синтезе каучуков:



При циклотримеризации алкинов можно получить бензол (из ацетилена) или его гомологи:



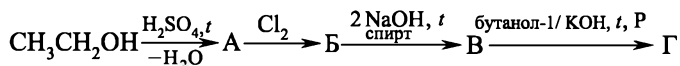
Ацетилен вступает и в реакции циклотетрамеризации с образованием циклооктатетраена-1,3,5,7:



Возможна и линейная полимеризация алкинов, приводящая к полисопряженным системам, характеризующимся полупроводниковыми свойствами.

Вопросы для самоподготовки

1. Напишите формулы трех алкинов состава C_6H_{10} , имеющих в молекулах CH -кислотные центры. Объясните причину этих свойств. Охарактеризуйте их химические свойства.
2. Используя в качестве исходных веществ CaC_2 , H_2O и продукты их взаимодействия, получите уксусный альдегид, бензол, винилацетилен.
3. Напишите реакции, с помощью которых двухстадийными синтезами можно получить: а) из пропина — бутин-2; б) из ацетилена — циклогексан; в) из метана — винилхлорид; г) из карбида кальция — щавелевую кислоту.
4. Из бутена-1 путем последовательных превращений получите бутин-2. Напишите для бутина-2 реакции гидратации, бромирования, гидрогалогенирования (с 1 и 2 молями HCl). Назовите все продукты реакций.
5. Установите строение двух алкинов, если известно, что при окислении их раствором перманганата калия в кислой среде из одного образовалась уксусная кислота, а из другого — пропионовая кислота и выделился CO_2 . Напишите уравнение качественной реакции, которой можно различить эти алкины.
6. Запишите уравнениями реакций следующие превращения. Назовите все вещества.



ГЛАВА 9

Циклоалканы

Циклоалканы — это предельные углеводороды, в молекулах которых атомы углерода образуют циклы.

Общая формула циклоалканов — C_nH_{2n} . Моноциклические углеводороды, о которых будет идти речь в данной главе, классифицируют в соответствии с размером карбоцикла. Так, если цикл построен из трех (циклопропан) или четырех (циклобутан) атомов углерода, то такие циклы называют *малыми*; если цикл включает пять, шесть или семь углеродных атомов, то его называют *обычным*; циклы, содержащие 8–11 углеродных атомов, — *средние*, а 12 и более — *макроциклы*.

9.1. Строение циклоалканов

Циклические структуры характеризуются рядом особенностей, которые не присущи алифатическим соединениям нециклического строения. Эти особенности связаны с существованием различных видов внутримолекулярных факторов, под влиянием которых изменяются отдельные параметры молекул.

Циклопропан

Теоретически следовало бы ожидать, что в циклопропане атомы углерода, соединясь между собой, образуют правильный треугольник, в котором валентные углы С–С–С равны 60° (рис. 9.1). Напомним, что величина валентного угла С–С–С, типичного для sp^3 -гибридного состояния атома углерода, равна $109,5^\circ$. В действительности валентные углы в циклопропане равны 106° , что показано на рис. 9.1.

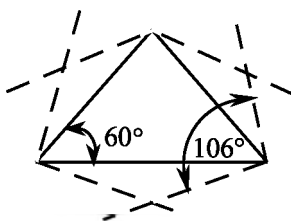


Рис. 9.1. Валентные углы в циклопропане

Это объясняется тем, что при формировании С–С-связей из-за взаимного отталкивания электронных облаков перекрывание гибридных орбиталей осуществляется не вдоль оси, соединяющей центры атомов углерода, они отклонены от этой оси в сторону. За счет этого угол увеличивается до 106° .

В молекуле циклопропана максимальная электронная плотность сосредоточена не между атомами углерода в цикле, а в стороне от цикла. Таким образом, углерод-углеродные связи в циклопропане «изогнуты», напоминая банан. Отсюда название — «банановая», или τ -связь

(тау-связь) (рис. 9.2). Следует отметить еще одну важную особенность, касающуюся вкладов атомных орбиталей в формирование С–С-связи циклопропана: гибридные орбитали углеродных атомов неравноценны. Две гибридные орбитали, которые образуют углерод-углеродные связи цикла, на 83% имеют *p*-характер, а *s*-характер у этих орбиталей выражен на 17%.

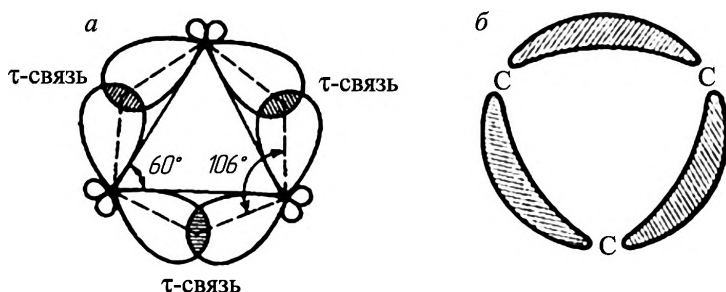


Рис. 9.2. Перекрывание атомных орбиталей и образование банановых связей в циклопропане (а); распределение максимальной электронной плотности (б)

Циклобутан

Для молекулы циклобутана характерны следующие параметры: длина С–С-связи равна 0,155 нм, С–Н-связи — 0,110 нм, угол Н–С–Н = 107°. Характерной особенностью циклобутана является то, что четыре атома углерода не находятся в одной плоскости, и поэтому он существует в неплоской складчатой конформации, где одна CH_2 -группа отклонена под углом 25–30° от плоскости, в которой расположены другие три атома углерода (рис. 9.3).

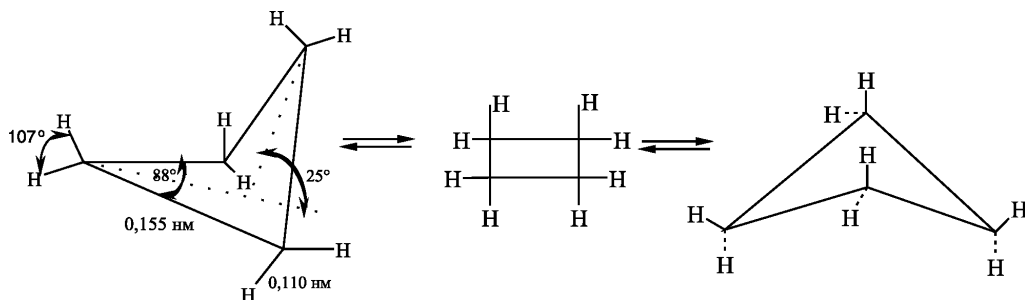
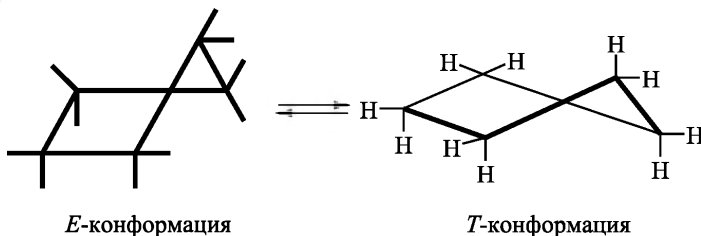


Рис. 9.3. Взаимный переход конформеров циклобутана

Циклопентан

Молекула циклопентана непланарна (неплоская): из-за отталкивания между атомами водорода два атома углерода выходят из плоскости цикла. Атомы углерода жестко не фиксированы, поэтому для цикла характерно постоянное волнообразное движение — псевдо-вращение.



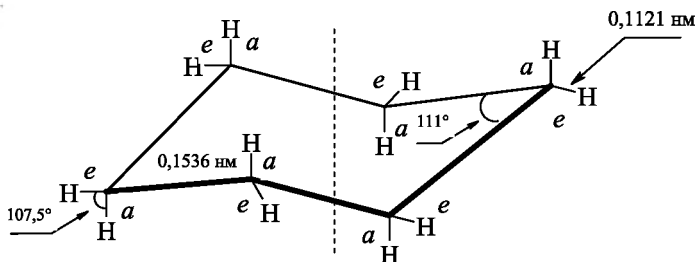
Таким образом, цикlopентан является неплоской молекулой и по форме напоминает «открытый конверт» (*E-конформация*, от англ. *envelope* — конверт). Цикlopентан принято называть динамической структурой: за счет внутреннего вращения по связи С–С происходит взаимный переход одной конформации в другую через *T-конформацию* (*T* — от англ. *twisted* — скрученный), называемую также конформацией «полукресла». В *T-конформации* (твист-конформация) три атома углерода расположены в одной плоскости, а два других атома выведены из плоскости вверх и вниз. Более устойчивой является твист-конформация, менее устойчива — конформация *конверта*. Конформационные переходы возникают вследствие стереохимической нежесткости большинства молекул, когда происходит свободное вращение вокруг простых σ -связей или деформация валентных углов.

Циклогексан

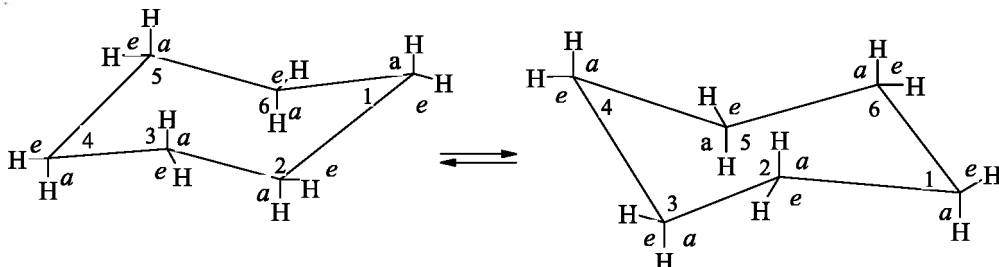
Для данной молекулы термодинамически наиболее выгодной является конформация *кресла*, поскольку в ней практически отсутствует как угловое, так и торсионное напряжение¹. Характерно, что у такого конформера четыре атома углерода расположены в одной плоскости, а два других атома выведены из нее вверх и вниз. Длины С–С-связей равны 0,153 нм, С–Н — 0,112 нм. Углы С–С–С составляют 111°.

В конформации *кресла* циклогексан имеет ось симметрии третьего порядка. Шесть связей С–Н параллельны этой оси, из них три направлены вверх, а три — вниз. Такое расположение называется *аксиальным*; атомы водорода находятся в *аксиальном положении* (*a*).

Шесть других С–Н-связей почти перпендикулярны оси симметрии третьего порядка; атомы водорода занимают *экваториальное положение* (*e*); в этом случае говорят об *экваториальном* (*e*) положении атомов водорода.



Если происходит согласованное вращение вокруг углерод-углеродных связей, то имеет место *конверсия цикла*, т.е. вновь образуется кресловидная конформация, но с той лишь разницей, что все аксиальные атомы водорода становятся экваториальными, а все экваториальные — аксиальными:



¹ Торсионный угол связи — двугранный угол между плоскостями А–Х–У и Х–У–В в группировке атомов А–Х–У–В.

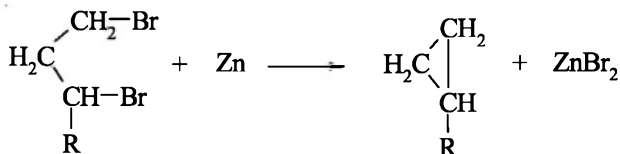
При определенных условиях возможен переход циклогексана из конформации «кресла» в конформацию «ванны», энергия которой выше на 29 кДж/моль по сравнению с первой, т.е. конформация «ванны» на 29 кДж/моль менее выгодна.

Наконец, если конформацию «ванны» скручивать по центральной оси, то она переходит в твист-конформацию.

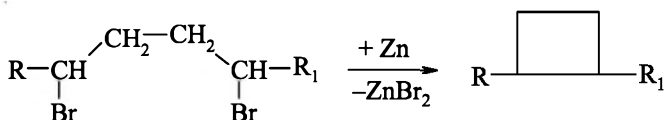


9.2. Способы получения циклоалканов

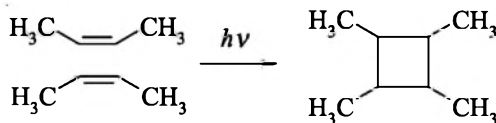
1. Дегалогенированием 1,3-дигалогеналканов под действием цинка, магния или амальгамы лития можно получить производные циклопропана. Данный препаративный метод представляет собой аналог внутримолекулярной реакции Вюрца:



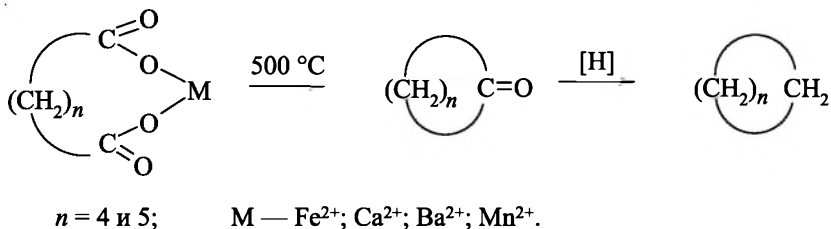
Из 1,4-дигалогеналканов таким путем получают циклобутаны:



2. В результате циклоприсоединения алкенов образуются производные циклоалканов, например:

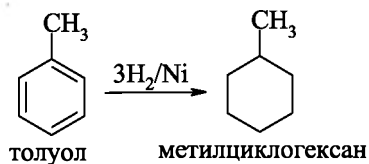


3. Пиролизом солей двухосновных карбоновых кислот с последующим восстановлением образующегося карбонильного соединения получают циклоалканы:



4. Циклоалканы получают путем диенового синтеза (см. подраздел 7.2).

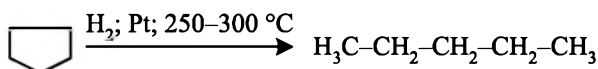
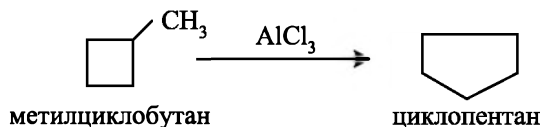
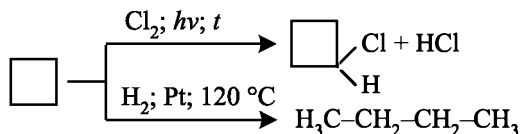
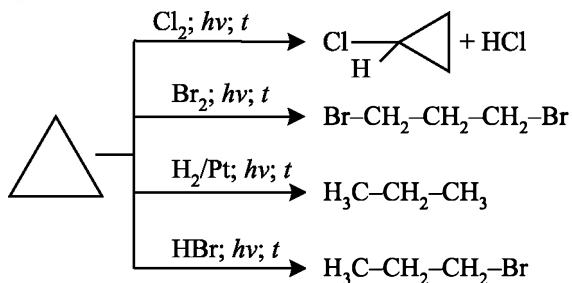
5. Гидрирование бензола и его гомологов приводит к получению циклогексана и его производных, например:



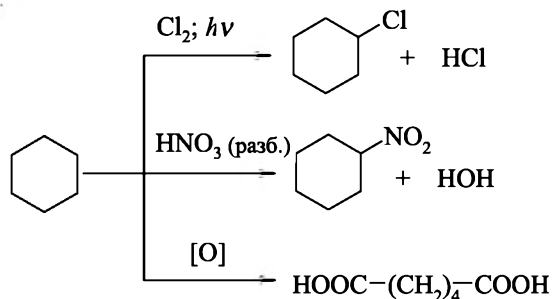
9.3. Химические свойства циклоалканов

Свойства циклоалканов с малыми циклами существенно отличаются от остальных. Так, циклопропаны и циклобутаны проявляют двойственную природу, т. е. как алканы могут вступать в реакции замещения, а как алкены — в реакции присоединения с раскрытием цикла.

Направление реакции зависит от температуры и природы реагента:



Остальные циклоалканы по своей реакционной способности напоминают алканы: их можно галогенировать, нитровать и т.д.



Вопросы для самоподготовки

1. Объясните особенности τ -связи (банановой связи) в циклопропане.
2. На основании анализа электронного строения циклопропана объясните возможность протекания для него реакций присоединения.
3. Предложите два способа получения метилциклогексана и приведите для него наиболее устойчивую конформацию с аксиальным и экваториальным расположением метильной группы.
4. Приведите формулы *цис*- и *транс*-изомеров 1,2-диметилциклогексана и объясните причину существования для него геометрической изомерии.
5. Запишите уравнения реакций следующие превращения:
 $1,3\text{-дибромпропан} \rightarrow \text{циклопропан} \rightarrow \text{пропан} \rightarrow 2\text{-бромпропан} \rightarrow 2,3\text{-диметилбутан}$.

ГЛАВА 10

Арены

Арены (ароматические углеводороды) — циклические углеводороды, характеризующиеся бензоеидной (бензольной) системой связей и обладающие совокупностью свойств, объединяемых общим понятием «ароматичность».

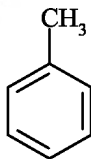
Общая формула аренов — C_nH_{2n-6} ($n \geq 6$).

Арены называют ароматическими, поскольку многочисленные представители данного ряда характеризуются интенсивным и своеобразным запахом. В настоящее время не запах стал критерием отнесения соединений к аренам, а особые свойства, обусловленные электронным строением молекул.

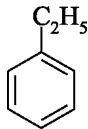
Родоначальником ароматических углеводородов является бензол, который был выделен М. Фарадеем в 1825 г. из конденсата светильного газа, широко применяемого для освещения улиц. Впервые структуру бензола предложил А. Кекуле в 1865 г. В главе 2 подробно описано строение бензола и изложены критерии ароматичности.

10.1. Номенклатура аренов и изомерия

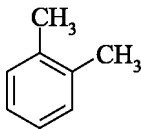
Толуол C_7H_8 является первым гомологом бензола и не имеет изомеров положения, что характерно для всех монозамещенных производных бензола:



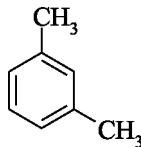
Второй гомолог бензола — этилбензол — соответствует формуле C_8H_{10} ; для него возможны три изомера — диметилбензола (*орто*-, *мета*- и *пара*-ксилол):



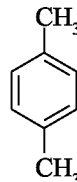
этилбензол



орто-ксилол
(1,2-диметилбензол)

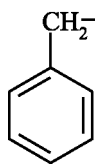


мета-ксилол
(1,3-диметилбензол)

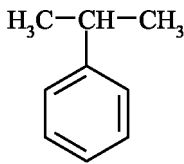


пара-ксилол
(1,4-диметилбензол)

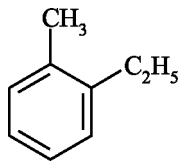
Для гомолога C_9H_{12} возможны восемь изомеров: два монозамещенных, три дизамещенных и три тризамещенных, например:



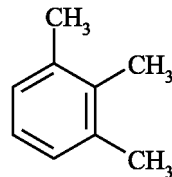
пропилбензол



изопропилбензол



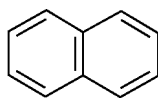
1-метил-2-этилбензол



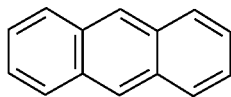
1,2,3-триметилбензол

Бензол и его гомологи относятся к *моноядерным ароматическим ядрам*, поскольку содержат одно ароматическое ядро. *Многоядерные ароматические ядра* могут содержать как конденсированные, так и изолированные ядра.

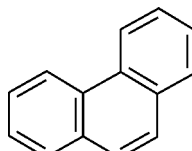
- *Многоядерные конденсированные ароматические ядра:*



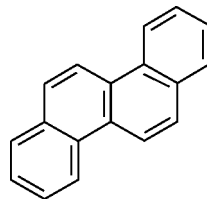
нафталин



антрацен

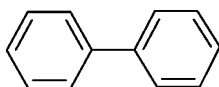


фенантрин

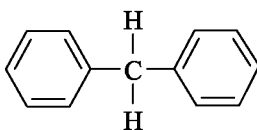


хризен

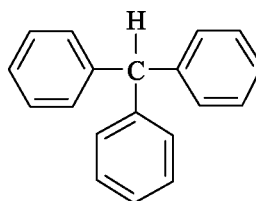
- *Многоядерные неконденсированные ароматические ядра:*



дифенил



дифенилметан



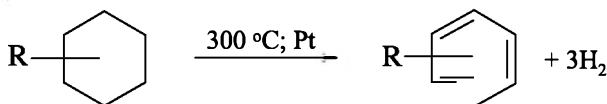
трифенилметан

10.2. Способы получения ароматических соединений

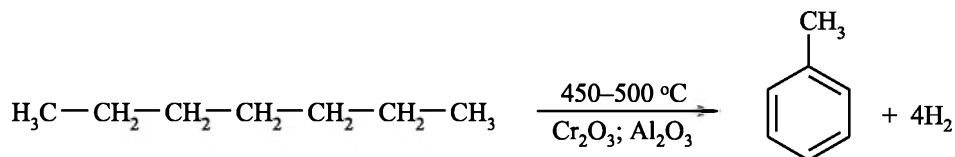
Важнейшими природными источниками получения ароматических соединений являются нефть и каменный уголь, при переработке которых удается получать широкий набор ароматических соединений.

Перечислим способы синтеза ароматических соединений:

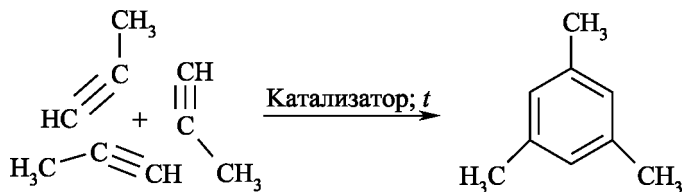
- 1) дегидрирование циклогексана и его гомологов:



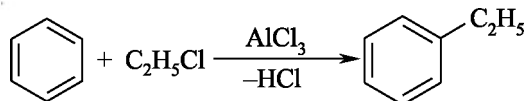
2) дегидроциклизация алканов:



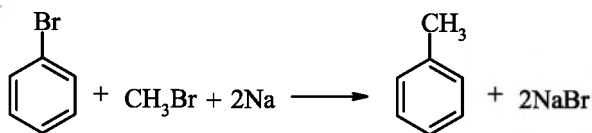
3) циклотримеризация алкинов:



4) синтез по Фриделю–Крафтсу:



5) синтез по Вюрцу–Фиттигу:



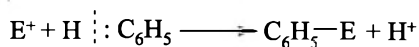
10.3. Физические свойства аренов

Низшие члены гомологического ряда бензола в обычных условиях — бесцветные жидкости с характерным запахом. Они не смешиваются с водой, но легко смешиваются с неполярными органическими растворителями. Температуры кипения изомерных соединений отличаются ненамного: *орто*-изомеры обычно кипят при более высокой температуре, чем *пара*-изомеры.

10.4. Химические свойства аренов

Реакции электрофильного замещения

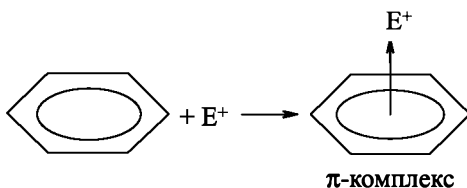
π -электронная система бензола восприимчива к атаке электрофильными реагентами. Для бензола наиболее характерны реакции электрофильного замещения (S_E). Данный тип реакций можно представить в общем виде:



Электрофильные реагенты условно делят на три группы:

- 1) к *сильным электрофилам* относят NO_2^+ , комплексы галогенов с кислотами Льюиса (например, $\text{Br}[\text{FeBr}_4]$);
- 2) к *электрофилам средней силы* относятся комплексы кислот Льюиса с алкилгалогенидами $\text{R}[\text{AlCl}_4]$ или ацилгалогенидами — $\text{RCO}[\text{AlCl}_4]$ ($\text{R} = \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$);
- 3) *слабыми электрофилами* являются катион нитрозония NO^+ , оксид углерода (IV) CO_2 , а также катион диазония $\text{Ar}-\text{N}^+\equiv\text{N}$ (Ar — ароматический радикал).

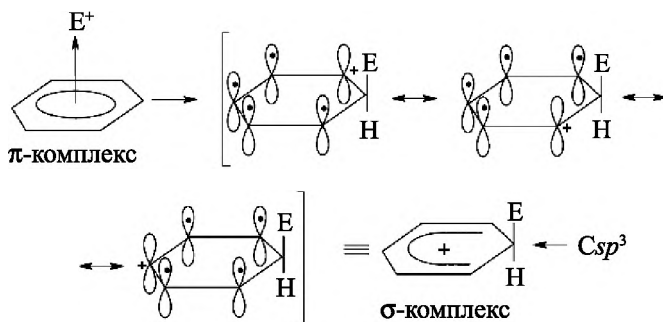
Взаимодействие электрофильной частицы E^+ с бензольным ядром сопровождается образованием так называемого π -комплекса:



Характерной особенностью π -комплекса является то, что электрофильная частица не связана ковалентной связью с каким-то углеродным атомом бензольного ядра. π -Комплекс можно представить как результат слабого электростатического взаимодействия между электрофильной частицей (акцептором электронов) и π -электронной системой бензольного ядра (донором электронов). Формирование и расщепление π -комплекса протекает практически одновременно.

Следующей стадией является образование σ -комплекса, в котором один из шести атомов углерода бензольного ядра переходит в sp^3 -гибридное состояние и образует ковалентную связь с электрофильной частицей. Это становится возможным благодаря тому, что электрофильная частица акцептирует два электрона из шести π -электронов бензольного ядра. Оставшиеся четыре делокализованных π -электрона распределены между пятью sp^2 -гибридными углеродными атомами, в то время как шестой атом углерода переходит в насыщенное, sp^3 -гибридизованное состояние. Важно отметить, что из двух электронов, участвующих в образовании ковалентной связи между электрофильной частицей и атомом углерода, один принадлежит данному атому углерода, а второй переходит от негибридизованной p -орбитали одного из двух атомов углерода в *орто*- или *пара*-положения.

Таким образом, σ -комплекс имеет природу карбокатиона, в котором положительный заряд сосредоточен на одном из трех указанных атомов углерода:

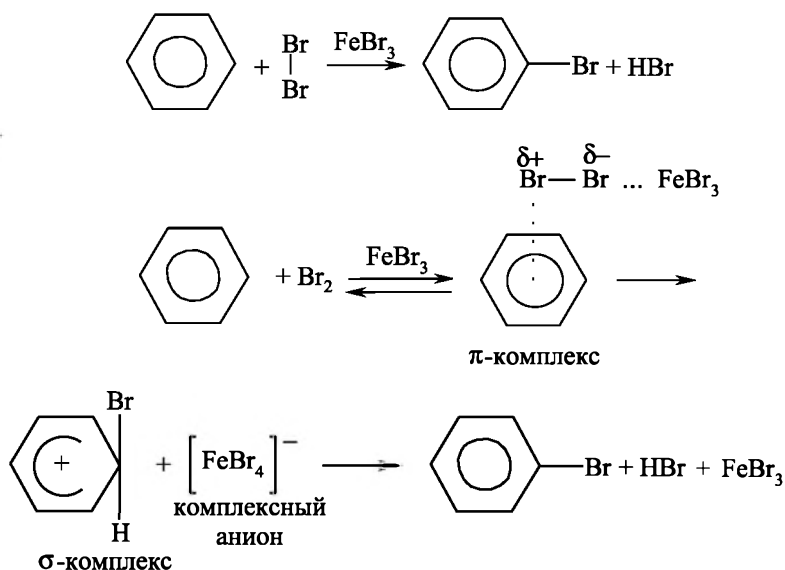


Далее от σ -комплекса отщепляется ион H^+ , что достигается за счет гетеролитического разрыва связи $\text{C}-\text{H}$ sp^3 -гибридизованного атома углерода. Оставшаяся у этого атома углерода

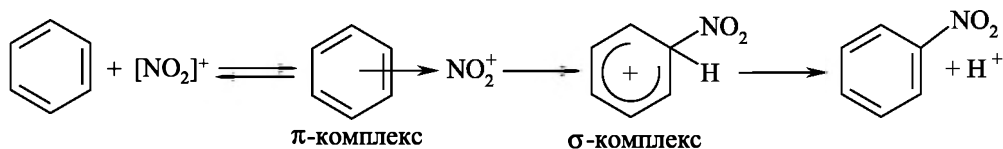
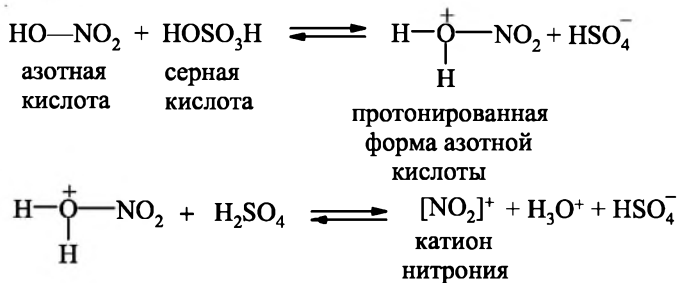
Следует обратить внимание на тот факт, что образование π -комплекса не требует каких-либо значимых энергетических затрат. Стадией, определяющей скорость процесса, в большинстве случаев является образование σ -комплекса. Такой вывод сделан потому, что именно на данном этапе происходит деароматизация системы.

Примерами S_E -реакций являются реакции галогенирования, нитрования, сульфирования, алкилирования, ацилирования.

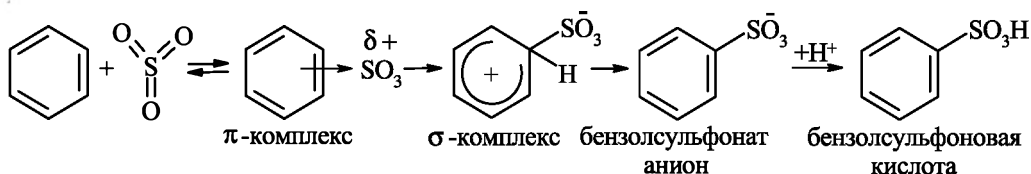
Реакции галогенирования. Реакция осуществляется в присутствии катализаторов, роль которых сводится к поляризации молекулы галогена с последующим образованием электрофильной частицы Br^+ :



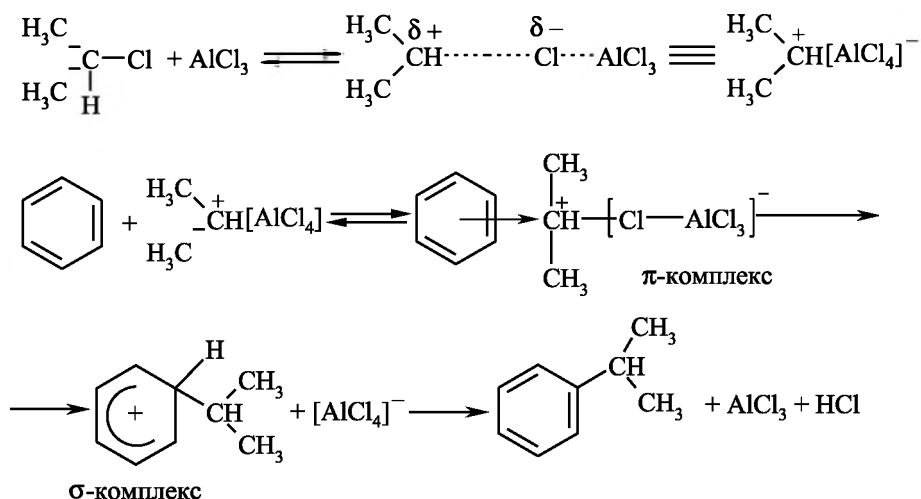
Реакции нитрования. Электрофильной частицей в реакции нитрования является катион нитрония NO_2^+ , который образуется в нитрующей смеси:



Реакции сульфирования. Сульфирующим агентом в данной реакции является оксид серы (VI), и с этой целью используют олеум (раствор SO_3 в H_2SO_4). Реакция идет через такие же стадии, что и нитрование и галогенирование:

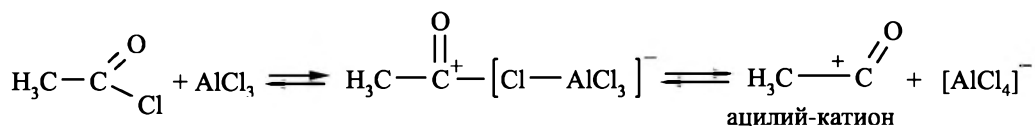


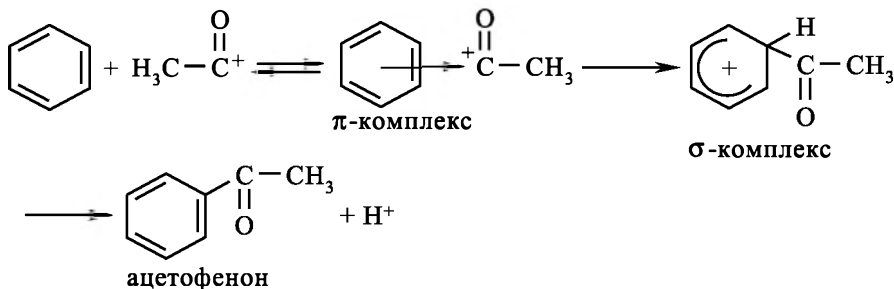
Реакции алкилирования по Фриделю–Крафтсу. Галогеналканы в присутствии галогенидов алюминия легко реагируют с бензолом или его гомологами. В качестве катализатора в этой реакции чаще всего используют кислоту Льюиса — хлорид алюминия. Под влиянием хлорида алюминия поляризуется связь углерод—галоген, что способствует повышению электрофильности реагента:



Реакции ацилирования (введение остатка кислоты RCO) по Фриделю–Крафтсу. В качестве ацилирующих агентов удобнее всего использовать галогенангидриды кислот, а при их отсутствии — ангидриды кислот. В качестве катализаторов можно применять кислоты Льюиса, но лучшей из них в данном случае является хлорид алюминия. В результате этой реакции образуется ароматический кетон.

Как и в реакции алкилирования, катализатор способствует поляризации связи углерод—галоген с последующим гетеролитическим разрывом связи и образованием ацилий-катиона:





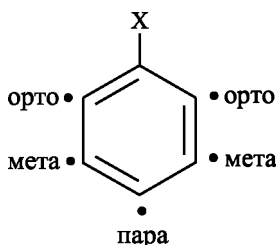
В отсутствие хлорида алюминия в качестве катализатора можно использовать 70%-ную хлорную кислоту.

Ориентация электрофильного замещения

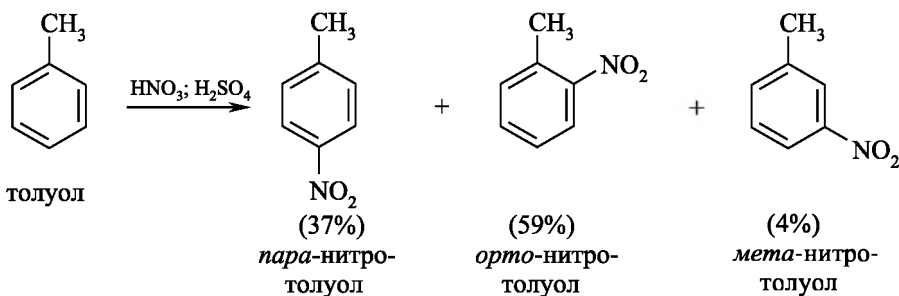
При рассмотрении электронного строения молекулы бензола было показано, что благодаря равномерному распределению π -электронного облака все шесть положений бензольного ядра равноценны. Поэтому при формировании σ -комплекса электрофильная частица с равной вероятностью может атаковать любой из шести атомов углерода.

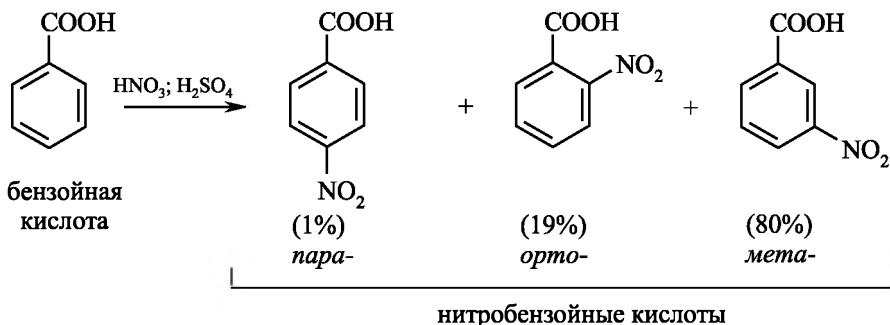
Однако дело обстоит иначе в случае электрофильного замещения производного бензола, содержащего заместитель в ядре. Очевидно, что природа заместителя играет очень важную роль при протекании реакции S_E : чем в большей степени активировано ароматическое ядро, тем легче проходит замещение.

Следует напомнить, что если в бензольном ядре имеется заместитель, то остальные пять атомов углерода (пять положений) становятся неравноценными. По отношению к заместителю различают два *орто*- (*o*-), два *мета*- (*m*-), одно *пара*- (*p*-) положения:



Рассмотрим нитрование в качестве примера S_E -реакции с участием толуола и бензойной кислоты, приводящей к соответствующим нитропроизводным:





В толуоле метильный заместитель направляет нитрогруппу преимущественно в *орто*- и *пара*-положения, а в бензойной кислоте карбоксильная группа направляет нитрогруппу в *мета*-положение.

Изучение реакционной способности различных положений в замещенном бензоле позволило накопить обширный фактический материал, что явилось основанием для важных выводов:

- заместители в бензольном ядре нарушают равномерность распределения π -электронного облака;
- при атаке электрофильной частицы заместители бензольного ядра оказывают разное направляющее действие;
- одна группа заместителей направляет (ориентирует) входящий электрофил преимущественно в *орто*- и/или *пара*-положения, а другая ориентирует его в *мета*-положение;
- заместители, которые ориентируют входящий электрофил в *орто*- и *пара*-положения, называются *ориентантами I рода*;
- заместители, направляющие входящую группу в *мета*-положение, называются *ориентантами II рода*;
- к ориентантам I рода (*орто*-, *пара*-ориентантам) относятся: $-\text{OH}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NHR}$; $-\text{NR}_1\text{R}_2$; $-\text{OR}$; $-\text{CH}_3$ (и любой алкильный заместитель); $-\text{NHCOR}$; $-\text{CH}_2\text{Cl}$; $-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$;
- к ориентантам II рода (*мета*-ориентантам) относятся: NH_3^+ ; NO_2 ; SO_3H ; CHAl_3 ; COOH ; COOR ; NO ; CHO ; C[O]R ; CN ;
- ориентанты I и II рода строго не обеспечивают однозначное протекание замещения; можно говорить лишь о преимущественном направлении реакций электрофильного замещения, т.е. об их *региоселективности*;
- заместители взаимодействуют с бензольным ядром за счет индуктивного ($\pm I$) и мезомерного ($\pm M$) эффектов, что и приводит к значительному изменению электронной плотности на атомах углерода бензольного ядра.

Заместители I и II рода характеризуются разными электронными эффектами.

Такие *орто*-, *пара*-ориентанты, как NR_2 , NHR , NH_2 , OH и OR , проявляют отрицательный индуктивный эффект, но положительный мезомерный эффект. Однако $+M$ -эффект у этих заместителей явно преобладает над $-I$ -эффектом, поэтому они являются электронодонорами.

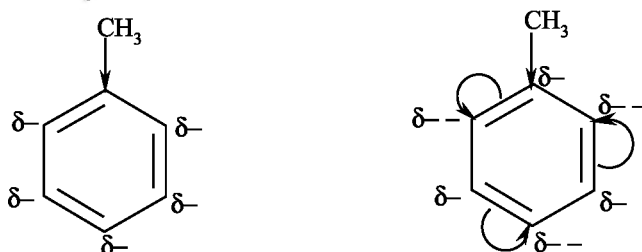
Для алкильных заместителей характерен $+I$ -эффект. Галогены проявляют выраженный отрицательный индуктивный эффект, превосходящий слабый положительный мезомерный эффект.

Мета-ориентанты NO_2 , SO_3H , COR , CN , COOH проявляют отрицательный индуктивный ($-I$) и отрицательный мезомерный ($-M$) эффекты и поэтому являются электроноакцепторами.

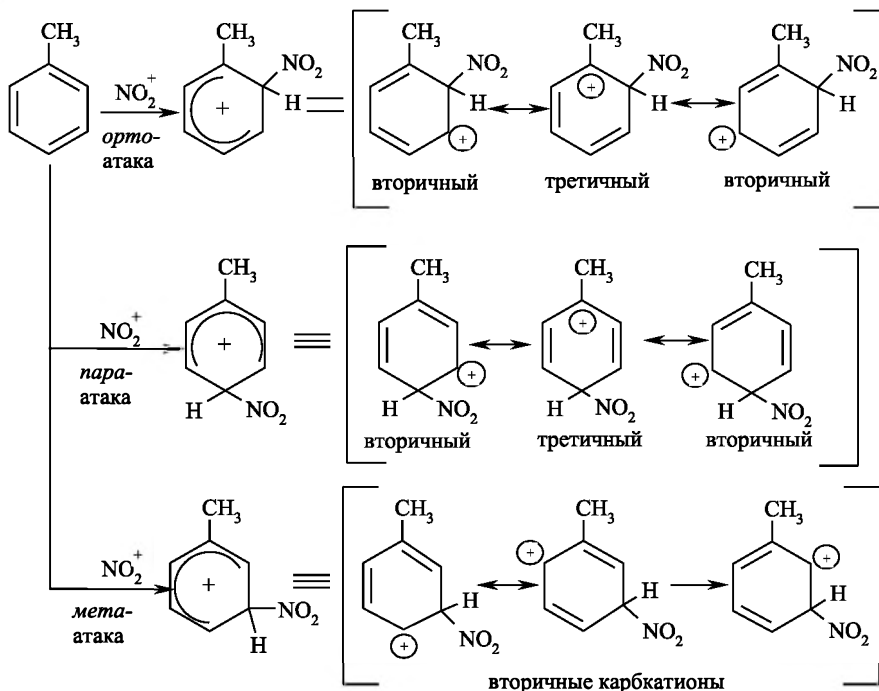
Бензольное ядро сравнимо с «резервуаром» электронов: в него можно дополнительно «накачать» электроны или, наоборот, часть электронов «откачать».

Рассмотрим подробно реакцию нитрования толуола с учетом электронных эффектов, оказываемых метильным заместителем.

Известно, что метильная группа характеризуется электронодонорными свойствами и проявляет положительный индуктивный эффект ($+I$ -эффект), повышая тем самым электронную плотность в бензольном ядре. Перераспределение электронной плотности в ядре происходит и за счет гиперконъюгации и приводит к тому, что наибольшая плотность наблюдается в *орто*- и *пара*-положениях:



При *орто*- и *пара*-замещениях две резонансные структуры σ -комплекса соответствуют вторичному карбкатиону, а третья структура — третичному карбкатиону:

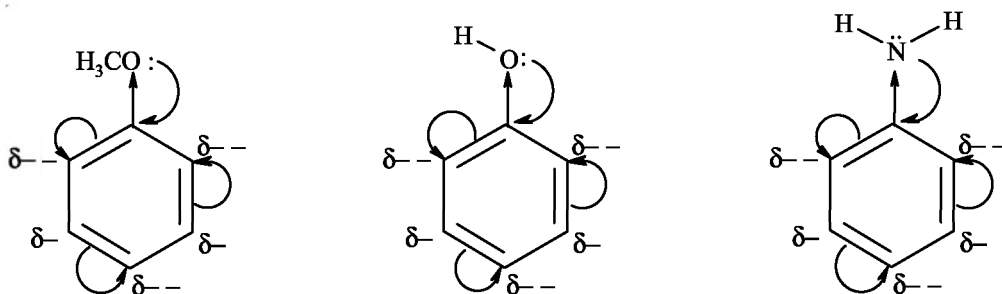


При атаке по *мета*-положению все три резонансные структуры представляют собой вторичный карбкатион.

В случае *орто*- и *пара*-атаки метильная группа, будучи электронодонором, принимает непосредственное участие в делокализации положительного заряда в третичном карбокатионе. Именно в этой структуре положительный заряд сосредоточен на атоме углерода, с которым непосредственно связана метильная группа. Хотя CH_3 -группа в целом увеличивает электронную плотность бензольного ядра, но это в наибольшей степени касается ближайшего, т.е. связанного с ней, атома углерода бензольного ядра.

Третичный карбокатион стабилизирован за счет гиперконъюгации с метильной группой и поэтому особенно устойчив. Таким образом, при *орто*- и *пара*-атаке образуется наиболее стабильный третичный карбокатион, который вносит наибольший вклад в резонанс. Поэтому *орто*- и *пара*-замещения более предпочтительны и проходят быстрее, чем *мета*-замещение.

Для алкокси-, гидрокси- и аминных групп положительный мезомерный эффект явно преобладает над отрицательным индуктивным эффектом:



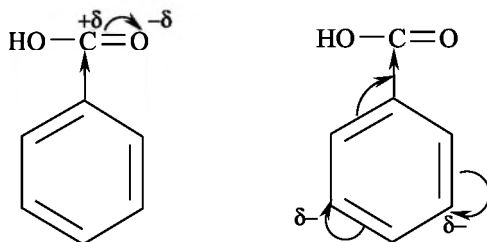
В приведенных формулах индуктивный эффект изображен прямой стрелкой, а мезомерный — изогнутой.

Очень характерно, что между орбиталью с неподеленной парой электронов заместителя и π -системой бензольного ядра имеет место p, π -сопряжение, что приводит к повышению электронной плотности в *орто*- и *пара*-положениях.

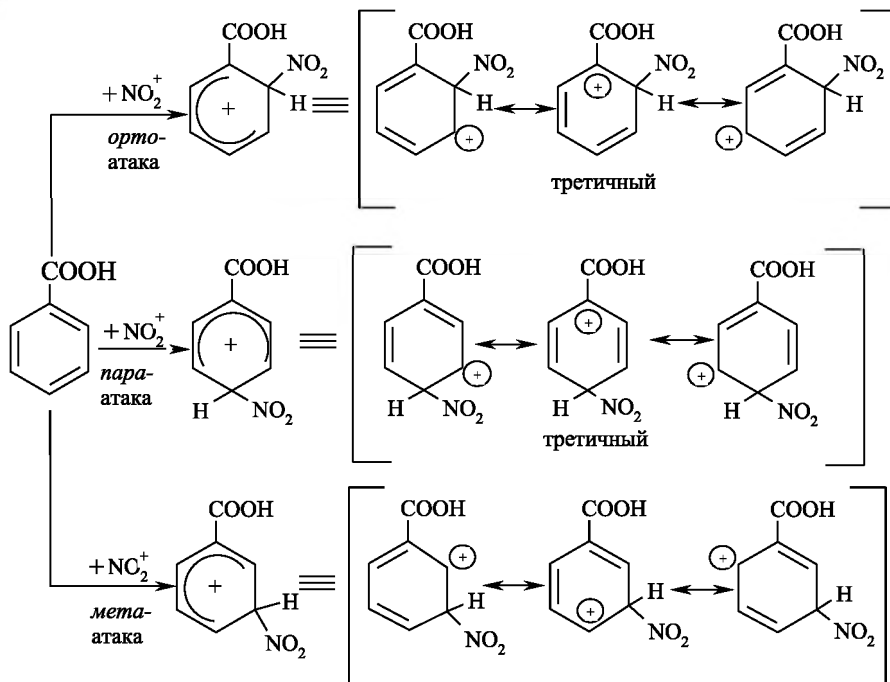
В бензойной кислоте карбоксильная группа, будучи заместителем второго рода, является электроноакцептором. На атоме углерода карбоксильной группы имеет место дефицит электронного заряда (δ^+) из-за связанного с ним электроотрицательного атома кислорода ($>\text{C}=\text{O}$).

Карбоксильная группа характеризуется $-I$ -эффектом, что и является причиной смещения электронного облака от бензольного ядра в сторону заместителя.

Благодаря отрицательному мезомерному эффекту карбоксильной группы наибольший дефицит электронной плотности наблюдается в *орто*- и *пара*-положениях, так как именно от атомов углерода в этих положениях смещение π -электронов происходит в большей степени. В *мета*-положениях электронная плотность, наоборот, увеличивается:



При нитровании бензойной кислоты, как показано выше, *мета*-нитробензойная кислота образуется с выходом 80%. Влияние *мета*-ориентантов можно проиллюстрировать схемой, на которой представлены резонансные структуры предполагаемых σ -комплексов, образование которых возможно в ходе реакции:

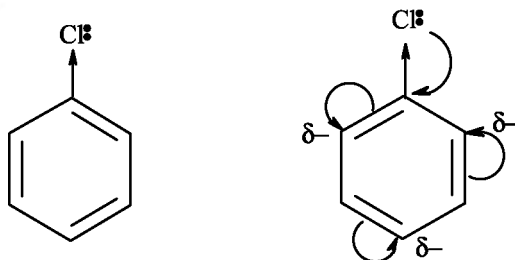


На схеме видно, что в случае *орто*- и *пара*-атак одна из резонансных структур представляет собой третичный карбокатион, в котором положительный заряд сосредоточен на атоме углерода, связанном с карбоксигруппой. Атом углерода, связанный с заместителем, изначально несет положительный заряд. Поэтому такой атом углерода практически не участвует в распределении заряда карбониевого иона. Именно поэтому третичный карбокатион особенно неустойчив и практически не участвует в стабилизации иона, образующегося при атаке по *орто*- и *пара*-положениям. Таким образом, σ -комплексы, образующиеся при *орто*- и *пара*-атаках, фактически представляют собой гибриды двух вторичных карбокатионов, в которых положительный заряд распределен между двумя атомами углерода. Такой ион гораздо менее устойчив, чем σ -комплекс, образующийся при *мета*-атаке и представляющий собой резонансный гибрид трех вторичных карбокатионов, в которых положительный заряд распределен на трех атомах углерода.

В таком случае более выгодной оказывается атака по *мета*-положению, потому что оно дезактивировано в гораздо меньшей степени, чем при атаке по *орто*- и *пара*-положениям.

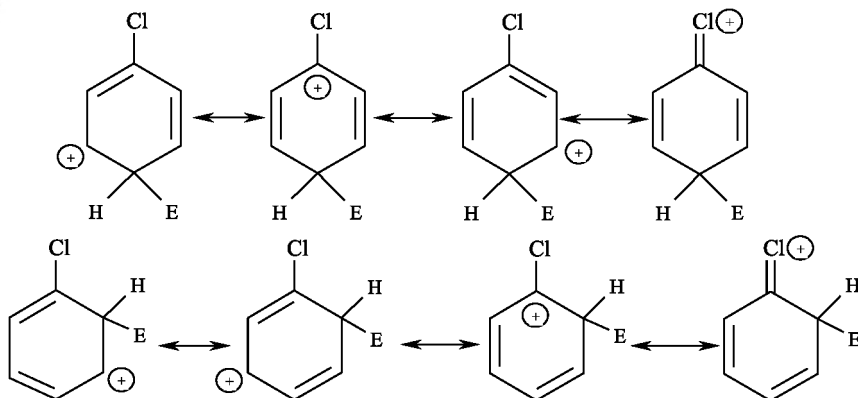
Атомы галогенов подобно группам $\text{OH}(\text{OR})$ и $\text{NH}_2(\text{NHR})$ характеризуются положительным мезомерным и отрицательным индуктивным эффектами. Однако здесь отрицательный индуктивный эффект превосходит слабый положительный мезомерный эффект.

Поэтому, находясь в качестве заместителя в бензольном ядре, атом галогена замедляет последующее электрофильное замещение:



Тем не менее галогены относятся к заместителям I рода, т.е. являются *орто*-, *пара*-ориентантами.

В случае *орто*- и *пара*-замещения для образующегося σ -комплекса одна из резонансных структур представляет собой α -галогензамещенный карбокатион, который может стабилизироваться за счет положительного заряда на атоме галогена (галогенониевый ион):



Ионы галогенония менее стабильны, чем ионы оксония, и такая структура способна в значительной степени компенсировать дестабилизирующий эффект взаимного электростатического отталкивания между диполем $\text{Cl}^{\delta+} \rightarrow \text{Cl}^{\delta-}$ и какатионным центром. Поэтому, несмотря на общую дезактивацию ароматического ядра в присутствии галогена, *орто*-, *пара*-ориентирующий эффект этого заместителя очевиден. С учетом $+M$ и $-I$ -эффектов по ориентирующему действию атомы галогенов образуют ряд: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$.

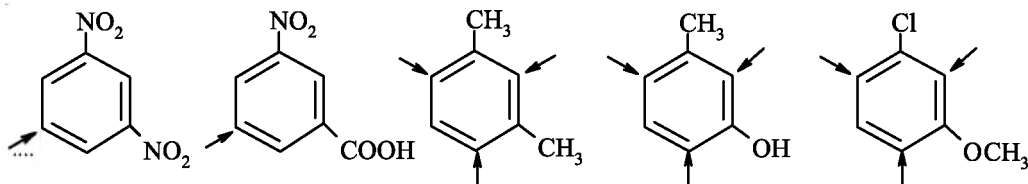
Согласованная и несогласованная ориентация

Если бензольное ядро имеет более одного заместителя, то ориентирующее влияние заместителей может совпадать и не совпадать, т.е. имеет место соответственно согласованная и несогласованная ориентация.

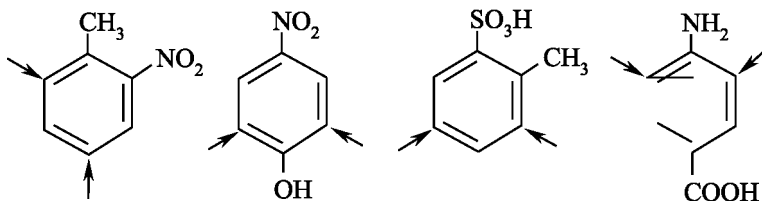
В случае согласованной ориентации преимущественно происходит образование конкретных изомеров, а при несогласованной ориентации образуются, как правило, сложные смеси.

При определении ориентации в результате S_E -реакции следует учесть два постулата:

1) два заместителя, являющиеся ориентантами одного рода, оказывают согласованное влияние, если находятся в *мета*-положении:

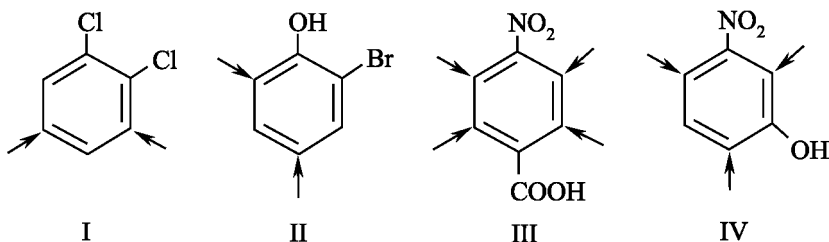


2) если два заместителя являются ориентантами разного рода, то они ориентируют согласованно, когда находятся в *орто*- или *пара*-положении:



Несогласованная ориентация наблюдается в тех случаях, когда два заместителя одного рода находятся в *орто*- и *пара*-положениях друг к другу, либо два заместителя разного рода находятся в *мета*-положении.

В этих случаях входящий заместитель может вступать в разные положения, тем не менее преимущественное направление замещения все же будет определяться более электронодонорным заместителем:

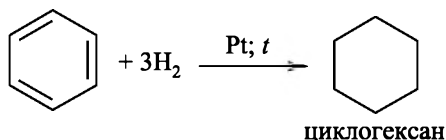


В соединениях II (*орто*-бромфенол) и IV (*мета*-нитрофенол) показаны направления замещения, которые определяются наиболее электронодонорным заместителем — OH-группой.

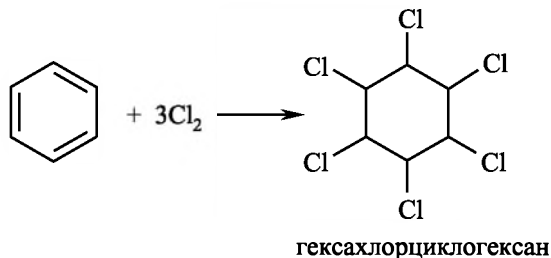
В более общих случаях, когда в бензольном ядре имеются заместители I и II рода, по ориентирующему влиянию предпочтение отдается заместителю I рода.

Реакции присоединения

Реакции присоединения с бензолом и его гомологами протекают с большим трудом и, как правило, в жестких условиях. Так, присоединение водорода к бензолу происходит в присутствии катализаторов при действии высоких температур:



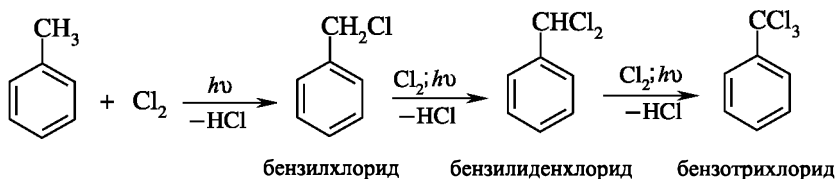
Присоединение хлора происходит под действием ультрафиолетового облучения. В зависимости от условий бензол может присоединить до шести атомов хлора:



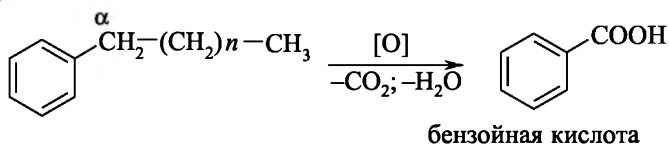
Реакции с участием гомологов бензола

Для гомологов бензола помимо реакций замещения по ароматическому ядру характерны реакции с участием боковой цепи.

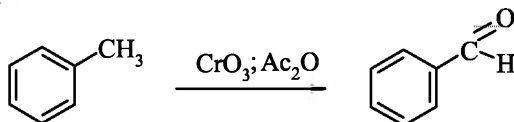
Алкилбензолы могут вступать в реакции замещения по S_R -механизму с участием алкильного заместителя. Так, на свету при нагревании (в газовой фазе) по S_R -механизму происходит замещение атомов водорода на атомы хлора, что показано на примере толуола:



Боковая цепь алкилбензолов окисляется таким образом, что у бензольного ядра остается только карбоксильная группа. В качестве окислителя используют перманганат калия, реже — дихромат калия или разбавленную азотную кислоту. Независимо от длины и разветвленности алкильного заместителя окислению подвергается тот атом углерода, который непосредственно связан с бензольным ядром (т.е. атом углерода в α -положении):



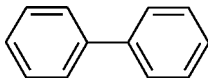
При окислении метилбензола в среде уксусного ангидрида можно получить бензальдегид:



10.5. Многоядерные арены

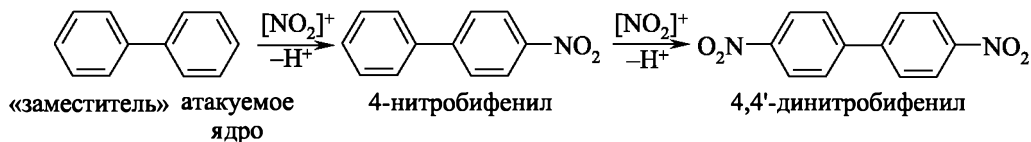
Арены с изолированными ядрами

Бифенил (фенилбензол, дифенил). Бифенил является простейшей системой из многоядерных аренов с изолированными ядрами:

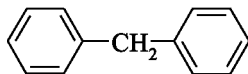


Молекула бифенила характеризуется свободным вращением ядер вокруг центральной связи; бензольные кольца копланарны. В основном состоянии молекулы бифенила между ядрами существует слабое сопряжение, и каждое из них сохраняет свою индивидуальность. Во многих случаях бифенил можно рассматривать как монозамещенный бензол, но с некоторыми оговорками. Так, в рассмотренных выше монозамещенных бензолах заместитель участвует в делокализации положительного заряда в σ -комплексе при S_E -реакции по *орто*-или *пара*-положению.

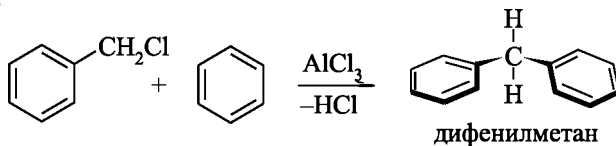
В бифениле *орто*-положения атакуемого бензольного ядра в значительной степени экранированы атомами водорода в *орто*-положениях второго ядра, рассматриваемого в качестве заместителя. Поэтому реакция электрофильного замещения будет протекать преимущественно по *пара*-положениям, что представлено на схеме:



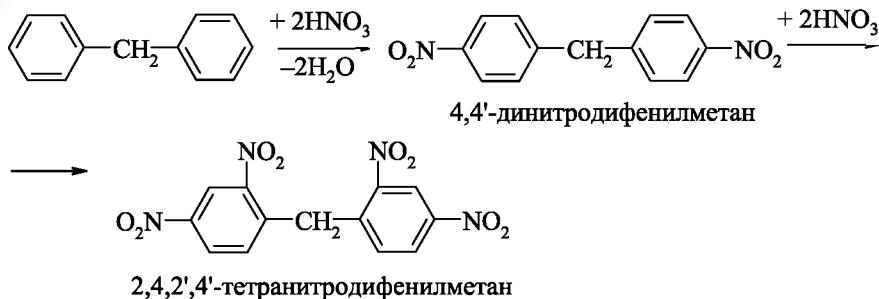
Дифенилметан. В молекуле дифенилметана два бензольных ядра соединены метиленовой группой:



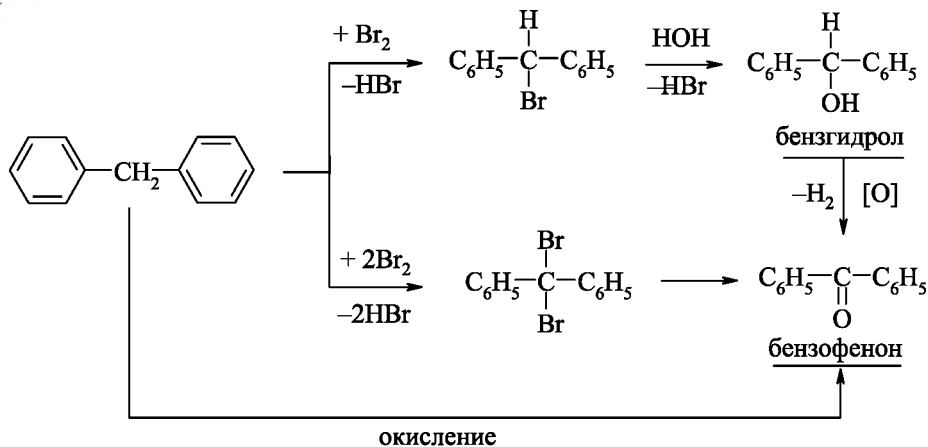
Поэтому бензольные ядра в значительной степени автономны, и каждое из них ведет себя как монозамещенный бензол. В отличие от бифенила в дифенилметане бензольные ядра изолированы, и сопряжение между ними отсутствует. Получить дифенилметан можно по реакции Фриделя–Крафтса из бензилхлорида и бензола:



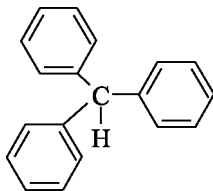
Химические свойства дифенилметана очень напоминают толуол: в S_E -реакциях замещение может идти по обоим ядрам с образованием ди- и тетразамещенных производных:



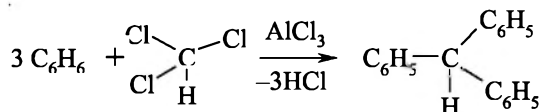
Атомы водорода метиленовой группы подвижны и могут замещаться:



Трифенилметан (тритан). В молекуле трифенилметана три бензольных кольца связаны с одним атомом углерода:

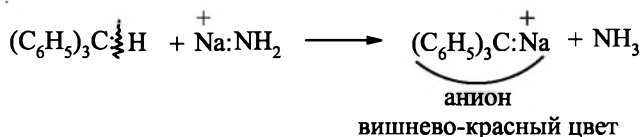


Для получения трифенилметана используют трихлорметан и бензол в условиях реакции Фриделя–Крафтса:

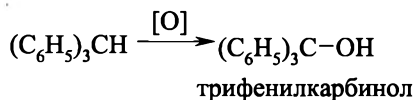


Для трифенилметана характерны S_E -реакции по ароматическим ядрам. Однако с точки зрения практической значимости наиболее важными являются превращения с участием центрального (метанового) атома углерода. Это связано с образованием стабильных частиц — карбаниона, радикала и карбокатиона.

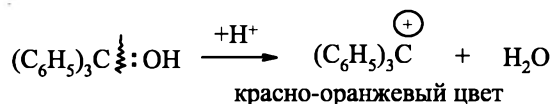
Центральный атом углерода находится в sp^3 -гибризованном состоянии, однако атом водорода может быть замещен, например, на атом натрия, что свидетельствует о СН-кислотных свойствах (образуется анион):



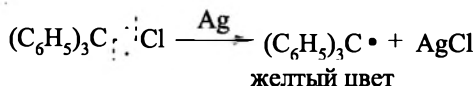
Трифенилметан, легко окисляясь, переходит в трифенилкарбинол:



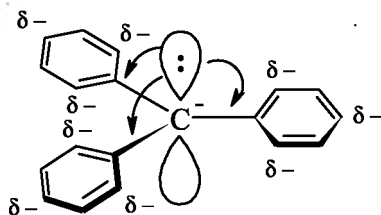
Трифенилкарбинол представляет собой третичный спирт, который в присутствии сильных минеральных кислот может образовать катион:



Если на трифенилхлорметан подействовать металлом (Zn, Na, Ag и т.д.), то образуется свободный радикал:



Существование стабильных частиц объясняется присутствием трех бензольных ядер. В *трительном карбанионе* (трифенилметанид-ионе) отрицательный заряд делокализован между тремя бензольными ядрами:

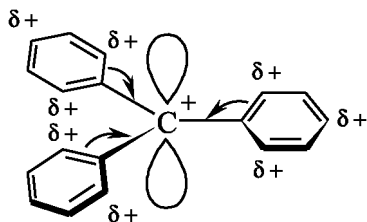


трительный карбанион

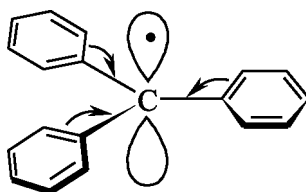
Сами же бензольные ядра в одной плоскости разместиться не могут из-за отталкивающего влияния атомов водорода в *орто*-положении. Бензольные ядра отклонены (вывернуты) от плоскости на 30–40°, напоминая воздушный винт самолета.

В трительном карбкатионе положительный заряд центрального атома углерода значительно делокализован и частично компенсируется *p*-электронами трех бензольных ядер.

Причиной относительно высокой стабильности тритильного радикала является делокализация неспаренного электрона в π -электронной системе ароматических ядер:



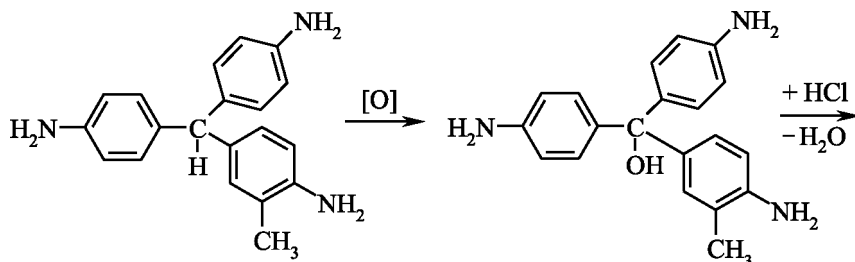
тритилкатион



тритильный радикал

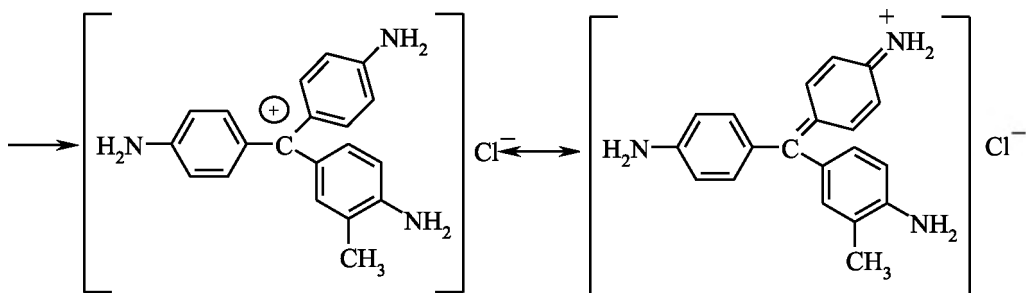
Многочисленные производные трифенилметана находят широкое применение в качестве красителей. В трифенилметановых красителях, преимущественно в *para*-положении, находятся сильные ауксохромные группы, чаще всего — $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или NH_2 и OH .

В процессе синтеза таких красителей вначале образуются бесцветные лейкооснования. Последние, окисляясь, переходят в карбинольные основания, которые далее превращаются в краситель:



лейкооснование

карбинольное основание

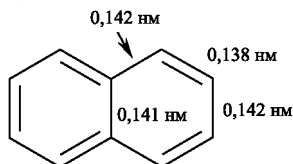


фуксин

хиноидная структура

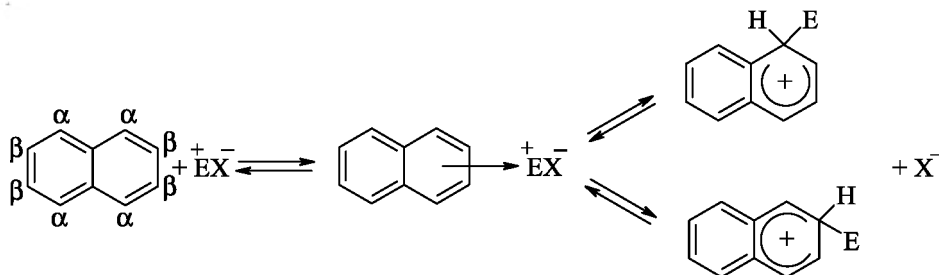
Арены с конденсированными ядрами

Представителем аренов с конденсированными ядрами является нафталин — конденсированная система двух бензольных ядер:



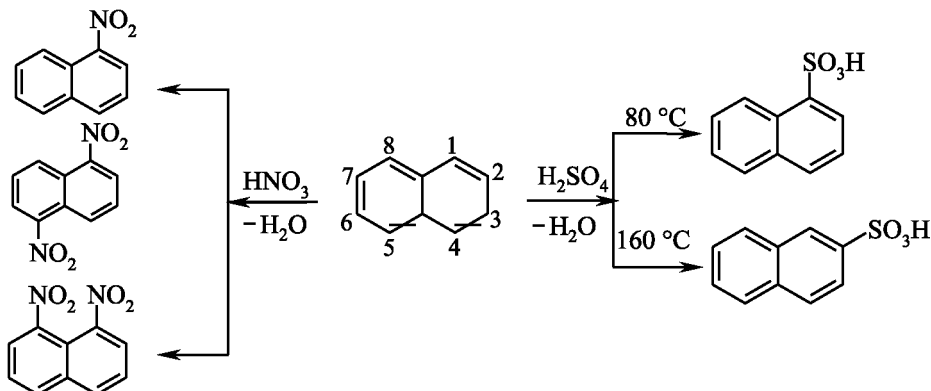
Молекула нафталина планарна, оба цикла одинаковые, но длины С–С-связей различны. В общей электронной системе молекулы нафталина 10 π -электронов. В соответствии с правилом Хюккеля молекула нафталина ароматична; об этом свидетельствует также ее плоское строение. Энергия делокализации молекулы нафталина составляет 255 кДж/моль. В нафталине π -связи более локализованы, чем в бензоле. Углеродные атомы неодинаковы: имеются по четыре одинаковых α - и β -положения.

Для нафталина характерны более выраженные электронодонорные свойства, чем для бензола, поэтому он легко образует π -комплексы в реакциях электрофильного замещения. Однако здесь могут образоваться два σ -комплекса — по положениям α и β :



По этой причине в S_E -реакциях образуются два изомера — α и β , но все же в большей степени — α -изомеры.

Так, при нитровании образуется α -нитронафталин, а при более интенсивном процессе — смесь 1,5- и 1,8-динитронафталинов. При сульфировании температурный режим имеет важное значение для получения α - и β -нафталинсульфокислот:



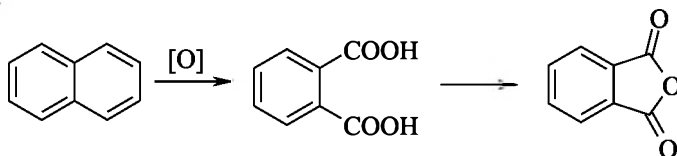
При бромировании нафталина образуется 99% α -бромнафталина и только 1% β -бромнафталина.

Алкилирование и ацилирование нафталина проходят гораздо легче, чем бензола или толуола. Соотношение образующихся α - и β -алкилзамещенных и α - и β -ацилзамещенных можно регулировать, варьируя температуру и подбирая соответствующий растворитель.

Для нафталина возможны реакции присоединения. Например, при каталитическом гидрировании легко образуется тетрагидронафталин (тетралин), а при полном гидрировании — декалин:

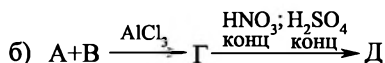
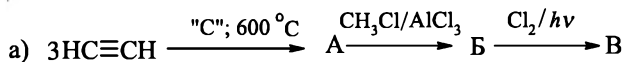


При окислении нафталина образуется фталевая кислота, которая легко переходит во фталевый ангидрид:



Вопросы для самоподготовки

- Объясните, как заместители влияют на реакционную способность фенола, толуола и бензальдегида в S_E -реакциях. Для этих соединений напишите реакцию нитрования и объясните ее механизм.
- Напишите формулы *орто*- и *мета*-хлорбензойных кислот; *мета*- и *пара*-динитробензолов; *орто*- и *мета*-ксилолов. В каких из них наблюдается согласованная и несогласованная ориентация заместителей?
- В лаборатории имеется набор реактивов: карбид кальция, вода, водород, хлороводород, хлор, спиртовый раствор гидроксида натрия, активированный уголь, хлорид алюминия, перманганат калия. Напишите уравнения реакций с участием этих соединений, чтобы получить стирол, бензойную кислоту, хлорбензол.
- Объясните причину пониженной реакционной способности бензола в реакциях присоединения.
- Заполните схемы превращений, назовите все вещества:

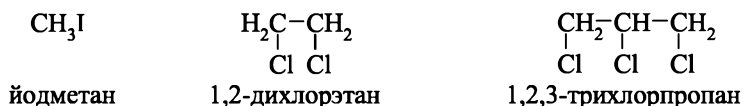


ГЛАВА 11

Галогенопроизводные углеводородов

Галогенопроизводные углеводородов — это углеводороды, в молекулах которых один или несколько атомов водорода замещены на атомы галогенов.

По числу атомов галогена различают моно-, ди-, три- и т.д. полигалогенопроизводные:



По строению углеводородного радикала различают галогенопроизводные алифатического, карбоциклического и гетероциклического рядов. Внутри каждой группы можно выделить подгруппы: например, алкилгалогениды, алкенилгалогениды, арилгалогениды и т.д.

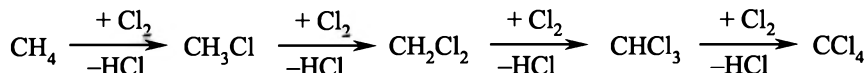
Однако при анализе реакционной способности молекул целесообразнее рассматривать тип гибридизации атома углерода, с которым связан атом галогена. В галогеналканах (алкилгалогенидах) атом галогена связан с sp^3 -гибридизованным атомом углерода. В галогеналкенах атом галогена может быть непосредственно связан с sp^2 -гибридизованным атомом углерода, например в молекуле $\text{R}-\text{CH}=\text{CHCl}$, или же с Csp^3 -гибридизованным атомом углерода, как в молекуле $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Cl}$. Для ароматических галогенопроизводных выделяют соединения с галогеном в ядре (атом галогена связан с Csp^2 бензольного ядра) и соединения с атомом галогена в боковой цепи, например, $\text{Ar}-\text{CH}_2\text{Cl}$.

11.1. Способы получения галогенопроизводных углеводородов

Галогенирование предельных углеводородов. Фторирование алканов (S_R -механизм) протекает очень бурно, с выделением большого количества тепловой энергии, что часто сопровождается взрывом. Поэтому процесс требует особых условий и конструкции реакторов. Хлорирование алканов проходит по S_R -механизму под влиянием УФ-облучения и/или температуры. Во избежание взрыва процесс осуществляется в избытке алкана, так как экзимолярная смесь метана с хлором под влиянием УФ-облучения взрывается.

Легче всего замещается водород у третичного атома углерода, затем у вторичного, труднее — у первичного (подробно механизм и особенности хлорирования алканов см. в разд. 5.3).

Галогенирование алканов иначе называют *реакцией металенсии*:



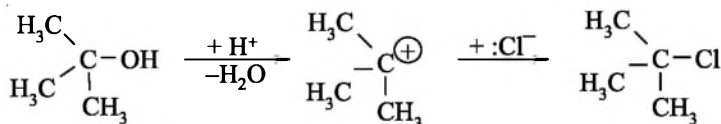
лучшей уходящей группой, чем гидроксид-анион. В кислой среде спиртовый гидроксил присоединяет протон с образованием ониевого катиона $R-O^+H_2$. Из такого катиона атакующий галогенид-анион вытесняет уже не гидроксид-анион, а воду.

3. Галогенид-анион атакует α -углеродный атом, поскольку на нем сосредоточен высокий положительный заряд. Атака происходит со стороны, наиболее удаленной от замещаемой группы, т.е. с тыла. В переходном состоянии происходят формирование новой связи $C-Hal$ и одновременный разрыв связи $C-O^+H_2$:



Поскольку образование связи $C-Hal$ и разрыв связи $C-O^+H_2$ происходят одновременно, подобные процессы принято называть *согласованными*.

Рассмотренный механизм представляет собой пример одностадийного нуклеофильного замещения. Первичные спирты и метанол реагируют с галогеноводородами по S_N2 -механизму с высокими выходами (до 90%). С третичными спиртами реакция протекает по S_N1 -механизму. Стадией, лимитирующей кинетику процесса, является образование третичного карбкатиона:

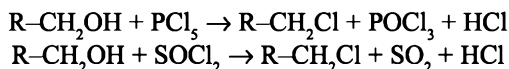


Что касается вторичных спиртов, то с ними реакции протекают по смешанному механизму.

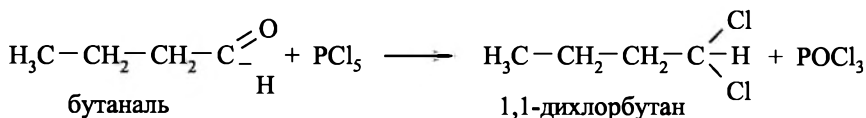
Реакционная способность спиртов по отношению к галогеноводородам убывает в такой последовательности:

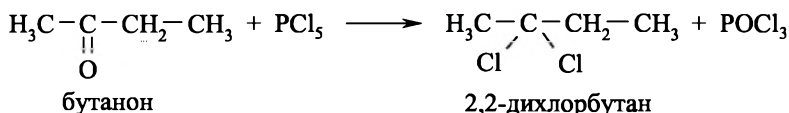


Из спиртов галогенопроизводные можно получить, используя галогениды фосфора — $PHal_3$; $PHal_5$; хлорокись фосфора (V) — $POCl_3$, а также тионилхлорид — $SOCl_2$:

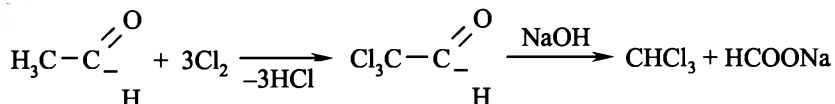


Получение из оксосоединений. Из альдегидов и кетонов действием пентагалогенида-ми фосфора можно получить *гем*-дигалогенопроизводные:



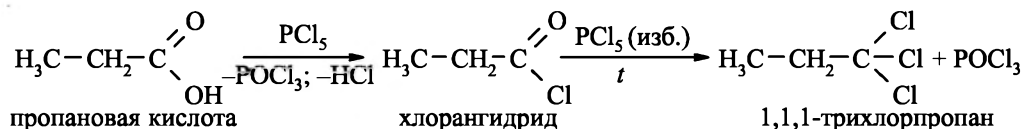


Получение галоформов. К ним относятся CHCl_3 — хлороформ, CHBr_3 — бромформ и CHI_3 — йодоформ. Их получают взаимодействием соответствующего галогена с ацетальдегидом:

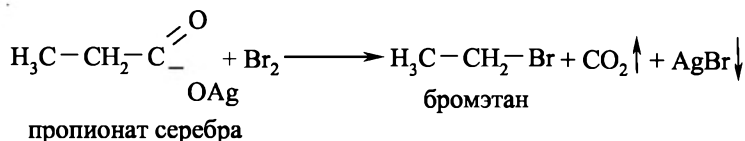


Подробно галоформная реакция будет рассмотрена в главе 16.

Получение из карбоновых кислот. При взаимодействии PCl_5 с карбоновыми кислотами образуются соответствующие хлорангидриды, которые под влиянием высокой температуры и давления переходят в соответствующие трихлорпроизводные:



Из солей карбоновых кислот под действием брома можно получить бромпроизводное, в котором на один атом углерода меньше, чем в исходной кислоте. Причиной тому является декарбосилирование:



Ароматические галогенопроизводные можно получить галогенированием в ядро и в боковую цепь, о чем подробно изложено в разделе 10.4.

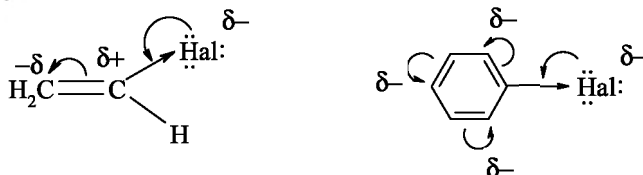
11.2. Физические свойства галогенопроизводных углеводородов

Такие параметры, как температура плавления и кипения, зависят в большей степени от природы галогена. Низшие и средние галогеналканы являются газообразными веществами и жидкостями. Число атомов галогена также влияет на температуры кипения и плавления.

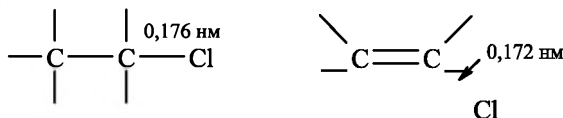
Энергия связи $\text{Csp}^3\text{-X}$ в значительной степени зависит от природы галогена: наиболее прочной является связь C-F , наиболее слабой — связь C-I . Связь C-NaI полярна из-за большей электроотрицательности атома галогена, поэтому на атоме галогена появляется избыток электронной плотности, а на углероде — дефицит. В соединениях типа $\text{Csp}^2\text{-X}$ связь менее полярна по двум причинам:

- во-первых, Csp^2 более электроотрицателен, чем Csp^3 ;
- во-вторых, имеет место p , π -сопряжение за счет взаимодействия p -орбитали галогена с парой электронов с π -электронами двойной связи алкена или π -секстетом

ароматического ядра, т.е. атом галогена характеризуется выраженным $-I$ - и слабым $+M$ -эффектами:



Длина связи C–Hal в этом случае короче:



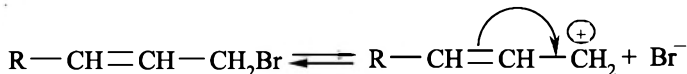
Полярность связи $C_{sp}-X$ намного ниже, чем у галогеналкенов $C_{sp^2}-X$.

11.3. Химические свойства галогенопроизводных углеводородов

Высокая полярность связи Csp^3-Hal является результатом перераспределения электронной плотности, в связи с чем в молекуле формируется электрофильный центр. Таковым становится атом углерода, непосредственно связанный с галогеном. Результатом отрицательного индуктивного эффекта, проявляемого галогеном ($-I$ -эффект), является полярность молекулы. Следует также учитывать, что связь C–Hal характеризуется высокой *поляризуемостью*, т.е. становится еще более полярной под воздействием реакционной среды.

Поляризуемость связи C–Hal увеличивается от C–F к C–I, что и подтверждается в реакциях нуклеофильного замещения.

Подвижность атома галогена в аллильном положении гораздо выше. Это объясняется тем, что образующийся при диссоциации аллильный катион стабилизируется за счет сопряжения свободной p -орбитали катионного атома углерода с соседней π -связью, что способствует делокализации положительного заряда:

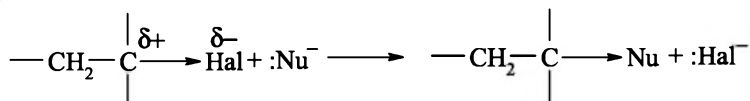


В предельных галогенопроизводных вследствие индуктивного эффекта формируется еще один реакционный центр — СН-кислотный центр с участием β -углеродного атома.

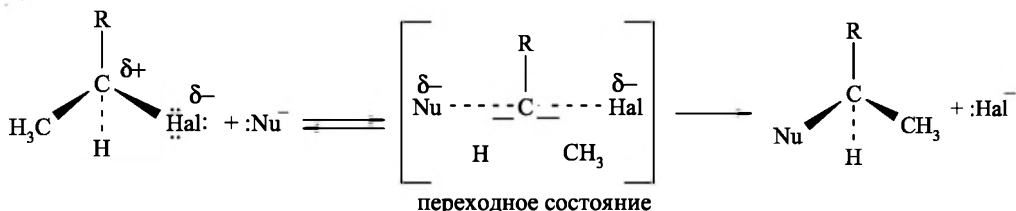
Галогенопроизводные Csp^3-Hal характеризуются высокой реакционной способностью. Для них наиболее характерны реакции *нуклеофильного замещения*, при которых галоген замещается на нуклеофил, а также реакции β -элиминирования, в которых участвует СН-кислотный центр (β -углеродный атом).

Реакции нуклеофильного замещения

Высокая полярность и поляризуемость связи C–Hal являются причиной легкого разрыва этой связи по гетеролитическому механизму при нуклеофильной атаке молекулы:



Данная реакция представляет собой пример типичного нуклеофильного замещения по S_N2 -механизму:



Важно отметить, что если в исходной молекуле α -углеродный атом является асимметрическим, то в результате S_N2 -реакции происходит изменение конфигурации: S -конфигурация переходит в R и наоборот. Таким образом, реакция по S_N2 -механизму является стереоспецифической.

Из схемы реакции видно, что уходящей частицей является галогенид-анион, который представляет собой слабое основание: чем слабее выражены основные свойства галогенид-аниона, тем он более стабилен и тем легче происходит замещение.

В ряду галогенид-анионов наиболее слабым основанием и, следовательно, самой легко уходящей частицей является I^- , затем Br^- , Cl^- и F^- .

При переходе от первичных галогенопроизводных к третичным реакция нуклеофильного замещения протекает по S_N1 -механизму (см. разд. 11.1).

В качестве нуклеофилов могут быть использованы *анионные нуклеофилы* — OH^- ; $\text{RO}^- (\text{R}=\text{C}_n\text{H}_{2n+1})$; CN^- ; *нейтральные нуклеофилы* — H_2O ; NH_3 ; NH_2R ; NHR_2 ; NR_3 ; спирты, тиолы.

Используя перечисленные нуклеофилы, можно на основе галогенопроизводных получить соединения, относящиеся к разным классам.

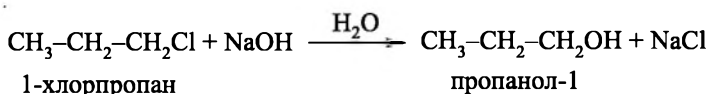
Говоря о нуклеофилах, следует учитывать, что они являются основаниями по Бренстеду и Льюису, хотя при этом необходимо помнить разницу в понятиях «основность» и «нуклеофильность».

Под *основностью* подразумевают реакционную способность основания, т.е. способность предоставлять электронную пару протону, который является кислотой.

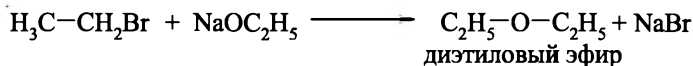
Нуклеофильность — это способность предоставлять электронную пару карбокатиону или другой положительно заряженной частице (кроме H^+).

Таким образом, основность — это понятие, относящееся к кислотно-основному взаимодействию, а нуклеофильность — это понятие, подразумевающее влияние основания Льюиса на реакции нуклеофильного замещения.

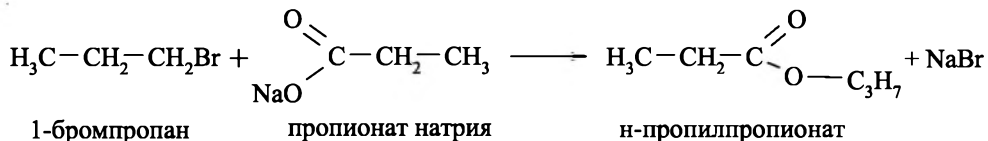
Реакции гидролиза. Под действием водного раствора щелочи образуются спирты:



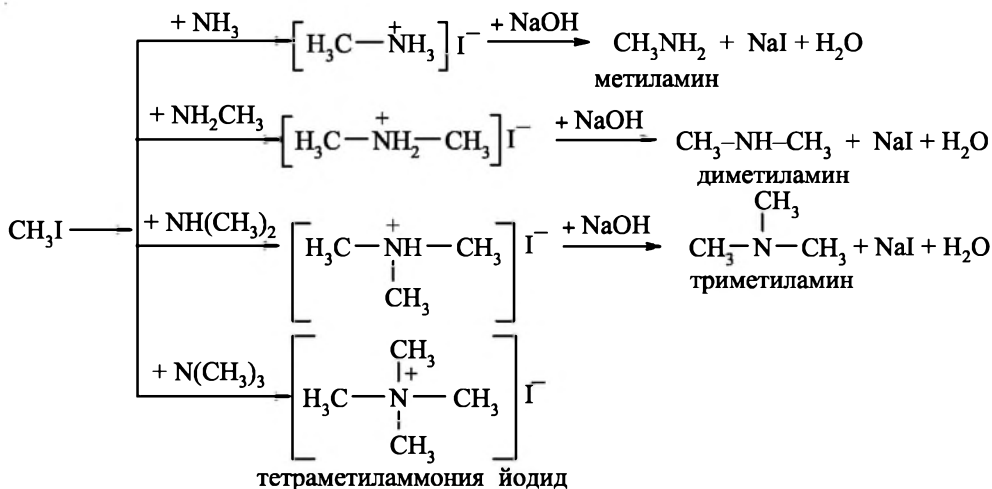
Реакции получения простых эфиров. При взаимодействии с алкоголятами щелочных металлов можно получить простые эфиры:



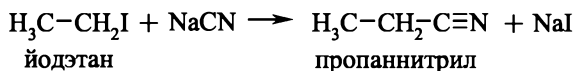
Реакции получения сложных эфиров. В этом случае используют соли карбоновых кислот и соответствующий галогеналкан. Более эффективно процесс протекает при использовании первичных или вторичных бром- или йодалканов:



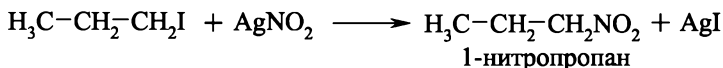
Реакции получения первичных, вторичных, третичных аминов и солей четвертичных аммониевых оснований. Для получения перечисленных соединений в качестве нуклеофилов можно использовать аммиак и соответствующие амины. Данная реакция называется *аммонолизом*. Промежуточными продуктами являются четвертичные аммониевые соли, которые, отщепляя галогеноводород, переходят в соответствующие амины:



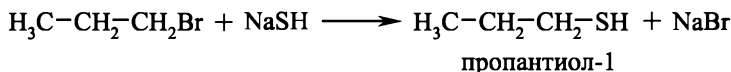
Реакции получения нитрилов. Взаимодействием галогенопроизводного с цианидами щелочных металлов получают нитрилы соответствующих кислот:



Реакции получения нитропроизводных. Из галогеналканов и нитрита серебра получают нитропроизводные углеводородов:

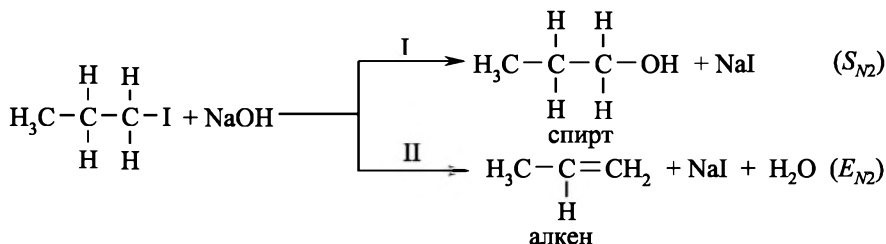


Реакции получения тиоспиртов и тиоэфиров. В качестве нуклеофилов можно использовать гидросульфиды или сульфиды щелочных металлов:



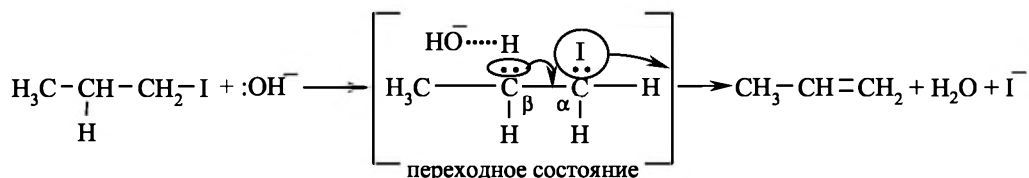
Реакции β-элиминирования

Эта реакция является конкурирующей по отношению к реакции нуклеофильного замещения под действием щелочи, что можно представить в виде общей схемы:



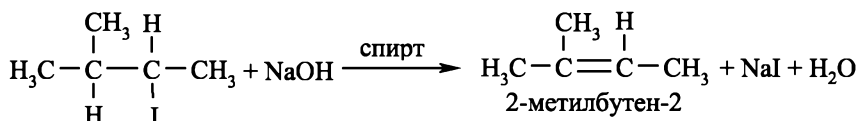
Направление II представляет собой нуклеофильное бимолекулярное элиминирование (E_{N2}): при действии на моногалогенопроизводные спиртового раствора щелочи образуются алкены.

По ходу E_{N2} -реакции возникает переходное состояние — нуклеофил предположительно связан с атомом водорода при β-углеродном атоме. Эти реакции идут в одну стадию: отщепление иона водорода (H^+) под действием нуклеофила от β-углеродного атома происходит одновременно с отщеплением галогена:

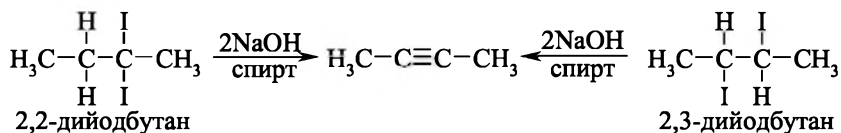


Таким образом, в присутствии спиртовых растворов щелочей образующийся карбкатион стабилизируется не путем присоединения гидроксид-аниона вместо ушедшего аниона I^- , а путем отщепления протона H^+ за счет гетеролитического разрыва связи между водородом и β-углеродным атомом.

Образование алкена преимущественно происходит в соответствии с *правилом Зайцева*: получают алкены, содержащие наибольшее число заместителей у двойной связи:



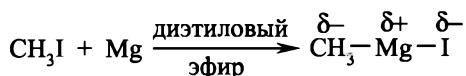
Из *гем*- и *виц*-дигалогенопроизводных под действием спиртового раствора щелочи образуются соответствующие алкины:



Реакции с металлами

Галогенопроизводные способны взаимодействовать с металлами с образованием металлорганических соединений или продуктов их дальнейшего превращения.

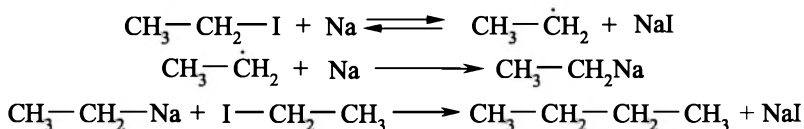
В растворе диэтилового эфира галогеналкан реагирует с магнием с образованием магнийорганических соединений, известных под названием *реактивов Гриньяра*:



Вместо диэтилового эфира можно использовать другие диалкиловые эфиры.

Реактивы Гриньяра имеют очень важное значение в синтезе органических соединений, относящихся практически ко всем классам веществ.

При действии металлического натрия на галогеналкан можно получить алкан с удвоенным числом углеродных атомов (реакция Вюрца). Иначе говоря, происходит димеризация алкильного радикала с отщеплением галогена. В качестве промежуточных продуктов образуются свободные радикалы и натрийорганические соединения:

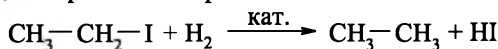


или в общем виде:

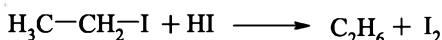


Реакции замещения галогена водородом

В присутствии катализаторов можно проводить восстановление галогеналкана до алкана:



Восстановление можно проводить и йодоводородной кислотой:

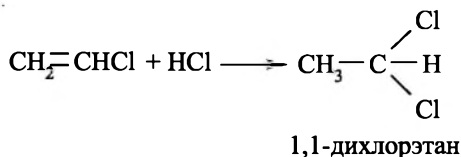


Реакции с участием винилгалогенидов и арилгалогенидов

К данному типу галогенопроизводных относятся винилгалогениды — $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Hal}$ и арилгалогениды $\text{Ar}-\text{Hal}$.

В соединениях данного типа атом галогена малоподвижен из-за p, π -сопряжения. В винилгалогенидах атом галогена практически малоподвижен: при действии нуклеофилов галоген не замещается, поэтому образование спиртов, аминов и т.п. исключается.

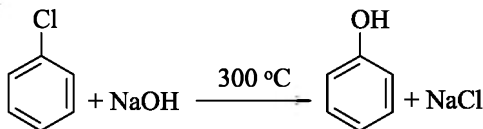
Присоединение галогеноводородов к винилгалогенидам происходит по правилу Марковникова:



В арилгалогенидах между галогеном и ароматическим ядром за счет слабого $+M$ -эффекта имеет место p, π -сопряжение. Благодаря выраженному отрицательному индуктивному эффекту ($-I > +M$) происходит понижение реакционной способности ароматического ядра.

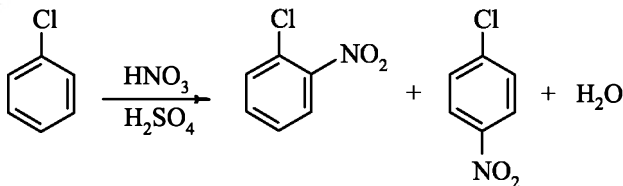
Таким образом, для арилгалогенидов возможны два типа реакций: нуклеофильное замещение галогена и электрофильное замещение по ароматическому ядру.

Обычно нуклеофильное замещение галогена на гидроксигруппу происходит при температурах 200 °C и выше:



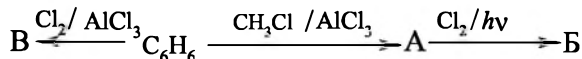
Подвижность галогена в ароматическом ядре сильно повышается при наличии электроноакцепторных заместителей в *орто*- и *пара*-положениях.

Замещение в ароматическом ядре протекает по S_E -механизму по *орто*- и *пара*-положениям (подробно см. раздел 10.4).



Вопросы для самоподготовки

1. Из каких веществ можно в одну стадию получить 2-бромбутан? На этом примере объясните причину активности галогеналканов в реакциях нуклеофильного замещения.
2. На пентанол-1 действовали тионилхлоридом, получили вещество А, которое обработали раствором йодида натрия в ацетоне и получили вещество Б. Соединения А и Б использовали для синтеза 1-нитропентана. Напишите уравнения всех реакций. Объясните, какое вещество (А или Б) более активно в последних двух реакциях.
3. Запишите уравнениями реакции следующие превращения. Назовите вещества Б и В по радикально-функциональной номенклатуре.



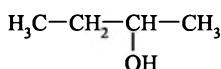
4. Объясните, почему при гидролизе *S*-3-хлоргексана преимущественно получают *R*-гексанол-3, а при гидролизе *S*-3-метил-3-хлоргексана образуется рацемическая смесь 3-метилгексанола-3. Приведите механизмы этих реакций.
5. Напишите формулы бромциклогексана, 2-метил-2-хлорпропана, 1,1-дихлорбутана, 3,3-дихлорпентана. Сравните отношение этих веществ к действию водных и спиртовых растворов щелочей.
6. Используя галогормную реакцию, из ацетальдегида получите хлороформ. Для хлороформа напишите уравнения реакций: а) взаимодействие с бензолом в присутствии AlCl_3 ; б) взаимодействие с водным раствором NaOH .

ГЛАВА 12

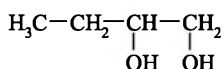
Спирты

Спирты — это производные углеводородов, в молекулах которых содержится одна или несколько гидроксильных групп, связанных с sp^3 -гибридным углеродным атомом.

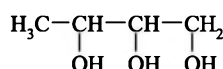
Число гидроксигрупп определяет атомность спиртов, в связи с чем различают одно-, двух-, трехатомные и т.д. спирты:



бутанол-2
одноатомный спирт



бутандиол-1,2
двухатомный спирт



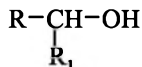
бутантриол-1,2,3
трехатомный спирт

Представители предельных одноатомных спиртов соответствуют общей формуле $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{OH}$.

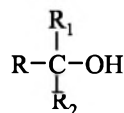
Гидроксигруппа может быть связана с первичным, вторичным или третичным атомом углерода, что приводит соответственно к первичным, вторичным и третичным спиртам:



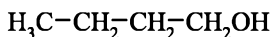
первичный спирт



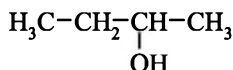
вторичный спирт



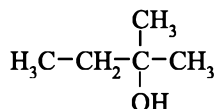
третичный спирт



бутанол-1



бутанол-2

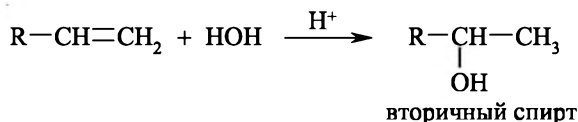


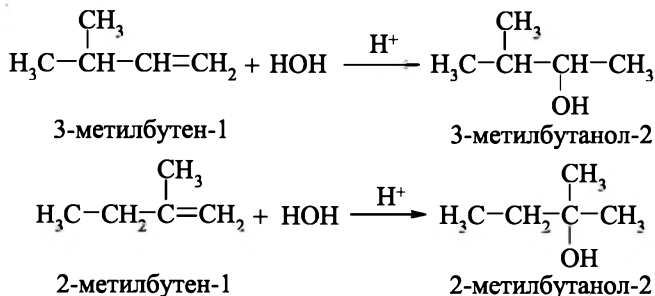
2-метилбутанол-2

12.1. Способы получения спиртов

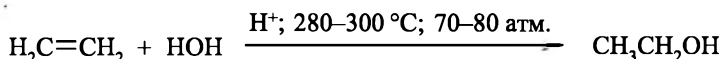
Рассмотрим основные способы получения спиртов.

Гидратация алкенов. Присоединение молекулы воды к алкенам осуществляется в присутствии кислых катализаторов, например серной или фосфорной кислот. Реакция протекает по правилу Марковникова: из гомологов этилена образуются вторичные или третичные спирты:

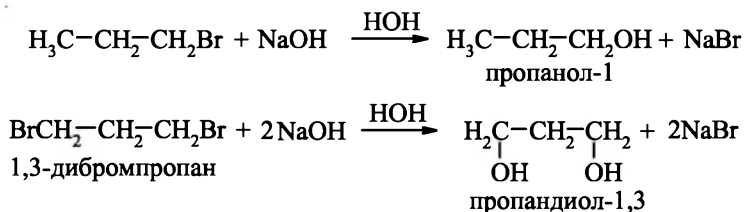




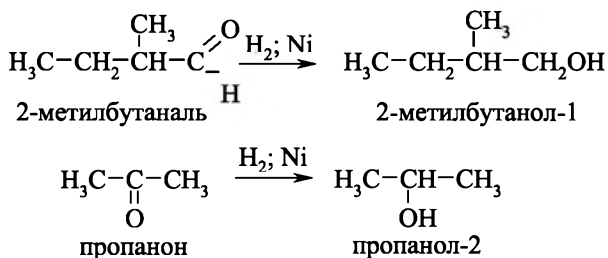
Кислотно-катализируемая гидратация алкенов имеет ограниченную область применения (этанол из этилена, пропанол-2 из пропена). В промышленности гидратацию этилена проводят в газовой фазе пропусканием смеси алкена и паров воды над катализатором при высоком давлении:



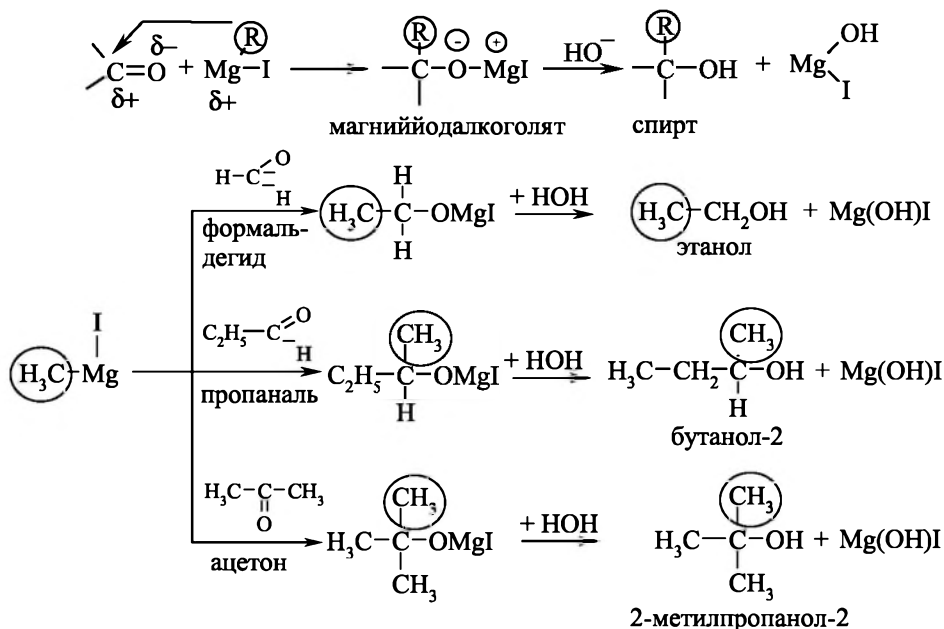
Гидролиз галогенопроизводных. Из моногалогенопроизводных получают одноатомные спирты (механизм подробно см. в разд. 11.3). Гидролизом дигалогенопроизводных, у которых галогены связаны с разными углеродными атомами, получают двухатомные спирты:



Восстановление оксосоединений. Из альдегидов образуются первичные спирты, а из кетонов — вторичные:



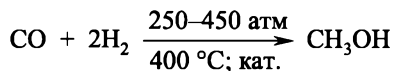
Получение с использованием реактивов Гриньяра. Данный способ очень удачно используется в лабораторной практике для получения спиртов со сложным углеводородным скелетом. В качестве исходных веществ используются альдегиды и кетоны. В этих реакциях из муравьиного альдегида образуется *первичный спирт*, из остальных альдегидов — *вторичные спирты*, а из кетонов — *третичные*. В результате присоединения реактива Гриньяра к карбонильной группе образуется промежуточный магнийоалкоголят, при гидролизе которого получают соответствующий спирт.



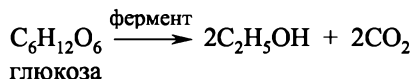
Гидрирование оксида углерода (II). В присутствии катализаторов и под действием высоких температур в этой реакции образуется смесь спиртов, называемая *синтолом*:



Изменяя условия реакции (давление и температуру), можно получать конкретное соединение. В промышленности по этой реакции получают метанол:



Сбраживание крахмалосодержащих продуктов. Таким способом в больших количествах получают этанол:

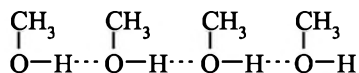


В продуктах брожения часто присутствуют пропанола, бутанол-1 и 2-метилбутанол-1, что зависит от природы исходного вещества, а также штамма микроорганизма.

12.2. Физические свойства спиртов

Спирты представляют собой бесцветные (в тонком слое) нейтральные соединения; низшие члены гомологического ряда жгучи на вкус. Растворимость спиртов в воде убывает по мере увеличения углеродных атомов в радикале: метанол, этанол и пропанол-1 с водой смешиваются в любых соотношениях, тогда как следующие члены гомологического ряда (бутиловый, амиловые спирты) ограниченно растворимы в воде.

Высшие спирты нерастворимы в воде. Спирты, так же как и вода, — ассоциированные высококипящие жидкости, что обусловлено наличием водородных связей:



12.3. Химические свойства спиртов

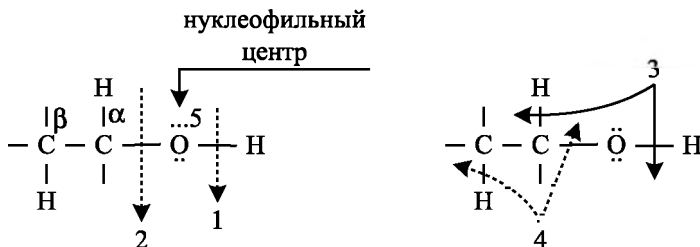
Подавляющее большинство реакций с участием спиртов обусловлено прежде всего наличием гидроксигруппы.

В молекулах одноатомных спиртов группа атомов $-\overset{|}{\text{C}}-\text{O}-\text{H}$ характеризуется тем, что электроны от Н и С смещены в сторону сильно электроотрицательного кислорода. О высокой полярности связи Н–О свидетельствует способность спиртов к образованию межмолекулярных водородных связей.

Таким образом, можно ожидать, что спирты способны проявлять кислотные свойства за счет гетеролитического разрыва связи О–Н. Однако алкильные радикалы за счет +I-эффекта способствуют ослаблению кислотных свойств.

Способность спиртов к образованию межмолекулярных водородных связей свидетельствует также и об основных свойствах, так как это подразумевает прежде всего связывание протона.

Распределение электронной плотности на фрагменте $\text{C}^{\delta+}-\text{O}^{\delta-}-\text{H}^{\delta+}$ говорит о том, что возможны разрывы связей в нескольких направлениях, что можно представить следующим образом:

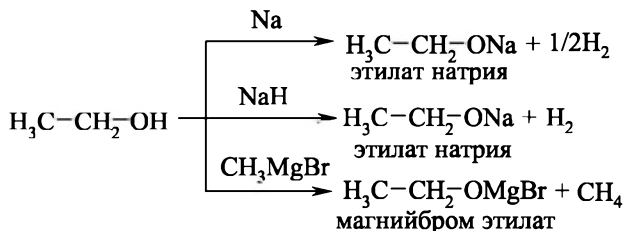


Следовательно, реакции с участием спиртов могут протекать по направлениям в соответствии с представляемой схемой:

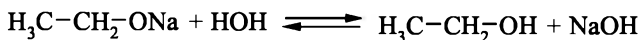
- 1) разрыв связи Н–О — депротонизация (диссоциация);
- 2) разрыв связи С–ОН — замещение ОН-группы по S_N -механизму;
- 3) дегидрирование (окисление);
- 4) отщепление воды (дегидратация);
- 5) с участием неподеленной пары электронов атома кислорода (основные и нуклеофильные свойства).

Кислотные и основные свойства спиртов

Спирты являются слабыми ОН-кислотами. Эти свойства проявляются при их взаимодействии со щелочными и щелочноземельными металлами, а также с амидами и гидридами



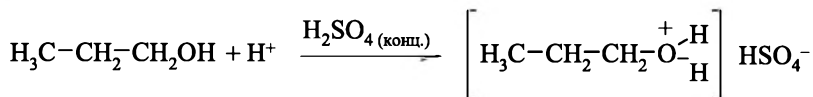
Вещества, образующиеся из спиртов при замещении атома водорода гидроксильной группы металлами, называются *алкоголятами*. Эти соединения, как правило, нестойкие и в присутствии следов влаги гидролизуются с образованием спирта и соответствующего гидроксида металла:


$$(\text{CH}_3)_3\text{COH} > (\text{CH}_3)_2\text{CHOH} > \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH} > \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} > \text{CH}_3\text{OH}$$

третичный вторичный первичный этанол метанол

Говоря о спиртах как об основаниях, следует исходить из системы определений по Бренстеду—Лоури и Льюису: наличие неподеленной пары электронов у атома кислорода свидетельствует о нуклеофильности как частном случае проявления основных свойств.

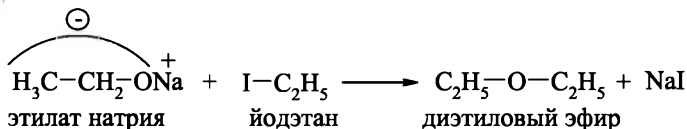
Спирты могут образовывать катионы оксония только с сильными Н-кислотами или жесткими кислотами по Пирсону типа BF_3 , ZnCl_2 :



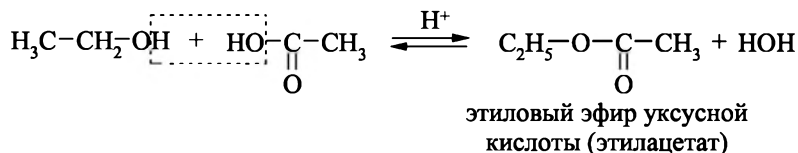
Реакции с участием водорода гидроксигруппы

Рассмотренные выше реакции, доказывающие кислотные свойства спиртов, как раз отражают реакционную способность водорода гидроксигруппы. К этому же типу разрыва связи (H—O) относятся *O*-алкилирование и *O*-ацилирование.

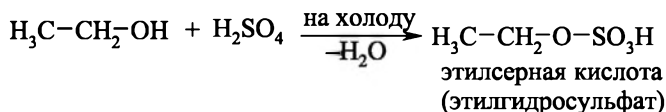
В реакции О-алкилирования образуются простые эфиры, причем выход продукта реакции существенно повышается, если в реакции используют алкоголят щелочного металла. Это способствует повышению нуклеофильности. В качестве реагента используют галогенопроизводные. Эта реакция называется *синтезом по Вильямсону*:



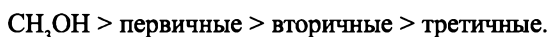
В реакции О-ацилирования происходит замещение водорода гидроксигруппы на остаток органической кислоты (на ацильный остаток). Данная реакция легче протекает в присутствии сильных кислот и приводит к образованию сложных эфиров, поэтому называется реакцией *этерификации*. Схематично образование сложного эфира можно представить так:



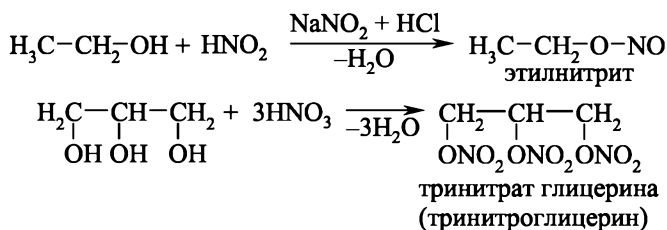
Спирты образуют сложные эфиры не только с органическими кислотами, но и с неорганическими:



Реакционная способность спиртов в реакции этерификации изменяется в такой последовательности:

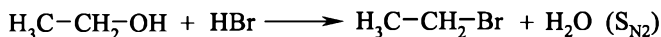


Спирты могут образовывать сложные эфиры с азотистой и азотной кислотами:



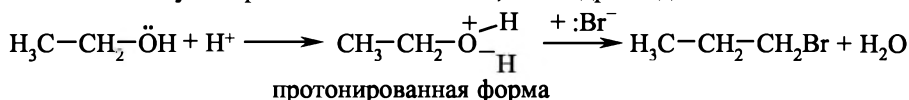
Реакции с участием гидроксигруппы

Замещение ОН-группы с образованием галогенопроизводных происходит при действии галогеноводорода на спирты:



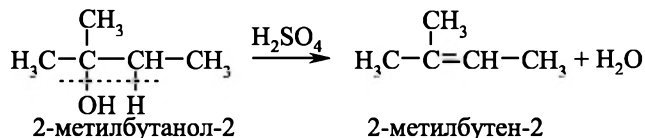
Подробный механизм данной реакции и ее закономерности рассмотрены в разделе 11.1. Здесь же следует отметить, что согласно приведенному выше суммарному уравнению уходящей группой (замещаемой группой) формально можно считать гидроксид-анион. Однако гидроксид-анион является настолько сильным нуклеофилом, что его замещение в S_{N} -реакции просто невозможно.

Чтобы реализовать нуклеофильное замещение гидроксигруппы, необходимо так преобразить молекулу спирта, чтобы уходящей частицей стал модифицированный фрагмент. Таким способом модификации является перевод ОН-группы в оксониевую форму. Это приводит к понижению нуклеофильности, уходящая группа — вода — уже не будет обладать такими сильными нуклеофильными свойствами, как гидроксид-анион:



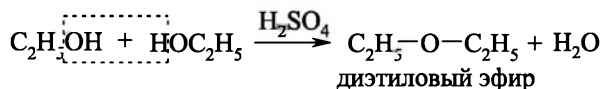
Внутримолекулярная дегидратация. Если спирт нагревать с большим избытком серной кислоты или хлорида цинка, то происходит процесс *дегидратации* (отщепление воды), вследствие чего образуются алкены.

Образование воды происходит с участием атома водорода, связанного с β-углеродным атомом. Поэтому данный тип дегидратации относят к β-элиминированию. Реакция внутримолекулярной дегидратации легче происходит с третичными спиртами, труднее — с первичными. Отщепление воды происходит в соответствии с *правилом Зайцева*:



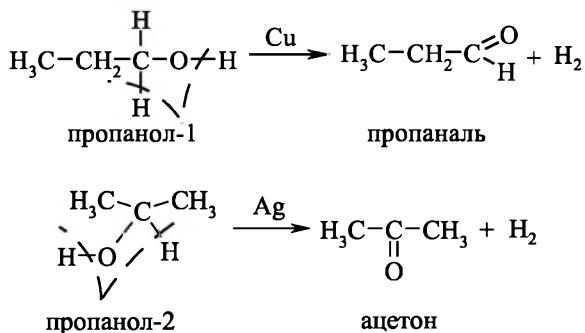
Дегидратацию можно проводить и в газовой фазе, пропуская пары спирта при температуре 350–500 °С над оксидом алюминия.

Межмолекулярная дегидратация. Спирты способны взаимодействовать между собой с отщеплением воды — за счет гидроксила одной молекулы спирта и атома водорода гидроксигруппы второй молекулы. Таким образом, при участии двух молекул спирта возможна межмолекулярная дегидратация с образованием простого эфира. Реакция протекает при относительно низких температурах. Обычно наряду с простыми эфирами образуются и алкены из-за процесса частичной внутримолекулярной дегидратации:



Реакции окисления¹

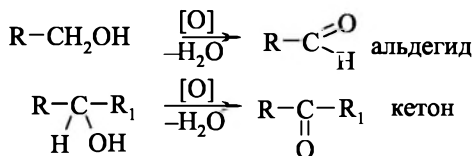
Эти реакции протекают таким образом, что в них одновременно могут участвовать гидроксигруппа и атом водорода, связанный с α-углеродным атомом. Так, если пары спирта пропускать над мелко раздробленной медью или серебром ($t = 200\text{--}300\text{ }^\circ\text{C}$), то происходит *дегидрирование* (отщепление водорода, дегидрогенизация). Первичные спирты превращаются в альдегиды, а вторичные — в кетоны:



¹ Под окислением органических молекул подразумевают процессы, которые способствуют обеднению исходного вещества водородом или обогащению его кислородом.

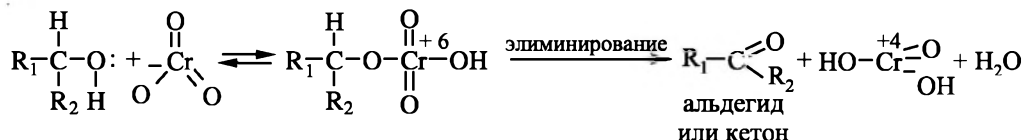
Кроме каталитического дегидрирования окисление можно проводить оксидом меди (II) и такими классическими окислителями, как KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ (реактив Саррета) и другими.

Из первичных спиртов образуются альдегиды, из вторичных — кетоны:



Третичные спирты устойчивы к окислению как в нейтральной, так и щелочной средах. В кислой среде под действием сильных окислителей происходит расщепление C—C-связей с образованием нескольких продуктов окисления, каждый из которых содержит меньше углеродных атомов, чем исходный спирт.

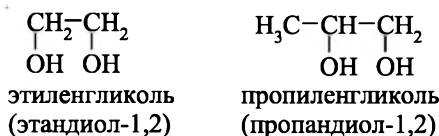
Механизм окисления спиртов под действием хромового ангидрида и хромовой кислоты изучен подробно и включает несколько стадий. В первой стадии образуется сложный эфир, а во второй происходит окислительно-восстановительное элиминирование, в результате которого образуется альдегид или кетон:



12.4. Многоатомные спирты

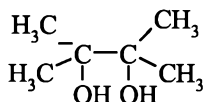
К многоатомным спиртам относятся соединения, содержащие в молекуле две и более гидроксильные группы.

Диолы, содержащие OH-группы у двух соседних (вицинальных) атомов углерода, называются *гликолями*. Известно, что одним из общих методов получения гликолей является окисление алкенов перманганатом калия, и это находит отражение в их названиях:



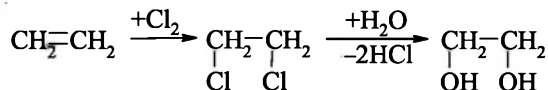
Суффикс *-ен-* обычно указывает на наличие двойной углерод-углеродной связи, поэтому во избежание путаницы, а также из-за отсутствия в гликолях неопределенной связи все же для этих спиртов целесообразно использовать заместительную номенклатуру.

Диолы с двумя гидроксильными группами у соседних третичных атомов углерода называются *пинаконами*:

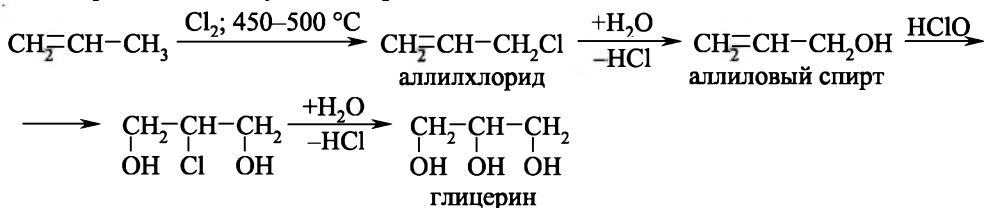


Трехатомные спирты называют *глицеринами*, четырехатомные — *эритритами*, пятиатомные — *пентитами*, шестиатомные — *гекситами*.

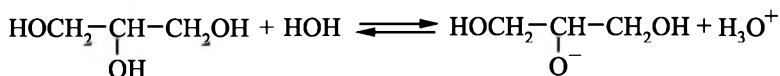
В промышленности этандиол получают из этилена по схеме:



Глицерин можно получить из пропена:



По кислотности многоатомные спирты превосходят одноатомные. Глицерин по кислотности превосходит этиленгликоль. Гидроксигруппа в положении 2 более ионизирована, что объясняется индуктивным эффектом, оказываемым соседними группами в положениях 1 и 3:

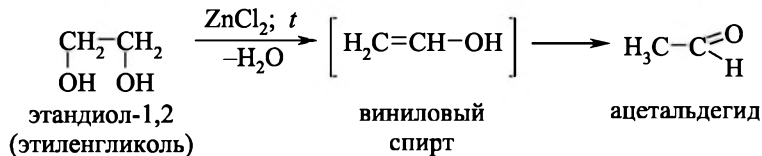


Из-за большего количества гидроксильных групп многоатомные спирты ассоциированы в значительно большей степени, чем и объясняется их повышенная растворимость в воде, а также более высокие температуры кипения.

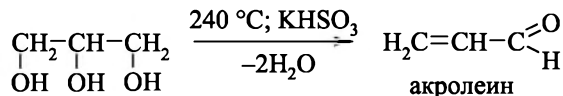
Большинство химических свойств многоатомных спиртов аналогичны одноатомным: они образуют алкоголяты, простые и сложные эфиры; переходят в галогенопроизводные. Здесь же будут рассмотрены некоторые специфические свойства.

Реакции дегидратации. Направление реакции зависит от взаимного расположения гидроксигрупп, а также от условий проведения процесса и природы дегидратирующего агента.

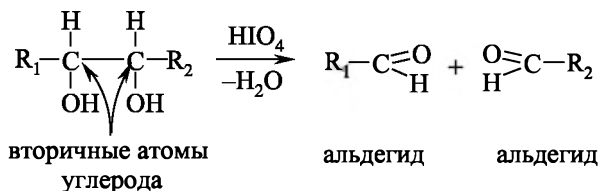
При дегидратации *виц*-диолов отщепляется 1 моль воды, что приводит к образованию нестабильного *енола*, который далее трансформируется в альдегид или кетон. Из этандиола образуется ацетальдегид:



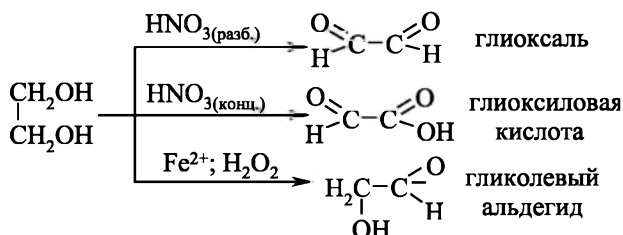
Глицерин отщепляет 2 моля воды с образованием непредельного альдегида — *акролеина*:



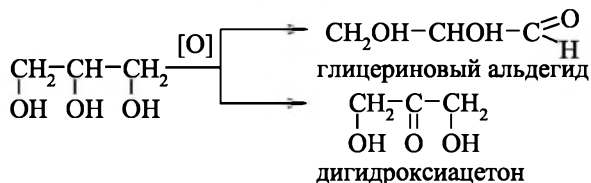
Реакции окисления. Природа окислителя играет важную роль в образовании конечных продуктов. При действии йодной кислоты HIO_4 на соединения, содержащие вицинальные гидроксигруппы, происходит разрыв углерод-углеродной связи и образуются альдегиды (если OH -группы первичные или вторичные) или кетоны (если OH -группы третичные):



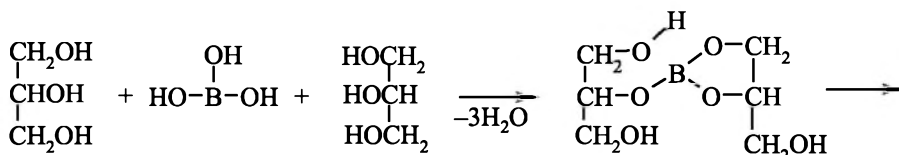
Эта реакция называется *гликольным расщеплением*. При использовании в качестве окислителей азотной кислоты различной концентрации или пероксида водорода и Fe^{2+} можно получить разные соединения:

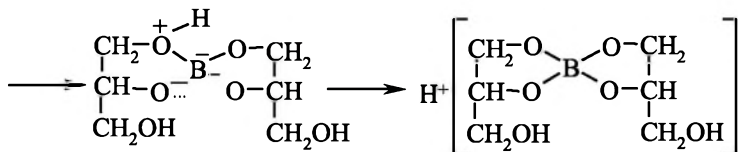


При мягком окислении глицерина образуются два продукта — глицериновый альдегид и дигидроксиацетон:



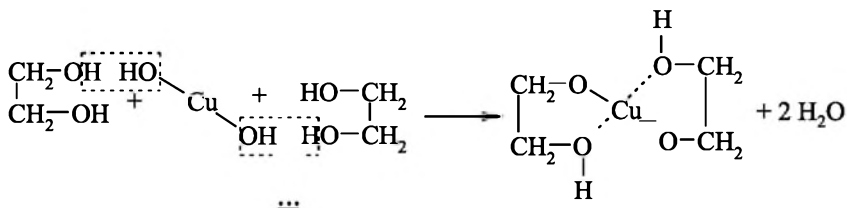
Реакции образования комплексных соединений. Соединения, содержащие *виц*-диольный фрагмент, взаимодействуют с ортоборной кислотой с образованием комплексных соединений, характеризующихся сильными кислотными свойствами. В реакции участвуют 2 моля *виц*-диола, что вначале приводит к образованию полного эфира: в этом эфире у одного из *виц*-диольных остатков имеется гидроксигруппа, которая далее отщепляет протон, что в конечном итоге приводит к комплексному соединению, называемому *ансольво-кислотой*:



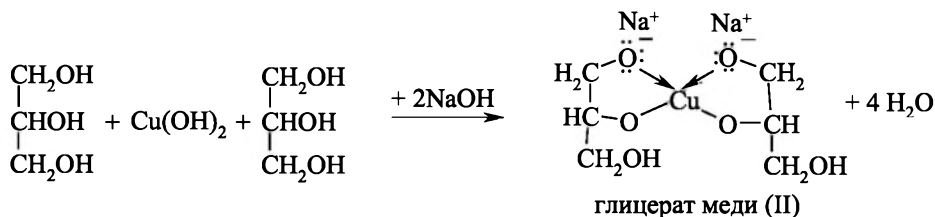


Данная реакция широко используется в фармацевтическом анализе неорганических лекарственных препаратов бора.

Реакции образования комплексов с катионом Cu^{2+} . В отличие от одноатомных спиртов гликоли взаимодействуют с гидроксидом меди (II) с образованием комплексного гликолята меди синего цвета:



Глицерин взаимодействует с гидроксидами некоторых металлов, в том числе и меди (II), с образованием глицератов. Эта реакция используется для обнаружения многоатомных спиртов:



Глицерат меди имеет характерную синюю окраску.

12.5. Отдельные представители спиртов

Метанол (метиловый, или древесный, спирт) — бесцветная прозрачная жидкость с характерным запахом. **Ядовит!** Получают сухой перегонкой древесины, а также из оксида углерода (II) и водорода (см. 12.1).

Этанол (этиловый спирт) — бесцветная прозрачная жидкость с характерным запахом. С водой смешивается в любых соотношениях. В промышленности для получения этанола используют гидратацию этилена или восстановление уксусного альдегида, образующегося из ацетилена в результате реакции Кучерова. В настоящее время широко используется реакция $\text{CH}_3\text{OH} + \text{CO} + \text{H}_2 \rightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{H}_2\text{O}$.

Этанол широко применяют в промышленном органическом синтезе: для получения каучука, хлороформа, диэтилового эфира и т. д., а также в качестве растворителя.

Глицерин — бесцветная, вязкая, прозрачная жидкость сладкого вкуса. С водой смешивается во всех соотношениях. Очень гигроскопичен, способен поглощать до 40% влаги из воздуха.

Глицерин используют в парфюмерии, в фармации в качестве компонента в кремах и мягких лекарственных формах. Тринитрат глицерина в малых дозах обладает способностью расширять сосуды сердца, поэтому широко применяется в медицинской практике в качестве коронарорасширяющего средства (препарат под названием *нитроглицерин*). Используется также для получения бездымных порохов и других взрывчатых веществ.

Сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот широко распространены в природе (жиры, масла, лецитины и кефалины) и имеют важное биологическое значение.

Вопросы для самоподготовки

1. Напишите формулы структурных изомеров, имеющих состав $C_4H_{10}O$. Назовите все вещества по заместительной номенклатуре. Какие из них являются первичными, вторичными и третичными спиртами?

2. Используя в качестве исходных веществ бутанон, этаналь и 2-бромбутан, получите *втор*-бутиловый спирт. Каково отношение этого вещества к окислению?

3. Из пентанола-1 последовательными реакциями получите пентанол-2, а из него — пентандиол-2,3. Для последнего напишите формулы всех пространственных изомеров.

4. Объясните, почему спирты лучше, чем соответствующие углеводороды, растворимы в воде и почему они являются амфотерными соединениями.

5. Обоснуйте возможность или невозможность протекания реакций пропантриола и пропанола-2 с: 1) хлоридом фосфора (V); 2) гидроксидом меди (II); 3) уксусным ангидридом; 4) бензойной кислотой. Какие из них применяются для идентификации полиолов?

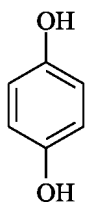
6. Напишите уравнения реакций внутримолекулярной дегидратации бутанола-2 и глицерина, а также межмолекулярной дегидратации бутанола-1.

ГЛАВА 13

Фенолы

Фенолы — это производные ароматических углеводородов, в молекулах которых гидроксильная группа связана с атомом углерода ароматического ядра.

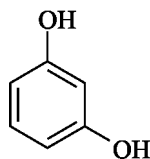
Родоначальником этого класса соединений является простейший фенол C_6H_5OH . Для двухатомных фенолов известны три изомера:



гидрохинон

(1,4-дигидроксибензол)

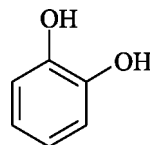
(*p*-дигидроксибензол)



резорцин

(1,3-дигидроксибензол)

(*m*-дигидроксибензол)

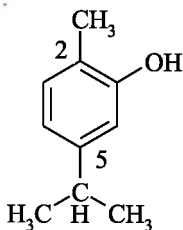


пирокатехин

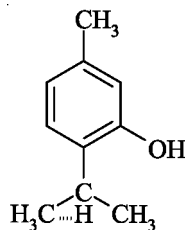
(1,2-дигидроксибензол)

(*o*-дигидроксибензол)

При наличии нескольких разных заместителей нумерацию положений начинают от гидроксигруппы и все соединение рассматривают как производное фенола:



5-изопропил-2-метилфенол

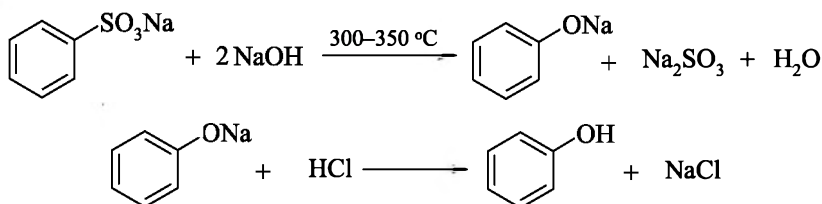


2-изопропил-5-метилфенол

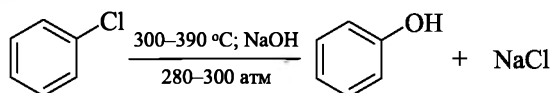
13.1. Способы получения фенолов

Фенол и его гомологи — *o*-, *m*-, *p*-крезолы — получают из каменноугольной смолы, но эти количества не могут удовлетворить потребности промышленного органического синтеза. В этой связи широко используют синтетические способы получения. Практически все они основаны на реакциях нуклеофильного замещения с участием различных производных аренов.

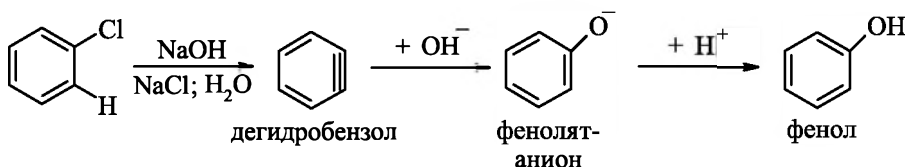
Замещение сульфогруппы в арилсульфонатах. Суть данного метода заключается в сплавлении натриевых (или калиевых) солей арилсульфонатов с сухим гидроксидом натрия (или калия) при 300–350 °С:



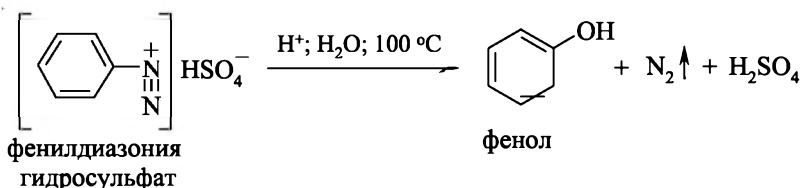
Замещение галогена в аралгалогенидах. Эта реакция проходит в жестких условиях, особенно в отсутствие в ароматическом ядре электроноакцепторных заместителей, повышающих подвижность галогена:



Экспериментально доказано, что в этих условиях образуется дегидробензол, который далее превращается в фенол за счет присоединения гидроксид-аниона. Дегидробензол называют *арином*, поэтому данный механизм образования фенола получил название *аринового механизма*. В обычных условиях дегидробензол не выделяется и существует при температуре ниже $-250\text{ }^\circ\text{C}$:

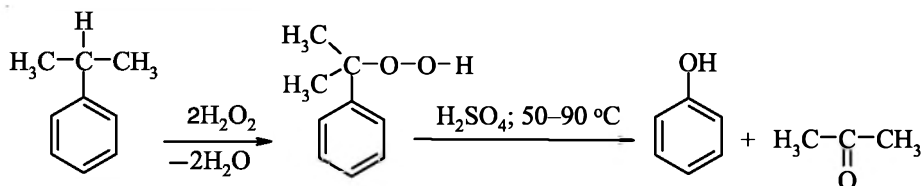


Получение из диазосоединений. При нагревании диазосоединений с водой в слабокислой среде происходит замещение диазогруппы на гидроксил. Данный метод считается универсальным и позволяет из первичных ароматических аминов получить соответствующие фенолы:



Получение из гидропероксида кумола (кумольный синтез). С экономической точки зрения, этот способ очень выгоден, поскольку образуются два соединения — фенол и ацетон. Исходным веществом в этом методе является кумол (изопропилбензол), который получают в промышленных масштабах по реакции Фриделя–Крафтса из бензола и пропена.

Кумол вначале окисляют до гидропероксида, который в кислой среде (1%-ный р-р H_2SO_4) легко расщепляется с образованием фенола и ацетона:



13.2. Физические свойства фенолов

Фенол и его гомологи представляют собой низкоплавкие вещества с очень характерным резким запахом. Плохо растворимы в воде¹, хорошо — в этаноле. При хранении на воздухе темнеют вследствие окисления.

Температуры плавления двух- и трехатомных фенолов значительно выше. С увеличением числа гидроксильных групп растворимость фенолов повышается.

По сравнению со спиртами фенолы менее летучи.

13.3. Химические свойства фенолов

Гидроксильная группа является электронодонорным заместителем, у которого положительный мезомерный эффект преобладает над отрицательным индуктивным эффектом ($+M > -I$).

p-Орбиталь с неподеленной парой электронов атома кислорода взаимодействует с π -электронами ароматического ядра (*p*, π -сопряжение). Вследствие этого электронная плотность в *орто*- и *пара*-положениях повышается, и поэтому S_E -реакции протекают значительно легче по сравнению с бензолом.

Благодаря *p*, π -сопряжению энергии и длины связей C—OH и O—H в фенолах существенно отличаются от таковых в спиртах: связь C—OH в фенолах значительно короче (0,136 нм), чем у спиртов (0,142 нм), поэтому энергия связи C—OH у фенолов гораздо больше (430 кДж/моль), чем у спиртов (380 кДж/моль). Связь O—H в фенолах гораздо более полярна и легче поляризуема, чем в спиртах.

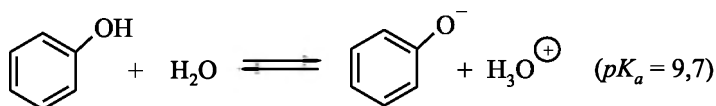
Таким образом, химические свойства фенолов, с одной стороны, обусловлены наличием OH-группы, а с другой — наличием бензольного ядра, способного к взаимодействию с электрофильными реагентами.

Необходимо отметить, что в фенолах гидроксильная группа значительно менее подвижна, чем в спиртах.

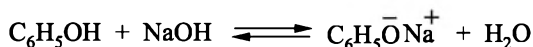
В целом же реакции с участием фенолов предпочтительно рассматривать с точки зрения как участия гидроксильной группы, так и наличия ароматического ядра с учетом их взаимного влияния.

Кислотные свойства фенолов

Фенолы являются намного более сильными кислотами, чем спирты:



Фенолы в водных растворах щелочей образуют феноляты:



В анионе (феноксид-анионе) отрицательный заряд делокализован между атомом кислорода и атомами углерода в *орто*- и *пара*-положениях бензольного ядра. Таким образом, феноксид-анион представляет собой типичный *амбидентный* ион, т.е. ион, содержащий

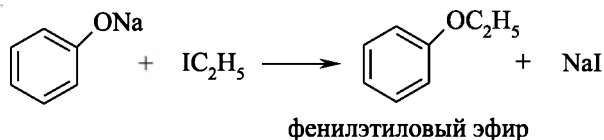
¹ Сам фенол $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ умеренно растворим в воде: при 15 °С максимальная концентрация раствора \approx 8%.

два реакционных центра, образующих единую сопряженную систему (атом кислорода и атомы углерода в *орто*- или *пара*-положениях).

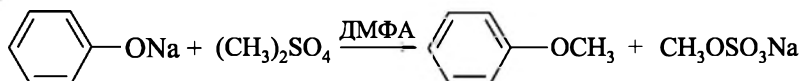
Электрооакцепторные заместители в ароматическом ядре усиливают кислотность фенольного гидроксила. Так, для пикриновой кислоты (2,4,6-тринитрофенола) $pK_a = 1,5$, т.е. по силе она очень близка к соляной кислоте.

Реакции О-алкилирования и О-ацилирования

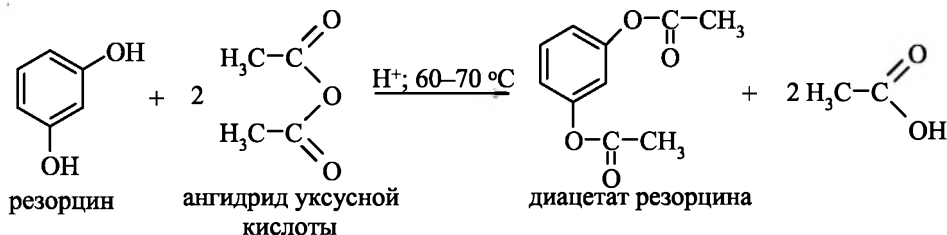
В щелочной среде из фенолятов можно получить простые алкиларилловые эфиры. Эта реакция представляет собой О-алкилирование, а в качестве алкилирующих агентов обычно используются галогеналканы, алкилсульфонаты и диалкилсульфаты:



Реакция О-алкилирования хорошо протекает в апротонных диполярных растворителях, например диметилформамиде (ДМФА):



Реакция О-ацилирования фенолов или их фенолятов легче проходит с ангидридами или галогенангидридами кислот:

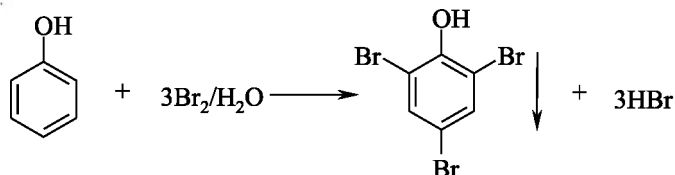


Этерификация фенолов карбоновыми кислотами в кислой среде проходит очень медленно и с низкими выходами. Это свидетельствует о том, что фенолы являются существенно более слабыми нуклеофилами, чем спирты.

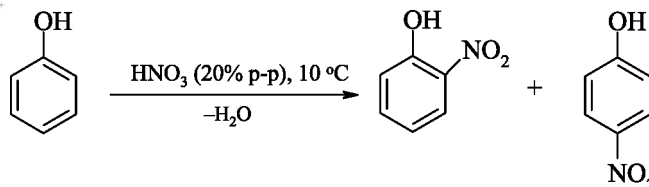
Реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре

Реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре протекают очень легко из-за активирующего влияния гидроксильной группы, которая, будучи заместителем I рода, преимущественно направляет входящий заместитель в *орто*- и *пара*-положения.

Реакции галогенирования. Галогенирование фенолов происходит легко, и для этого катализатор не требуется. Особо следует отметить реакцию бромирования: при действии бромной воды образуется 2,4,6-tribромфенол, который плохо растворим в воде и выделяется в виде белого творожистого осадка. Данная реакция протекает количественно, поэтому может использоваться как в качественном, так и в количественном анализе.



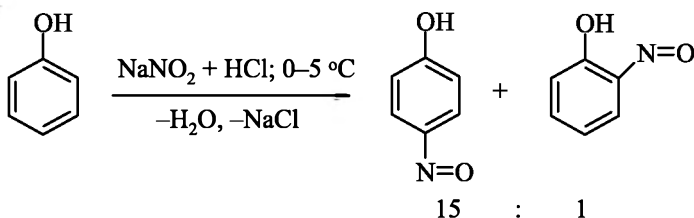
Реакции нитрования. Нитрование фенола разбавленной азотной кислотой (20–25%) приводит к образованию смеси *орто*- и *пара*-нитрофенолов:



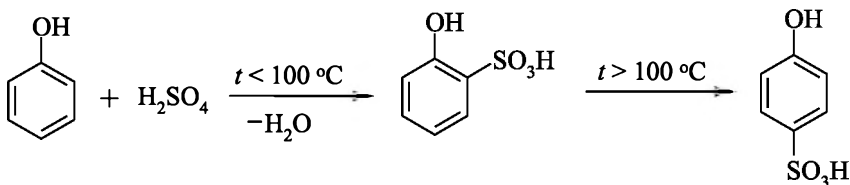
Характерной особенностью *орто*-нитрофенола является наличие внутримолекулярной водородной связи, благодаря чему он легко перегоняется с водяным паром. Эта особенность позволяет использовать данный метод для разделения *орто*- и *пара*-изомеров.

Реакции нитрозирования. Нитрозирование фенолов осуществляют с помощью азотистой кислоты либо в воде, либо в среде уксусной кислоты (для водонерастворимых фенолов).

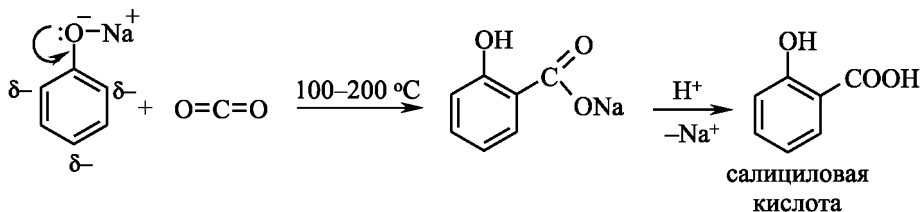
Эта реакция характеризуется высокой избирательностью по отношению к *пара*-положению: соотношение *пара*- и *орто*-нитрозофенолов составляет 15:1.



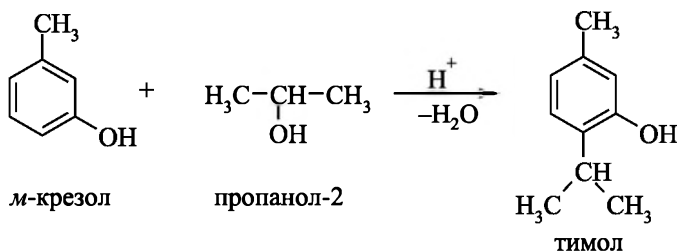
Реакции сульфирования. Сульфирование фенолов приводит к фенолсульфоновым кислотам. Температурный фактор играет важную роль в соотношении *о*- и *п*-изомеров. Так, при действии H_2SO_4 (конц.) на фенол *орто*-изомер преобладает, если $t < 100^\circ\text{C}$. Повышение температуры выше 100°C способствует перегруппировке *орто*-изомера в *пара*-изомер:



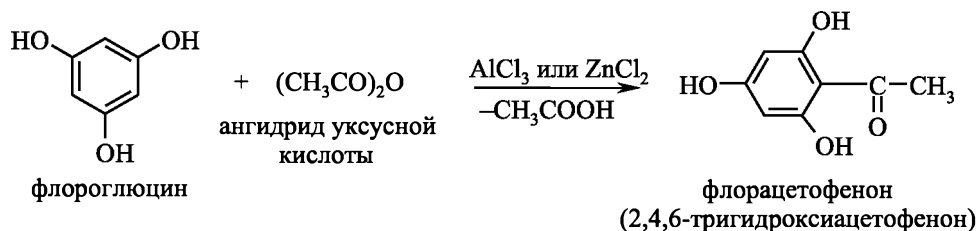
Реакции карбоксилирования. Карбоксилирование проводится действием CO_2 на сухой фенолят натрия. Реакция открыта Г. Кольбе и усовершенствована Р. Шмиттом. Реакция Кольбе–Шмитта лежит в основе синтеза салициловой кислоты:



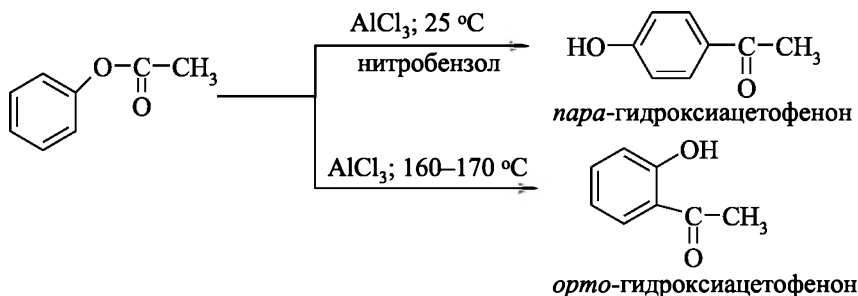
Реакции алкилирования. Алкилирование по Фриделю–Крафтсу приводит обычно к *орто*- и *пара*-изомерам. В качестве алкилирующих агентов используют спирты и алкены в присутствии протонных кислот или кислот Льюиса:



Реакции ацилирования. Ацилирование по Фриделю–Крафтсу приводит к гидроксикетонам. Ацилирующими реагентами служат ангидриды или хлорангидриды, а катализаторами — кислоты Льюиса:



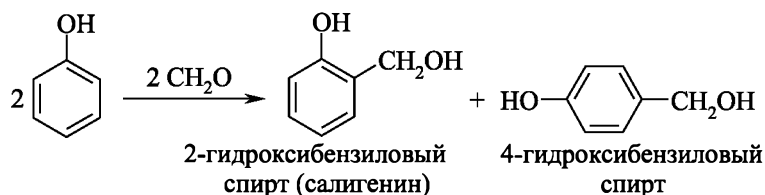
Более распространенным методом ацилирования является *перегруппировка Фриса*: сложные эфиры фенолов при нагревании в присутствии хлорида алюминия переходят в *орто*- или *пара*-гидроксикетоны. Преимущественное образование *орто*- или *пара*-изомеров определяется природой растворителя и температурным режимом: если процесс вести в нитробензоле, то при температуре 20–25 °С ацильный остаток перегруппировывается в *пара*-положение, а в более жестких условиях (выше 150–160 °С) преобладает *орто*-изомер:



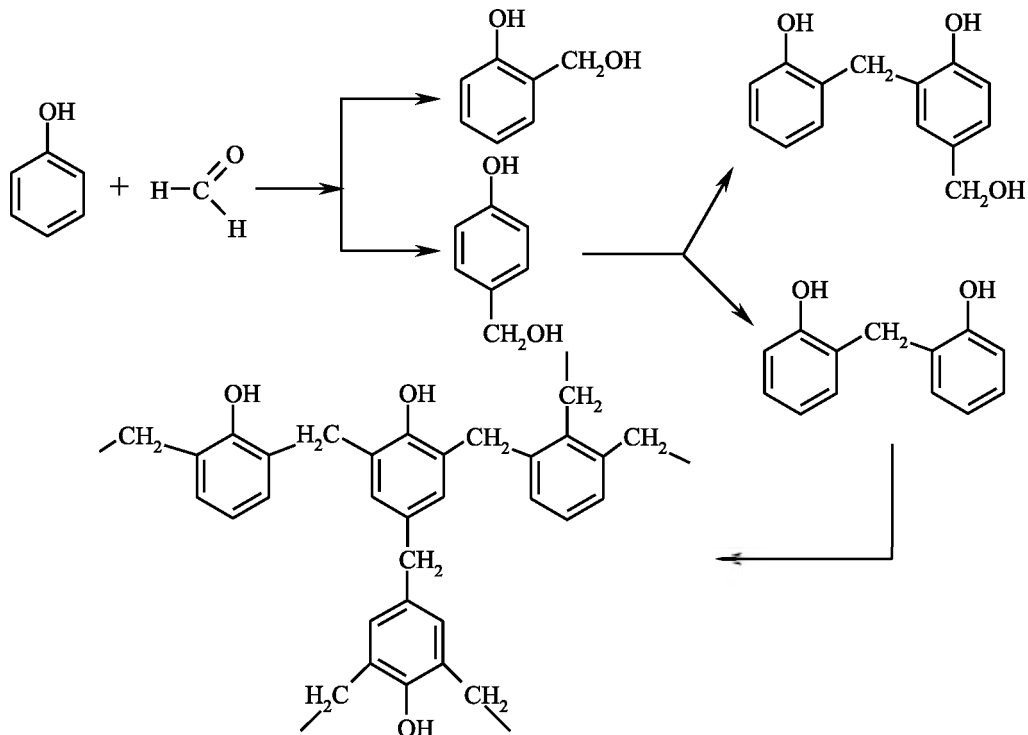
Реакции формилирования. Формилирование (введение альдегидной группы) осуществляется взаимодействием фенола с большим избытком хлороформа и водным раствором гидроксида натрия или калия. Данная реакция, как правило, приводит к *орто*-гидроксиальдегидам и известна как реакция Раймера–Тимана:



Реакции гидроксиметилирования. Фенол с формальдегидом в кислой или щелочной средах образуют гидроксibenзиловыe спирты:



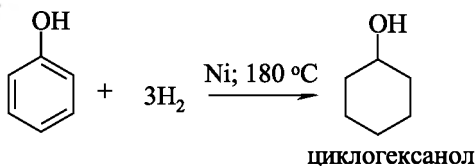
Далее эти соединения конденсируются друг с другом, образуя в конечном итоге трехмерные сетчатые структуры, которые представляют собой фенолоформальдегидные смолы (карболит или бакелит):



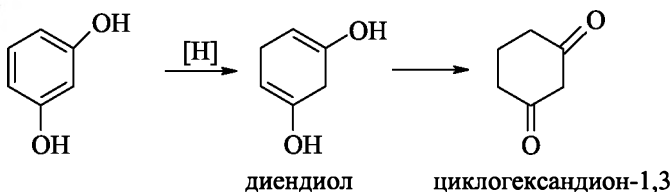
Фенопласты широко используют в технике в качестве заменителей пластмасс.

Реакции гидрирования

При каталитическом гидрировании фенола образуется циклогексанол, который находит широкое применение в промышленном синтезе капролактама и далее — капрона:

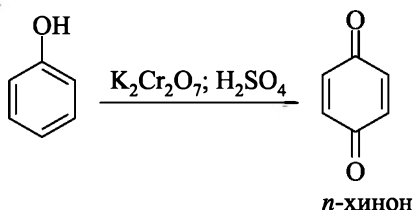


Резорцин восстанавливается до дигидропроизводного, которое легко трансформируется в дикетон:

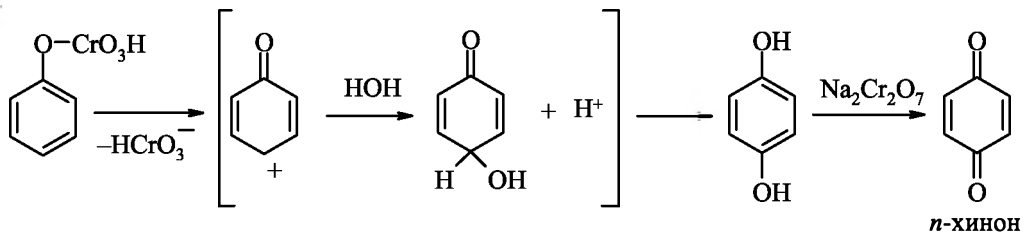


Реакции окисления

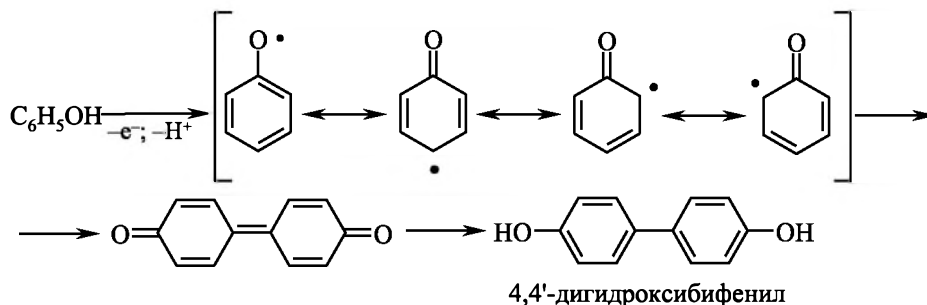
Фенолы сравнительно легко окисляются, и механизм окисления зависит от природы одно- или двухэлектронного окислителя. При окислении двухэлектронным окислителем — дихроматом калия или оксидом марганца (IV) — в кислой среде образуется *n*-хинон (*n*-бензохинон):



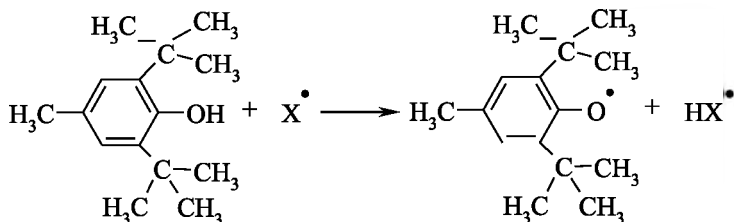
Предполагается, что фенол, взаимодействуя с хромовой кислотой, образует сложный эфир, который далее отщепляет анион HCrO_3^- и превращается в карбокатион. Последний подвергается гидратации с образованием гидрохинона, который затем окисляется до *n*-хинона:



При одноэлектронном процессе окисления образуется фенокисильный радикал, который димеризуется:



Если в оба *орто*-положения ввести объемные заместители, то образующийся фенокисильный радикал становится устойчивым и в отсутствие воздуха и агрессивных окислительных реагентов может существовать длительное время. Примером такого соединения является 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол:



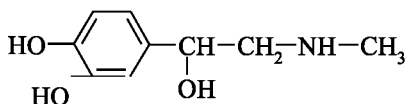
Данный механизм лежит в основе антиоксидантных свойств фенолов.

13.4. Отдельные представители фенолов

Фенол (карболовая кислота). Бесцветное кристаллическое вещество с характерным запахом. На воздухе кристаллы розовеют вследствие окисления. С водой образует моногидрат $C_6H_5OH \cdot H_2O$, который плавится при $16^\circ C$. Обладает антисептическими свойствами и применяется в виде 3–5%-ного водного раствора *исключительно наружно* для дезинфекции инструментария, рабочих мест в медицинских учреждениях и т.д.

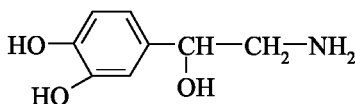
Резорцин (1,3-дигидроксibenзол). Кристаллическое вещество, растворимое в воде. Обладает антисептическими свойствами. Менее токсичен, чем фенол, поэтому применяется в виде водных и водно-спиртовых растворов в концентрациях 2–5% и в составе мягких лекарственных форм мазей (5–20% мази) наружно при кожных заболеваниях.

Пирокатехин (1,2-дигидроксibenзол). Моно- и диметилевый эфиры (гваякол и вератрол соответственно) используются в производстве лекарственных препаратов. Пирокатехин является структурной основой гормона мозгового слоя надпочечников — адреналина и его аналога — норадrenalина.



адреналин

3',4'-дигидроксифенил-2-метиламиноэтанол

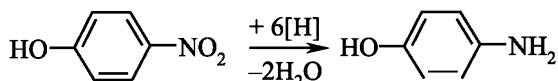


норадреналин

3',4'-дигидроксифенил-2-аминоэтанол

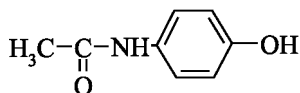
Оба вещества используют в качестве сосудосуживающих (симпатомиметических) средств.

Аминофенолы. Из этой группы соединений рассмотрим *n*-аминофенол, который можно получить восстановлением *n*-нитрофенола:



Они являются амфотерными соединениями: образуют соли с кислотами и растворяются в щелочах. Растворы *n*-аминофенола легко окисляются кислородом воздуха с образованием токсических соединений хиноидной структуры.

n-аминофенол используется для получения азокрасителей, а также лекарственного препарата *парацетамола*, применяемого в качестве жаропонижающего и болеутоляющего средства:



Вопросы для самоподготовки

1. Приведите структурные формулы всех изомерных фенолов, имеющих состав C_7H_8O . Путем последовательных реакций получите их из бензола. Назовите все промежуточные продукты синтезов.

2. Сравните кислотные, основные и нуклеофильные свойства *n*-крезола и изомерного ему ароматического спирта. Каково их отношение к действию хлороводорода, водного раствора гидроксида натрия, металлического натрия, уксусной кислоты и уксусного ангидрида?

3. Объясните правило ориентации на примере взаимодействия фенола и резорцина с HNO_3 и Br_2/H_2O .

4. Кумоловым синтезом получите фенол, а из него — гидрохинон и пирокатехин. Как можно различить эти три вещества?

5. Из бензола, используя реакцию Кольбе–Шмитта, получите салициловую и *пара*-аминосалициловую кислоты.

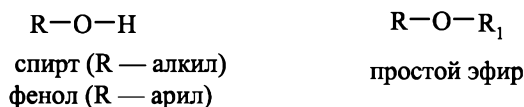
6. Напишите и назовите все вещества, приведенные в схеме превращения:
бензол \rightarrow *o*-дихлорбензол \rightarrow *o*-дигидроксibenзол \rightarrow *o*-метоксифенол \rightarrow 4-гидрокси-3 метоксибензальдегид.

ГЛАВА 14

Простые эфиры

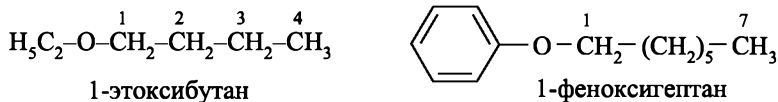
Простые эфиры — это производные спиртов или фенолов, в молекулах которых атом водорода гидроксильной группы замещен на углеводородный радикал.

В молекулах простых эфиров атом кислорода связан с двумя углеводородными радикалами:



14.1. Номенклатура и изомерия простых эфиров

По заместительной номенклатуре к названию углеводорода, соответствующего наиболее длинной углеродной цепи, прибавляют в качестве префикса название алкоксигруппы (группа атомов $R-O$) или для эфиров фенолов — название арилоксигруппы ($Ar-O$):

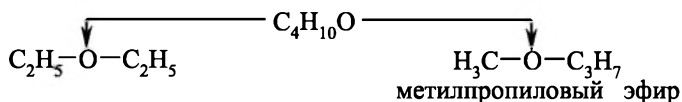


По радикально-функциональной номенклатуре после перечисления названия радикалов в алфавитном порядке называют слово «эфир»:

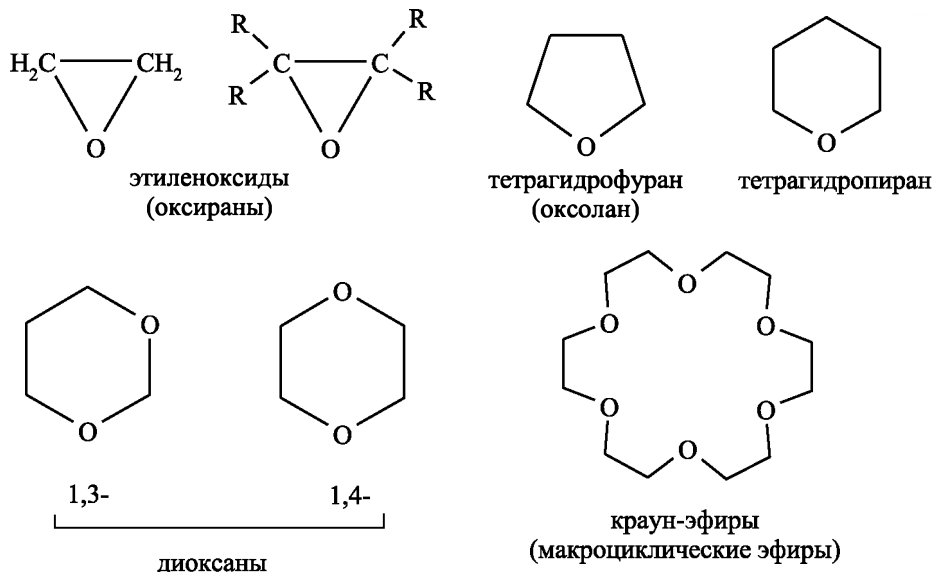


Для эфиров помимо изомерии, обусловленной строением цепи углеводородных остатков, встречается другая разновидность структурной изомерии — *метамерия*.

Метамеры — это соединения, отвечающие одной общей формуле, но отличающиеся между собой радикалами, связанными с одинаковым атомом или группой атомов. Например, два простых эфира — диэтиловый и метилпропиловый — являются метамерами, поскольку отвечают одной общей формуле — $C_4H_{10}O$, но различаются радикалами, связанными с атомом кислорода:



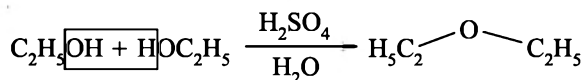
К простым эфирам можно относить и циклические соединения, содержащие гетероатом (или гетероатомы) кислорода:



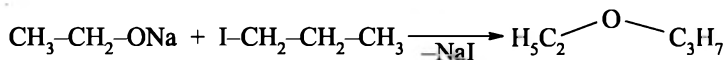
14.2. Способы получения простых эфиров

Рассмотрим основные способы получения простых эфиров.

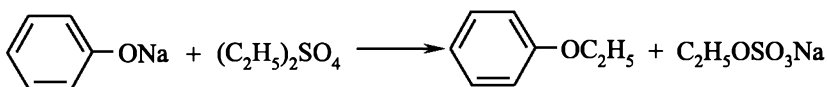
1. Простые эфиры с двумя одинаковыми радикалами — симметричные простые эфиры — удобно получать путем межмолекулярной дегидратации в присутствии серной кислоты как водоотнимающего средства. По этому методу спирт берут в избытке. Таким способом получают диэтиловый эфир:



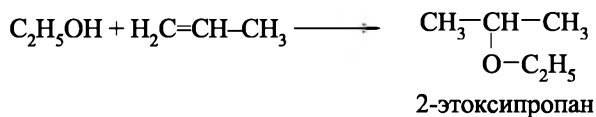
2. Получение из алкоголятов и алкилгалогенидов (синтез Вильямсона):

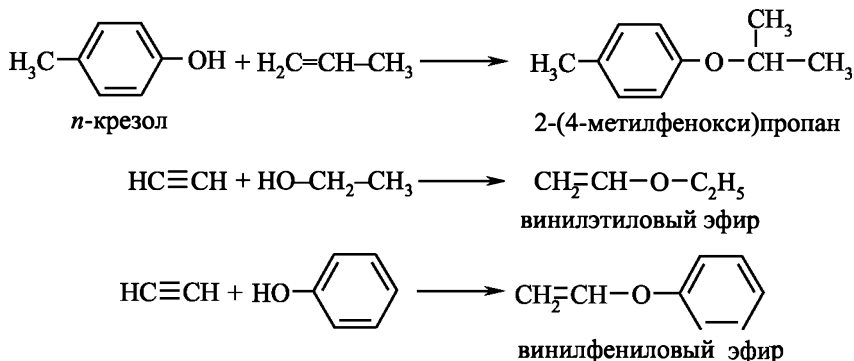


3. Получение из алкоголятов (фенолятов) действием диалкилсульфатов:



4. Присоединение спиртов и фенолов к алкенам или алкинам (по правилу Марковникова):





14.3. Физические свойства простых эфиров

Диметилловый и метилэтиловый эфиры в обычных условиях — газы. Начиная с диэтилового эфира и далее по мере увеличения молекулярной массы вещества представляют собой легколетучие жидкости с характерным запахом.

Температуры кипения простых эфиров гораздо ниже, чем у соответствующих спиртов. Объясняется это отсутствием межмолекулярных водородных связей. Простые эфиры по-разному растворимы в воде: растворимость диэтилового эфира составляет 7,5 г на 100 г воды, а диметилловый эфир и тетрагидрофуран хорошо смешиваются с водой.

14.4. Химические свойства простых эфиров

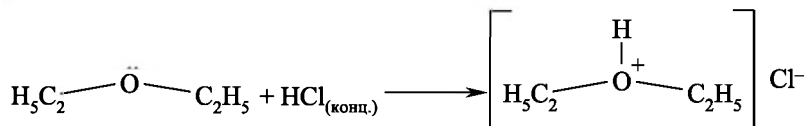
Анализ значений валентных углов C—O—C в простых эфирах свидетельствует о том, что в диалкиловых эфирах он приближается к тетраэдрическому и равен 109–112°.

В алкилариловых и диариловых эфирах валентный угол близок к 120°. По этой причине дипольные моменты связей C—O—C не компенсируют друг друга (молекула не линейная). Алкильные радикалы проявляют +I-эффект, благодаря чему связь C—O полярна. Длина связи C—O несколько меньше, чем C—C в алканах. Простые эфиры обладают более сильными электронодонорными свойствами, чем спирты, что объясняется влиянием двух алкильных радикалов (+I-эффект).

Основные свойства простых эфиров

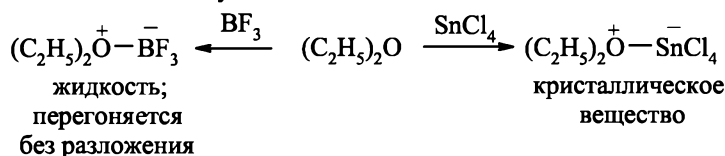
На атоме кислорода имеются неподеленные пары электронов, поэтому эфиры могут проявлять свойства жестких оснований (согласно определению Льюиса). В то же время нуклеофильность этого реакционного центра повышена из-за влияния алкильных радикалов.

Все эти особенности строения свидетельствуют о том, что простые эфиры способны в присутствии сильных кислот (серная, хлороводородная и т.д.) протонироваться с образованием солей оксония:



Такие оксониевые соединения представляют собой соли слабого основания — эфира и сильной кислоты и поэтому гидролизуются при разбавлении водой с выделением эфира.

Кислоты Льюиса, например BF_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , MgCl_2 , с простыми эфирами образуют так называемые *эфираты*, которые по сути представляют собой оксониевые соединения. Они отличаются значительной устойчивостью:



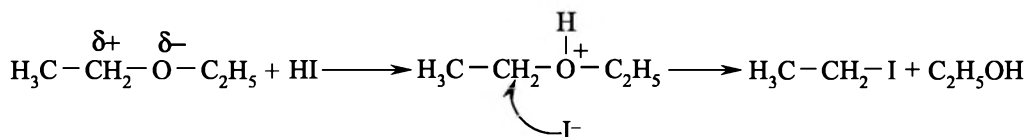
В эфиратах связь между атомом кислорода и кислотой Льюиса осуществляется за счет неподеленной пары электронов кислорода, т.е. по донорно-акцепторному механизму.

Реакции разложения простых эфиров

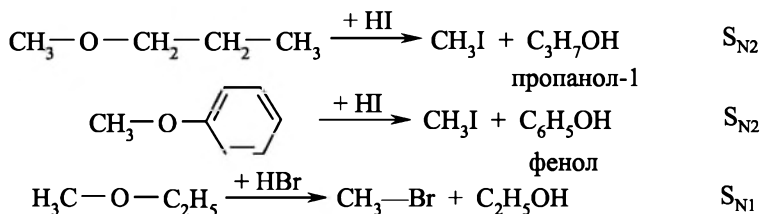
Расщепление простой эфирной связи можно осуществить, если алкоксигруппу превратить в легко уходящую группу. Такое преобразование осуществляется путем перевода простых эфиров в оксониевые соединения под действием галогеноводорода. Галогенид-анион является нуклеофилом, атакующим α -углеродный атом. Уходящей группой является спирт.

Эфирная связь легче всех разрывается под влиянием HI , поскольку нуклеофильность йодид аниона I^- наибольшая среди всех галогенид-анионов ($\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$).

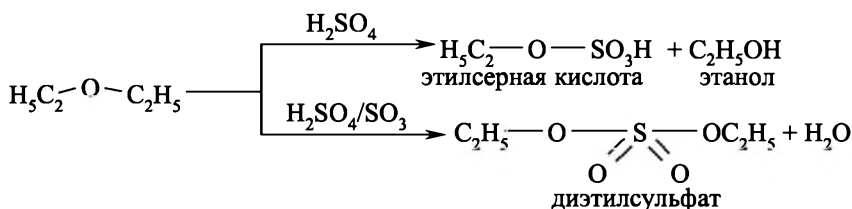
Концентрированная йодисто-водородная кислота разлагает простой эфир на холоде с образованием алкилийодида и спирта:



Расщепление простых эфиров под действием галогеноводородов может протекать как по $\text{S}_{\text{N}2}$ -, так и по $\text{S}_{\text{N}1}$ -механизмам. По механизму реакции можно определить, с участием какого алкильного радикала образуется галогеналкан и какого — спирт (или фенол):



Концентрированная серная кислота разлагает простые эфиры либо до диалкилсульфата, либо до алкилсерной кислоты и спирта:

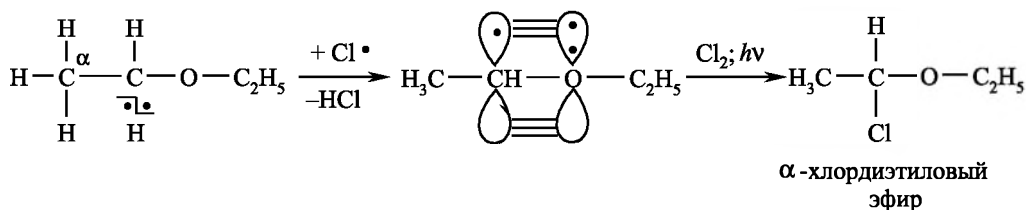


Металлический натрий при нагревании разлагает простые эфиры (реакция Шорыгина) с образованием алкоголята натрия и алкилнатрия:

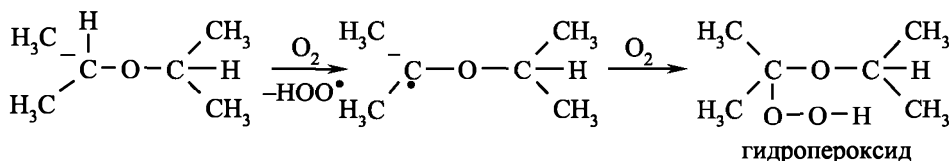


Реакции по свободно-радикальному механизму

В простых эфирах атом водорода в α -положении может замещаться по радикальному механизму. У образующегося свободного радикала орбиталь с неспаренным электроном взаимодействует с одной из двух несвязывающих p -орбиталей атома кислорода, заселенных парой электронов. Такая делокализация приводит к тому, что возникает выгодная электронная конфигурация, при которой три электрона распределены между двумя атомами — α -углеродным атомом и кислородом:



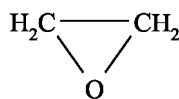
α -положение простых эфиров легко окисляется по свободнорадикальному механизму замещения. Окисление легко происходит даже кислородом воздуха на свету. Продуктами реакции являются гидропероксиды, которые токсичны и взрывоопасны. Особенно легко гидропероксиды образуют диизопропиловый эфир:



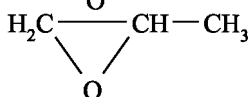
14.5. Оксираны

Для трехчленных циклических эфиров более целесообразно использовать название *оксираны*, поскольку это соответствует номенклатуре гетероциклических соединений.

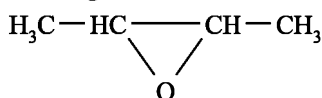
Их еще называют *эпоксидами*. Для простейших соединений сохраняются названия *этиленоксид* и *пропиленоксид*:



оксиран; эпоксид; этиленоксид



метилоксиран; 3-метил-1,2-эпоксид; пропиленоксид



2,3-диметилоксиран; 2,3-эпоксибутан

Вопросы для самоподготовки

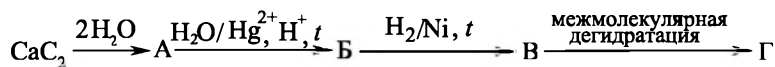
1. Напишите формулы этиленоксида, анизола, 2-метоксипентана, *орто*-крезола, 1-этоксибутана, гексанола-2. Какие из этих веществ являются изомерами, а какие относятся к простым эфирам?

2. Какие исходные вещества следует взять, чтобы получить 1-этоксибутанол, анизол, 1,4-диоксан?

3. Используя в качестве исходных веществ ацетилен и фенол, получите винилфениловый эфир, а из него — фенилэтиловый эфир.

4. Приведите уравнения реакций, по которым из этиленхлоргидрина (2-хлорэтанола) можно получить этиленгликоль, акрилонитрил и коламин.

Заполните схему и назовите все вещества:



ГЛАВА 15

Тиолы и сульфиды

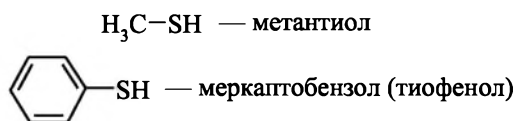
Тиолы (меркаптаны) — это органические соединения, в молекулах которых углеводородный радикал связан с гидросульфидной группой — SH, называемой меркаптогруппой.

Общая формула тиолов — R-SH, где R — радикал алифатического или ароматического ряда. Алифатические тиолы иначе называются *тиоспиртами*, а ароматические — *тиофенолами*.

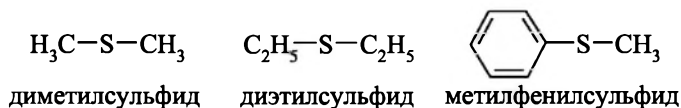
Сульфиды органические (тиозфиры) — это органические соединения, которые можно рассматривать как производные сероводорода, в молекуле которого оба атома водорода замещены на углеводородные радикалы.

Общая формула сульфидов органических — R-S-R₁. Их следует считать серными аналогами простых эфиров.

Номенклатура тиолов аналогична номенклатуре гидроксипроизводных углеводородов, только вместо суффикса *-ол* используют *-тиол* или вместо префикса *гидрокси-* применяется префикс *меркапто-*, но лишь в тех случаях, когда группа -SH представляется в качестве заместителя:



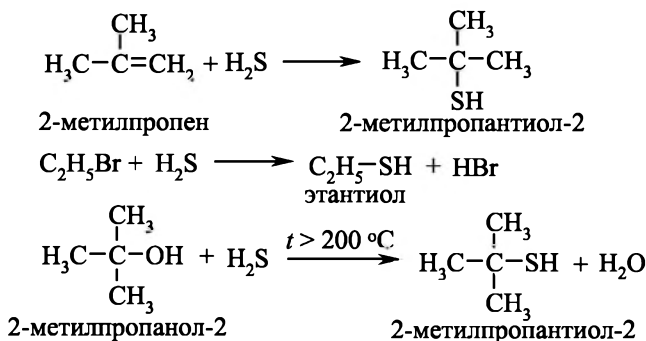
Номенклатура IUPAC не рекомендует использование названий *меркаптаны*, *тиоспирты*, *тиофенолы*. По радикально-функциональной номенклатуре в названиях сульфидов вначале перечисляют радикалы, а затем добавляется слово *сульфид*, которое пишется слитно:



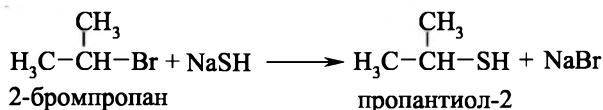
Название *тиоэфир* номенклатурой IUPAC также не рекомендуется.

15.1. Способы получения тиолов и сульфидов

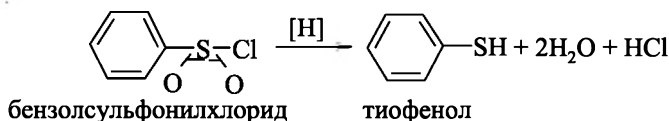
В качестве препаративных методов используют взаимодействие сероводорода с алкенами, алкилбромидами и спиртами:



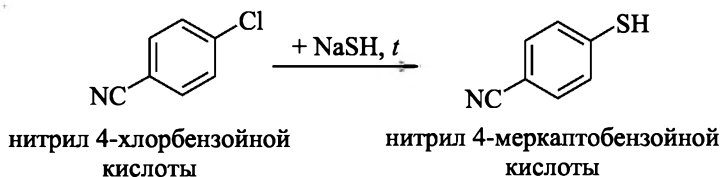
В реакциях с галогеналканами вместо сероводорода можно использовать гидросульфид натрия, что уменьшает протекание побочных реакций:



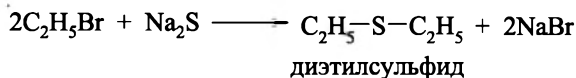
Ароматические тиолы можно получить восстановлением аренсульфонилхлоридов



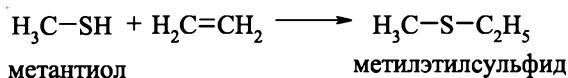
или взаимодействием галогенаренов с гидросульфидом натрия (калия). Замещение галогена на группу $-\text{SH}$ проходит значительно легче, если в ароматическом ядре содержатся электроакцепторные заместители:



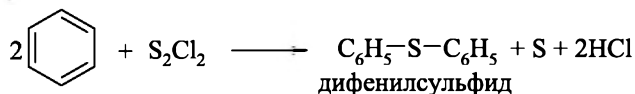
Традиционными методами получения сульфидов являются реакции алкилирования (или арилирования) с использованием сульфидов щелочных металлов. Из алкилгалогенидов образуются симметричные сульфиды:



Несимметричные сульфиды можно получить присоединением тиолов к алкенам (или алкинам):



Для получения диарилсульфидов используют реакцию галогенидов серы с аренами в присутствии кислот Льюиса:



15.2. Физические свойства тиолов и сульфидов

В обычных условиях метантиол — газ, а его гомологи представляют собой жидкости, кипящие при температурах выше 35 °С. Все тиолы и сульфиды характеризуются неприятным запахом. Тиолы и сульфиды плохо растворимы в воде, но хорошо растворяются в органических растворителях.

15.3. Химические свойства тиолов и сульфидов

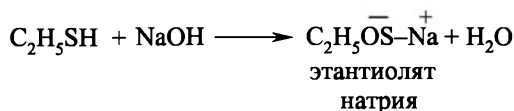
Сера как элемент подгруппы кислорода является его электронным аналогом. Валентный угол в воде составляет 104,5°, а валентный угол в сероводороде равен 92,2°. В спиртах валентный угол С—О—Н равен ~109°, а в тиолах валентный угол С—S—Н составляет 100–104°. Энергия связей Н—О равна 460 кДж/моль, а С—ОН — 344 кДж/моль. Энергия связей S—Н и С—SH соответственно равна 339 кДж/моль и 260 кДж/моль. Полярность связи S—Н значительно ниже, чем связи О—Н. По сравнению со спиртами тиолы являются более сильными электронодонорами; межмолекулярные водородные связи у тиолов слабее, поэтому у них температуры кипения ниже, чем у спиртов.

Кислотные свойства тиолов и сульфидов

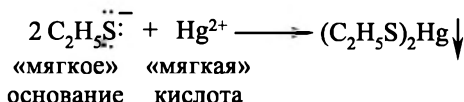
Кислотные свойства тиолов обусловлены ионизацией связи S—H. По сравнению со спиртами тиолы являются значительно более сильными кислотами, и это объясняется особенностью строения тиолят-аниона, в котором отрицательный заряд делокализован в большей степени, чем в алкоголят-анионе:



При взаимодействии со щелочами они образуют растворимые в воде тиоляты:



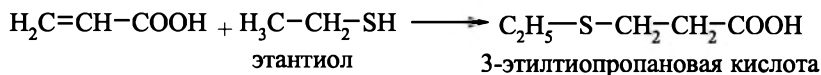
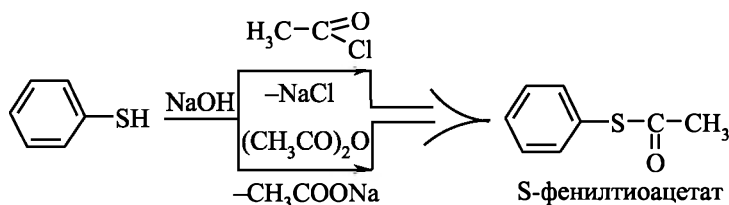
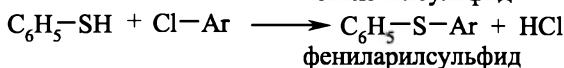
С катионами тяжелых металлов тиолы образуют нерастворимые тиоляты, которые по сути представляют собой соли ковалентного характера. С точки зрения принципа ЖМКО Пирсона, тиолят-анион является «мягким» основанием, а катион ртути (II) — «мягкой» кислотой:



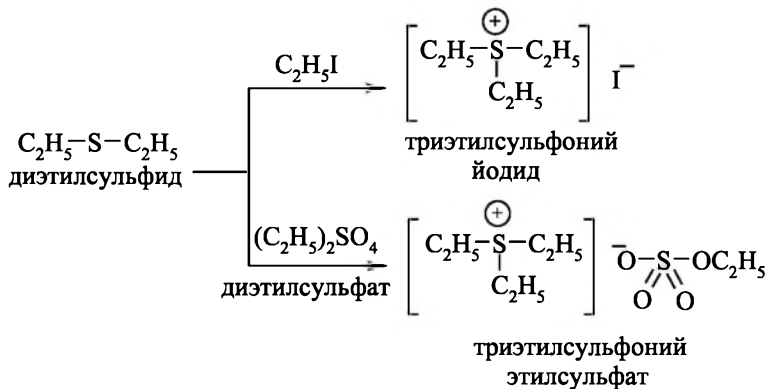
Нуклеофильные свойства тиолов и сульфидов

Тиолы, и особенно тиолат-анионы, являются более сильными нуклеофилами по сравнению с соответствующими алкоксид-анионами, что объясняется высокой поляризуемостью атома серы.

Тиолы и сульфиды как нуклеофилы проявляют высокую реакционную способность, вступая в реакции алкилирования (арилирования), ацилирования и присоединения:



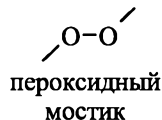
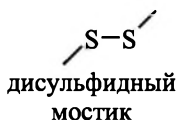
Сульфиды, будучи сильными нуклеофилами, способны взаимодействовать с алкилирующими реагентами с образованием устойчивых сульфониевых солей:



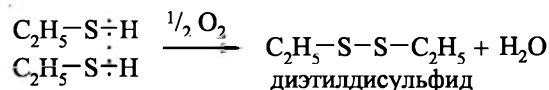
Реакции окисления тиолов и сульфидов

Как тиолы, так и сульфиды способны окисляться, и в зависимости от условий образуются разные продукты реакции:

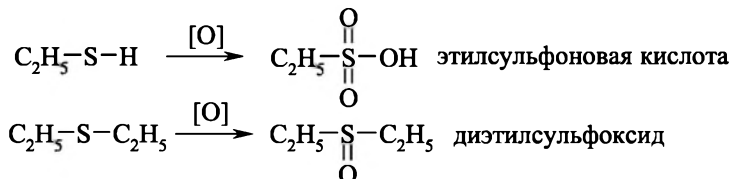
- в мягких условиях (кислород воздуха, гидроксиламин или йод) из тиолов образуются замещенные дисульфиды, содержащие дисульфидный мостик, являющийся аналогом пероксидного мостика:



В отличие от органических пероксидов дисульфидная связь более прочная:

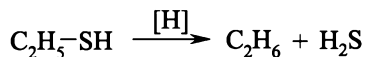


• под действием более сильных окислителей из тиолов образуются соответствующие *сульфоновые кислоты*, а из сульфидов — *сульфоксиды*:

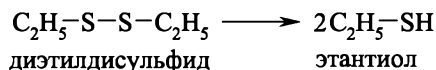


Реакции восстановления тиолов и сульфидов

Применение каталитического гидрирования позволяет восстановить тиолы до соответствующих углеводов:



Из дисульфидов в этом случае образуются тиолы:



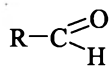
Вопросы для самоподготовки

1. Дайте определение следующим классам соединений: тиолы, сульфиды, дисульфиды. Приведите примеры соединений каждого ряда.
2. Какие тиолы и спирты можно получить из углеводов состава C_4H_8 ? Объясните, почему тиолы проявляют более выраженные кислотные свойства.
3. Запишите уравнения реакций следующие превращения:
 толуол \longrightarrow 4-хлортолуол \longrightarrow 4-хлорбензойная кислота \longrightarrow
 \longrightarrow 4-меркаптобензойная кислота.
4. Объясните причину нуклеофильности тиолов. Сравните нуклеофильные свойства 2,4-динитрофенола, *n*-(*трет*-бутил)-тиофенола, тиофенола.
5. Предложите реакции получения диэтилсульфида и охарактеризуйте его химические свойства.

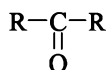
ГЛАВА 16

Альдегиды и кетоны

Структурной единицей, определяющей практически все свойства альдегидов и кетонов, является *карбонильная группа* $>C=O$. В альдегидах она связана только с одним углеводородным радикалом, а в кетонах — с двумя:



альдегид



кетон

Наличие карбонильной группы, а также близость химических свойств позволяют рассматривать их как представителей *оксосоединений*.

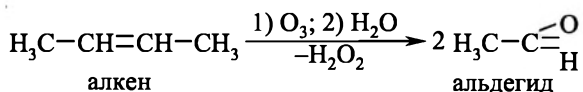
Альдегиды — это оксосоединения, в которых карбонильная группа соединена с углеводородным радикалом и атомом водорода.

Кетоны — это оксосоединения, в которых карбонильная группа связана с двумя углеводородными радикалами.

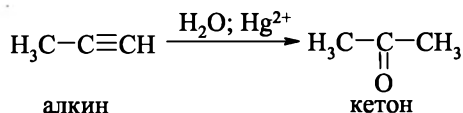
16.1. Способы получения альдегидов и кетонов

Многие способы получения альдегидов и кетонов были рассмотрены в предыдущих главах:

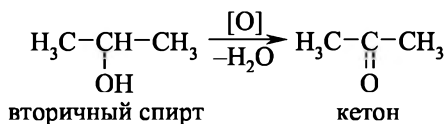
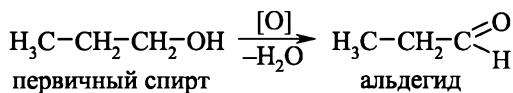
- окисление алкенов:



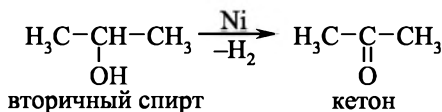
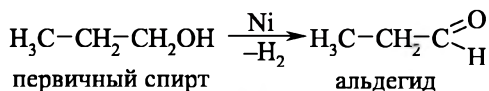
- гидратация алкинов:



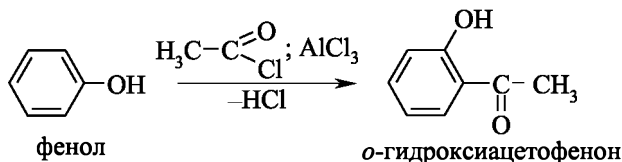
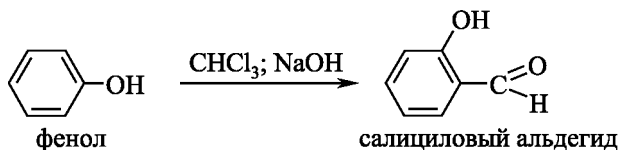
- окисление спиртов:



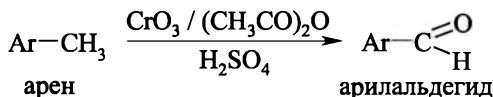
- дегидрирование спиртов:



- формилирование и ацилирование ароматических соединений:

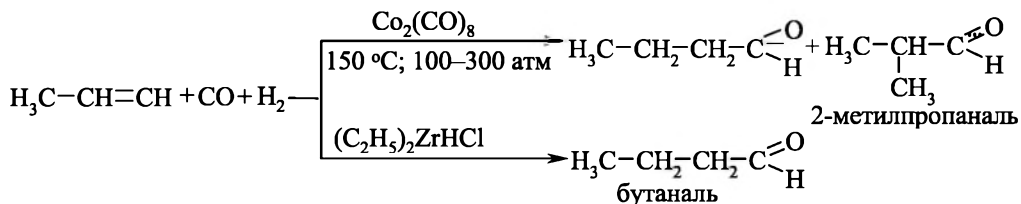


- окисление метилбензолов:

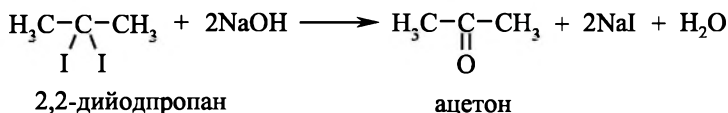


Далее рассмотрим ряд других способов синтеза, имеющих препаративное значение и применяемых в промышленности.

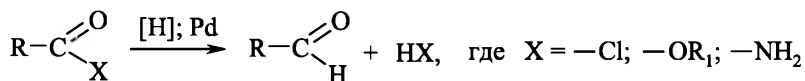
Гидроформилирование алкенов (оксосинтез). Данный метод получения альдегидов широко используется в промышленности. Алкены взаимодействуют с оксидом углерода (II) и водородом под давлением и при высокой температуре в присутствии металлокомплексных катализаторов. В этом случае кроме альдегида с нормальной цепью углеродных атомов образуется и побочный продукт — изомерный альдегид. Количество побочного разветвленного альдегида можно свести к минимуму, если использовать циркониевый катализатор в более мягких условиях:



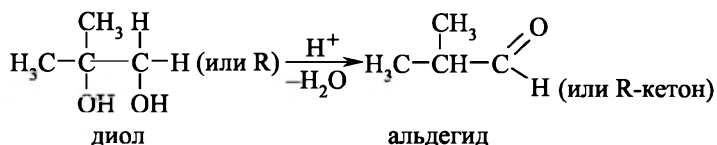
Термическое разложение солей карбоновых кислот. Соли карбоновых кислот чаще всего с двухвалентными металлами при пиролизе расщепляются с образованием оксосоединения и карбоната соответствующего металла. В данной реакции альдегид образуется в том случае, если в смешанной соли остаток представлен муравьиной кислотой. Во всех остальных случаях образуются кетоны. Нет необходимости заранее готовить смешанную



Восстановление функциональных производных карбоновых кислот (хлорангидридов, сложных эфиров, амидов). В общем виде этот способ можно описать уравнением



Перегруппировка виц-диолов (пинаколиновая перегруппировка). Диолы, содержащие вицинальные гидроксигруппы, в кислой среде способны превращаться в оксосоединения. Образование альдегида или кетона зависит от строения исходного диола:



16.2. Физические свойства альдегидов и кетонов

Низшие альдегиды и кетоны за исключением формальдегида (газ) представляют собой жидкости, температуры кипения которых значительно ниже, чем у соответствующих спиртов. Они относятся к апротонным соединениям и поэтому, будучи в жидком состоянии, не ассоциированы. Формальдегид, ацетальдегид, ацетон хорошо растворимы в воде. Высшие альдегиды и кетоны хорошо растворяются в этаноле, эфире, хлороформе и других растворителях. Формальдегид и ацетальдегид имеют резкий запах, у альдегидов C_3-C_6 отмечается неприятный запах, а для высших альдегидов характерен приятный цветочный запах.

16.3. Химические свойства альдегидов и кетонов

Атом углерода в карбонильной группе находится в sp^2 -гибридизованном состоянии и связан с атомом кислорода двойной связью (одна σ -связь и одна π -связь). Эта связь по своей физической природе сходна с углерод-углеродной двойной связью в этилене, но, в отличие от нее, для карбонильной группы характерным является то, что π -электронное облако смещено к более электроотрицательному атому кислорода, вследствие чего связь становится сильно полярной. В то же время карбонильная группа характеризуется значительной поляризуемостью. Углеродный атом является электронодефицитным центром, а кислород — электроноизбыточным (рис. 16.1).

Плоскостное расположение атомов углерода и кислорода способствует тому, что карбонильная группа становится легкодоступной для атаки.

Неподеленные пары электронов кислорода обуславливают слабые основные свойства карбонильной группы.

Учитывая все особенности строения карбонильной группы, а также соответствующие электронные эффекты, можно считать, что наибольший вклад в реакционную способность

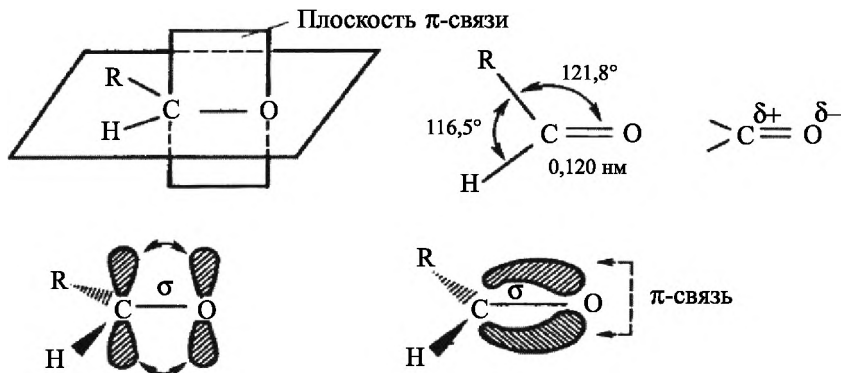
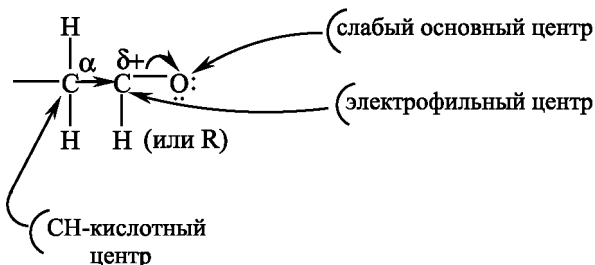


Рис. 16.1. Строение карбонильной группы

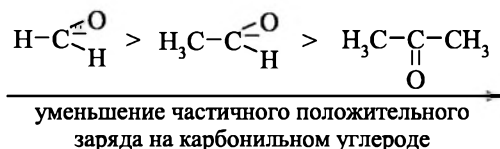
оксосоединений вносит карбонильная группа, а также связанные с α -углеродным атомом водородные атомы, что можно представить следующим образом:



В случае альдегидов ряд превращений осуществляется при участии атома водорода, непосредственно связанного с карбонильной группой.

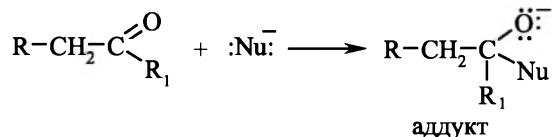
Сравнивая между собой альдегиды и кетоны по строению, можно предположить, что более реакционно-способными являются альдегиды. Это прежде всего связано с тем, что в кетонах электрофильный центр, т.е. углерод карбонильной группы, пространственно менее доступен, т.е. более «закрыт», и частичный положительный заряд на нем меньше из-за $+I$ -эффекта двух углеводородных радикалов.

Если сравнивать реакционную способность, то образуется ряд:



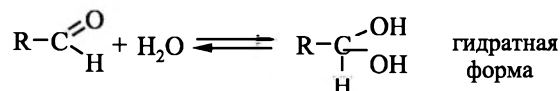
Реакции нуклеофильного присоединения

В этих реакциях присоединяются как анионы (CN^- , HSO_3^- , H^- и др.), так и нейтральные частицы с электронодонорным характером (NH_3 , H_2O , спирты, $\text{NH}_2\text{-R}$ и др.). На первой стадии реакции происходит разрыв двойной связи C=O , в результате чего карбонильный углерод переходит в sp^3 -гибридное состояние, а атом кислорода приобретает отрицательный заряд:

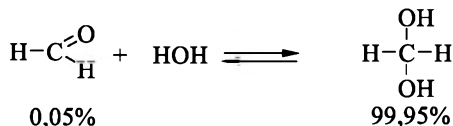


Дальнейшая стабилизация образовавшегося *аддукта* зависит как от условий реакции, так и от природы применяемых реагентов. Присоединение *нуклеофилов* к карбонильной группе является обратимым процессом. Исключение составляет восстановление карбонильной группы с помощью комплексных гидридов типа LiAlH_4 , NaBH_4 , LiBH_4 .

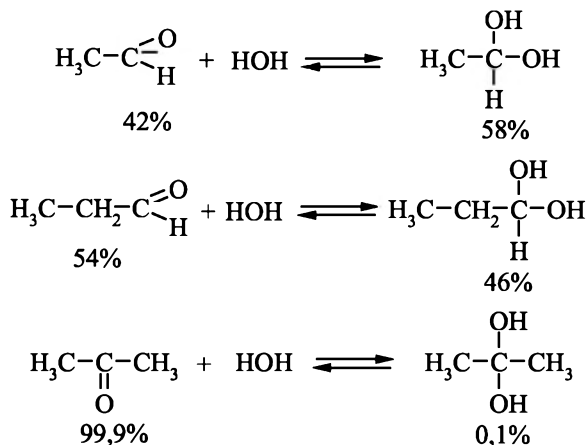
Реакции присоединения О-нуклеофилов. Вода и спирты как слабые нуклеофилы взаимодействуют только с очень активными карбонильными соединениями (формальдегид, трихлоруксусный альдегид — хлораль, галогенозамещенные кетоны). Присоединяя воду, альдегид переходит в *гем-диол*:



Стабильность образующегося *гем-диола* тем выше, чем больше положительный заряд на карбонильном атоме углерода, максимальное значение которого наблюдается у формальдегида. По этой причине в водных растворах формальдегид находится в виде гидрата примерно на 99,95%:

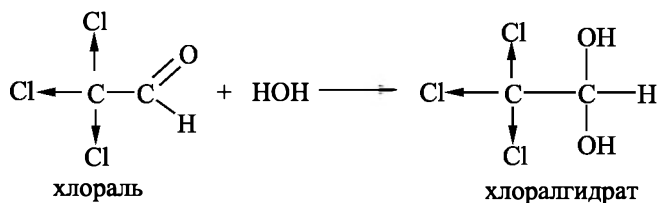


Алкильные группы, проявляя *+I-эффект*, уменьшают положительный заряд на карбонильном атоме углерода, поэтому образующиеся *гем-диолы* менее устойчивы. Например, ацетальдегид и пропаналь в водных растворах гидратированы примерно наполовину, а ацетон практически не подвергается гидратации:

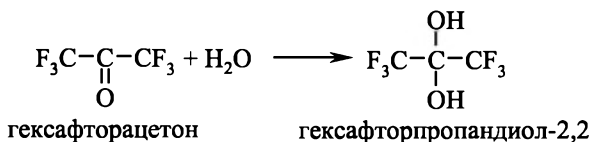


При введении электроноакцепторных заместителей в α -положение к карбонильной группе частичный положительный заряд на атоме углерода увеличивается настолько, что присоединение воды приводит к стабильному *гем-диолу*, который можно выделить в кристаллическом

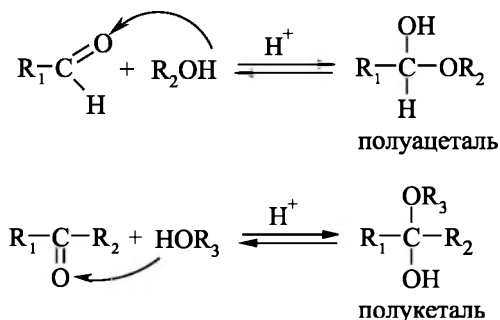
состоянии. Примером такого «разрушения» карбонильной группы и образования устойчивого *гем*-диола является превращение трихлорацетальдегида (хлорала) в хлоралгидрат:



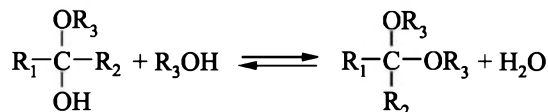
Следовательно, чем выше электрофильность карбонильного углеродного атома, тем легче происходит присоединение слабых нуклеофилов:



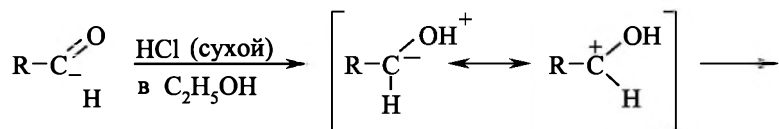
Спирты как слабые нуклеофилы также обратимо присоединяются к альдегидам и кетонам с образованием устойчивых ацеталей и кеталей. Если к молекуле альдегида или кетона присоединяется один моль спирта, то, соответственно, образуется полуацеталь или полукеталь:

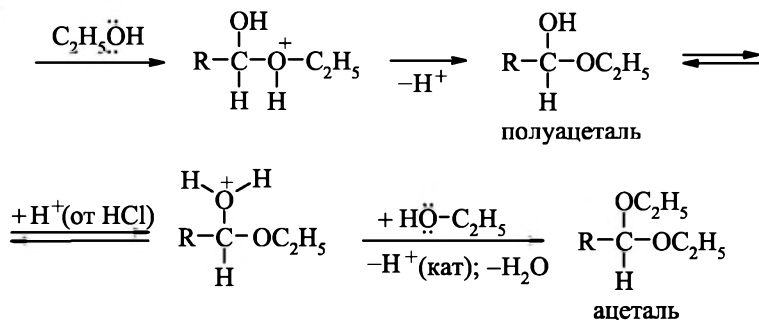


На второй стадии полуацеталь и полукеталь реагируют со второй молекулой спирта и переходят в ацетали и кетали:



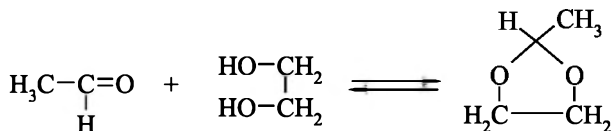
Присоединение спирта происходит в кислой среде. Обычно спирт берется в избытке. В присутствии кислоты происходит протонирование карбонильной группы. Такая протонированная форма легко присоединяет спирт и почти одновременно отщепляет протон оксониевого катиона (это протон кислоты — катализатора). Вместо H^+ -катализатора присоединяется протон гидроксигруппы спирта:



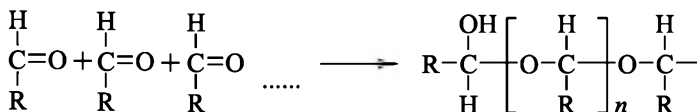
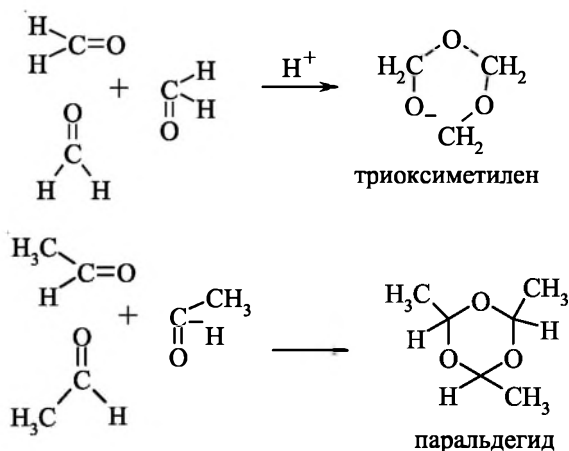


В кислой среде ацетали легко расщепляются, а в щелочной и нейтральных средах они устойчивы.

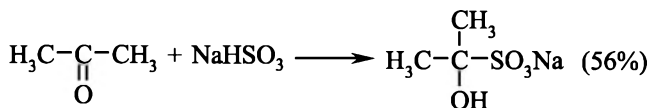
Если в качестве реагента использовать *виц*-дио́лы, то при взаимодействии с альдегидами или циклическими кетонами образуются циклические ацетали (кетали), называемые *диоксоланами*:



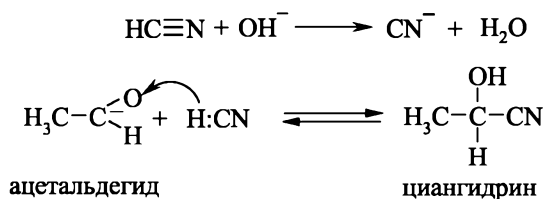
Альдегиды (но не кетоны) в присутствии каталитических количеств минеральных кислот (HCl, H₂SO₄) могут подвергаться как циклической тримеризации, так и линейной полимеризации:



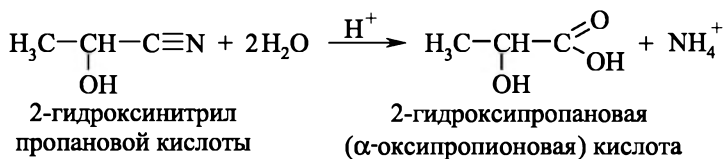
Реакции присоединения гидросульфита натрия. Гидросульфит натрия присоединяется к карбонильной группе с образованием α-гидроксипроизводных сульфокислот. Эта реакция является общей для альдегидов и метилкетонов:



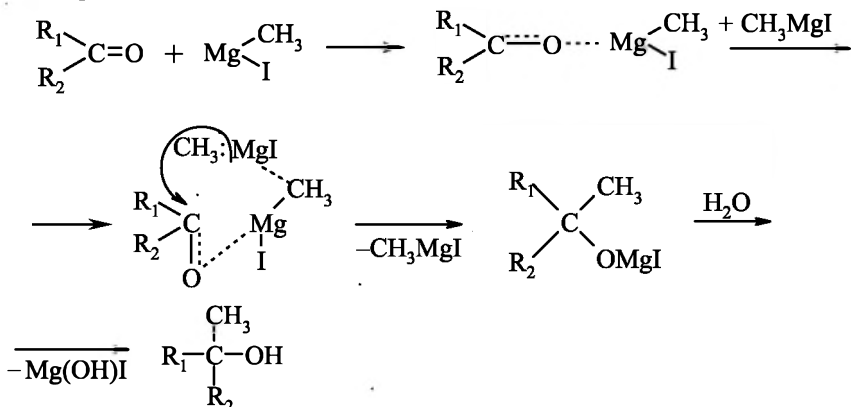
Реакции присоединения циановодорода. Альдегиды и кетоны присоединяют циановодород с образованием α -гидроксиинитрилов (циангидринов). Цианид-анион является С-нуклеофилом. Реакция проводится в слабощелочной среде, что способствует образованию цианид-аниона:



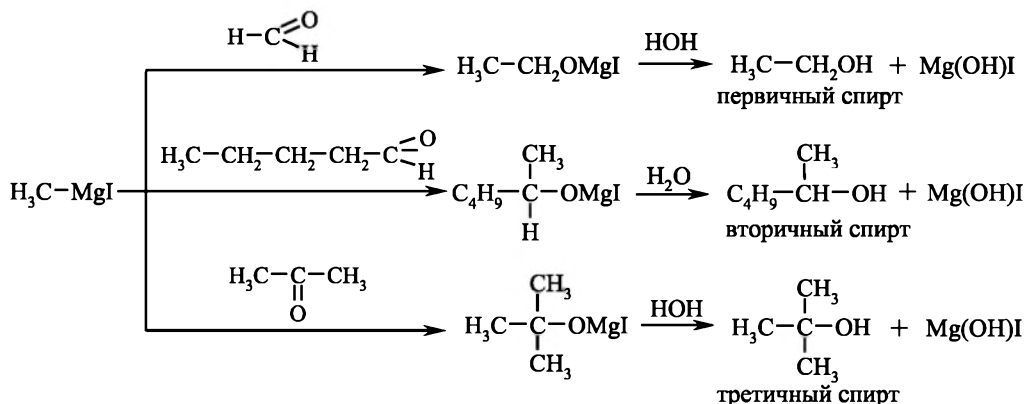
- образующийся циангидрин в кислой среде способен гидролизоваться до соответствующей α -гидроксикислоты;
- в полученной таким путем α -гидроксикислоте число атомов углерода больше на 1 по сравнению с исходным карбонильным соединением:


$$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C} : \text{MgI} \\ | \\ \text{H} \end{array} \longrightarrow \text{H}_3\text{C}^- + \text{MgI}^+$$

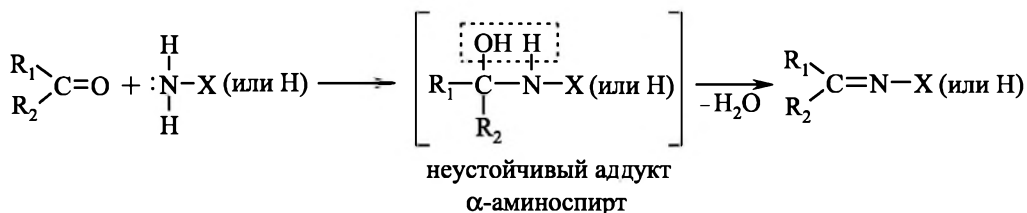
В реактиве Гриньяра магний проявляет свойства кислоты Льюиса, поэтому координируется с карбонильным кислородом (основание Льюиса). Далее от второй молекулы реактива Гриньяра отщепляется нуклеофил, который присоединяется к углероду карбонила. Это приводит к образованию алкоголята соответствующего спирта, гидролизом которого получают спирт:



Из формальдегида получают первичные спирты, из других альдегидов образуются вторичные спирты, а из кетонов — третичные спирты:

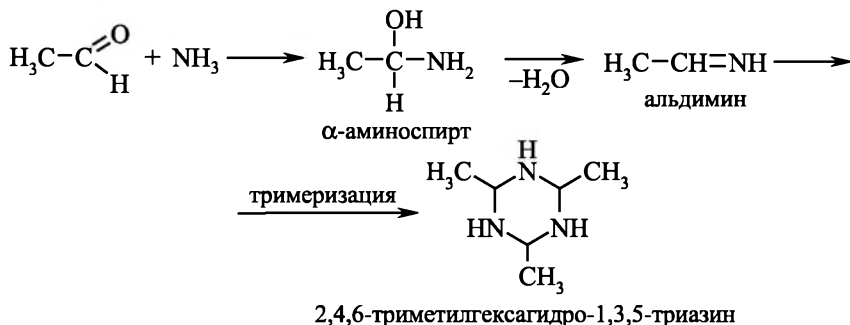


Реакции с аммиаком и его производными общей формулы NH_2X . Аммиак и родственные с ним соединения типа NH_2X реагируют с карбонильной группой с образованием связи $C=N$. Реакция протекает в две стадии: на первой стадии нуклеофил присоединяется к углероду карбонильной группы с образованием неустойчивого промежуточного соединения, которое далее, отщепляя воду, переходит в конечный продукт реакции, называемый *имином*, или *основанием Шиффа*:

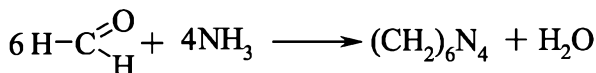


Таким образом, из представленной схемы видно, что после присоединения нуклеофила к углероду карбонила образуется неустойчивый аддукт, который подвергается дегидратации (1,2-элиминирование), переходя в более стабильный конечный продукт — имин. Эти реакции альдегидов и кетонов с аминсоединениями типа NH_2X объединяют как *реакции присоединения–отщепления*.

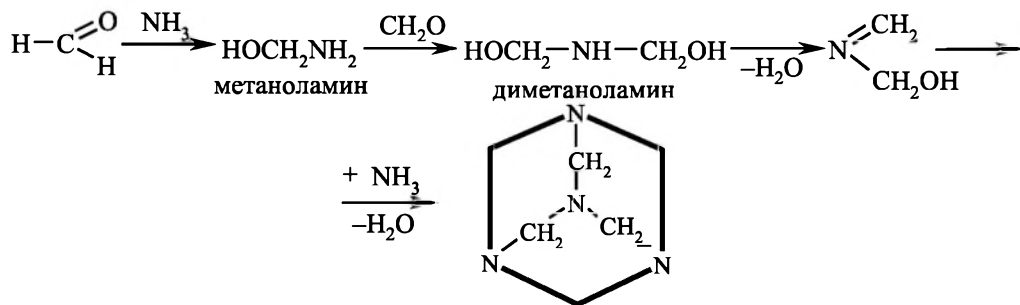
Если нуклеофилом является аммиак, то вначале образуется неустойчивый α -аминоспирт, который отщепляет воду и переходит в имин. Последний тримеризуется в соответствующий 1,3,5-триазин:



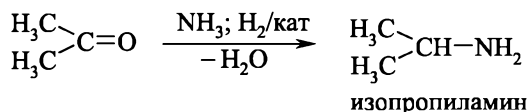
Формальдегид реагирует с аммиаком, образуя *гексаметилентетрамин (уротропин)*:



Реакция протекает через ряд промежуточных стадий:

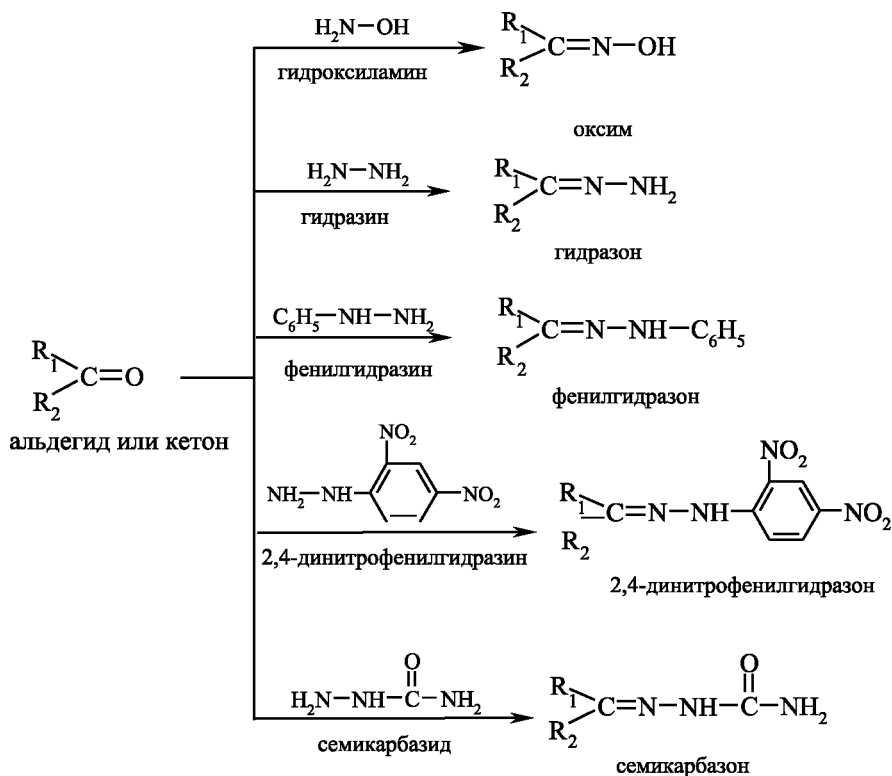


Аммиак с кетонами образует, как правило, сложную смесь азотсодержащих соединений, но в избытке аммиака и присутствии водорода при высоком давлении образуется амин:

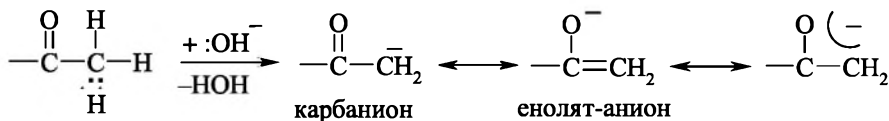


Этот процесс получил название *восстановительного аминирования* и применяется для синтеза аминов.

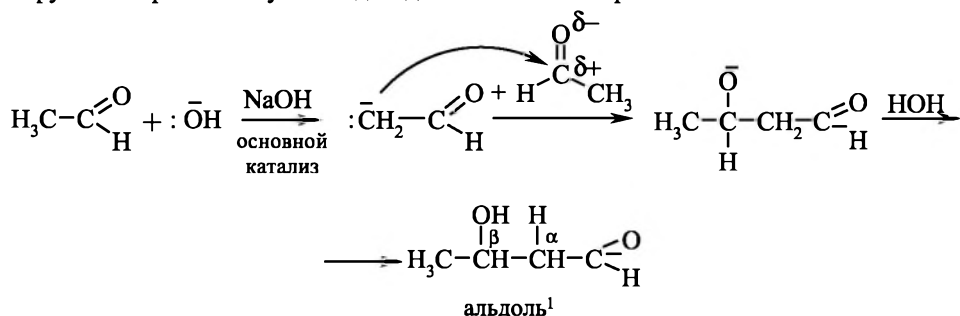
Взаимодействие альдегидов и кетонов с аминсоединениями общей формулы NH_2X протекает по механизму присоединения–отщепления. Ниже на схеме показаны реагент NH_2X и продукты реакции:



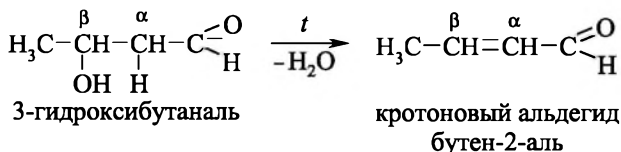
Реакции альдольной конденсации. Реакция альдольной конденсации, приводящая к образованию гидроксиальдегидов, осуществляется при участии атома водорода в α -положении. Под влиянием карбонильной группы на атоме углерода в α -положении электронная плотность сильно понижена, и поэтому здесь формируется СН-кислотный центр. Эта особенность создает предпосылки для получения енолят-анионов: α -водородные атомы в присутствии каталитических количеств основания способны отщепляться в виде протона, вследствие чего формируется карбанион. Отрицательный заряд в образующемся карбанионе делокализуется, что и приводит к енолят-аниону:



Енолят-анион, будучи нуклеофилом, способен присоединиться к углероду карбонильной группы второй молекулы альдегида или кетона с образованием C—C-связи:

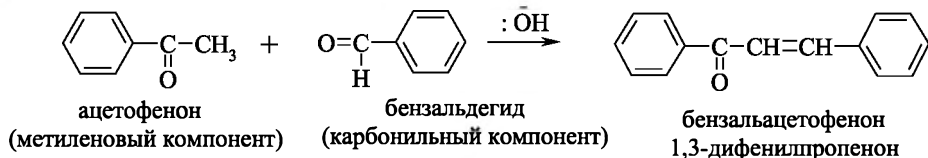


В условиях щелочного катализа процесс обычно проводят при низкой температуре (0–10 °C). При нагревании альдоли отщепляют воду и переходят в α,β-непредельные карбонильные соединения:



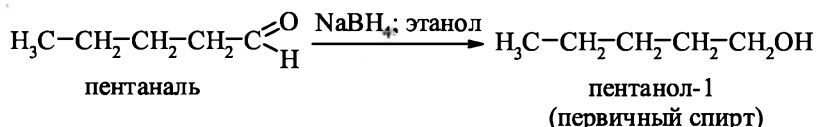
В реакциях альдольной конденсации один реагент принято называть карбонильным компонентом (карбонильный акцептор), а второй — метиленовым (нуклеофильный агент).

Можно осуществлять перекрестную, или смешанную, конденсацию, используя различные карбонильные соединения. Например, при взаимодействии бензальдегида с ацетофеноном образуется непредельное соединение — бензальацетофенон:

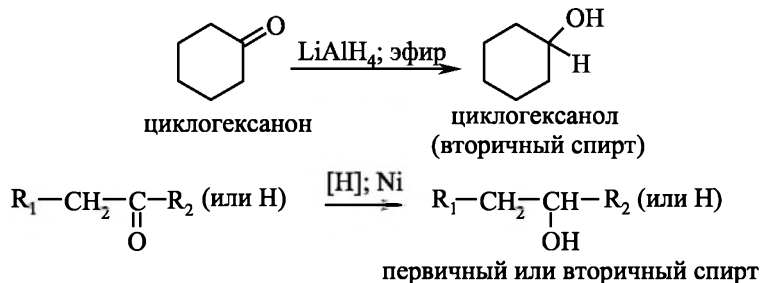


Реакции восстановления

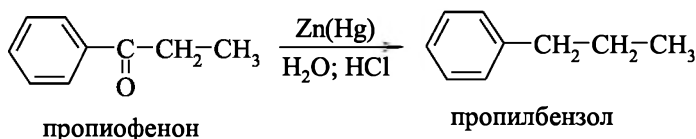
В зависимости от природы восстановителя и условий реакции альдегиды и кетоны могут быть восстановлены либо до соответствующих первичных и вторичных спиртов, либо до углеводородов. Восстановление можно осуществлять с помощью комплексных гидридов (например, NaBH₄, LiAlH₄) или путем каталитического гидрирования. Во всех этих случаях из альдегидов получают первичные спирты, а из кетонов — вторичные. Боргидрид натрия более селективен в реакции восстановления карбонильной группы, чем алюмогидрид лития:



¹ Альдоли — это общее название гидроксиальдегидов; простейший из них, полученный из ацетальдегида, был назван альдолом.

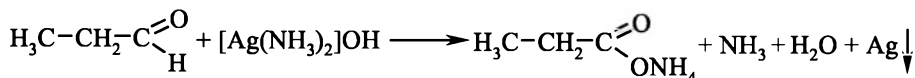


Очень важное значение для органического синтеза имеет восстановление карбонильной группы в ароматических и жирноароматических кетонах с помощью амальгамированного цинка и соляной кислоты (*восстановление по Клемменсену*). Такой способ восстановления позволяет превращать карбонильную группу кетонов в метиленовую, что фактически приводит к алкилбензолам:

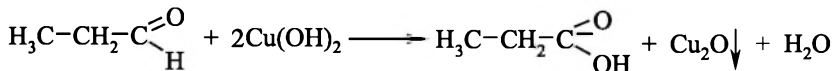


Реакции окисления

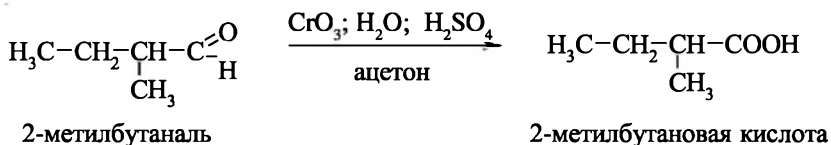
Альдегиды очень легко окисляются до соответствующих карбоновых кислот, содержащих такое же число углеродных атомов. Окисление происходит не только под действием перманганата или дихромата, но и в присутствии такого окислителя, как ион серебра. Обычно используют комплексно связанный ион серебра $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$, известный под названием *реактива Толленса*. Окисление альдегида данным реактивом называют реакцией «серебряного зеркала», поскольку восстановленное серебро осаждается на стенках пробирки в виде зеркала:

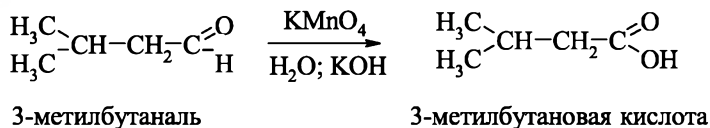


Эта реакция широко используется при идентификации альдегидов. Аналогично происходит окисление альдегидов *реактивом Фелинга* (щелочной раствор иона Cu^{2+} в комплексе с тартрат-ионом). На дне пробирки выделяется красный осадок оксида меди (I) или металлической меди:



Следует все же отметить, что реактивы Толленса и Фелинга неспецифичны, ибо они окисляют многие другие органические соединения. Обычно наилучшие результаты достигаются при использовании в качестве окислителей перманганата калия в нейтральной или щелочной среде или же оксида хрома (VI) в серной кислоте:

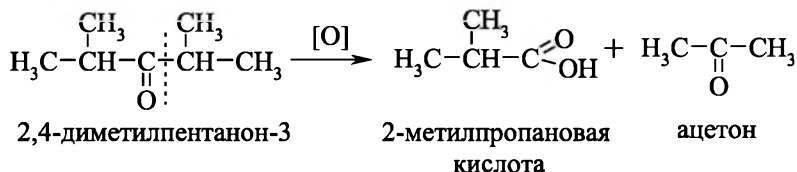
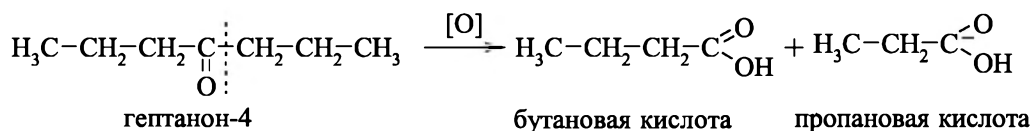




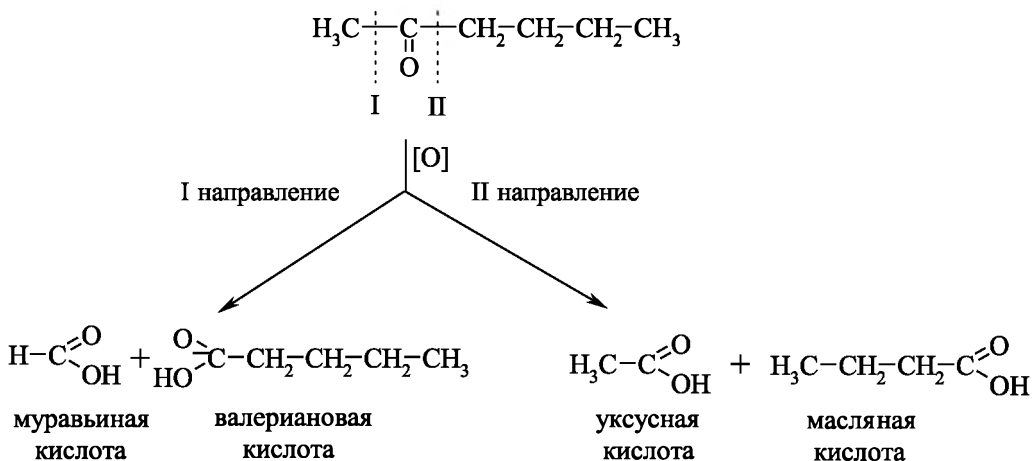
Кетоны, в отличие от альдегидов, окисляются значительно труднее и в более жестких условиях. Этот процесс сопровождается разрывом углерод-углеродных связей по обе стороны от карбонильной группы, что в общем случае приводит к образованию смеси четырех кислот.

Однако в зависимости от строения исходного кетона разрыв углеродных связей может привести к кислоте и кетону.

Во всех случаях продукты, образующиеся при окислении кетонов с разрывом углеродных связей, содержат меньшее число углеродных атомов, чем исходный кетон:



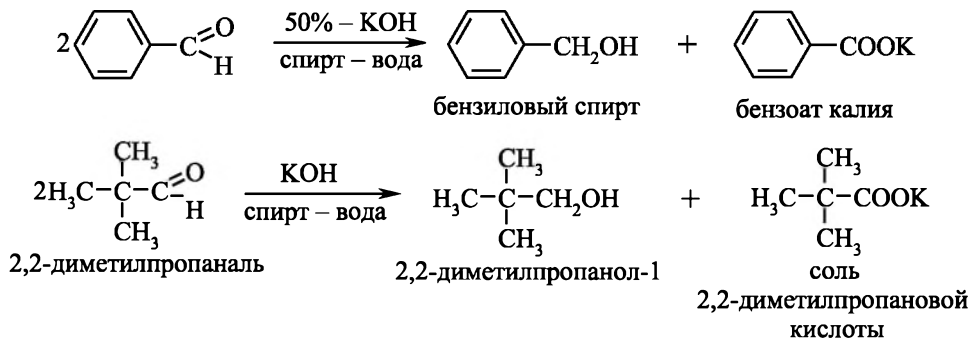
При окислении несимметричных кетонов разрыв углерод-углеродных связей может идти в двух направлениях, как показано ниже:



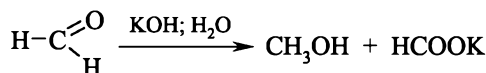
Показано, что в подобных несимметричных кетонах разрыв С-С-связи во многих случаях происходит по *второму направлению*, т.е. карбонил остается с меньшим радикалом.

Реакции диспропорционирования

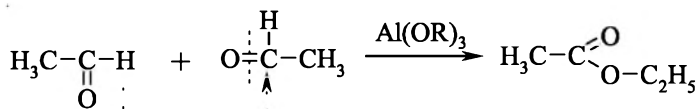
Альдегиды, у которых отсутствуют атомы водорода при α -углеродном атоме, под действием концентрированных водных растворов щелочей способны к реакциям *диспропорционирования*, в результате которых образуются эквимольные количества соответствующих первичного спирта и соли карбоновой кислоты. Эта реакция была открыта в 1853 г. итальянским химиком Канниццаро и носит его имя:



Формальдегид очень легко вступает в реакцию Канниццаро, в отличие от остальных алифатических альдегидов. Это прежде всего связано с особенностями его строения:



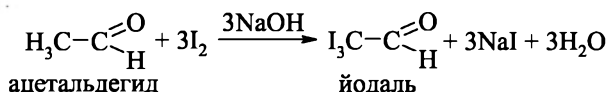
Диспропорционирование альдегидов может происходить в неводной среде в присутствии алкоголята алюминия или титана. Но, в отличие от реакции Канниццаро, в этот процесс без ограничения могут вовлекаться также альдегиды, у которых в α -положении имеются атомы водорода. По существу в этой реакции одна молекула альдегида восстанавливается до спирта, а другая окисляется до карбоновой кислоты с последующим образованием сложного эфира; фактически в результате диспропорционирования происходит *сложноэфирная конденсация*:



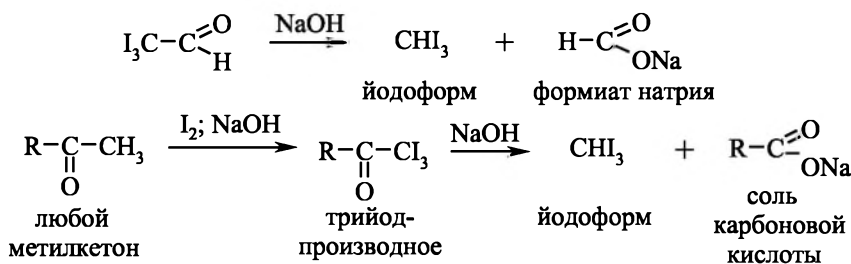
Данная реакция была впервые описана В. Е. Тищенко в 1906 г. и носит его имя.

Галоформная реакция

При действии избытка галогена в щелочной среде на ацетальдегид или метилкетоны происходит полное замещение водорода в CH_3 -группе, что можно представить следующим образом:



Вследствие *-I*-эффекта атомов галогена связь C—C очень сильно поляризована, поэтому легко расщепляется под действием щелочи с образованием тригалогенметана, называемого *галоформом* (хлороформ — CHCl₃; бромформ — CHBr₃; йодоформ — CHI₃):



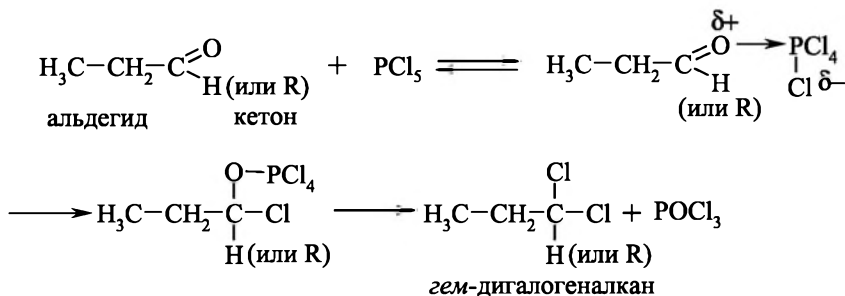
Галоформная реакция используется для идентификации соединений, содержащих фрагменты:



а также для синтеза тригалогенметанов и карбоновых кислот.

Реакции с пентагалогенидами фосфора

Альдегиды и кетоны взаимодействуют с пентагалогенидами фосфора, которые являются сильными электрофилами: вначале происходит активация самой карбонильной группы за счет присоединения электрофильного фосфора к кислороду карбонила, а затем последовательное присоединение двух атомов галогена вместо кислорода:

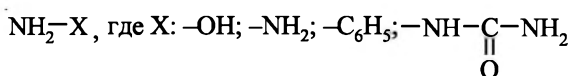


Таким образом, альдегиды и кетоны, взаимодействуя с пентагалогенидами фосфора, всегда переходят в соответствующие *гем*-дигалогенуглеводороды.

Сопоставление химических свойств альдегидов и кетонов

Сопоставляя свойства альдегидов и кетонов, можно сделать следующие обобщения.

Альдегиды и кетоны вступают в реакции нуклеофильного присоединения со спиртами, синильной кислотой, с магниорганическими соединениями, с производными аммиака общей формулы



Вместе с тем в свойствах альдегидов и кетонов имеют место существенные различия:

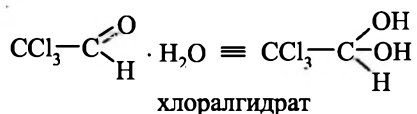
- альдегиды гораздо более активны, чем кетоны, в реакциях нуклеофильного присоединения;
- самым активным является формальдегид;
- при переходе от формальдегида к другим альдегидам и кетонам реакционная способность убывает по мере уменьшения эффективного положительного заряда на карбонильном атоме углерода;
- альдегиды присоединяют аммиак с образованием альдиминов, циклизующихся в соответствующие 1,3,5-триазины;
- альдегиды вступают в реакции альдольной конденсации, циклической тримеризации и линейной полимеризации;
- при восстановлении альдегидов образуются первичные спирты, а кетонов — вторичные спирты;
- альдегиды окисляются очень легко с образованием кислот с таким же числом углеродных атомов;
- кетоны окисляются в жестких условиях, в результате чего расщепляются углерод-углеродные связи и образуется смесь карбоновых кислот с меньшим числом углеродных атомов;
- для альдегидов характерна реакция «серебряного зеркала», для кетонов — нет;
- альдегиды вступают в реакции сложноэфирной конденсации, кетоны — нет;
- с фуксинсернистой кислотой кетоны не образуют окрашенных продуктов.

16.4. Отдельные представители альдегидов и кетонов

Формальдегид (муравьиный альдегид; метаналь). В обычных условиях — газ с резким неприятным запахом. Хорошо растворим в воде; 40%-ный водный раствор называется формалином, который широко применяется в медицинской практике. Взаимодействует с аммиаком с образованием лекарственного препарата — гексаметиленetetрамина.

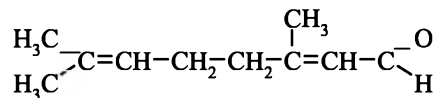
Ацетальдегид (уксусный альдегид) — низкокипящая бесцветная прозрачная жидкость с характерным резким запахом. С водой смешивается в любых соотношениях. В присутствии следов кислоты тримеризуется в паральдегид.

Хлораль — бесцветные прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок с характерным запахом и своеобразным горьковатым вкусом. Очень легко растворим в воде. Гигроскопичен. Образует кристаллогидрат — хлоралгидрат, — обладающий успокаивающим, снотворным и анальгезирующим действием:



Чаще всего его используют при психическом возбуждении и как противосудорожное средство при столбняке, спазмофилии и т.п.

Цитраль. Один из главных компонентов эфирного масла лимона, лаванды:



Обладает очень приятным запахом. Летуч. В медицинской практике используется 1%-ный спиртовой раствор при лечении гипертонии и в глазной практике при кератитах и конъюнктивитах (в разведении 1:10000).

Вопросы для самоподготовки

1. Объясните сходства и различия в электронном строении карбонильной группы и этилена.
2. Напишите формулы и названия по заместительной номенклатуре всех изомерных карбонильных соединений, имеющих состав $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$. Какими способами можно получить каждое из этих веществ?
3. Предложите реакции, с помощью которых из этилена можно получить бензальдегид, а из него — соответствующие спирт, кислоту и оксим.
4. Как из соответствующих дигалогенопроизводных углеводов получить ацетальдегид, метилэтилкетон, бензальдегид, дифенилкетон? Расположите их в ряд по уменьшению активности в реакциях нуклеофильного присоединения.
5. Продукт гидратации ацетиленов окислили, затем ввели в реакцию с гидроксидом магния и полученную соль подвергли пиролизу. Напишите уравнения всех реакций.
6. Напишите формулы бутаналь, 2-метилбутаналь, 2,2-диметилбутаналь и укажите, какие из них вступают в реакции альдольной и кротоновой конденсации и реакцию Канниццаро. Напишите уравнения реакций.

ГЛАВА 17

Карбоновые кислоты и их функциональные производные

Карбоновые кислоты — это производные углеводородов, в молекулах которых содержится одна или несколько карбоксильных групп $-\text{COOH}$.

По числу карбоксильных групп различают *монокарбоновые, дикарбоновые, трикарбоновые* и т.д. *кислоты*. По строению углеводородного радикала их классифицируют на *алифатические, алициклические, ароматические* и *гетероциклические кислоты*.

Гомологический ряд предельных одноосновных кислот имеет общую формулу $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{COOH}$.

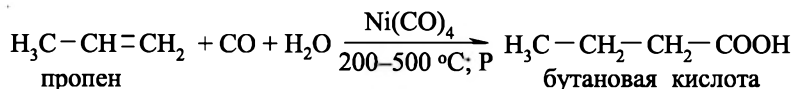
17.1. Способы получения карбоновых кислот

Некоторые способы получения карбоновых кислот были рассмотрены в предыдущих главах:

- окисление алканов (разд. 5.3);
- окисление алкенов (разд. 6.3);
- окисление алкиларенов (разд. 10.4);
- из первичных спиртов (разд. 12.3);
- из альдегидов и кетонов (разд. 16.3);
- галоформным расщеплением метилкарбонильных соединений (разд. 16.3).

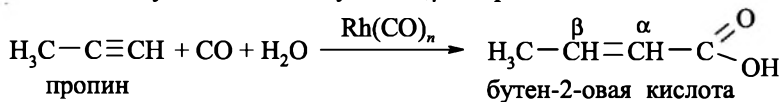
Кроме перечисленных реакций большое значение имеют также приведенные ниже способы.

Реакции карбонилирования. Данный метод широко используют для промышленного получения карбоновых кислот (металлокомплексный катализ). Из алкенов получают предельные кислоты:

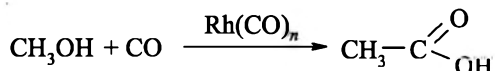


Из представленной схемы видно, что конечный продукт реакции содержит на один углеродный атом больше, чем исходный алкен.

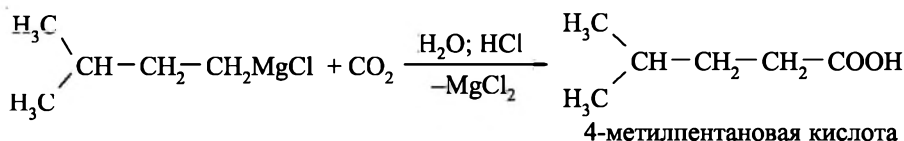
Из алкинов таким путем можно получить α, β -непредельные кислоты:



Из метанола в аналогичных условиях получают уксусную кислоту:

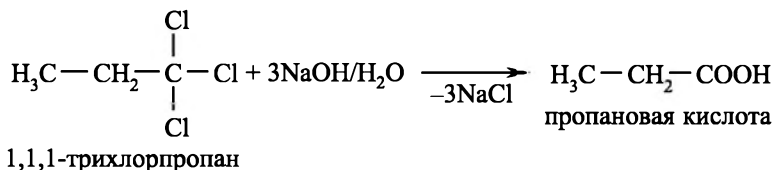


Реакции карбоксилирования реактивов Гриньяра:

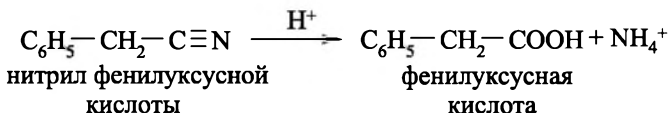
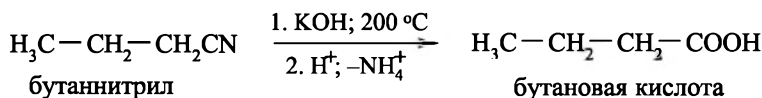


Реакции гидролиза. Реакции гидролиза используются для получения карбоновых кислот из следующих исходных соединений:

- из тригалогенопроизводных, в которых все три атома галогена связаны с первичным углеродным атомом (трихлорметильная группа):



- из нитрилов в щелочной или кислой среде:



- гидролизом природных сложных эфиров (в том числе и жиров) с целью получения некоторых высших кислот (раздел 17.3).

17.2. Физические свойства карбоновых кислот

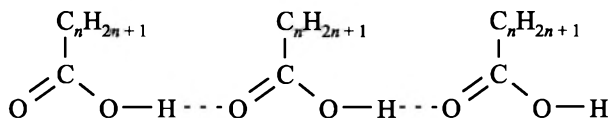
Четыре первых представителя гомологического ряда предельных монокарбоновых кислот представляют собой летучие жидкости с характерным резким запахом, смешивающиеся с водой в любых соотношениях.

Кислоты, содержащие от четырех до девяти атомов углерода, представляют собой вязкие маслянистые жидкости, плохо растворимые в воде.

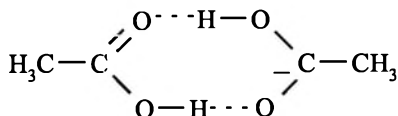
Кислоты, содержащие более девяти атомов углерода, — твердые вещества, в воде практически не растворяются.

Ароматические кислоты — кристаллические вещества, по-разному растворимы в воде.

Карбоновые кислоты образуют межмолекулярные водородные связи, причем они гораздо прочнее, чем в спиртах:



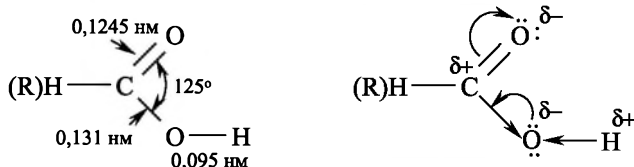
В твердом и жидком состояниях для карбоновых кислот более характерны ассоциаты-димеры:



Температуры кипения карбоновых кислот значительно выше, чем у соответствующих спиртов и альдегидов, что объясняется более прочными межмолекулярными водородными связями.

17.3. Химические свойства карбоновых кислот

В карбоксильной группе атом углерода находится в состоянии sp^2 -гибридизации и связан двойной связью с атомом кислорода, а простой связью — с гидроксигруппой и с водородом (муравьиная кислота) или углеводородным радикалом (остальные кислоты):

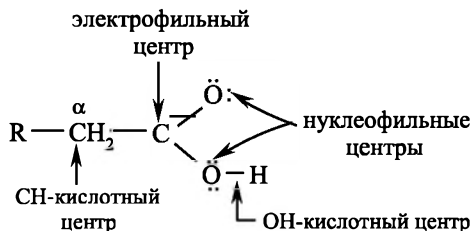


В карбоновых кислотах длина связи C=O больше, чем в кетонах, а связь C—OH короче, чем в спиртах. Это свидетельствует о взаимодействии электронных пар атома кислорода OH-группы и C=O за счет мезомерного и индуктивного эффектов. С одной стороны, это приводит к увеличению полярности связи H—O, но с другой — способствует уменьшению положительного заряда на атоме углерода по сравнению с альдегидами и кетонами.

Таким образом, за счет указанных электронных эффектов в карбоксильной группе формируются два электрофильных центра — водород гидроксигруппы и атом углерода. Атомы кислорода являются нуклеофильными центрами. Понижение электронной плотности на карбоксильном углероде приводит к смещению электронного облака от α -углеродного атома к карбоксилу.

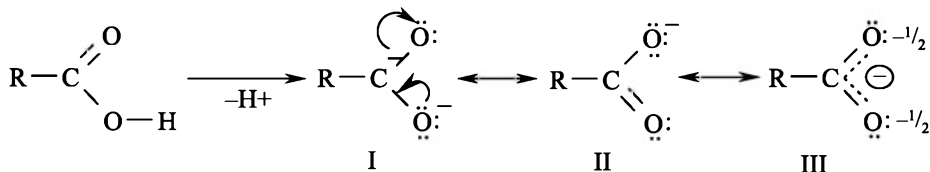
Высокая полярность и легкая поляризуемость связи H—O способствуют отрыву протона и образованию карбоксилат-аниона. Исходя из особенностей электронного строения карбоксильной группы, можно говорить о многосторонней реакционной способности карбоновых кислот, обусловленной легкостью отрыва протона (ОН-кислотность),

наличием нуклеофильных центров, наличием электрофильного центра, СН-кислотным центром в α -положении:



Кислотные свойства карбоновых кислот

Карбоновые кислоты в водных растворах диссоциированы, что доказывается индикаторами. Они являются более сильными кислотами, чем спирты и фенолы, что объясняется делокализацией отрицательного заряда в образующемся карбоксилат-анионе:

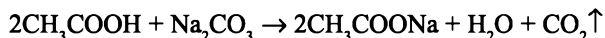


В структуре III длина обеих связей C—O одинаковая и составляет примерно 0,127 нм, что является средней между C=O-связью (0,1245 нм) и C—OH (0,131 нм).

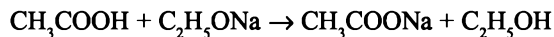
Степень диссоциации карбоновых кислот зависит от различных факторов:

- наибольшая степень диссоциации характерна для водных растворов;
- в апротонных неполярных растворителях карбоновые кислоты практически не диссоциируют;
- наличие электроноакцепторных заместителей в α -положении увеличивает кислотность (сравните: для CH_3COOH $pK_a = 4,76$, а для $\text{Cl}_3\text{C-COOH}$ $pK_a = 0,64$).

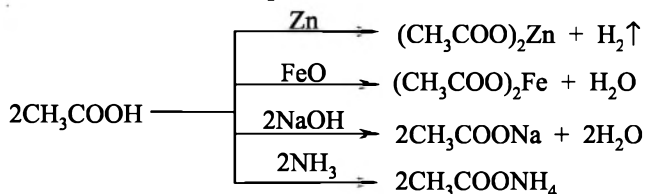
Карбоновые кислоты значительно сильнее угольной и вытесняют ее из соответствующих солей:



Они образуют соли под действием алкоголятов:



Как протонные кислоты они взаимодействуют с активными металлами, их оксидами и гидроксидами, а также с аммиаком с образованием солей:

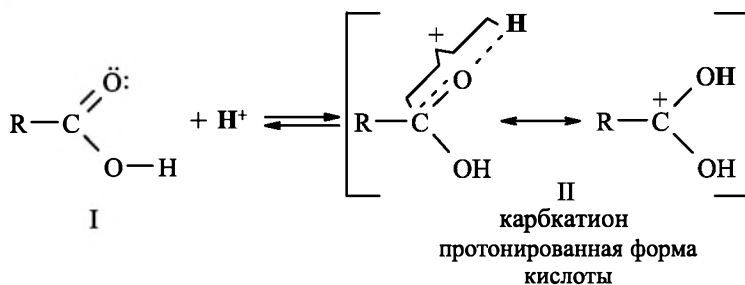


Реакции нуклеофильного замещения

Реакции образования сложных эфиров (реакции этерификации). Анализ строения карбоксилат-аниона говорит о том, что в нем отрицательный заряд распределен равномерно на участке O—C—O, поэтому карбонильной группы в карбоксилат-анионе практически нет.

Многие нуклеофилы, будучи также основаниями (аммиак, гидроксилламин и др.), взаимодействуют с карбоновыми кислотами, но только с образованием солей.

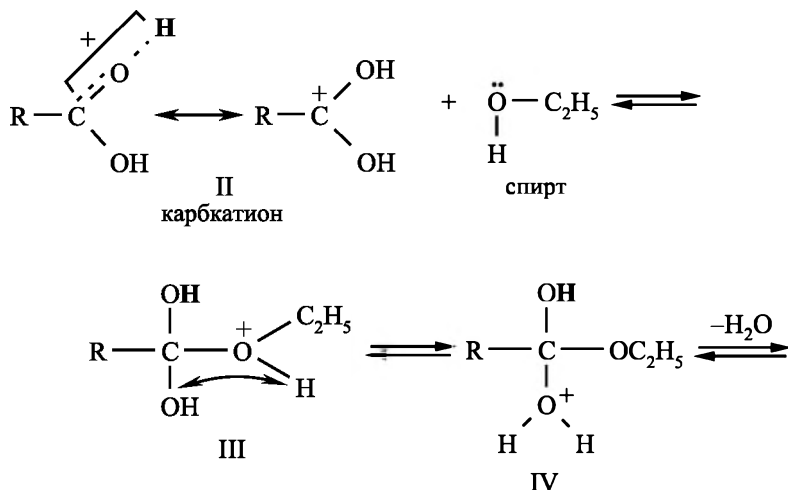
Чтобы осуществить нуклеофильное замещение при атоме углерода карбоксильной группы и исключить образование карбоксилат-аниона, следует использовать нуклеофилы, обладающие слабыми основными свойствами. Одновременно с этим необходимо активировать карбонильную группу в карбоксиле, чего можно достичь ее протонированием:

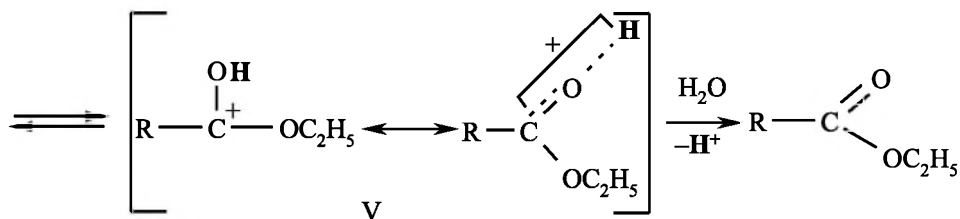


Образование карбокатиона происходит за счет присоединения протона (кислая среда) к карбонильному кислороду, чья нуклеофильность выше, чем у атома кислорода гидроксильной группы. Это объясняется тем, что неподеленная электронная пара кислорода OH-группы участвует в *p*, π -сопряжении с карбоксильной группой.

Углерод карбоксильной группы исходной кислоты характеризуется более слабыми электрофильными свойствами, чем атом углерода в сформировавшемся карбокатионе. По этой причине карбокатион может присоединить такой слабый нуклеофил, как спирт.

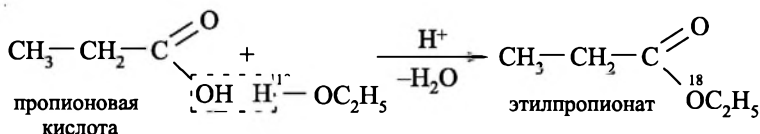
После присоединения спирта формируется катион, в котором положительный заряд сосредоточен на атоме кислорода (интермедиат III). Далее интермедиат III переходит в катион IV, который отщепляет воду и протон (катализатор) с образованием конечного продукта — сложного эфира:





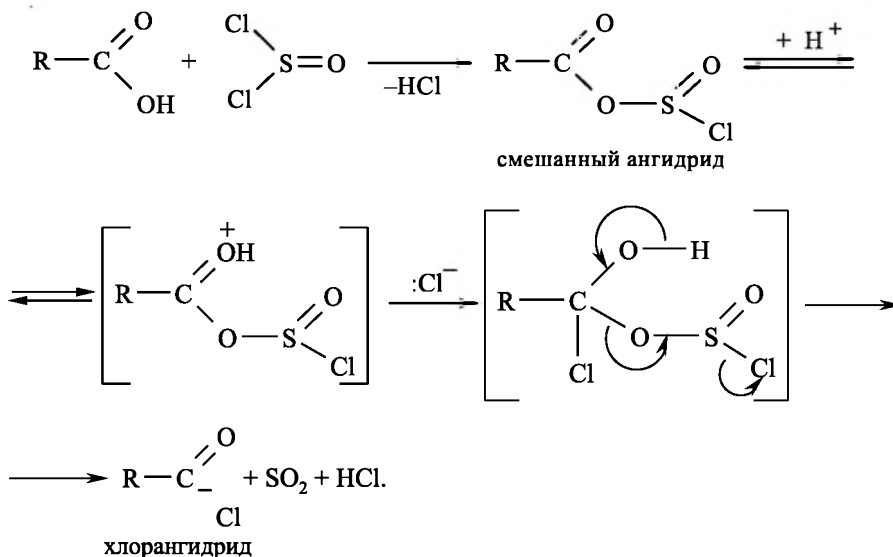
В приведенном механизме образования сложного эфира — *реакции этерификации* — присоединившийся к карбонильному кислороду протон (кислотный катализатор) выделен жирным шрифтом.

С помощью изотопного метода было установлено, что при образовании сложного эфира из карбоновой кислоты и спирта, содержащего изотоп ^{18}O , вода образуется за счет гидроксила карбоксила и водорода OH-группы спирта:

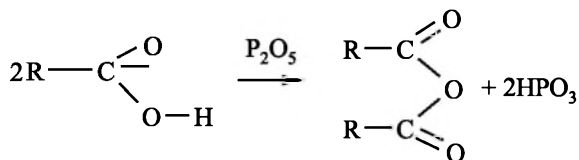


Реакции образования галогенангидридов кислот. Получение галогенангидридов, называемых иначе *ацилгалогенидами*, осуществляется взаимодействием карбоновых кислот с трихлоридом фосфора (PCl_3), пентахлоридом фосфора (PCl_5), тионилхлоридом (SOCl_2) и трибромидом фосфора (PBr_3).

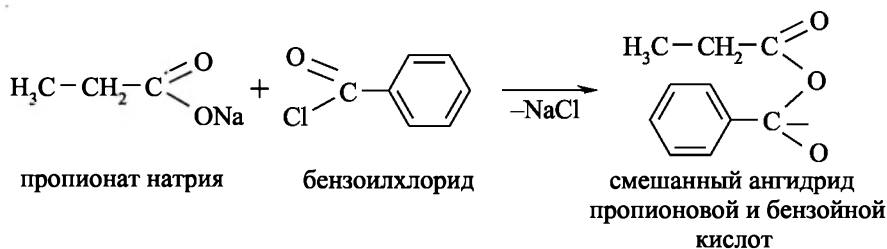
Реакция карбоновых кислот с перечисленными реагентами происходит через последовательные стадии, первой из которых является образование смешанного ангидрида, а во второй стадии происходит нуклеофильное замещение у атома углерода карбоксигруппы под действием хлорид-иона:



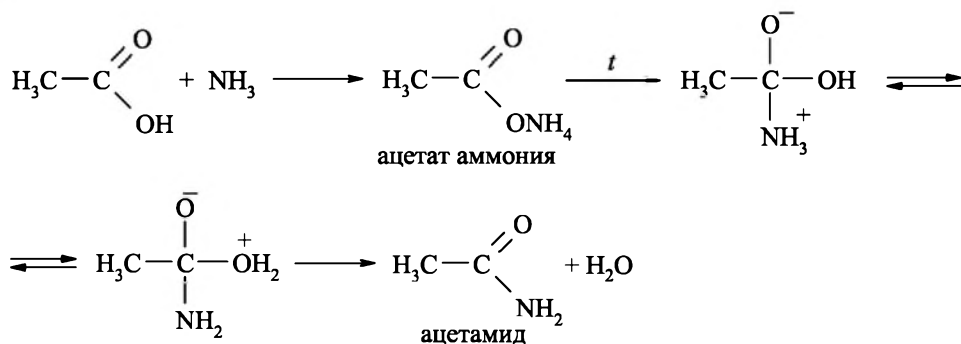
Реакции образования ангидридов кислот. В присутствии сильных водоотнимающих средств, таких как P_2O_5 , из карбоновых кислот получают ангидриды кислот:



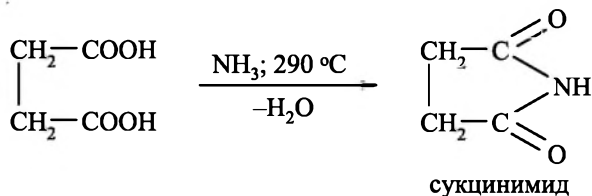
Ангидриды карбоновых кислот можно получать и взаимодействием солей карбоновых кислот с хлорангидридами. Это позволяет использовать разные карбоновые кислоты, благодаря чему возможно образование так называемых *смешанных ангидридов*, т.е. ангидридов двух разных кислот:



Реакции образования амидов кислот. По сравнению со спиртами аммиак является более сильным нуклеофилом, что позволяет получить амиды кислот путем непосредственного замещения OH-группы при достаточно жестких условиях:



Аналогично из янтарной кислоты получают ее имид — сукцинимид:

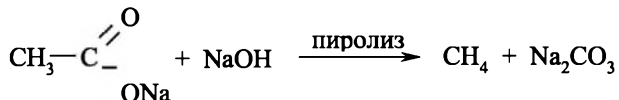


Реакции декарбоксилирования

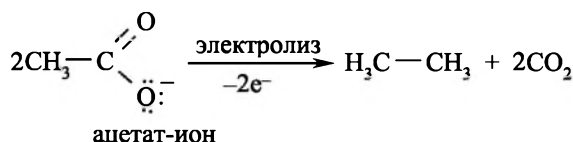
Декарбоксилирование — отщепление CO_2 из карбоксигруппы карбоновых кислот или карбоксилат-аниона солей карбоновых кислот.

В зависимости от условий реакции и строения исходных веществ при декарбоксилировании образуются разные соединения.

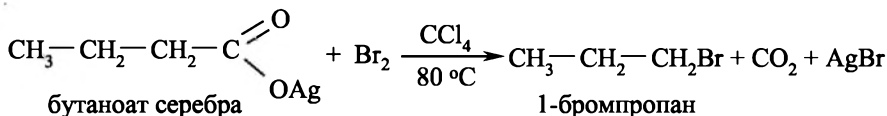
Так, например, при сплавлении ацетата натрия с сухим гидроксидом натрия образуется метан:



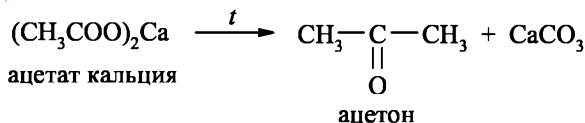
Однако с другими натриевыми солями алифатических кислот такой процесс сопровождается изменениями углеводородного радикала, и соответствующий алкан не получается. Декарбоксилирование можно осуществить электрохимически:



Важное значение для органического синтеза имеет декарбоксилирование с участием серебряной соли карбоновой кислоты при нагревании с бромом. В этом случае образуется алкилбромид:



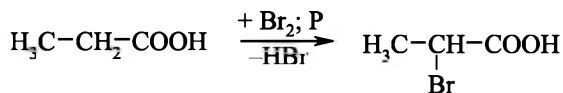
Пиролизом магниевых, кальциевых или бариевых солей карбоновых кислот (кроме соли муравьиной кислоты) можно получить кетоны:



Реакции галогенирования

Атомы водорода, связанные с α -углеродным атомом, характеризуются значительной подвижностью и поэтому способны подвергаться замещению. Под действием УФ-облучения на свету или при нагревании до $300\text{--}400^\circ\text{C}$ прямое радикальное хлорирование карбоновых кислот происходит неселективно. Например, в условиях радикального хлорирования масляной кислоты образуется смесь всех трех возможных изомеров, среди которых на долю α -хлормасляной кислоты приходится не более 5%.

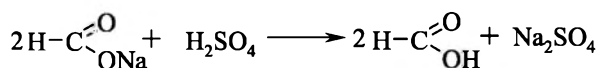
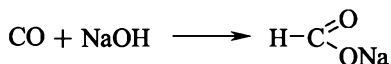
Избирательное α -галогенирование карбоновых кислот достигается по реакции *Геля-Фольгарда-Зелинского*: для введения хлора или брома в α -положение карбоновую кислоту обрабатывают галогеном в присутствии каталитических количеств красного фосфора или PCl_3 и PBr_3 :



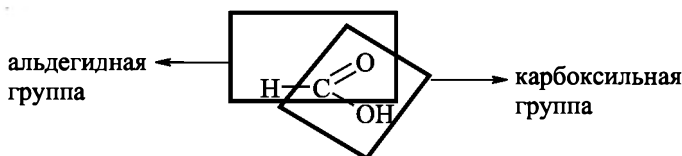
В качестве хлорирующего агента для получения α -хлорзамещенных карбоновых кислот используют хлорид меди (II).

17.4. Отдельные представители карбоновых кислот

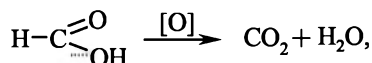
Муравьиная кислота (метановая кислота) — бесцветная прозрачная жидкость с резким характерным запахом. В промышленности получают из оксида углерода (II) и гидроксида натрия с последующим действием на полученную соль серной кислотой:



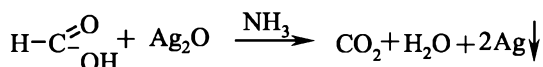
От остальных карбоновых кислот муравьиная кислота отличается тем, что карбоксильная группа в ней связана не с углеводородным радикалом, а с атомом водорода. Поэтому муравьиную кислоту можно рассматривать и как кислоту, и как альдегид:



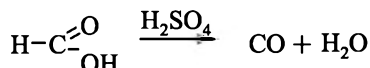
Подобно альдегидам, муравьиная кислота может окисляться:



поэтому для нее характерна реакция «серебряного зеркала»:



Под действием концентрированной серной кислоты муравьиная кислота разлагается на CO и воду:

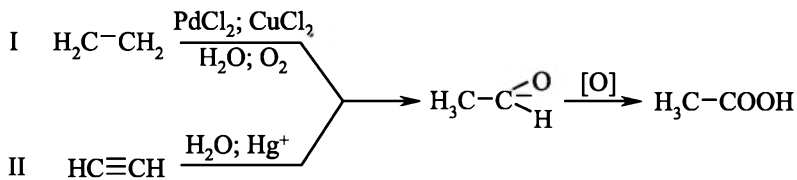


Муравьиную кислоту применяют в промышленном органическом синтезе.

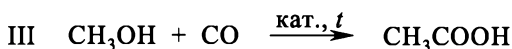
Уксусная кислота (этановая кислота) — бесцветная прозрачная жидкость с характерным резким запахом уксуса. Безводная уксусная кислота существует в виде кристаллов, имеющих температуру плавления 16,6 °C. Поэтому такую кислоту называют *ледяной уксусной кислотой*. С водой смешивается во всех соотношениях.

В промышленности кислоту получают различными методами:

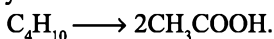
- окислением уксусного альдегида, который, в свою очередь, получают либо окислением этилена, либо из ацетиленов по реакции Кучерова:



- карбонилированием метанола (III);

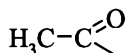


- каталитическим окислением бутана:



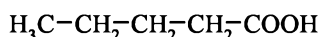
Уксусная кислота находит применение в промышленном органическом синтезе для получения уксусного ангидрида, уксусно-этилового и уксусно-бутилового эфиров, красителей и лекарственных веществ, а также в кожевенном производстве и пищевой промышленности.

Остаток уксусной кислоты называется *ацетильным радикалом* (от лат. *acetum* — уксус).

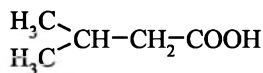


Соли и эфиры уксусной кислоты называют *ацетатами*.

Валериановая и изовалериановая кислоты



валериановая кислота



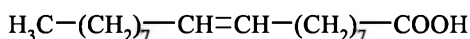
изовалериановая кислота

Обе кислоты являются компонентами корней с корневищами различных видов валерианы. Обладают успокаивающим действием, однако активность изовалериановой кислоты намного выше. Изовалериановая кислота используется в синтезе такого важного лекарственного препарата, как валидол.

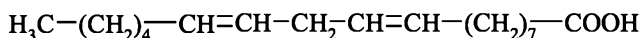
Введение брома в α-положение способствует усилению седативного действия. В виде этилового эфира α-бромизовалериановая кислота входит в состав комбинированных лекарственных препаратов — корвалола, валокордина.

Пальмитиновая $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$ и *стеариновая* $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$ кислоты являются важными представителями высших жирных кислот. Они входят в состав твердых жиров.

Олеиновая кислота $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$ является ненасыщенной высшей жирной кислотой. Входит в состав жидких жиров. Содержит непредельную связь в углеводородном радикале:

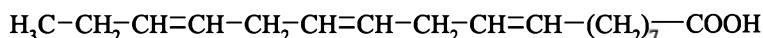


Линолевая кислота $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$ — ненасыщенная кислота с двумя двойными связями:



Входит в состав льняного, конопляного и макового масел.

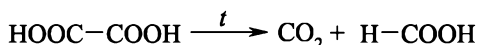
Линоленовая кислота $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}$ сопутствует линолевой кислоте в льняном масле:



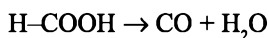
Щавелевая кислота — HOOC-COOH . Бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в воде. Относится к сильным кислотам. Широко распространена в растениях. В виде кальциевой соли содержится в оболочках клеток и внутри клеток растений. Оксалатом кальция богаты водоросли, грибы, лишайники, папоротники. В виде монозамещенной калиевой соли («кислая соль») содержится в щавеле и кислице.

Будучи двухосновной кислотой, она образует кислые (NaOOC-COOH) и средние (NaOOC-COONa) соли.

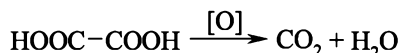
При нагревании щавелевая кислота разлагается; реакция протекает в две стадии. На первой происходит отщепление (декарбоксилирование) одной группы $-\text{COOH}$ с образованием муравьиной кислоты:



Последняя далее разлагается по реакции:



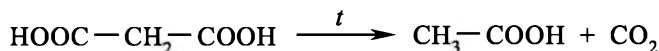
Щавелевая кислота легко окисляется:



Янтарная кислота — $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$. Бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в воде. Название этой кислоты связано с тем, что ее впервые открыли в янтаре. Она содержится в незрелых ягодах крыжовника, винограда, в свекольном соке. Велико биологическое значение янтарной кислоты, поскольку она участвует в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса). Здесь вследствие дегидрирования из янтарной кислоты образуется фумаровая кислота. Этот процесс ферментативно стереоспецифичен и приводит к транс-фумаровой кислоте. Именно этот изомер вовлекается в дальнейшие превращения.

Энергия, получаемая в результате окислительных процессов в цикле трикарбоновых кислот, становится биохимически доступной благодаря АТФ (аденозинтрифосфорной кислоте).

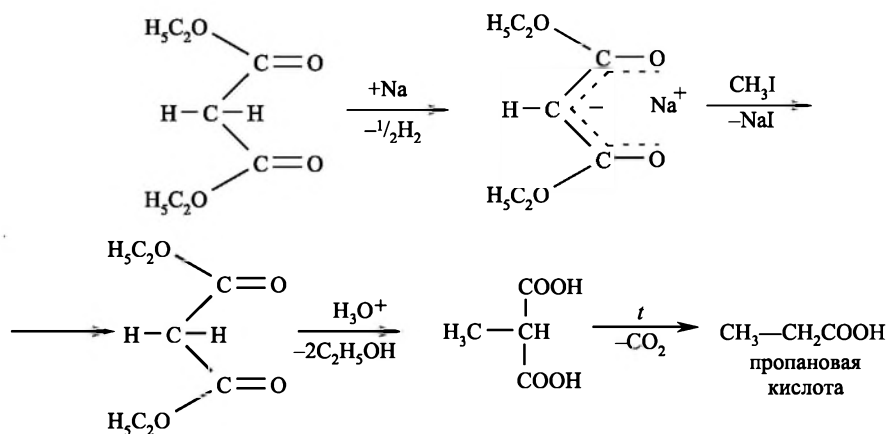
Малоновая кислота представляет собой кристаллическое вещество, легко разлагающееся при нагревании: происходит декарбоксилирование и образуется уксусная кислота:



Практическое значение в органическом синтезе имеет полный этиловый эфир малоновой кислоты, который обычно называют малоновым эфиром. В малоновом эфире благодаря влиянию двух электроноакцепторных карбониллов метиленовая группа является СН-кислотным центром, и, следовательно, атомы водорода способны отщепляться в виде ионов за счет гетеролитического разрыва связей С-Н. Для малонового эфира pK_a равна 13.

При действии металлического натрия (или этилата натрия) один атом водорода метиленовой группы замещается на натрий с выделением водорода или этанола и образованием енолята, отрицательный заряд которого делокализован между обоими карбонильными группами. При взаимодействии образовавшегося натриймалонового эфира с первичными или вторичными алкилгалогенидами натрий замещается на алкильный радикал и образуется алкилмалоновый эфир. Далее это производное можно подвергнуть

кислотному гидролизу, затем провести декарбоксилирование и получить соответствующую карбоновую кислоту:



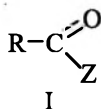
Возможен и другой путь, когда полученный алкилмалоновый эфир вновь взаимодействует последовательно с натрием, затем с алкилгалогенидом с последующим гидролизом и декарбоксилированием.

Диэтилмалоновый эфир, получаемый таким же путем, используется в синтезе барбитала.

17.5. Функциональные производные карбоновых кислот

Функциональные производные карбоновых кислот — это органические соединения, полученные путем замещения OH-группы карбоксила кислоты на нуклеофильный заместитель.

Они соответствуют общей структурной формуле (I), где Z представляет собой атом или группу атомов:



- OAlk (OCH₃; OC₂H₅ и т. п.) или -OAg — *сложные эфиры*;
- Cl, Br (галогены) — *галогенангидриды*;
- *ангидриды*;
- NH₂ (-NHR₁; -NR₁R₂) — *амиды*.

О принадлежности анализируемого вещества к функциональным производным карбоновых кислот легко убедиться по реакции гидролиза: если в итоге образуется карбоновая кислота, то соединение является функциональным производным карбоновой кислоты.

Способы получения сложных эфиров, галогенангидридов, ангидридов и амидов рассмотрены выше (раздел 17.3). Ниже будут показаны наиболее важные свойства с точки зрения их реакционной способности.

Сложные эфиры

По распространенности, доступности, а также широкому использованию в органическом синтезе сложные эфиры являются несомненным лидером среди остальных функциональных производных карбоновых кислот.

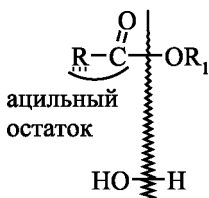
Физические свойства. Сложные эфиры, образованные низшими представителями кислот и спиртов, представляют собой жидкости. Они обладают приятным запахом, напоминающим фруктовый. В воде сложные эфиры растворяются очень мало или вовсе не растворяются. Температуры кипения сложных эфиров значительно ниже, чем у соответствующих карбоновых кислот. Это объясняется отсутствием межмолекулярных водородных связей.

Химические свойства. Существенное отличие сложных эфиров от карбоновых кислот заключается в том, что в них отсутствует подвижный протон, а вместо него с атомом кислорода связан углеводородный радикал. По этой причине в кислотном остатке имеется только один электрофильный центр — атом углерода в остатке карбоксильной группы.

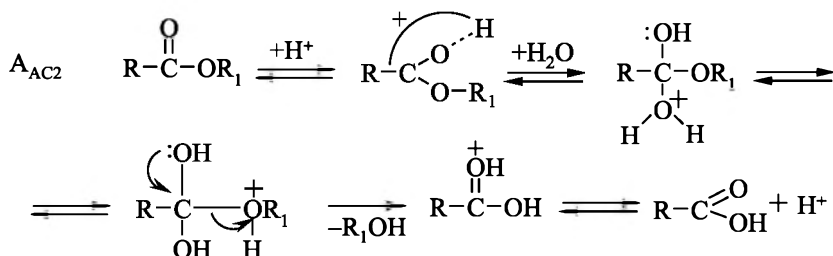
Полярность связей в сложном эфире примерно такая же, как в карбоновых кислотах.

Для сложных эфиров характерны реакции нуклеофильного замещения, в результате которых могут образовываться либо кислота, либо другие функциональные производные этой же кислоты. Одной из таких реакций является взаимодействие с водой, т.е. *гидролиз*, который может катализироваться как кислотой, так и основанием.

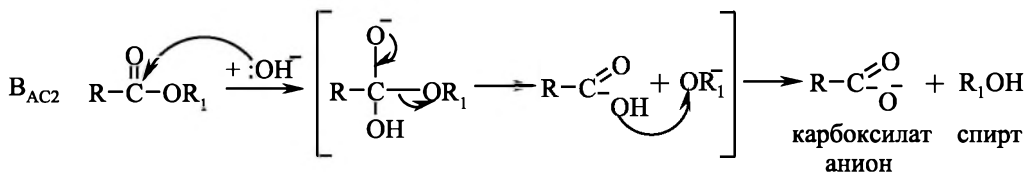
Гидролиз в кислой среде по существу представляет собой обратную реакцию синтеза сложных эфиров в присутствии кислоты. Наиболее часто кислотный гидролиз происходит благодаря расщеплению связи *ацил–кислород* (AC — *ацильный механизм*):



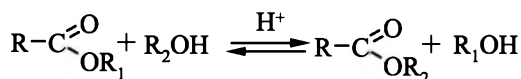
Кислотный катализ обозначается символом А и протекает по бимолекулярному механизму A_{AC2} :



Щелочной гидролиз обозначается символом В и относится к типу В_{AC2} (бимолекулярный ацильный механизм). В отличие от кислотного гидролиза щелочной необратим, поскольку приводит к образованию солей, которые устойчивы к действию нуклеофилов:

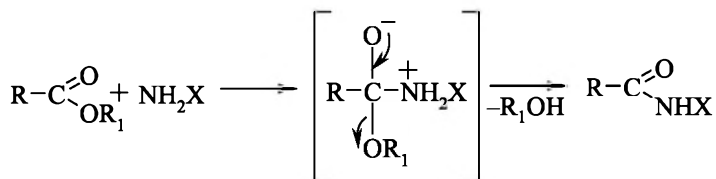


Реакции перэтерификации. В кислотно-катализируемом гидролизе сложных эфиров основной стадией является присоединение воды (см. выше реакцию А_{AC2}). Вода, как известно, является нуклеофилом. Если вместо воды использовать спирт, то происходит замена одного нуклеофила — воды на другой нуклеофил — спирт. Поэтому вместо гидролиза происходит *перэтерификация*, т.е. один сложный эфир превращается в другой сложный эфир той же кислоты:



Перэтерификация относится к обратимым процессам, и для смещения равновесия вправо используют избыток спирта R₂OH.

Реакции сложных эфиров с нуклеофилами типа NH₂X:

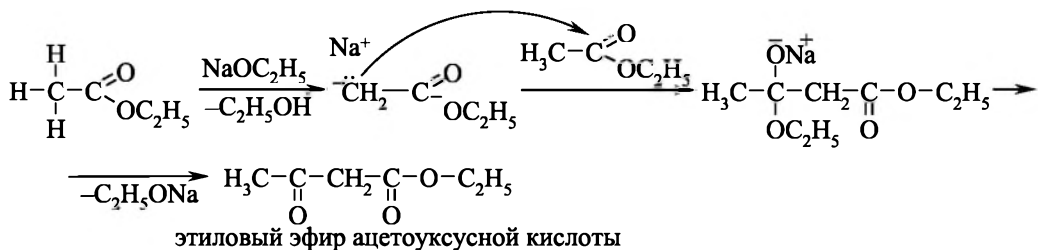


Если X = H, то образуются амиды кислот;

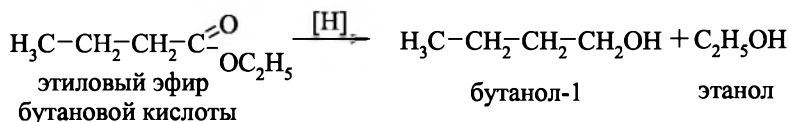
X = OH — гидроксамовые кислоты;

X = NH₂ — гидразиды кислот.

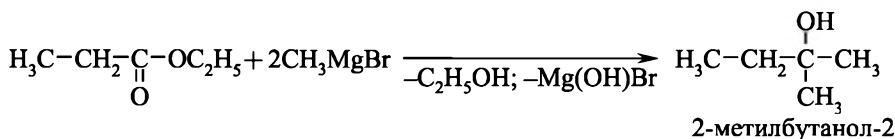
Реакции сложноэфирной конденсации. Сложные эфиры карбоновых кислот, имеющих α-водородный атом (CH-кислотный центр при атоме углерода в α-положении), в присутствии сильных оснований, например алкоголятов щелочных металлов, способны к образованию *карбанионов*. Далее к этому карбаниону присоединяется вторая молекула этого же сложного эфира с образованием β-кетокислоты:



Реакции восстановления. Сложные эфиры в присутствии такого сильного восстановителя, как алюмогидрид лития, легко восстанавливаются до первичных спиртов:

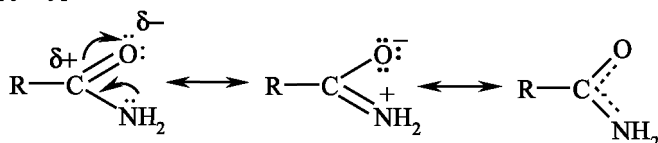


Реакции синтеза третичных спиртов. Сложные эфиры взаимодействуют с реактивом Гриньяра с образованием промежуточного продукта, после гидролиза которого образуются соответствующие третичные спирты. Обычно в этой реакции участвует 2 моль магний-органического соединения:



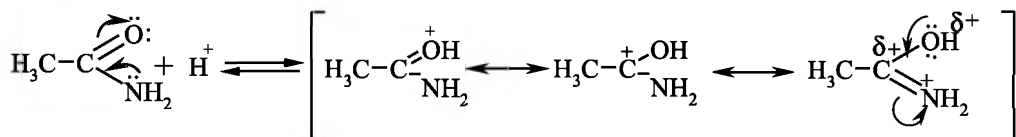
Амиды карбоновых кислот

Физические свойства. Амиды представляют собой жидкости или кристаллические вещества, растворимые в воде и органических растворителях. Амиды по сравнению со сложными эфирами имеют более высокие температуры кипения, что объясняется наличием межмолекулярных водородных связей с участием NH_2 -группы. Для них характерно p , π -сопряжение, в которое вовлекаются неподеленная пара электронов атома азота и π -электронная система карбонила $\text{C}=\text{O}$. Атомы амидной группы $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{NH}_2}{\text{C}}}$ располагаются в одной плоскости. Благодаря сильному положительному мезомерному эффекту ($+M \gg -I$) связь $\text{C}-\text{N}$ несколько короче, чем $\text{C}-\text{N}$ в несопряженных аминах, а связь $\text{C}=\text{O}$ длиннее, чем в альдегидах. Поэтому связь $\text{C}-\text{N}$ в некоторой степени имеет характер двойной, что видно из резонансной структуры:



Химические свойства. Особенности строения амидов сказываются на их химических свойствах: они труднее (по сравнению с ангидридами) взаимодействуют с нуклеофилами, но легче — с электрофилами. Амиды характеризуются как основными, так и кислотными свойствами.

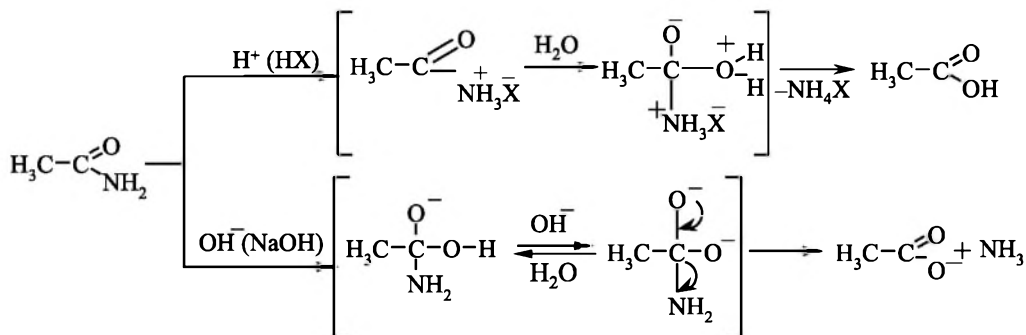
Основные свойства выражены очень слабо, и это объясняется сопряжением электронной пары атома азота с π -системой карбонила ($+M$ -эффект). Присоединение протона происходит в сильноокислой среде по атому кислорода:



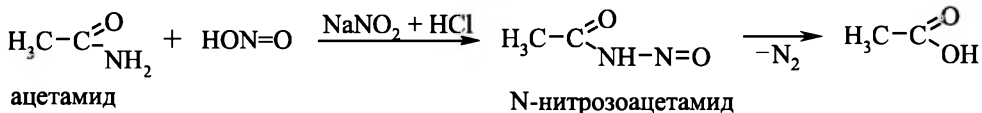
NH-кислотность. N-незамещенная и N-монозамещенная амидная группы ($-\text{NH}_2$ и $-\text{NHR}$) способны к ионизации. Амиды в целом являются слабыми NH-кислотами, для которых значения pK_a лежат в пределах 15,0–19,0. Например, кислотность ацетамида ($pK_a = 15,0$) сравнима с кислотностью метанола.

Гидролиз амидов представляет собой нуклеофильное замещение и легче происходит в щелочной или кислой средах, труднее — в нейтральной. Ключевой стадией гидролиза в кислой среде является присоединение воды к протонированной форме амида, следовательно, в данном случае нуклеофилом является вода.

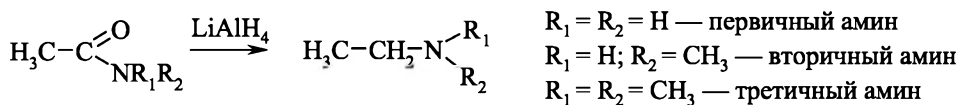
При щелочном гидролизе нуклеофилом является гидроксид-анион:



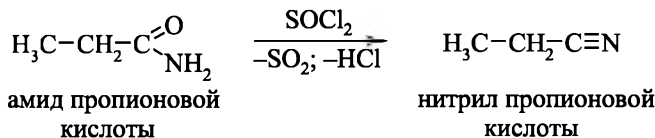
Реакция незамещенных амидов с азотистой кислотой сопровождается дезаминированием и приводит к образованию карбоновой кислоты:



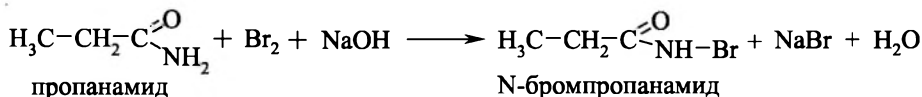
Восстановление амидов алюмогидридом лития приводит к аминам: из N-незамещенных амидов получают первичные, из N-монозамещенных — вторичные, а из N,N-дизамещенных — третичные амины:



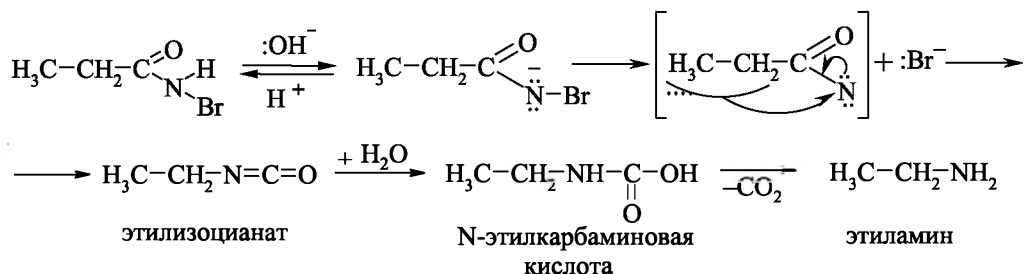
Дегидратация N-незамещенных амидов под действием POCl_3 или SOCl_2 в апротонных растворителях приводит к образованию нитрилов:



Получение N-галогенамидов и их расщепление до первичных аминов (расщепление по Гофману). Атом водорода в N-незамещенных или N-монозамещенных амидах может быть замещен на галоген в мягких условиях под действием гипохлорита или гипобромита натрия:

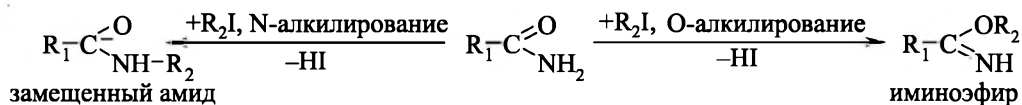


Далее образовавшийся N-бромзамещенный амид подвергается перегруппировке и последующему расщеплению с образованием первичного амина:

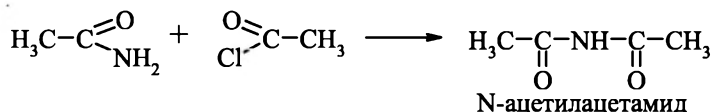


Реакция названа в честь ее первооткрывателя и получила название *перегруппировка по Гофману*, или *расщепление по Гофману*.

Алкилирование амидов — наличие двух нуклеофильных центров ($-\text{NH}_2$ и кислорода) позволяет проводить как N-, так и O-алкилирование, что можно представить следующей схемой:



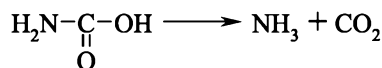
Ацилирование — при действии галогенангидридов (или ангидридов) на амиды образуются соответствующие N-ацильные производные:



Амиды угольной кислоты

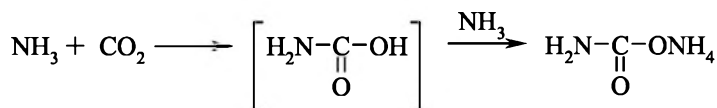
Угольная кислота как двухосновная может образовывать кислые (неполные) амиды и средние (полные) амиды.

Моноамид угольной кислоты называется *карбаминовой кислотой*. Она неустойчива и распадается на аммиак и оксид углерода (IV):

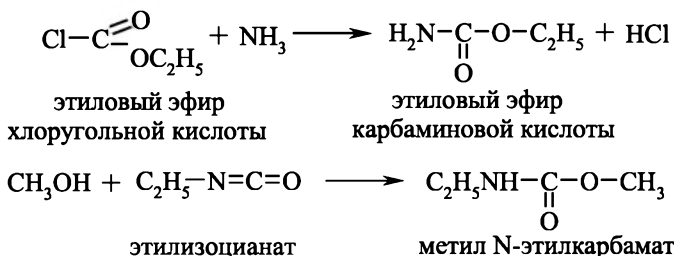


Соли и эфиры карбаминовой кислоты устойчивы.

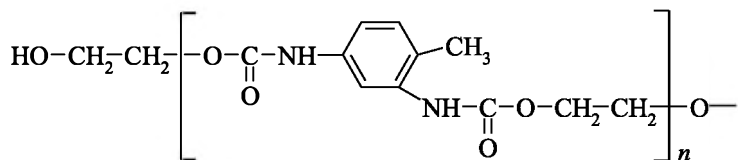
Аммонийную соль карбаминовой кислоты можно получить взаимодействием избытка аммиака с оксидом углерода (IV):



Сложные эфиры карбаминовой кислоты называются *уретанами*. Их можно получить взаимодействием хлоругольных эфиров с аммиаком или аминами, а также присоединением спиртов к изоцианатам:

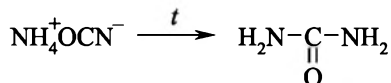


Широкое применение находят *полиуретаны* — полимеры, содержащие в цепи макромолекулы остатки уретана. Их получают из гликолей (или глицерина) и диизоцианатов, например, 2,4-толуилеendiизоцианата:



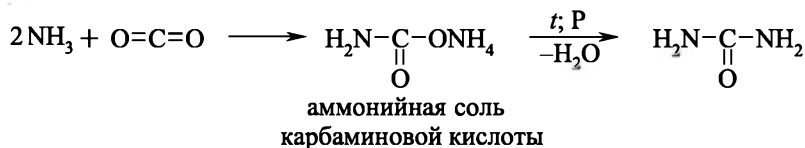
Полиуретаны по своим свойствам похожи на полиамиды, но более устойчивы в агрессивных средах. Используются для получения волокон, клеев, пенопластов и т.д.

Мочевина, или *полный амид угольной кислоты*. Впервые синтез мочевины осуществил Ф. Велер путем термической изомеризации цианата аммония:

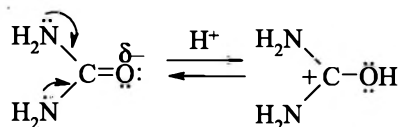


Этот синтез уже вошел в историю в качестве примера получения органических соединений из неорганических.

В промышленности мочевины получают из аммиака и оксида углерода (IV):



Мочевина представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое в воде. Является одним из конечных продуктов метаболизма азота в организме. Мочевина является слабым основанием, причем ее протонирование происходит не по атому азота, а по атому кислорода:

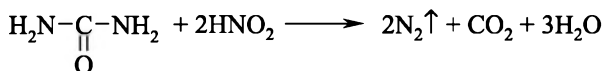


$$\left[\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ || \\ +\text{OH} \end{array} \right] \text{NO}_3^- \xrightarrow{\text{HNO}_3} \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ || \\ \text{O} \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}} \left[\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ || \\ +\text{OH} \end{array} \right]_2 \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ | \\ \text{COO}^- \end{array}$$
$$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}_2 \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}; t} 2\text{NH}_3 + \text{CO}_2$$
$$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}_2 \xrightarrow{t} \text{NH}_3\uparrow + \text{H}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$$
$$\text{H}-\text{N}=\text{C}=\text{O} + \text{H}_2\text{N}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}_2 \longrightarrow \text{H}_2\text{N}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}_2$$

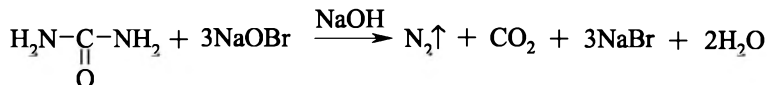
биурет

$$\begin{array}{ccccccc}
 \begin{array}{c} \text{H} \cdots \text{O} \\ \vdots \quad \vdots \\ \text{H}-\text{N}=\text{C}=\text{O} \end{array} & \rightleftharpoons & 3\text{N}\equiv\text{C}-\text{OH} & \longrightarrow & \begin{array}{c} \text{HO}-\text{N}=\text{N}=\text{C}(\text{OH})-\text{N}=\text{OH} \\ | \\ \text{OH} \end{array} & \rightleftharpoons & \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{O}=\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{N}-\text{H} \\ || \\ \text{O} \end{array} \\
 \text{изоциановая} & & \text{циановая} & & \text{циануровая кислота} & & \\
 \text{кислота} & & \text{кислота} & & & &
 \end{array}$$
$$\begin{array}{c} \text{—C—N—} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array}$$
$$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}=\text{C}-\text{NH}_2 \\ \parallel \quad \quad \quad \backslash \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{Cu} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{O} \\ \parallel \quad \quad \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$$

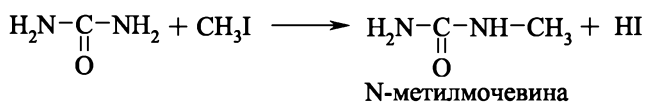
Под действием азотистой кислоты мочеви́на разлагается с выделением азота:



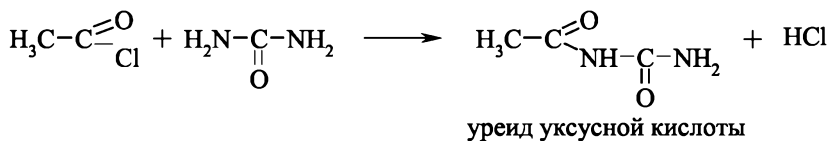
В присутствии гипобромитов или гипохлоритов происходит аналогичный процесс:



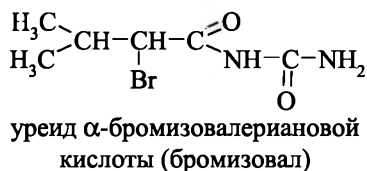
Будучи нуклеофилом, мочеви́на вступает в реакции алкилирования и ацилирования. При алкилировании преимущественно образуются N-алкильные производные:



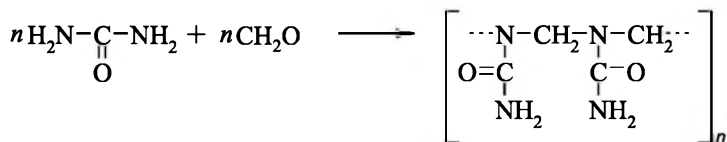
Ацилирование мочевины приводит к *уреидам* — производным карбоновых кислот, в которых гидроксил карбоксила замещен на остаток мочевины:



Уреиды кислот проявляют седативное и умеренное снотворное действие, что характерно, например, для лекарственного препарата «Бромизовал»:



Мочевина очень активно вступает в конденсацию с альдегидами с образованием аминопластов. Примером является мочевиноформальдегидная смола:



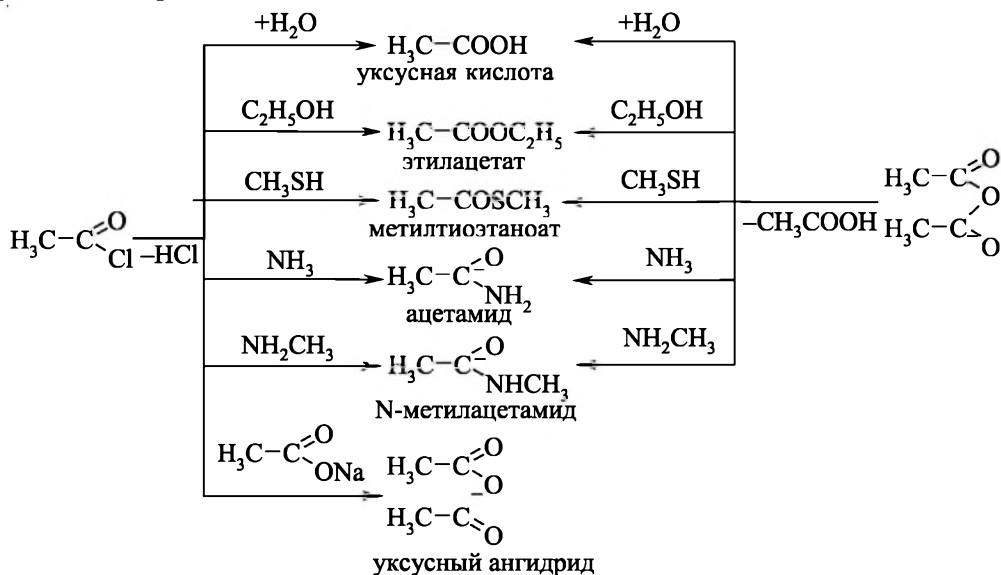
Гуанидин, или *иминомочевина*, является производным мочевины. Содержится в природных биологически активных соединениях. Является составной частью аминокислоты — аргинина.

Галогенангидриды и ангидриды карбоновых кислот

Данная группа соединений по своей карбонильной активности превосходит все другие функциональные производные карбоновых кислот. Благодаря высокой поляризации связи C—Cl в галогенангидридах и связи C—O в ангидридах они энергично взаимодействуют с нуклеофилами и поэтому являются очень активными ацилирующими реагентами.

Ацилирование — введение ацильной группы (остатка кислоты) в молекулы органических соединений.

На представленной ниже схеме приведены примеры реакций с участием галогенангидридов и ангидридов кислот.



Вопросы для самоподготовки

- Сравните кислотные свойства пропионовой, α-хлорпропионовой и α-бромпропионовой кислот. Как природа галогена влияет на их свойства?
- Определите и назовите реагенты, под действием которых возможны превращения:
1,1,1-трихлорбутан → бутановая кислота → бутаноат серебра → этилбутаноат.
- Напишите реакции гидролиза ацетамида в кислой и щелочной средах.
- Исходя из этена, получите уксусный ангидрид, хлорангидрид уксусной кислоты, уксусную кислоту. Напишите уравнения реакций уксусного ангидрида с анилином, фенолом и бензолом.
- Реакцией карбоксилирования соответствующего реактива Гриньяра получили изовалериановую кислоту и обработали ее вначале PCl_5 , а затем мочевиной. Какова структура конечного продукта?
- Получите муравьиную кислоту, используя в качестве исходных веществ: 1) CO и NaOH; 2) CO и CH_3OH ; 3) щавелевую кислоту. Объясните, почему эта кислота проявляет восстанавливающие свойства.

ГЛАВА 18

Липиды

Липиды относятся к природным соединениям растительного, животного и микробного происхождения. Принципам химической классификации в наибольшей степени соответствует следующее определение.

Липиды — это высшие жирные кислоты и их производные.

Такое определение в наибольшей степени соответствует химии и биохимии этих соединений.

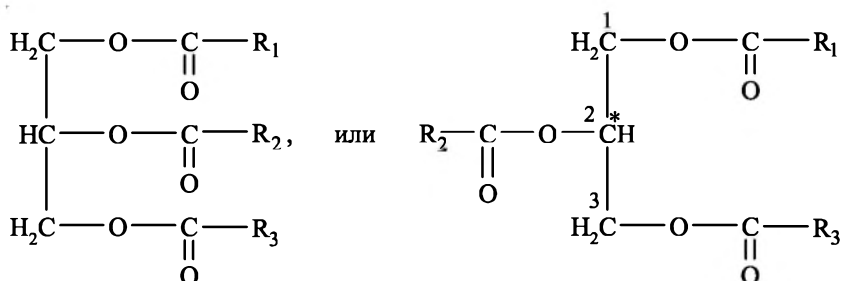
Обычно липиды разделяют на две группы — простые и сложные. К *простым* липидам относят собственно жиры и воски, к *сложным* — фосфолипиды и гликолипиды.

Биологическая роль липидов очень велика и многогранна. Жиры, содержащиеся в животном организме, по сути представляют собой запасник (депо) обменной энергии биологической системы. Другая группа липидов является структурной основой биологических мембран; оказывает влияние на такие жизненно важные мембранные процессы, как транспорт ионов и метаболитов. Некоторые липиды участвуют в передаче биологических сигналов, а также в формировании защитных реакций; выполняют роль иммуномодуляторов.

18.1. Жиры

Жиры — природные соединения растительного, животного и микробного происхождения, представляющие собой смеси полных эфиров глицерина и высших жирных кислот.

Их строение можно выразить общей формулой:



где R_1 , R_2 и R_3 — радикалы высших жирных кислот.

Для таких соединений, содержащих остаток глицерина, используется нумерация, согласно которой атомы углерода в глицериновом фрагменте нумеруются сверху вниз, если вторичный спиртовый гидроксил глицерина располагается на проекции Фишера слева.

Жиры растительного происхождения называются *маслами*.

В составе природных жиров и масел преобладают высшие жирные кислоты с числом углеродных атомов C_{10} – C_{18} , хотя из некоторых жиров выделены капроновая — $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{COOH}$ и каприловая — $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{COOH}$ кислоты.

Характерно, что общее число углеродных атомов в кислотах, найденных в составе жиров, — четное.

В состав жиров входит и значительное количество свободных, не связанных с остатком глицерина, жирных кислот.

Жирные кислоты

Природные жирные кислоты, входящие в состав жиров, характеризуются следующими структурными признаками:

- независимо от степени насыщенности подавляющее большинство важнейших жирных кислот имеют неразветвленную цепь углеродных атомов;
- наиболее часто в составе жиров встречаются кислоты, содержащие 16, 18, 20 и 22 углеродных атома;
- в ненасыщенных высших жирных кислотах преобладает в большинстве случаев *цис*-конфигурация двойной (двойных) связи (связей);
- двойные связи в полиненасыщенных жирных кислотах разделены метиленовыми группами;
- для высших жирных кислот используется система краткого обозначения, например, пальмитиновая — 16:0; олеиновая 18:1, где первое число — это общее количество углеродных атомов, включая карбоксильный, а цифра после двоеточия — это число двойных связей.

Среди предельных кислот наиболее широко распространены пальмитиновая, стеариновая и миристиновая кислоты.

Пальмитиновая кислота встречается практически во всех твердых жирах, где ее доля в масс.% к общему содержанию кислот варьирует от 15 до 50%: в сливочном масле — 25%; свином сале — 30%.

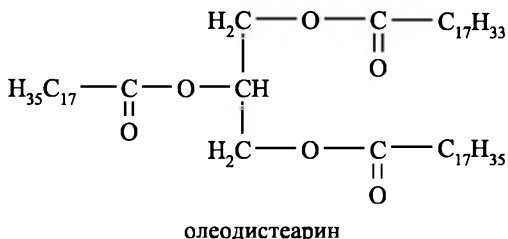
Стеариновая кислота в большом количестве входит в состав запасных жиров млекопитающих (25% и более), а также твердых жиров ряда тропических растений (масло какао).

Непредельные кислоты с одной двойной связью (моноеновые кислоты) присутствуют практически во всех растительных маслах. Так, в оливковом масле на долю олеиновой кислоты приходится 84% по массе (по отношению к общему содержанию кислот), в миндальном — 70%, арахисовом — 66%, кукурузном — 34%.

В льняном масле содержание линолевой кислоты составляет до 62%, а линоленовой — 25%.

В жирах остаток глицерина, как правило, связан с тремя остатками высших жирных кислот. Такие полные эфиры глицерина называют *триацилглицеринами*, или *триглицеридами*.

Обычно этерификация глицерина осуществляется различными типами кислот, что наиболее часто встречается в природе:



Триглицериды, содержащие только три остатка одной кислоты, встречаются в природе крайне редко или же могут быть получены, например, гидрогенизацией жира, содержащего три разные непредельные кислоты, но с одинаковым числом углеродных атомов.

Физические свойства жиров

Большинство физических свойств жиров растительного и животного происхождения определяется качественным и количественным соотношением высших жирных кислот как несвязанных (свободных), так и связанных с остатком глицерина.

Жиры, в составе которых преобладают насыщенные кислоты, имеют твердую консистенцию. Сюда относятся преимущественно жиры животного происхождения (бараний, говяжий жир, свиное сало и др.). В растениях тропической зоны нередко встречаются твердые жиры (масло какао).

Если же жиры образованы непредельными кислотами, то они жидкие (растительные масла). В животном мире жидкие жиры встречаются редко (например, рыбий жир).

Жиры и масла нерастворимы в воде, но легко растворяются в неполярных органических растворителях — бензоле, хлороформе, диэтиловом эфире, несколько хуже — в спирте.

Нанесенная на бумагу капля жира оставляет характерное «жирное пятно», которое не исчезает при нагревании.

Большинство твердых жиров имеют белый или желтовато-белый цвет. Ярко-желтый цвет настоящего сливочного масла обусловлен наличием в нем каротиноидов.

Растительные масла окрашены в толстом слое от желтого (подсолнечное, кукурузное, хлопковое масла) до желто-коричневого тонов (оливковое, льняное масла).

Характерный запах некоторых масел обусловлен наличием в них примесей: компонентов эфирных масел, сложных эфиров низших кислот, а также продуктов окисления самих ненасыщенных высших жирных кислот (см. «Химические свойства жиров»).

Если на ровную поверхность нанести тонким слоем растительное масло, то по истечении небольшого количества времени некоторые масла продолжают оставаться жидкими без каких-либо изменений, в то время как другие вследствие необратимых окислительных процессов постепенно превращаются в эластичную пленку. На основании этого свойства растительные масла подразделяют на *невысыхающие*, *высыхающие* и *полувывсыхающие*.

К первой группе относятся масла, не образующие пленку. В таких маслах преобладают глицериды олеиновой кислоты.

Высыхающими являются масла, образующие плотную пленку. В них главной составной частью являются глицериды линоленовой кислоты.

К полувывсыхающим относятся масла, образующие мягкие пленки. Здесь преобладают глицериды линолевой кислоты.

Химические свойства жиров

Реакции гидролиза (омыления). Данный процесс можно проводить в разных условиях. При щелочном гидролизе образуются глицерин и соли соответствующих жирных кислот, называемых *мылами*:

триглицеридов с остатками непредельных кислот. Такие параметры, как температуры кипения и плавления, не определяют ввиду отсутствия четких значений.

Более приемлемыми и объективными для характеристики доброкачественности жиров являются методы, основанные на химических свойствах. К ним относятся такие показатели, как кислотное число, число омыления и йодное число.

Кислотное число — это масса гидроксида калия в миллиграммах, необходимая для нейтрализации свободных жирных кислот, содержащихся в 1 г жира, т.е. указывает на количество несвязанных жирных кислот.

Число омыления — это масса гидроксида калия в миллиграммах, необходимая для омыления 1 г жира. По этому показателю расход гидроксида калия увеличивается, поскольку он связывает как свободные кислоты в составе жира, так и те, которые образуются в процессе гидролиза триглицерида.

Йодное число — это масса йода, присоединяющегося к 100 г жира. Служит характеристикой степени непредельности жира: чем выше йодное число, тем более ненасыщены жирные кислоты, входящие в состав жира.

18.2. Воски

Природные воски являются сложными эфирами высших жирных кислот с высшими одноатомными спиртами. Как спирты, так и кислоты преимущественно содержат четное число углеродных атомов от C_{16} до C_{36} . Воски всегда содержат несвязанные спирты, кислоты и даже углеводороды.

Как вещества растительного и животного происхождения они выполняют главным образом защитную функцию. Покрывая тонкой пленкой листья, стебли и плоды растений, а у животных — шерсть, воски предохраняют их от излишней влаги, проникновения болезнетворных микроорганизмов и т.д.

Известны также воски минерального (ископаемого) происхождения, например, *горный воск*, или *озокерит*.

По сравнению с глицеридами сложные эфиры восков значительно труднее подвергаются гидролизу.

Химический состав восков разнообразен, но чаще всего они образованы пальмитиновой, церотиновой и манцеротиновой кислотами, а также цетиловым и миристиновым спиртами.

Микобактерии туберкулеза и лепры характеризуются высокой устойчивостью по отношению к кислотам, поскольку они покрыты восковой оболочкой, образованной эфирами миколовых кислот.

В качестве примеров рассмотрим воски, которые имеют применение в фармацевтике.

Воск пчелиный. В его составе преобладает сложный эфир пальмитиновой кислоты с миристиновым спиртом $C_{15}H_{31}COOC_{13}H_{27}$. Из свободных кислот в состав пчелиного воска входят манцеротиновая — $C_{25}H_{50}O_2$, церотиновая — $C_{27}H_{54}O_2$, мантановая — $C_{29}H_{58}O_2$ и мелиссиновая — $C_{31}H_{62}O_2$.

Спермацет. Основным компонентом является сложный эфир цетилового спирта — $C_{16}H_{33}OH$ с пальмитиновой кислотой. Получают спермацет из жира кашалота и других китообразных.

Ланолин. Получают из жира овечьей шерсти, где преобладают сложные эфиры холестерина и изохолестерола с церотиновой и пальмитиновой кислотами.

Китайский воск. Продукт жизнедеятельности кошениловых насекомых. Преимущественным компонентом является сложный эфир церотиновой кислоты с цериловым спиртом.

Воски широко используются при изготовлении мягких лекарственных форм, различных парфюмерных изделий.

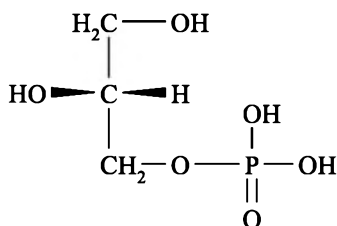
18.3. Сложные липиды

Липиды, относящиеся к сложным, делятся на две большие группы — *фосфолипиды* и *гликолипиды*.

Фосфолипиды, или *фосфатиды*, являются глицеридами, в которых содержатся два остатка высших жирных кислот, а третий — гидроксил глицерина — этерифицирован остатком фосфорной кислоты.

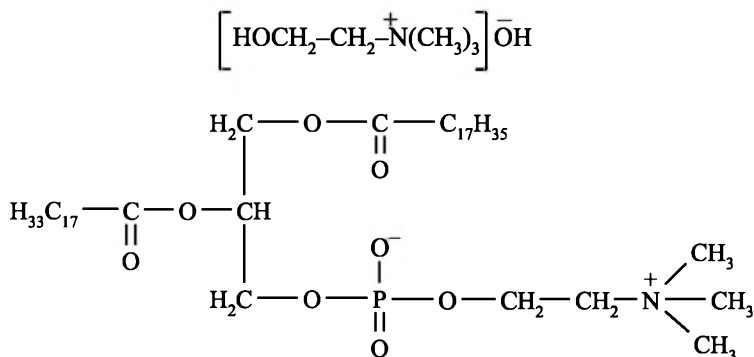
Все природные фосфолипиды, следовательно, содержат остаток глицеро-3-фосфорной кислоты, в котором положения 1 и 2 этерифицированы двумя разными высшими жирными кислотами.

В фосфолипидах остаток фосфорной кислоты этерифицирован аминоспиртом, глицерином, шестиатомным спиртом *инозитом* или связан с аминокислотой *серин*.



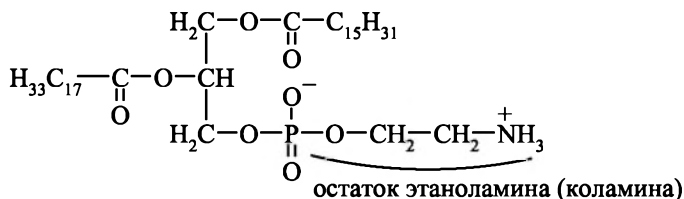
глицеро-3-фосфорная кислота

Лецитины (фосфатидилхолины) представляют собой фосфолипиды, в которых две OH-группы глицерина этерифицированы разными жирными кислотами (чаще всего стеариновой и олеиновой), а третья OH-группа этерифицирована фосфорной кислотой, связанной с холином:



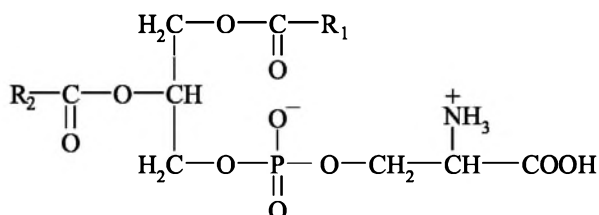
Лецитины составляют 50% от общего количества всех фосфолипидов животных. В большинстве бактерий лецитины отсутствуют.

Кефалины — фосфатидилэтанолamines — являются вторыми по значению фосфолипидами животных. Они построены по тому же типу, что и лецитины, но вместо холина содержат остаток *этанолamina*, называемого *коламином*, — $\text{HOCH}_2\text{—CH}_2\text{—NH}_2$. Из кислот в их составе чаще всего встречаются пальмитиновая, стеариновая и олеиновая кислоты. Кефалины, как и лецитины, существуют в виде внутренних солей:



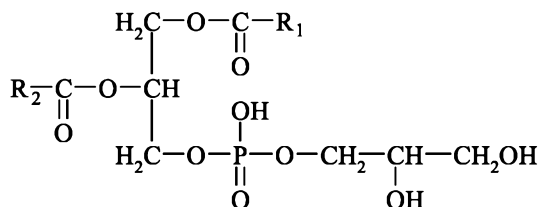
Лецитины и кефалины содержатся в тканях головного и спинного мозга, сердца, печени. В значительных количествах фосфолипиды находятся в желтках куриных яиц, а также в растениях — источниках растительных масел (соя, подсолнух и т.д.).

Серинфосфатиды отличаются от лецитинов и кефалинов тем, что вместо остатка этанолamina (холина) содержат аминокислоту серин:

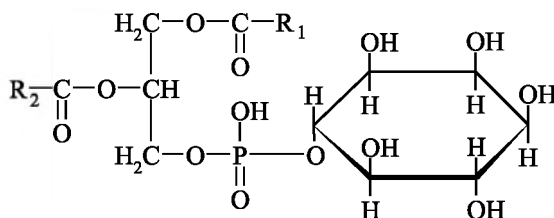


Содержатся в животных и растительных тканях. Являются биогенетическими предшественниками фосфатидилэтанолamines — лецитинов и кефалинов.

Фосфатидилглицерины. Для растений важнейшим фосфолипидом, участвующим в процессе фотосинтеза, является фосфатидилглицерин, который отличается от предыдущих фосфолипидов тем, что остаток фосфорной кислоты этерифицирован глицерином. Из высших кислот в их составе чаще всего встречаются пальмитиновая, стеариновая и олеиновая кислоты:



Фосфатидилинозиты. Данная группа фосфолипидов характеризуется тем, что остаток фосфорной кислоты связан с шестиатомным циклическим спиртом — инозитом:



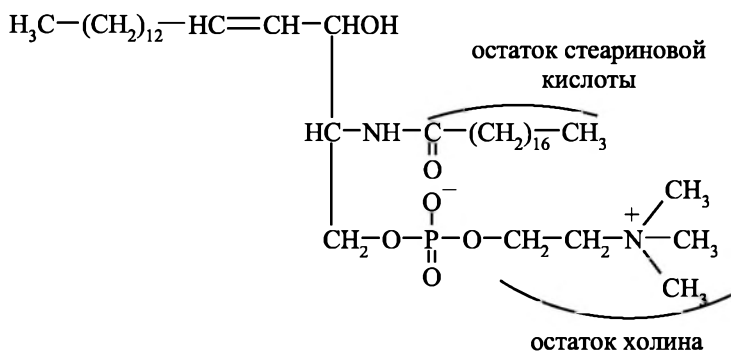
Высшие жирные кислоты в этих фосфолипидах представлены чаще всего пальмитиновой и олеиновой кислотами.

Следует отметить, что в глицерофосфорной кислоте положения 1 и 2 этерифицированы высшими жирными кислотами, что является общим признаком фосфолипидов. Различия между ними заключаются в том, что остаток фосфорной кислоты этерифицирован такими гидроксипроизводными, как этаноламин, холин, серин (α -аминокислота), глицерин, инозит.

Фосфатидилинозиты оказывают важное влияние на регуляцию процессов проницаемости биомембран.

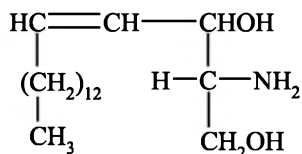
С точки зрения физико-химических свойств, пожалуй, самым важным является их *дифильность* (бифильность), поскольку они содержат как гидрофобную, так и гидрофильную атомные группы. Гидрофобность (липофильность) обусловлена наличием длинных углеводородных кислотных остатков, а гидрофильность — наличием карбонильных, гидроксильных групп или ионной пары (в случае внутренней соли). Эта структурная особенность является причиной их упорядоченной агрегации в виде липидного слоя на границе раздела фаз: *биологическая жидкость* — *липид*. Именно этот принцип лежит в основе структуры и свойств клеточных мембран.

В отличие от рассмотренных выше производных глицеро-3-фосфорной кислоты встречаются липиды, где вместо глицерина в качестве спиртового фрагмента участвуют первичные диолы, в которых между первичными углеродными атомами имеется от двух до шести метиленовых групп. Такие липиды объединены в подгруппу *фосфосфинголипидов*, в формировании которых участвуют диольные аминоспирты, например, *сфингозин*. Наиболее распространенным среди фосфосфинголипидов являются *сфингомиелины*:



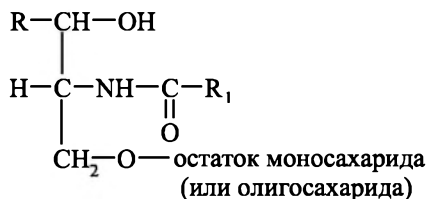
Из представленной структуры видно, что высшая жирная кислота, взаимодействуя с аминогруппой сфингозина, образовала соответствующий амид. Из высших жирных кислот в сфингомиелинах кроме стеариновой кислоты найдены пальмитиновая, лигноцериновая ($\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{COOH}$) и нервоновая ($\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{COOH}$) кислоты.

Сфингозин имеет следующее строение:

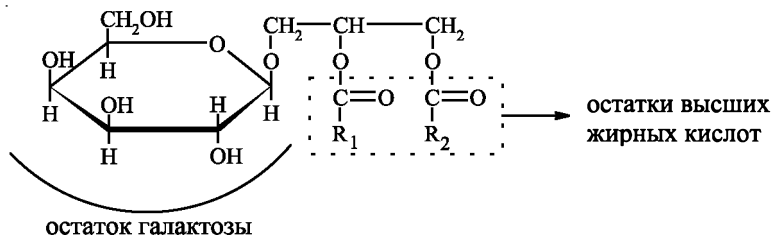


Гликолипиды. Характерной структурной особенностью этих сложных липидов является наличие в них углеводного фрагмента. В природе они широко распространены в растительном

и животном мире, а также в микроорганизмах. Состоят из двух подгрупп — гликосфинголипиды и гликозилдиглицериды. Гликосфинголипиды отличаются от сфингомиелинов тем, что вместо остатка фосфорной кислоты и холина группа $-\text{CH}_2\text{OH}$ гликозидирована: если $-\text{CH}_2-\text{O}-$ остаток моносахара, то образуются *цереброзиды*, если $-\text{CH}_2-\text{O}-$ олигосахаридный остаток, то образуются *ганглиозиды*:



Гликозилглицериды также содержат углеводный фрагмент вместо фосфорной кислоты, а два других гидроксила глицеринового остатка этерифицированы высшими жирными кислотами:



Гликозилглицериды распространены в растительном и животном мире. В микроорганизмах гликолипиды, в которых углеводный фрагмент представлен полисахаридами (липополисахаридами), участвуют в формировании клеточных мембран, являются антигенами.

В организме человека и животных полисахаридный фрагмент этих липидов направлен от клеточной оболочки в окружающую клетку среду, обеспечивая функции иммунной системы.

Вопросы для самоподготовки

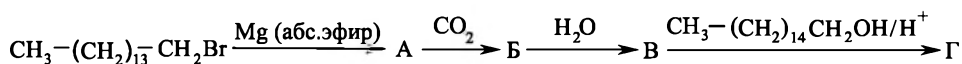
1. Приведите структурные формулы 1,3-диолеиноил-2-линолилглицерина и 1,2-дипальметин-3-стероилглицерина, предскажите их консистенцию. Напишите уравнения гидролиза этих соединений в кислой и щелочной средах.

2. 1-бромпентадекан ($C_{15}H_{31}Br$) обработали магнием в абсолютном эфире. На полученное вещество последовательно действовали формальдегидом, затем водой. Продукт ввели в реакцию этерификации с пальмитиновой кислотой. Напишите уравнения реакций. Дайте тривиальное название конечному продукту и укажите область его применения в фармации.

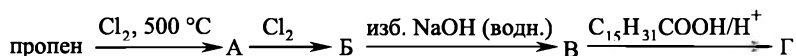
3. Спирт, полученный при гидролизе спермацета, окислили до карбоновой кислоты, избыток которой ввели в реакцию с глицерином. Напишите уравнения реакций, назовите конечный продукт.

4. Напишите уравнения реакций *цис*-олеиновой кислоты с: а) Br_2 ; б) $SOCl_2$; в) раствором $KMnO_4$; г) $NaNO_2$ ($0^\circ C$).

5. Заполните схему, назовите все соединения. Объясните, можно ли конечный продукт отнести к воскам:



6. Заполните схему, назовите продукты реакции:



ГЛАВА 19

Нитросоединения и амины. Диазо- и азосоединения

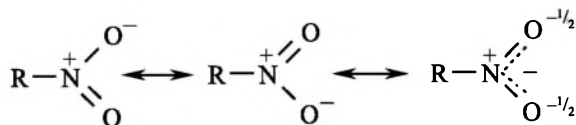
Из органических азотсодержащих соединений в предыдущих главах были рассмотрены оксимы, гидразоны, имины (в качестве производных оксосоединений), а также нитрилы, амиды и гидразиды как производные карбоновых кислот.

Как самостоятельные азотсодержащие функциональные группы наиболее важными являются нитрогруппа и аминогруппа, которые соединяются с атомом углерода простой связью C–N. В данной главе эти соединения рассматриваются по мере убывания степени окисления атома азота.

19.1. Нитросоединения

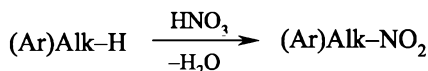
Нитросоединения — это производные углеводородов, в молекулах которых атом водорода замещен на нитрогруппу.

Нитрогруппа представляет собой самостоятельную азотсодержащую функцию. В ней оба атома кислорода равноценны, а атом азота — однозаряден и четырехвалентен:



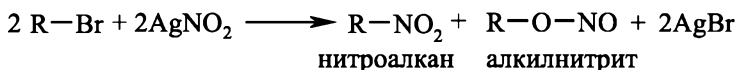
Способы получения нитросоединений

Как алифатические, так и ароматические нитросоединения удобно получать прямым нитрованием алканов и аренов, о чем подробно написано в разделах 5.3 и 10.3. В общем виде реакцию нитрования можно представить:



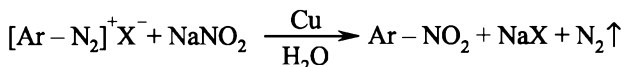
Реакция прямого нитрования алканов проходит по свободнорадикальному механизму $-S_R$, а аренов — по электрофильному механизму $-S_E$.

Алифатические нитросоединения удобно получать действием нитритов (чаще всего серебра) на галогеналкан:



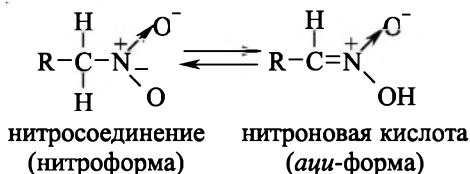
Путем подбора растворителей, в среде которых протекает реакция, можно повысить выход нитроалкана.

Из ароматических диазосоединений удобно получать нитросоединения в тех случаях, когда их нельзя получить прямым нитрованием. Диазогруппа легко замещается на нитрогруппу с помощью нитрит-иона:



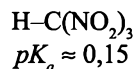
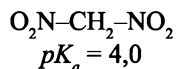
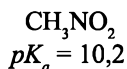
Химические свойства нитросоединений

Таутомерия и кислотность нитроалканов. Первичные и вторичные алифатические нитросоединения характеризуются СН-кислотностью, что связано с сильно выраженным $-I$ -эффектом нитрогруппы. Эти особенности создают условия для существования *аци*-форм нитроалканов:



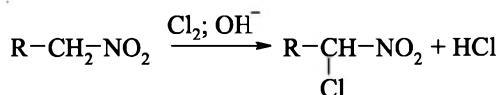
Из двух таутомерных форм более стабильной и преобладающей является нитроформа. Например, для нитрометана концентрация *аци*-формы не превышает $1 \cdot 10^{-7}$.

Кислотность мононитроалканов сравнима с кислотностью фенолов, однако она возрастает с увеличением числа нитрогрупп, связанных с одним углеродным атомом:

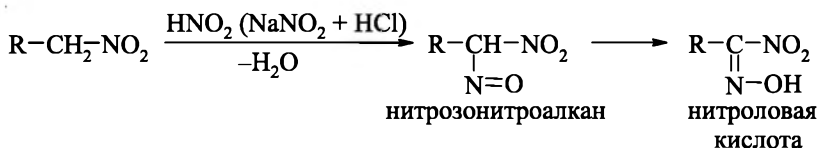


Анион нитроалкана, подобно енолят-аниону, является амбидентным анионом, поэтому для него характерными являются галогенирование, нитрозирование, алкилирование, реакции конденсации с карбонильными соединениями, а также аминотилирование (*реакция Манниха*), присоединение к α, β -непредельным соединениям, восстановление.

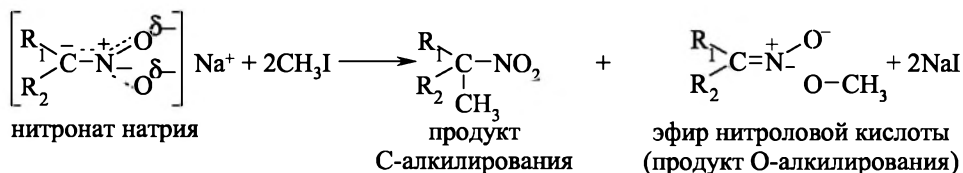
Реакции галогенирования. Галогенирование нитроалканов в присутствии оснований протекает легко по СН-кислотному центру:



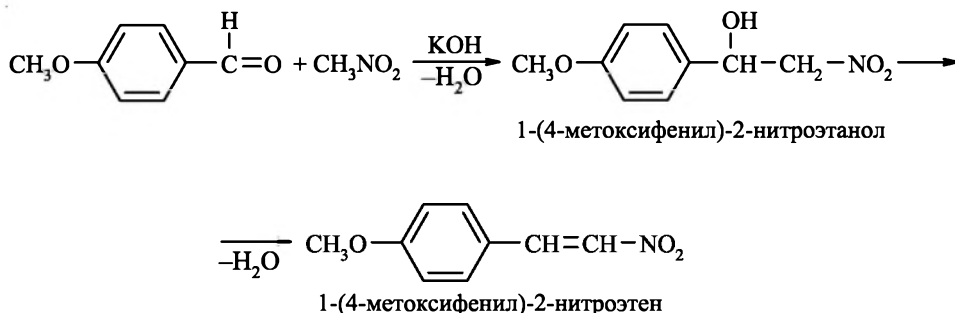
Реакции нитрозирования. При нитрозировании образуются нитрозонитроалканы, которые далее изомеризуются в нитроловые кислоты:



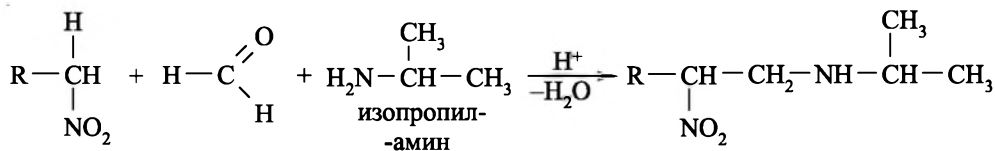
Реакции алкилирования. Взаимодействие с алкилирующими агентами может происходить в направлении О-алкилирования и С-алкилирования, что можно регулировать соответствующими условиями:



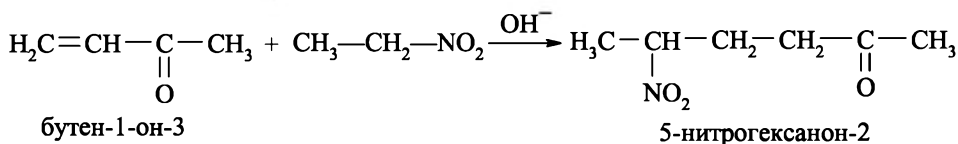
Реакции конденсации с карбонильными соединениями. Первичные и вторичные нитроалканы в щелочной среде вступают в реакции конденсации с альдегидами и кетонами. В данной реакции участвует анион нитроалкана, поскольку кислотность нитроалканов гораздо выше, чем у альдегидов и кетонов. Если в реакции участвует ароматическое оксо-соединение, то промежуточный вторичный спирт легко отщепляет воду с образованием непредельного соединения:



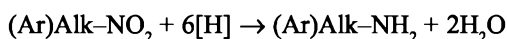
Реакции аминометилирования. Нитроалканы взаимодействуют с первичными и вторичными аминами и формальдегидом с образованием аминометильных производных. Аминометильная группа замещает водород в СН-кислотном центре. Эта реакция называется *аминометилированием*:



Реакции присоединения. Первичные и вторичные нитроалканы способны присоединяться к активированной двойной связи α,β-непредельных карбонильных соединений:

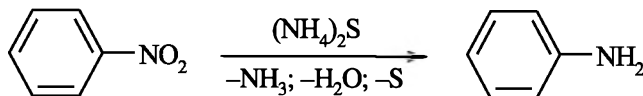


Реакции восстановления. При восстановлении нитроалканов и нитроаренов образуются соответствующие алкил- или ариламины:



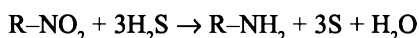
Водород в момент выделения можно получать либо действием кислоты на металл, либо раствором щелочи на амфотерные металлы (Zn, Sn и др.).

Впервые восстановление нитробензола до анилина было осуществлено выдающимся отечественным химиком Н. Н. Зининым в 1842 г. по реакции:

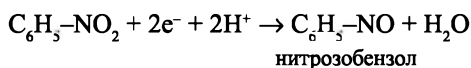


С использованием сульфида аммония в качестве восстановителя впервые были получены не только анилин, но и 2-нафтиламин и *м*-аминобензойная кислота.

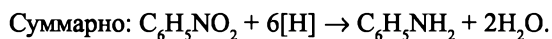
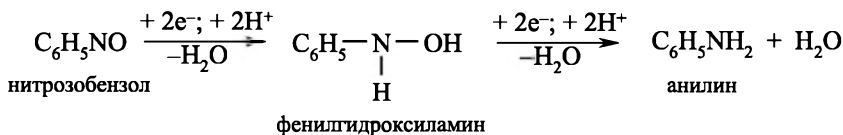
Восстановление нитросоединений в соответствующие амины можно осуществлять действием не только сульфидов, но и самого сероводорода:



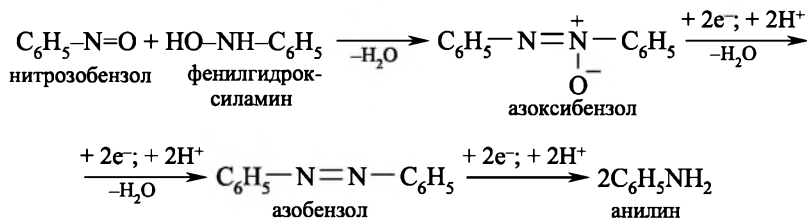
Восстановление нитроаренов, как и нитроалканов, в кислой среде на первой стадии осуществляется присоединением двух электронов ($\text{H-e}^- \rightarrow \text{H}^+$) и завершается образованием нитрозопроизводного:



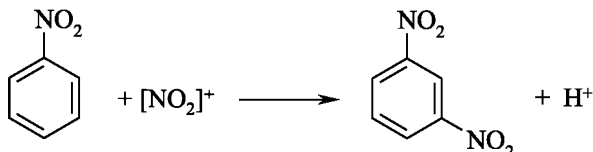
Нитрозобензол восстанавливается до фенилгидроксиламина, который далее восстанавливается до анилина:



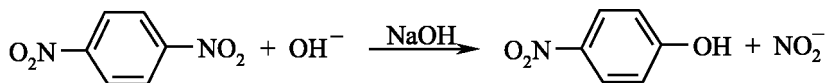
В щелочной среде нитрозобензол восстанавливается очень медленно, поэтому в реакционной среде накапливаются нитрозобензол и фенилгидроксиламин. Щелочь в данном случае является катализатором реакции:



Реакции с участием ароматических нитрозосоединений. Для ароматических нитросоединений характерны реакции электрофильного замещения по ароматическому ядру (подробно см. раздел 10.4):



Нитроарены могут вступать также в реакции нуклеофильного замещения. Характерно, что более активными являются динитропроизводные, у которых нитрогруппы находятся в *o*- и *p*-положениях. В этом случае одна из нитрогрупп способна замещаться на гидроксигруппу:



19.2. Амины

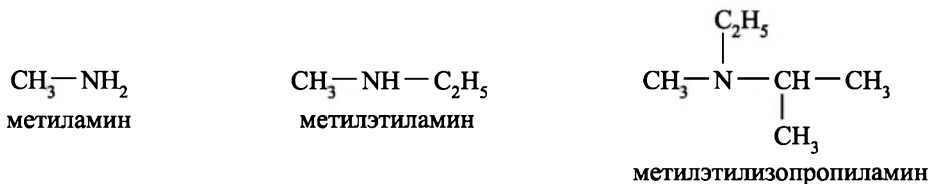
Амины — это производные аммиака, в молекуле которых атомы водорода замещены на углеводородные радикалы.

В зависимости от числа углеводородных радикалов различают *первичные*, *вторичные* и *третичные* амины. Другая группа соединений в этом же ряду — это замещенные соли аммония, которые включают следующие типы соединений: $[\text{RN}^+\text{H}_3]\text{X}^-$; $[\text{R}_1\text{R}_2\text{N}^+\text{H}_2]\text{X}^-$; $[\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{N}^+\text{H}]\text{X}^-$; $[\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{N}^+]\text{X}^-$.

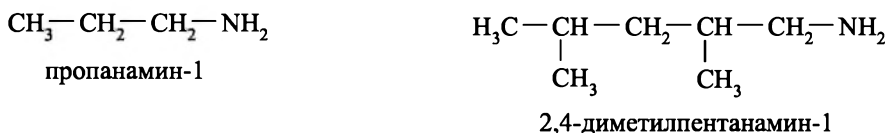
Группа $-\text{NH}_2$ называется *аминогруппой*.

Номенклатура аминов

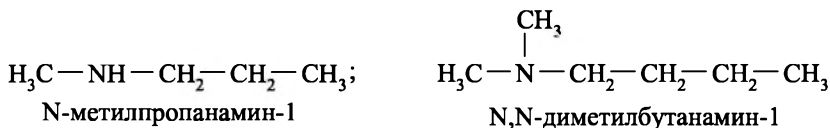
По радикально-функциональной номенклатуре простейшие амины можно называть по числу радикалов, связанных с атомом азота, с добавлением суффикса *-амин*:

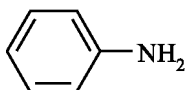


Очень удобной системой названий для аминов является та, которая соответствует номенклатуре *IUPAC*: суть ее заключается в том, что она аналогична номенклатуре спиртов, только в данном случае к названию соответствующего углеводорода добавляют окончание *амин*:

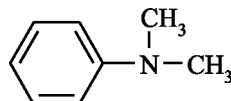


В случае вторичных и третичных аминов названия формируются таким образом, чтобы вначале выбрать наиболее длинную цепь углеродных атомов как основного соединения. Остальные заместители при атоме азота указываются с префиксом *N-*:



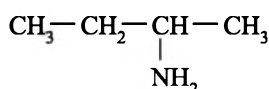


бензоламин
(анилин)

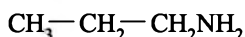


N,N-диметилбензоламин

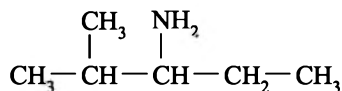
В некоторых случаях для NH_2 -группы (первичные амины) допускается использование префикса *амино-*.



2-аминобутан

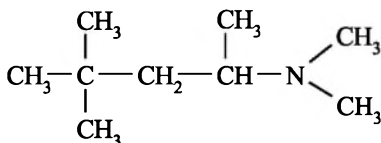


1-аминопропан



3-амино-2-метилпентан

Вторичные и третичные амины в этом случае называют так, чтобы префикс включал радикал с наибольшей цепью углеродных атомов:

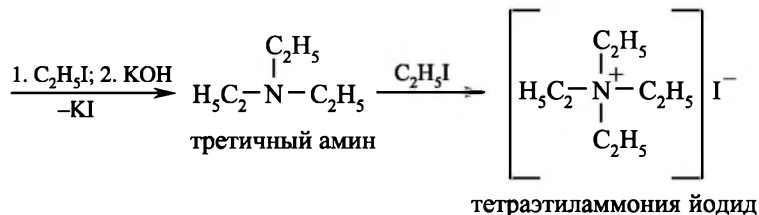
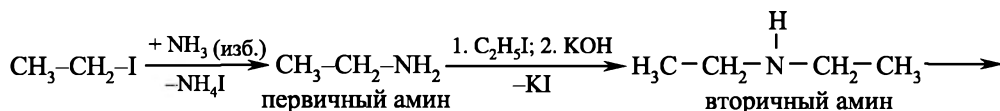


2-(диметиламино)-4,4-диметилпентан

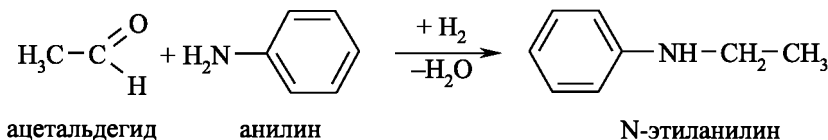
Способы получения аминов

В предыдущих главах при изучении свойств органических молекул рассматривались реакции, с помощью которых могут быть получены амины. Эти реакции приведены ниже.

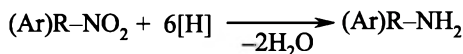
1. Взаимодействием алкилгалогенидов с аммиаком или аминами (реакция аммонолиза):



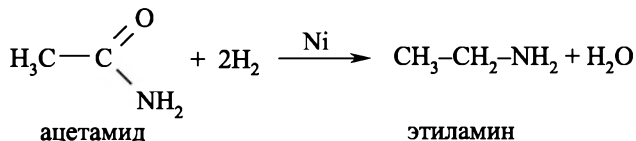
2. Восстановительным аминированием альдегидов или кетонов:



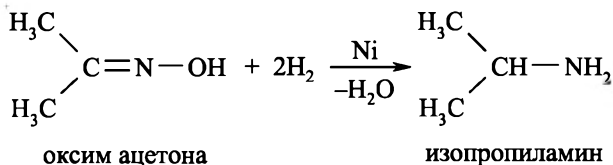
3. Восстановлением нитросоединений:



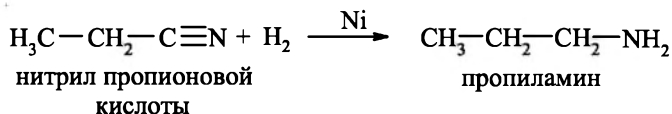
4. Восстановлением амидов кислот:



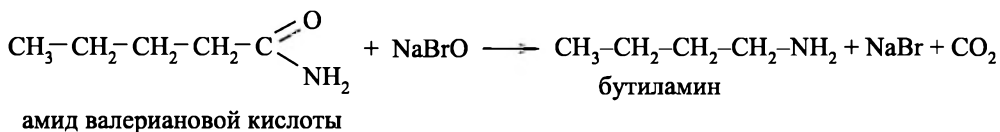
5. Восстановлением оксимов:



6. Восстановлением нитрилов:



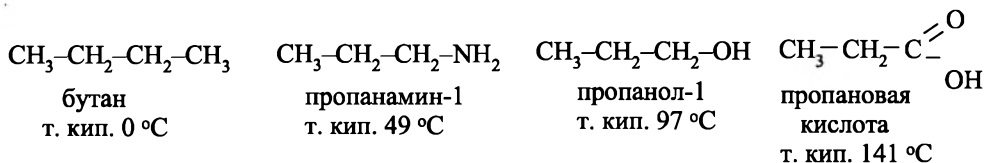
7. Расщеплением амидов кислот по Гофману:



Физические свойства аминов

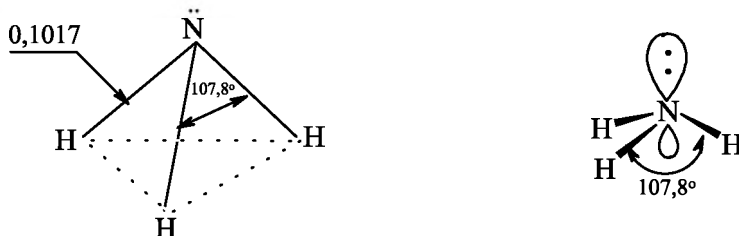
Метиламин, диметиламин и триметиламин являются газами; этиламин, диэтиламин и триэтиламин — низкокипящие жидкости. По мере увеличения молекулярной массы аминов температуры кипения повышаются и уменьшается растворимость в воде.

Если сравнить между собой температуры кипения первичных, вторичных и третичных аминов с таким же параметром спиртов и карбоновых кислот, то окажется, что у аминов она значительно ниже:



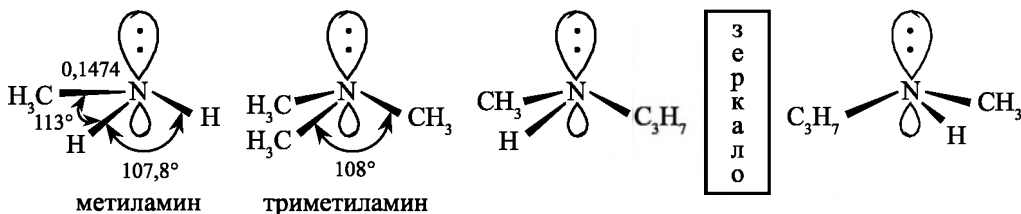
Строение аминов

Молекула аммиака имеет форму правильной пирамиды с атомом азота в вершине:



Считается, что атом азота находится в состоянии sp^3 -гибридизации и неподеленная электронная пара располагается на sp^3 -гибридной орбитали.

Аналогичное электронное строение характерно для аминов с той лишь разницей, что длины связей и валентные углы несколько искажены по сравнению с аммиаком. Сопоставляя между собой аммиак и амины, легко можно убедиться, что при наличии трех разных заместителей при атоме азота молекулу нельзя совместить с его зеркальным отображением, т.е. она может существовать в виде пары энантиомеров:



Здесь следует учесть, что в воображаемом тетраэдре три вершины заняты разными заместителями, а четвертую вершину занимает орбиталь с неподеленной электронной парой, которая выполняет роль четвертого заместителя. Такой теоретический вывод реального подтверждения не находит, поскольку энантиомеры такого рода просто не могут существовать. Причиной этому является тот факт, что подобная конфигурация очень подвижная, и поэтому становится возможным переход одной конфигурации в другую путем *инверсии молекулы*.

В данном контексте под *инверсией* следует понимать изменение свойств системы на противоположные.

У аммиака инверсия осуществляется очень быстро: частота событий составляет 10^9 за одну секунду (быстрая инверсия):



У алкиламинов скорость инверсии уменьшается, поскольку энергетический барьер перехода увеличивается. Однако инверсия все же происходит легко, а выделить оптически активные энантиомеры невозможно.

В стереохимическом отношении полным аналогом тетраэдрического асимметрического атома углерода является атом азота в четырехзамещенных солях аммония:

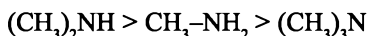


Химические свойства аминов

Основные свойства аминов. Амины как производные аммиака характеризуются не только нуклеофильными, но и основными свойствами, что обусловлено наличием неподеленной электронной пары на аминном атоме азота.

Как нуклеофильность, так и основность сильно зависят от электронной плотности на атоме азота: они ослабевают с уменьшением электронной плотности или при экранировании атома азота и усиливаются с увеличением электронной плотности.

Электронный и пространственный факторы могут конкурировать между собой, что наглядно проявляется на примере метиламинов: в водных растворах основность уменьшается в такой последовательности:



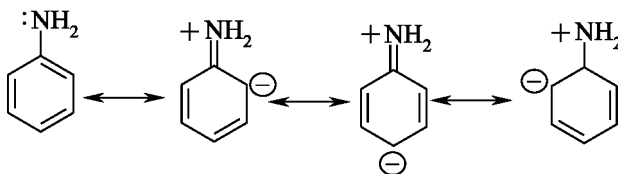
Известно, что метильная группа характеризуется *+I*-эффектом, поэтому основность диметиламина выше, чем у метиламина (а метиламин — более сильное основание, чем аммиак).

Казалось бы, триметиламин в водных растворах должен проявлять более сильные основные свойства, чем метиламин и диметиламин. Однако в действительности наблюдается обратная картина, поскольку преобладающим фактором в этом случае является не электронный эффект (*+I*-эффект трех CH_3 -групп), а пространственный: атом азота сильно экранирован тремя объемными метильными группами, что затрудняет присоединение протона с последующей сольватацией третичного амина.

В газовой фазе основность аминов изменяется в такой последовательности:

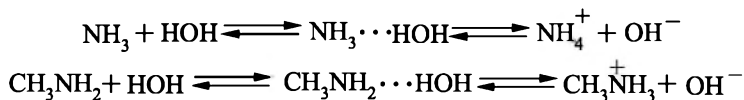


Анилин является гораздо более слабым основанием, поскольку орбиталь с неподеленной парой электронов участвует в *p*, π -сопряжении с ароматическим ядром:

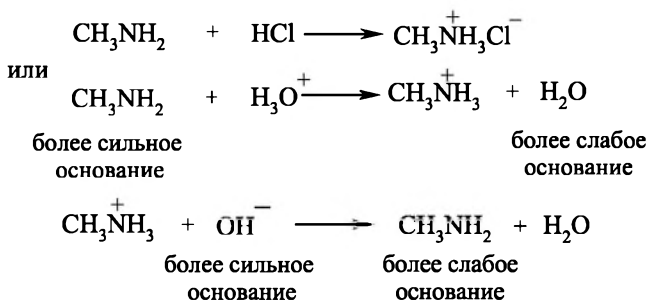


Именно за счет резонансной стабилизации основность анилина гораздо ниже по сравнению с аммиаком и алифатическими аминами.

Будучи более сильными основаниями, чем вода, амины способны в водных растворах повышать концентрацию гидроксид-анионов:

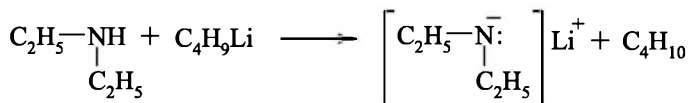


Амины, как и аммиак, превращаются в соли при действии минеральных кислот и легко вытесняются из солей при действии гидроксид-аниона:



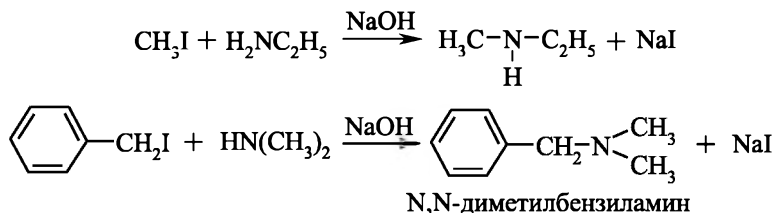
Полярность связи N–H обусловлена различной электроотрицательностью этих атомов. По этой причине атом водорода в первичных и вторичных аминах способен отщепляться в виде иона H^+ , что свидетельствует об их NH-кислотности. Первичные и вторичные амины являются более слабыми кислотами, чем спирты. Данные свойства аминов проявляются лишь в присутствии сильных оснований.

При отщеплении протона от амина образуются амид-анионы:

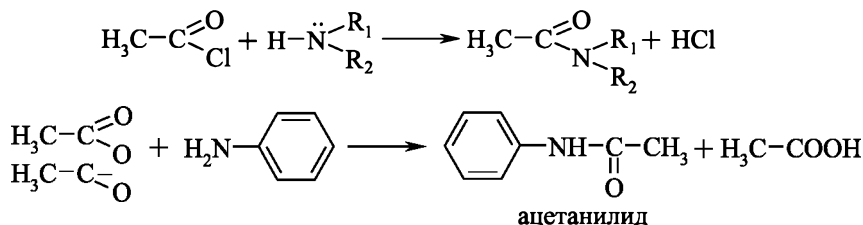


Нуклеофильные свойства аминов. Наличие неподеленной электронной пары обуславливает нуклеофильные свойства аминов. Как активные нуклеофилы они взаимодействуют с различными электрофильными центрами, что уже было рассмотрено в предыдущих главах.

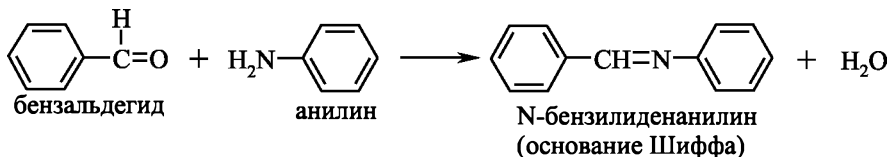
♦ *Алкилирование аминов* (разд. 11.3):



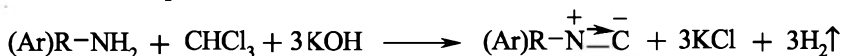
♦ *Получение амидов кислот* (реакции ацилирования) (разд. 17.3):



- *Взаимодействие с альдегидами и кетонами с образованием N-замещенных иминов (разд. 16.3):*

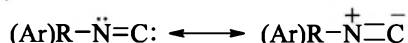


Изонитрильная реакция. Качественной реакцией на первичные амины является образование изонитрила (карбиламина). Все первичные амины взаимодействуют с хлороформом в щелочной среде:



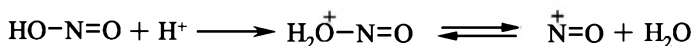
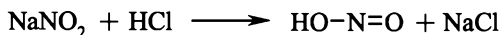
Образующиеся изонитрилы имеют крайне неприятный запах и высокотоксичны.

Строение изонитрила можно представить двумя предельными структурами:

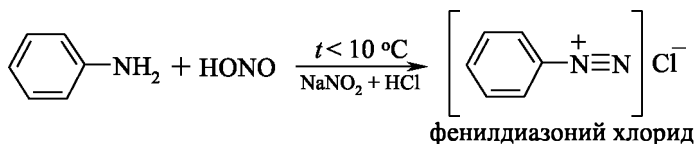


Таким образом, изонитрилы представляют собой линейные дипольные структуры с семиполярной связью.

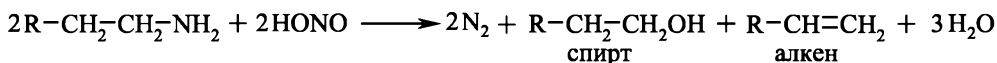
Реакции аминов с азотистой кислотой. Амины по-разному реагируют с азотистой кислотой HONO . Как известно, эта кислота крайне неустойчива и в свободном виде не существует. Поэтому ее получают непосредственно в реакционной среде взаимодействием нитрита натрия с минеральной кислотой, чаще всего с HCl . Обычно в реакционной среде генерируемая азотистая кислота присутствует в протонированной форме, из которой далее образуется катион нитрозония. Именно катион нитрозония, будучи электрофильной частицей, далее участвует в реакциях с аминами:



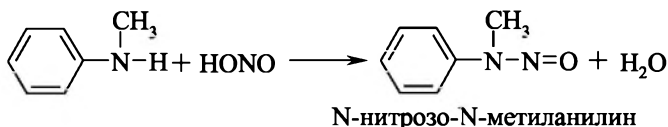
Первичные ароматические амины, взаимодействуя с азотистой кислотой, образуют соли диазония, которым посвящен раздел 19.3:



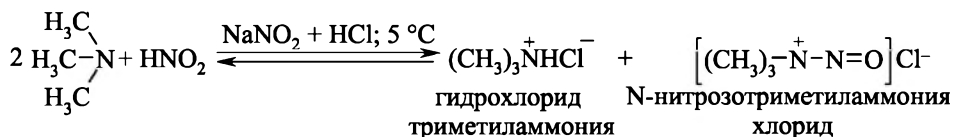
Первичные алифатические амины также образуют диазосоединения, но они, как правило, очень быстро разрушаются ввиду нестабильности:



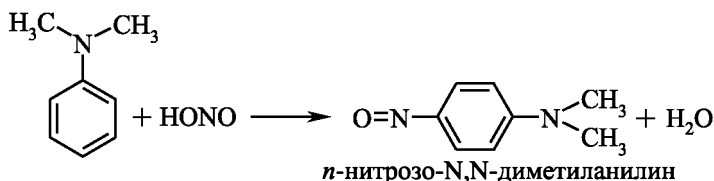
Вторичные алифатические и ароматические амины с азотистой кислотой образуют N-нитрозоамины:



Третичные алифатические амины на холоде устойчивы к действию азотистой кислоты, но при нагревании они могут подвергаться дезалкилированию с последующим образованием N-нитропроизводного вторичного амина:

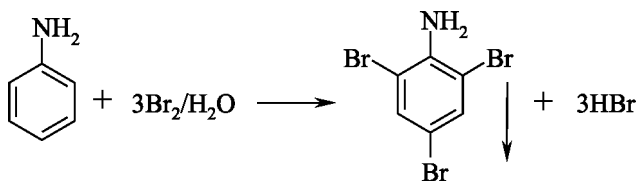


Третичные ароматические амины с азотистой кислотой вступают в реакцию электрофильного замещения с образованием преимущественно *пара*-нитрозосоединения. Если *пара*-положение занято, то образуются *орто*-нитропроизводные:

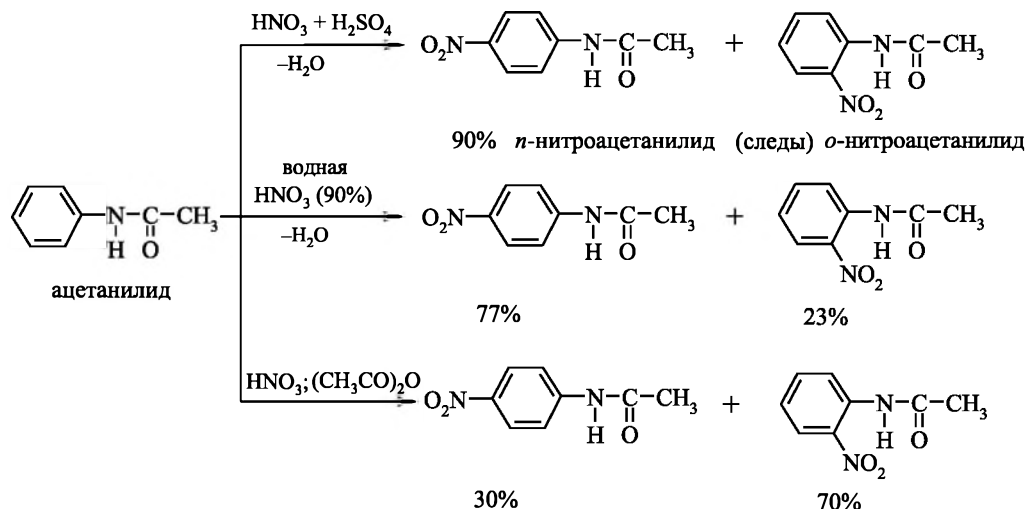


Реакции электрофильного замещения в ароматических аминах. В разделе (10.4) было показано, что такие заместители I рода, как $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$ и $-\text{NR}_1\text{R}_2$, являются электронодонорами и благодаря сильному $+M$ -эффекту ($+M > I$) активируют бензольное ядро, облегчая реакции электрофильного замещения в *орто*- и *пара*-положениях. По этой причине ароматические амины очень энергично вступают в реакции галогенирования, нитрования, сульфирования, формилирования, нитрозирования, которые протекают по S_E -механизму. Соотношение образующихся *орто*- и *пара*-замещенных продуктов реакции зависит от характера реагента, температуры и природы заместителей в ядре ароматического амина.

Например, бромирование анилина очень легко протекает под действием бромной воды с образованием триброманилина, нерастворимого в воде белого творожистого осадка:

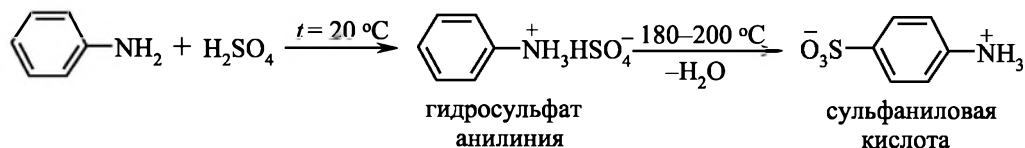


Нитрование аминов следует проводить после предварительной защиты аминогруппы во избежание окисления. Поэтому в подобных случаях осуществляют предварительное N-ацилирование, а затем используют нитрующие смеси ($\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$), водный раствор азотной кислоты в уксусном ангидриде:

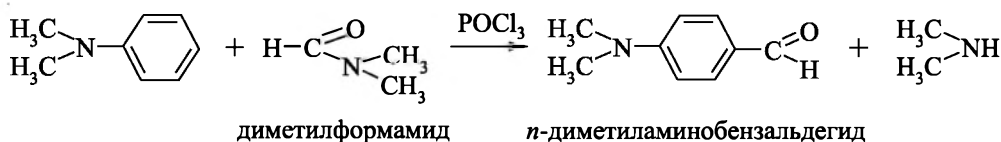


Из представленной схемы видно соотношение *орто*- и *пара*-изомеров в зависимости от условий нитрования.

Сульфирование анилина методом «запекания» имеет важное промышленное значение для получения сульфаниловой кислоты. Вначале из эквивалентных количеств анилина и серной кислоты получают кислую соль, которую затем в сухом виде нагревают несколько часов при температуре 180–200 °C:



Формилирование третичных аминов с высоким выходом можно осуществлять смесью диметилформамида и оксидхлорида фосфора (V):

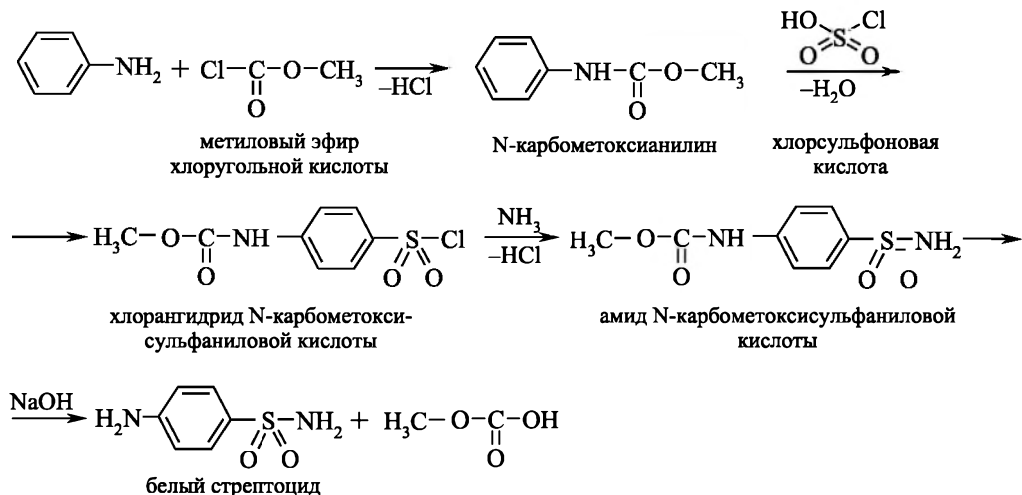


Нитрозирование аминов описано выше.

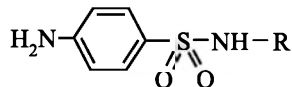
Защита аминогруппы при синтезе органических соединений

Очень часто в органических синтезах появляется необходимость защиты для предохранения аминогруппы от непосредственного участия в различных реакциях. Чаще всего такой подход целесообразен при многостадийных процессах.

При синтезе сульфаниламидов из анилина наиболее подходящей защитной группой оказалась метоксикарбонильная группа, которая вводится в аминогруппу с помощью метилового эфира хлоргольевой кислоты:

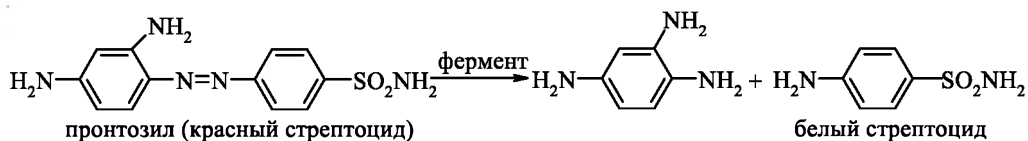


Различия большинства сульфаниламидных препаратов заключаются в строении радикала, связанного с сульфаниламидным остатком $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.



У некоторых препаратов этой группы заместители могут быть и при первичной аминогруппе.

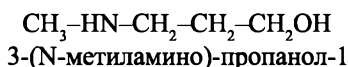
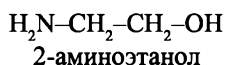
В медицинскую практику сульфаниламиды были введены в 1935 г., когда было установлено, что азокраситель прontosил, или красный стрептоцид, проявляющий высокую антистрептококковую активность, в организме человека метаболизирует до белого стрептоцида, который и проявляет противомикробное действие:



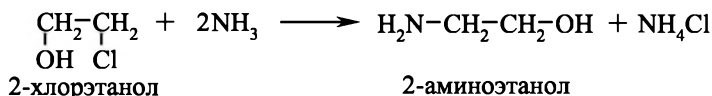
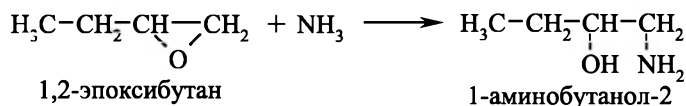
Противомикробное действие сульфаниамидов связано с их конкуренцией с природным метаболитом — *para*-аминобензойной кислотой — веществом, необходимым для биосинтеза дигидрофолиевой кислоты.

Аминоспирты

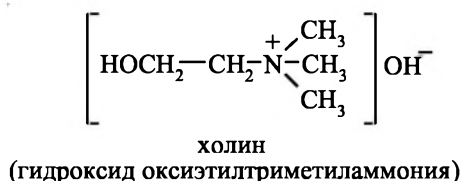
Аминоспирты (аминоалкоголи) — это производные углеводов, в которых один атом водорода замещен на аминогруппу (или группу замещенного аммония), а другой атом водорода — на спиртовый гидроксил:



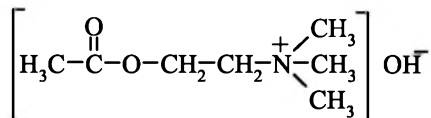
Аминоспирты можно получить действием аммиака на 1,2-эпоксиды или замещением галогена в галогенгидридах:



2-аминоэтанол, или коламин, входит в состав кефалинов (гл. 18). Четырехзамещенное аммониевое основание, образующееся при исчерпывающем метилировании коламина, называется *холином*:

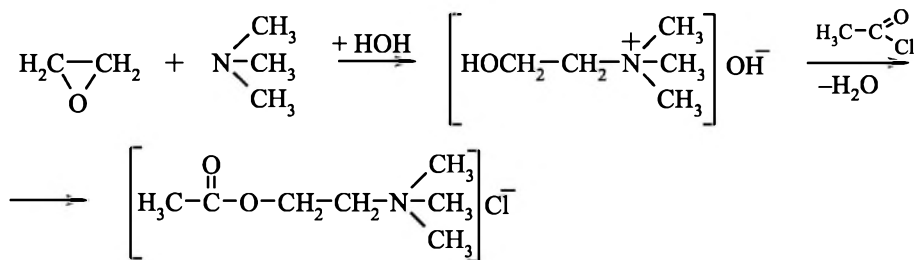


Холин входит в состав лецитинов (см. разд. 18.3). При ацетилировании холина в организме образуется эндогенный *ацетилхолин*, представляющий собой сложный эфир уксусной кислоты и холина:



Ацетилхолин относится к *нейромедиаторам* — веществам, передающим нервное возбуждение в ЦНС, вегетативных узлах, двигательных нервах.

Для применения в медицинских целях используют синтетический ацетилхолин, который получают по схеме:

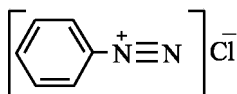


19.3. Ароматические diaзосоединения

Существует два родственных класса соединений, содержащих общий структурный фрагмент, называемый *азогруппой* ($-\dot{\text{N}}=\dot{\text{N}}-$). Здесь оба атома находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. Когда каждый из двух атомов азота связан с атомом углерода органического ра-

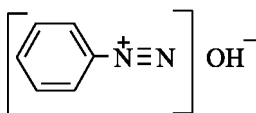
дикала, то этот тип соединений относится к *азосоединениям*. Если же с углеродным атомом органического радикала связан только один атом азота, а второй атом азота — с анионом сильной кислоты, то такие соединения относятся к *дiazосоединениям*.

В *ароматических diaзосоединениях* один из атомов азота диазогруппы связан с углеродом ароматического ядра, а второй атом азота — с остатком сильной минеральной кислоты.

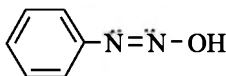


бензодиазония хлорид

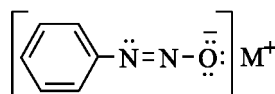
К diaзосоединениям относят также вещества, образующиеся из солей арилдiazония под действием щелочей:



гидроксид
дiazониевого основания



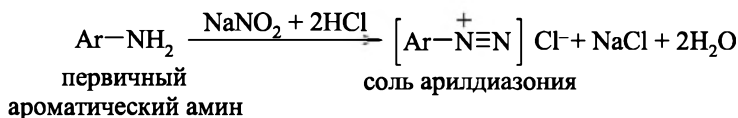
дiazогидрат



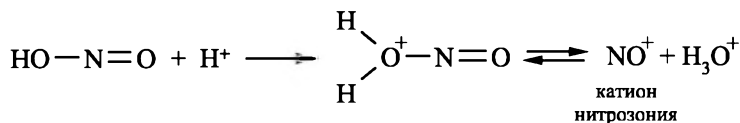
дiazотат

Способы получения солей арилдiazония

Соли арилдiazония получают действием солей азотистой кислоты на раствор первичного ароматического амина в кислой среде:

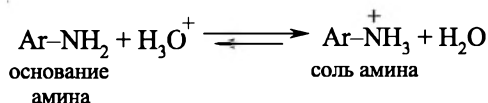


Реакция получения diaзосоединения взаимодействием первичного амина с азотистой кислотой или нитритом натрия называется *дiazотированием*. В обычных условиях diaзотирующими частицами являются молекулы протонированной азотистой кислоты или катион нитрозония:



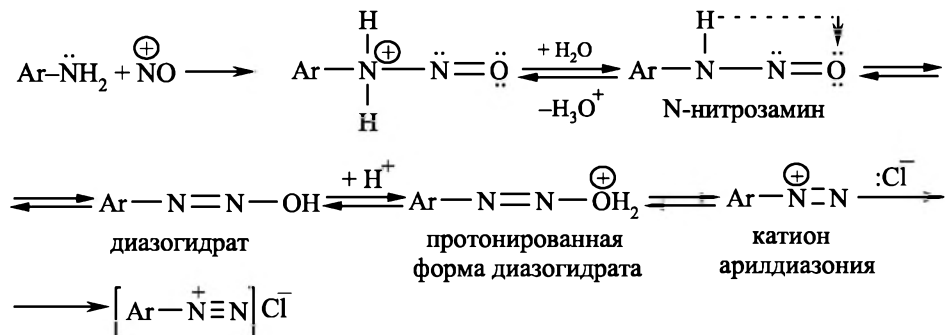
Помимо азотистой кислоты в условиях реакции diaзотирования может образоваться оксид азота (III) N_2O_3 (азотистый ангидрид), который также является diaзотирующим реагентом.

Diazотирование всегда проводится в кислой среде, где имеет место равновесная реакция, сильно смещенная вправо:



Несмотря на это, в реакцию diaзотирования вовлекается амин в виде основания.

Реакция протекает в несколько стадий, однако лимитирующим кинетику процесса является образование N-нитрозопроизводного, которое в кислой среде переходит в свою таутомерную форму — диазогидрат. Далее диазогидрат протонируется, а затем, отщепив воду, переходит в катион диазония:



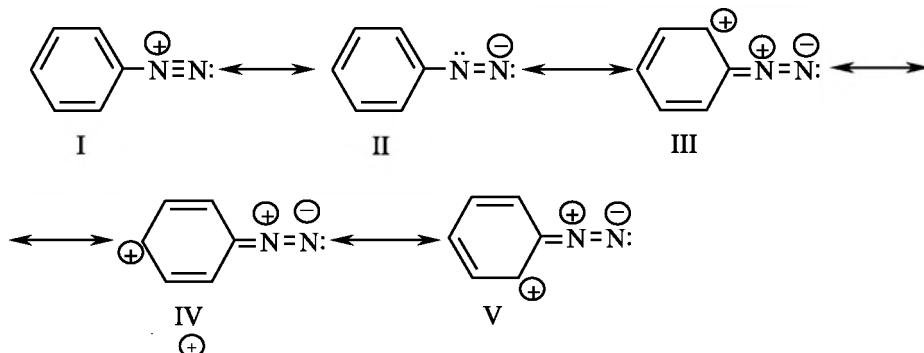
Для проведения реакции диазотирования амин растворяют в водном растворе, содержащем двух-, трехкратный избыток минеральной кислоты (чаще всего HCl или H₂SO₄). Избыток кислоты необходим для поддержания кислой среды (pH < 2). Температурный режим реакции диазотирования должен поддерживаться в пределах 0–5 °С.

Получаемые таким путем соли диазония в большинстве случаев не выделяют из раствора, а сразу же вводят в последующие превращения.

В индивидуальном состоянии соли арилдiazония представляют собой бесцветные кристаллические соединения, растворимые в воде. Они, как правило, нестабильны. Перхлораты и нитраты взрывоопасны и взрываются от легкого нагревания и (или) трения.

Строение солей арилдiazония

Катион диазония представляет собой сопряженную систему, в которой участвуют *p*-электроны ароматического ядра и тройной связи диазогруппы. Оба атома азота в диазогруппе находятся в состоянии *sp*-гибридизации, причем один из них несет положительный заряд. Благодаря такому сопряжению ароматические диазосоединения характеризуются большей устойчивостью, что связано с их резонансной стабилизацией. Наибольший вклад вносят структуры I и II:

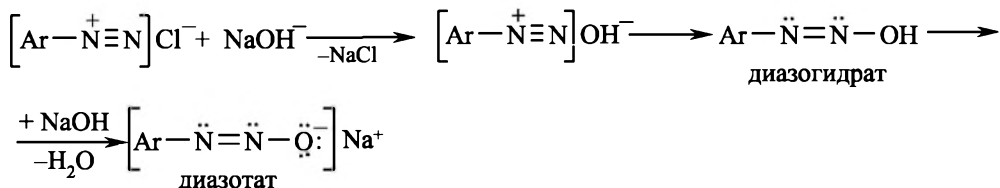


Диазогруппа $-\text{N}\equiv\text{N}$ характеризуется значительно большим электроноакцепторным эффектом, чем, например, нитрогруппа.

Электроноакцепторные свойства характерны и для катиона арилдiazония.

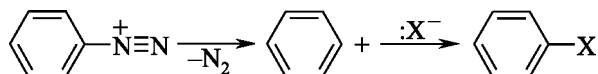
Химические свойства солей арилдiazония

Соли арилдiazония взаимодействуют с гидроксидами щелочных металлов. Вначале образуется гидроксид арилдiazония, который вследствие перегруппировки переходит в диазогидрат, обладающий свойствами протонных кислот. Поэтому диазогидрат далее переходит в соответствующую соль — диазотат, который растворим в воде:

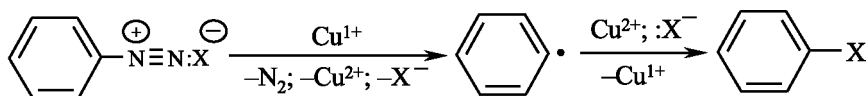


Реакции, сопровождающиеся выделением азота. Высокая реакционная способность катиона арилдiazония обусловлена наличием легко уходящей группы $\text{N} \equiv \text{N}$. Благодаря этой особенности проявляется значительная тенденция к реакциям нуклеофильного замещения, идущим с выделением азота. Данная группа реакций протекает по гетеролитическому и гомолитическому механизмам. Характер разрыва связи зависит от природы нуклеофильного реагента.

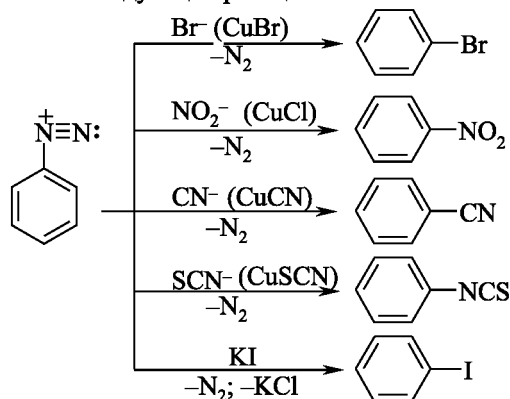
Гетеролитический разрыв связи $\text{C}-\text{N}$ происходит под действием жестких нуклеофилов с образованием арильного катиона, который сразу же взаимодействует с нуклеофилом, имеющимся в реакционной среде:



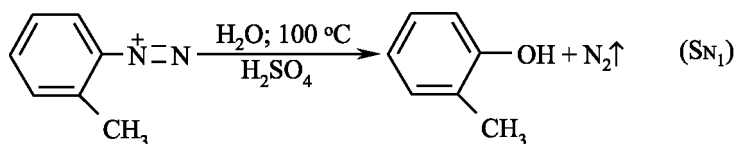
Гомолитический тип разрыва связи $\text{C}-\text{N}$ начинает преобладать, если повышаются нуклеофильные свойства растворителя, в среде которого идет реакция, а также при применении мягких нуклеофильных реагентов. Замещение по радикальному механизму с переносом одного электрона протекает очень легко при внесении в реакционную среду солей меди (I) в качестве катализатора (*реакции Зандмейера*) или порошкообразной металлической меди (*реакции Гаттермана*):



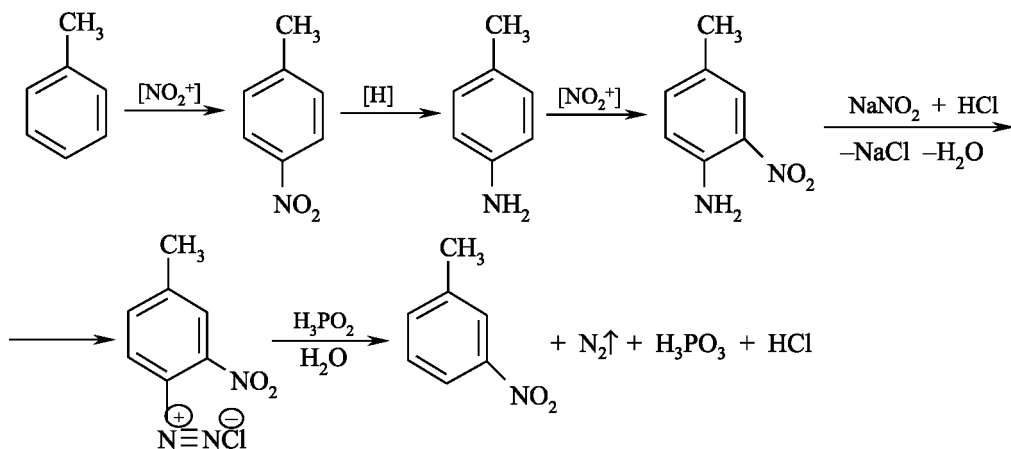
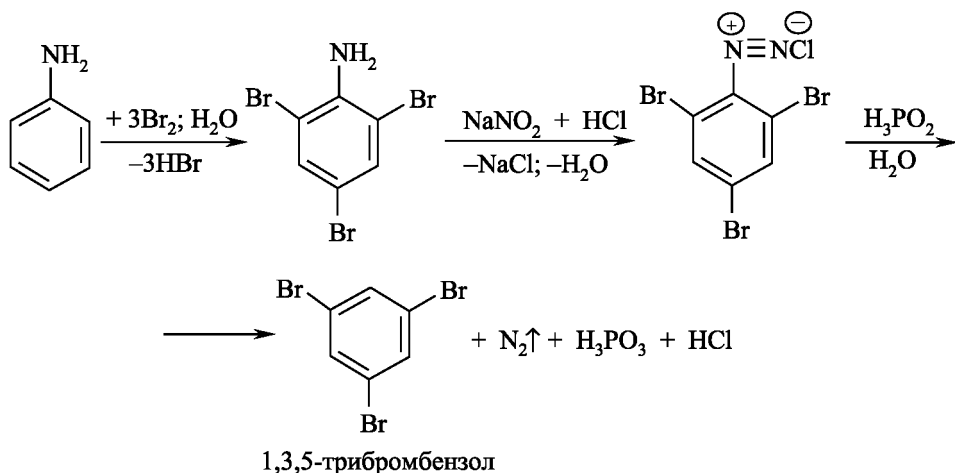
Аналогично протекают и следующие реакции:



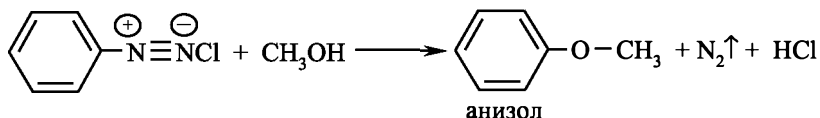
Замещение диазогруппы на гидроксил проводят в водном растворе серной кислоты 40–50%-ной концентрации при нагревании. Это приводит к образованию соответствующего фенола:



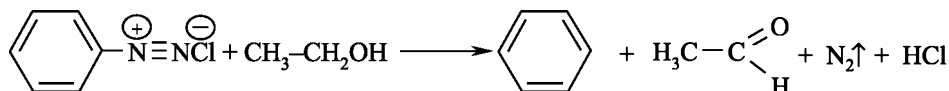
Замещение диазогруппы на водород можно осуществлять в присутствии таких соединений, как фосфорноватистая кислота, которая является универсальным реагентом для замещения диазогруппы. Данный метод имеет важное практическое значение в тех случаях, когда необходимо получить 1,3-ди- и 1,3,5-тризамещенные бензола:



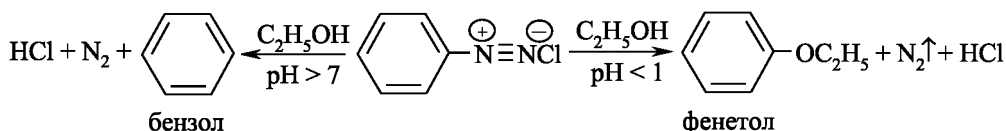
Замещение диазогруппы можно осуществлять также с помощью этанола или метанола. Использование низших спиртов сопровождается побочной реакцией, в которой диазогруппа замещается на алкоксигруппу. Образование арилалкилового эфира становится доминирующим, если в реакции участвует метанол:



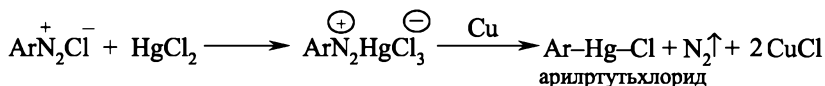
Если использовать этиловый спирт, то он отщепляет водород из α -положения и затем окисляется до ацетальдегида:



Важное значение имеет pH среды: в сильнокислой среде ($\text{pH} < 1$) в присутствии этанола из диазосоединения образуется этиловый эфир фенола (фенетол), а в ацетатном буфере имеет место полное восстановление:

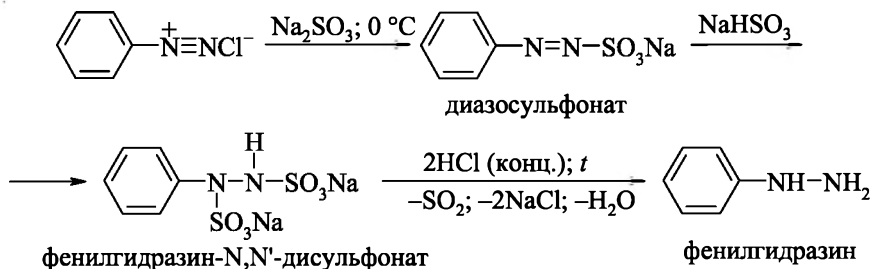


Замещение диазогруппы на металл (реакция А. Н. Несмеянова). Комплексные соли арил-диазония с галогенидами ртути, сурьмы, висмута, олова и др. способны под действием таких восстановителей, как медь, цинк, висмут, трансформироваться в металлоорганические соединения:



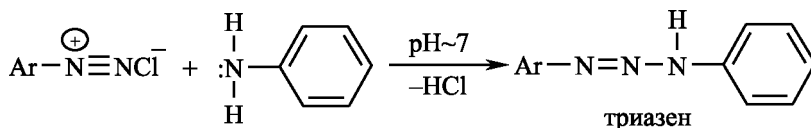
Реакции, не сопровождающиеся выделением азота. Из этой группы реакций наибольшее значение имеют восстановление солей диазония в арилгидразины, получение триазенов и азосочетание.

Восстановление солей диазония. Эту реакцию можно осуществлять сульфит-анионом (используют смесь Na_2SO_3 и NaHSO_3) либо хлоридом олова (II) в хлороводородной кислоте:



Образование триазенов (аминоазосоединений). При pH, близком к нейтральной среде, катионы арилдиазония как электрофильные агенты способны присоединяться к первичной или вторичной ароматической аминогруппе с образованием *диазоаминосоединений*, называемых *триазенами*.

В данной реакции диазогруппа реагирует по периферийному атому азота, несущему частичный положительный заряд, поскольку второй атом азота, на котором сосредоточена большая часть положительного заряда, уже не способен образовать ковалентные связи:



Данная реакция обратима, и в кислой среде триазен расщепляется до исходных соединений.

Реакция азосочетания. Взаимодействие ароматических солей диазония с фенолами или ароматическими аминами, приводящее к образованию азосоединений, называется *азосочетанием*.

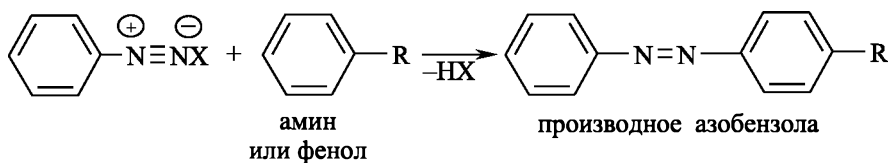
Катионы арилдиазония являются слабыми электрофилами, и причиной тому является делокализация положительного заряда вследствие сопряжения с ароматическим ядром.

Несмотря на это, катион диазония способен взаимодействовать с производными бензола и (или) нафталина, содержащими такие сильные электронодонорные заместители, как OH, NH₂, NHR₁, NR₁R₂, O⁻, OR.

Реакционная способность самой соли диазония также существенно зависит от природы заместителей в бензольном ядре: электрофильные свойства катиона усиливаются под влиянием электроноакцепторных заместителей и ослабевают в присутствии электронодонорных заместителей.

В отличие от других реакций, протекающих по механизму электрофильного замещения в ароматическом ядре, азосочетание характеризуется очень высокой избирательностью: с фенолами и аминами реакция протекает преимущественно по *para*-положению к гидроксигруппе или аминогруппе (доля продукта по *орто*-положению составляет 1–2%). Если же *para*-положение занято, то замещение идет по *орто*-положению.

В реакции азосочетания соль диазония принято называть *диазосоставляющим компонентом*, а фенол или амин — *азосоставляющим*:



Выбор условий реакции азосочетания зависит от природы заместителей в азосоставляющем компоненте.

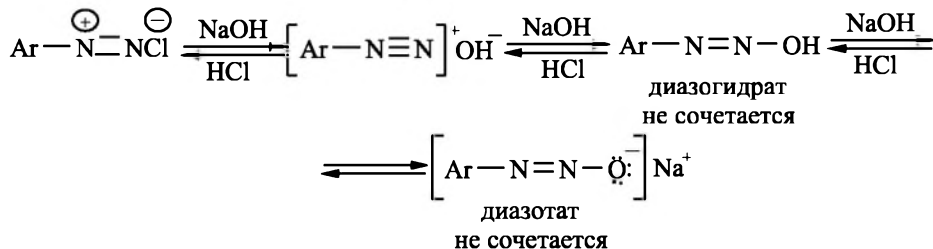
Для сочетания с аминами в качестве азокомпонента следует поддерживать слабокислую среду, так как в нейтральной или слабощелочной средах амин выделяется в виде осадка, а среда становится гетерогенной. Кроме этого по аминогруппе азосоставляющего компонента возможна побочная реакция — образование триазена (см. выше).

В сильноокислой среде аминогруппа протонируется, вследствие чего в образовавшейся

Ar—NH₃⁺X соли NH₃⁺-группа является сильным электроноакцептором, дезактивирующим бензольное ядро. Азосочетание в таком случае будет проходить очень медленно, по мере того, как соль амина будет гидролизываться до основания амина.

Ароматические амины, содержащие электроноакцепторные заместители — *мета*-нитроанилин, *мета*-хлоранилин, *мета*-аминобензолсульфокислоту и ряд других, — в реакцию азосочетания не вступают.

В сильнощелочной среде соль диазония переходит в диазотат, который не является электрофилом и не может вступать в реакцию азосочетания:

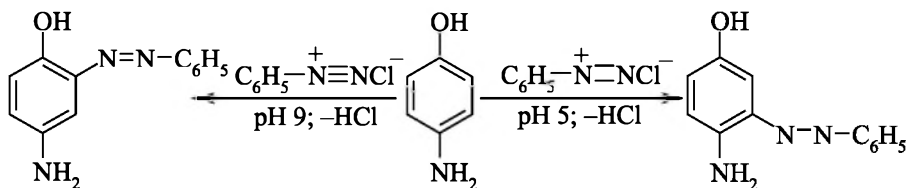


Азосочетание с участием фенолов следует проводить в слабощелочной среде: образующийся фенолят-анион значительно активнее вступает в реакции электрофильного замещения.

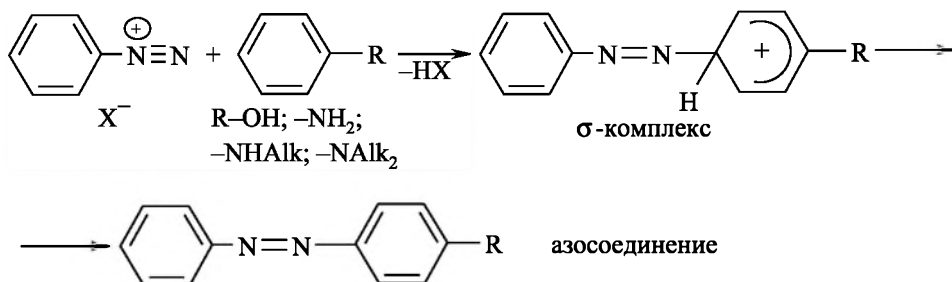
Если в *орто*- или *пара*-положениях к фенольному гидроксилу находятся сильные электроноакцепторные заместители, например нитрогруппа, то такие нитрофенолы в реакцию азосочетания не вступают.

Салициловая же кислота, наоборот, вступает в реакцию азосочетания, так как карбоксигруппа является более слабым электроноакцептором.

В случае *пара*-аминофенола имеет место несогласованная ориентация заместителей, но, изменяя pH среды, азосочетание можно проводить избирательно по *орто*-положению к OH-группе либо NH₂-группе:

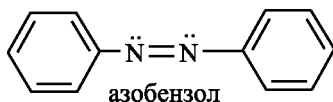


Реакция азосочетания протекает по обычному электрофильному механизму: вначале образуется π -комплекс азосоставляющего компонента с электрофилом (диазокомпонентом). Далее π -комплекс переходит в σ -комплекс, который обладает более сильной кислотностью, чем катион диазония, в связи с чем легко депротонируется с образованием азосоединения:



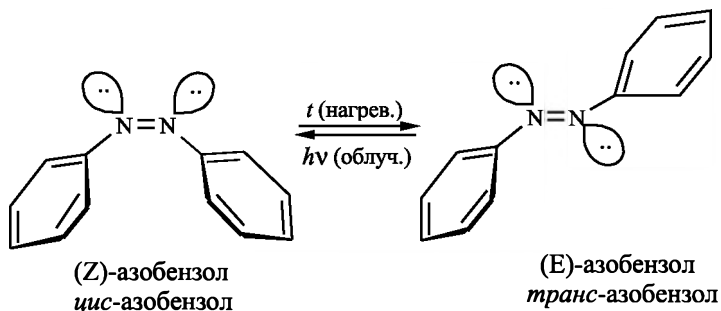
19.4. Азосоединения

Азосоединения — это соединения, в которых азогруппа связана с двумя углеводородными радикалами:



В азогруппе атомы азота находятся в состоянии sp^2 -гибридизации и содержат неподеленные пары электронов, располагающихся на гибридных орбиталях.

Будучи сопряженными системами, азобензол и другие азоарены могут существовать в виде π -диастереомеров (*цис*- и *транс*-изомеров):



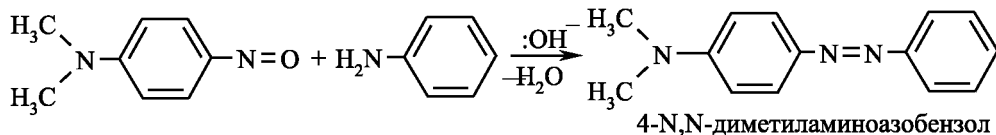
Более стабильным является *транс*-изомер, в котором сопряжение максимальное. При ультрафиолетовом облучении *транс*-изомер переходит в менее устойчивый *цис*-изомер, время жизни которого незначительно. При нагревании *цис*-изомер вновь переходит в *транс*-изомер.

Получение азоаренов

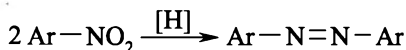
Наиболее распространенным способом получения азоаренов является реакция азосочетания, которая подробно рассмотрена выше.

Кроме этого метода находят применение и другие.

1. Конденсация ариламинов с нитрозоаренами в щелочной среде позволяет получать несимметричные производные азобензола:

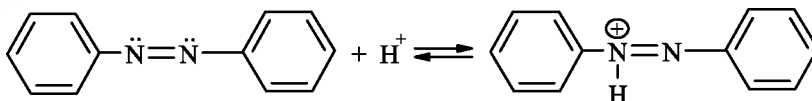


2. Восстановлением нитроаренов можно получить симметричные азоарены:



Свойства азосоединений

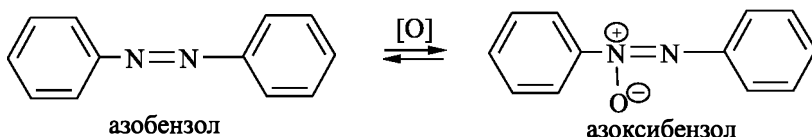
Незамещенный азобензол является очень слабым основанием, что обусловлено взаимным влиянием sp^2 -гибридных атомов азота:



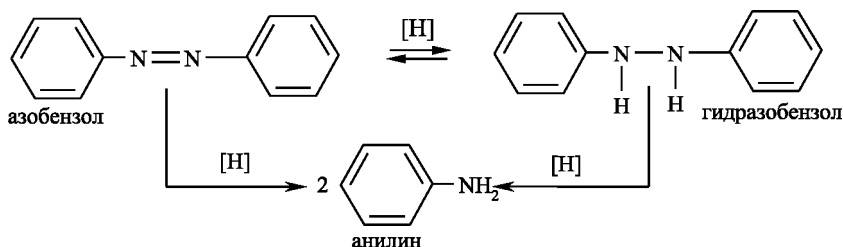
Если же в молекулу азобензола ввести электронодонорные амино- или алкиламино-группы, то основность атома азота диазогруппы существенно возрастает.

Гидроксиазаарены являются ОН-кислотами: в щелочной среде они образуют соответствующие феноляты.

Окисление азосоединений приводит к соответствующим азоксиаренам:



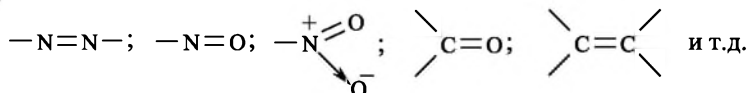
При восстановлении азосоединений образуются гидразаарены или ариламины (см. также разд. 19.1):



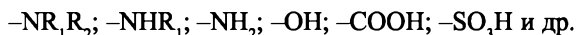
Азокрасители

Многие азосоединения интенсивно окрашены, поскольку содержат в ароматических ядрах два рода заместителей, которые с точки зрения цветности органических соединений делятся на *хромофоры* и *ауксохромы*.

Хромофоры — атомные группы, которые обуславливают окраску соединений. Они все относятся к заместителям второго рода:



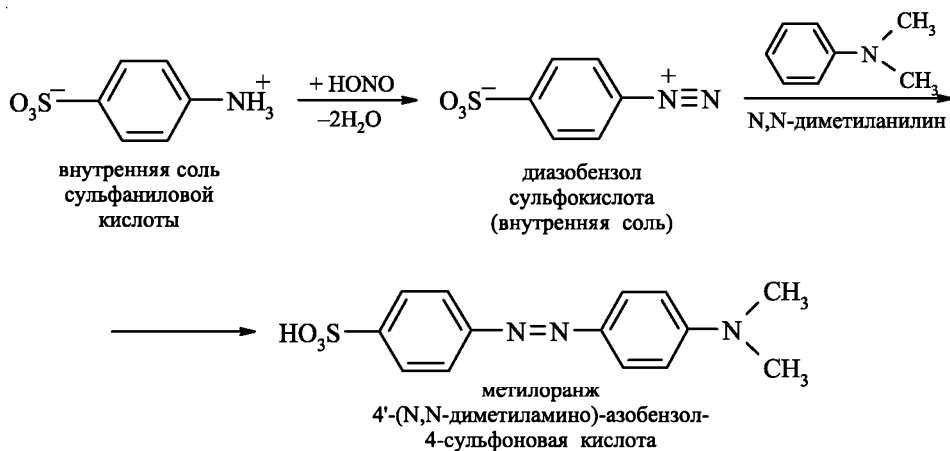
Ауксохромы — атомные группы, которые усиливают (углубляют) окраску соединения; они характеризуются основными и кислотными свойствами:



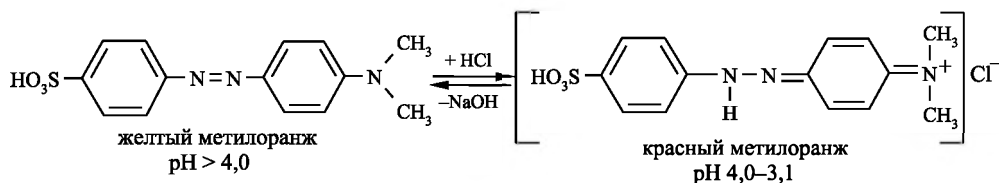
В зависимости от характера ауксохрома красители принято делить на *основные* (преобладание основных свойств) и *кислотные* (преобладание кислотных свойств).

Окраска азокрасителей может изменяться в зависимости от pH среды, что позволяет использовать их в аналитической химии в качестве индикаторов.

Простейшим азокрасителем является метиловый оранжевый, или метилоранж, который получают сочетанием диазотированной сульфаниловой кислоты с диметиланилином:



В щелочной и нейтральной средах метилоранж имеет желтую окраску, а в кислой — розово-красную:



Изменение окраски красителя в зависимости от pH-среды называется *индикаторным переходом*.

Вопросы для самоподготовки

1. Приведите формулы всех первичных аминов, имеющих состав $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$, и назовите их по радикало-функциональной номенклатуре.
2. Объясните причину высокой реакционной способности диазосоединений в S_N -реакциях.
3. Предложите метод синтеза ацетилхолина из этена, метилхлорида и аммиака.
4. Из бензола получите *n*-нитроанилин и *n*-метиланилин.
5. В чем причина высокой реакционной способности диазосоединений? Напишите уравнения последовательных реакций, с помощью которых можно получить из *n*-фенилендиамина терефталевую кислоту, гидрохинон и *n*-дидоббензол.
6. Какая реакция называется азосочетанием? Объясните ее механизм. Напишите реакцию азосочетания диазотированной *n*-аминобензойной кислоты с фенолом и β -нафтолом.
7. В аналитической химии в качестве индикаторов используют метиловый желтый и метиловый красный. Как из бензола, метана и набора неорганических соединений можно синтезировать эти индикаторы?

ГЛАВА 20

Гидроксикислоты и оксокислоты

Гидроксикислоты и оксокислоты относятся к *гетерофункциональным соединениям (соединениям со смешанными функциями)*. Особенности их химического поведения обусловлены наличием в молекуле разных функциональных групп, каждая из которых проявляет свои свойства. Вместе с тем такие молекулы характеризуются целым рядом специфических свойств.

20.1. Гидроксикислоты

Гидроксикислоты — органические соединения, в молекуле которых содержатся функциональные группы двух типов — гидроксильная и карбоксильная.

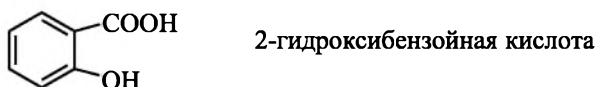
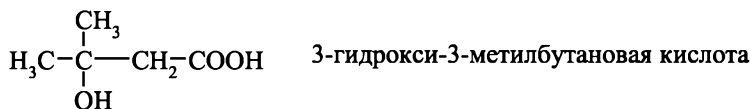
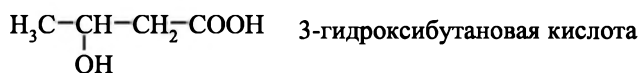
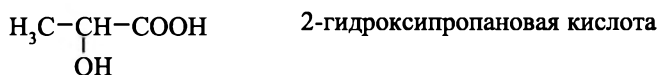
Функциональные группы могут быть связаны как с алифатическим углеводородным радикалом, так и с ароматическим (фенолокислоты).

В алифатических гидроксикислотах OH-группа связана с sp^3 -гибридизированным атомом углерода, т.е. является *спиртовым гидроксилом*.

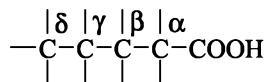
В ароматических гидроксикислотах OH-группа связана с углеродом бензольного ядра, поэтому является *фенольным гидроксилом*.

Номенклатура гидроксикислот

В соответствии с номенклатурой *IUPAC* названия гидроксикислот происходят от названия соответствующей кислоты, добавляя префикс *гидрокси-* и указывая перед ним положение гидроксигруппы:



Для гидроксикислот алифатического ряда используют и другую номенклатуру, согласно которой положение гидроксигруппы в алифатической цепи обозначают буквами греческого алфавита — α , β , γ , δ — и т. д. В этом случае отсчет начинается с углеродного атома, непосредственно связанного с карбоксигруппой, после чего следует тривиальное название кислоты:

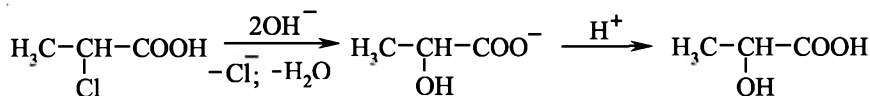


Различают соответственно α -, β -, γ -, δ - и т. д. гидроксикислоты. Необходимо учесть, что подобный подход к обозначению положения OH-группы в заместительной номенклатуре IUPAC не употребляется.

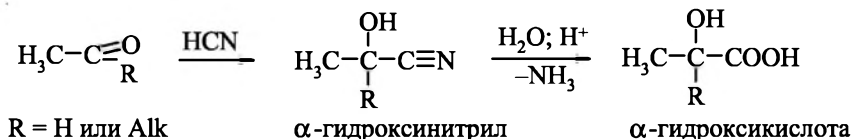
Способы получения гидроксикислот

Рассмотрим основные способы получения гидроксикислот.

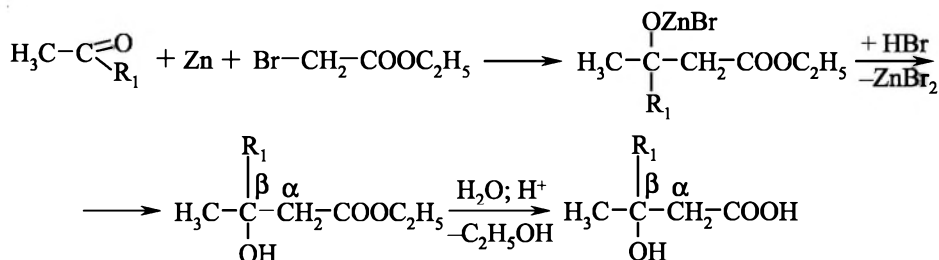
1. α -гидроксикислоты можно легко получить из α -галогенкарбоновых кислот в щелочной среде:



2. Важным методом получения α -гидроксикислот является гидролиз α -гидроксинитрилов (циангидринов), которые, в свою очередь, могут быть получены взаимодействием карбонильных соединений с цианистым водородом:

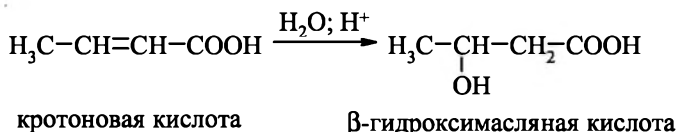


3. β -гидроксикислоты удобнее получать по реакции Реформатского, а именно взаимодействием сложных эфиров α -галогенкарбоновых кислот с карбонильными соединениями в присутствии цинка:

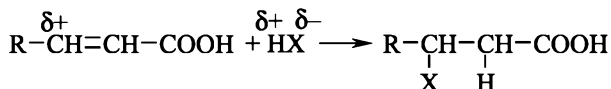


этиловый эфир β -гидроксикарбоновой кислоты

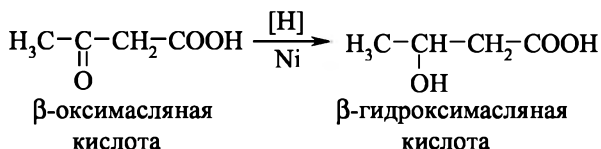
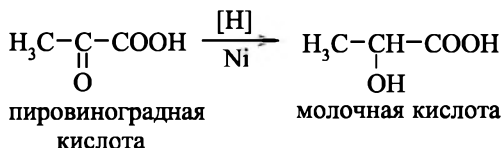
4. Присоединение воды к α -, β -непредельным карбоновым кислотам приводит к образованию β -гидроксикислот:



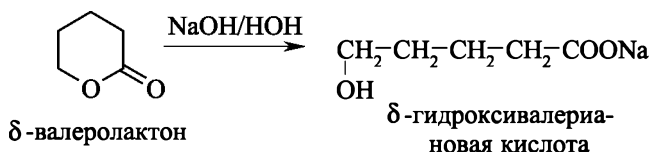
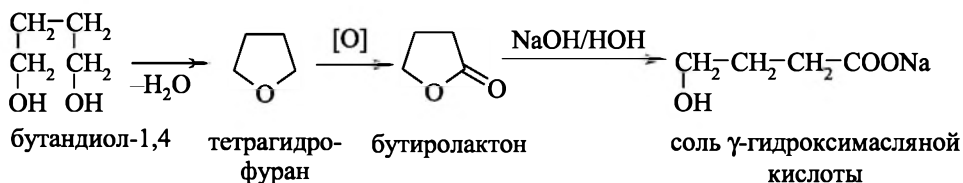
В данной реакции гидроксигруппа от NOH (в общем случае X от HX) присоединяется не по правилу Марковникова, т.е. к тому атому углерода, который более удален от карбоксигруппы, что обусловлено распределением электронной плотности в молекуле:



5. Как α -, так и β -гидроксикислоты можно получить не только гидролизом соответствующих галогензамещенных кислот, но и восстановлением оксокислот:



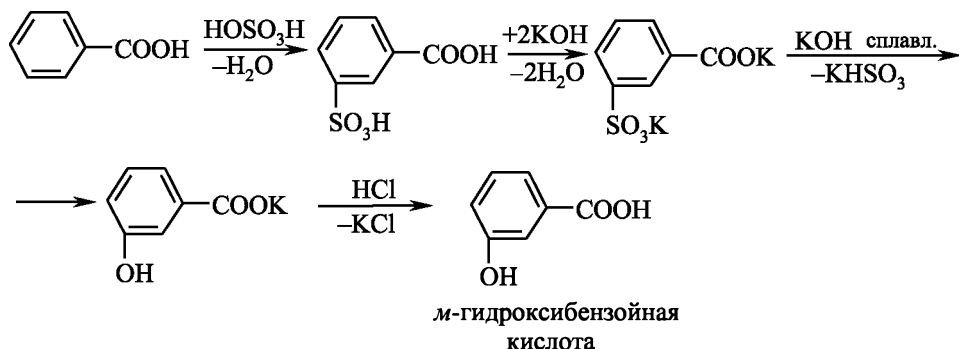
6. γ - и δ -гидроксикислоты можно получить из соответствующих лактонов. Например, γ -гидроксимасляную кислоту можно получить из лактона γ -гидроксимасляной кислоты (γ -бутиролактона) путем щелочного гидролиза. Вначале бутандиол-1,4 или же тетрагидрофураны подвергают каталитическому окислению, что приводит к бутиролактону, а затем последний подвергают щелочному гидролизу:



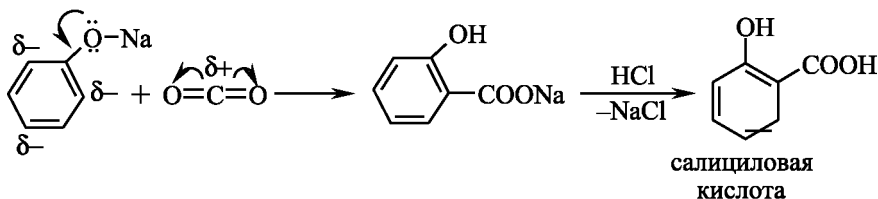
Далее растворы полученных солей подкисляют и получают соответствующие гидроксикислоты.

1. Фенолкарбоновые кислоты получают разными способами, используя при этом известные реакции введения в ароматическое ядро гидроксильной или карбоксильной групп.

Например, из бензойной кислоты путем сульфирования можно получить *мета*-сульфобензойную кислоту, которая далее сплавляется со щелочью с образованием соли соответствующей гидроксикислоты:



2. Широкое промышленное применение находит реакция Кольбе, которая представляет собой прямое карбоксилирование ароматического ядра. Для этого сухой порошок фенолята натрия при температуре 100–200 °С и высоком давлении нагревают с оксидом углерода (IV):



Химические свойства гидроксикислот

В предыдущих главах подробно были рассмотрены химические свойства спиртов, фенолов и карбоновых кислот. Одновременное присутствие в одной молекуле двух разных функциональных групп очень заметно сказывается на свойствах соответствующих соединений. Так, для гидроксикислот свойства гидроксила и карбоксигруппы четко проявляются в реакциях образования, например, солей, галогенангидридов, простых эфиров (по OH-группе), сложных эфиров (по OH-группе и карбоксилу), окисление спиртовой OH-группы.

Таким образом, гидроксикислоты являются *гетерофункциональными соединениями*.

В то же время следует иметь в виду, что наличие двух и более разных функциональных групп способствует появлению специфических физических и химических свойств.

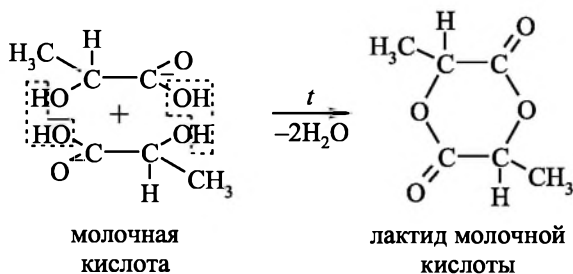
Наличие асимметрического атома углерода определяет стереохимию алифатических гидроксикислот, что подробно было рассмотрено в главе 4.

В данном разделе будут рассмотрены специфические реакции, характерные для гидроксикислот.

α-гидроксикислоты. При нагревании с минеральными кислотами α-гидроксикислоты расщепляются на карбонильные соединения (альдегиды или кетоны) и муравьиную кислоту:

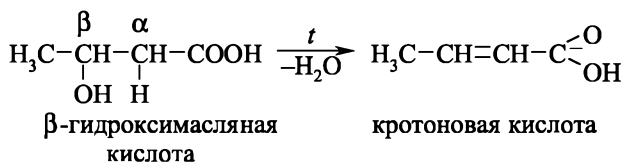


Из двух молекул α -гидроксикислоты при нагревании образуются димерные циклические сложные эфиры, которые называются *лактидами* (от латинского названия молочной кислоты — *acidum lacticum*):

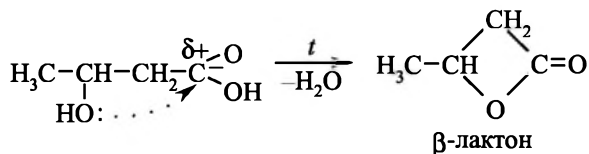


Как сложные эфиры, лактиды легко гидролизуются с образованием двух молей гидроксикислоты.

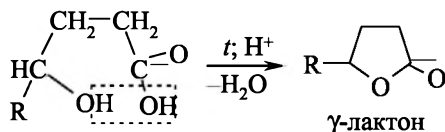
β -гидроксикислоты. При нагревании они очень легко отщепляют воду: эта внутримолекулярная дегидратация осуществляется с участием атома водорода при α -углеродном атоме и гидроксигруппы в β -положении. В результате реакции элиминирования образуются α -, β -непредельные кислоты:



Из β -гидроксикислот при использовании специальных методов удается получить β -лактоны:



Аналогично образуются γ -лактоны из соответствующих γ -гидроксикислот:

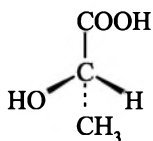


Лактоны — это внутренние сложные эфиры, в образовании которых участвуют спиртовая гидроксигруппа и карбоксигруппа одной молекулы.

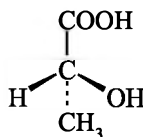
Отдельные представители

Гликолевая кислота (гидроксиуксусная кислота) $\text{HOCH}_2\text{—COOH}$. Является простейшей гидроксикислотой. Хорошо растворима в воде, содержится в свекловичном соке, недозре-
лых фруктах.

Молочная кислота. Впервые получена из прокисшего молока (Шееле, 1780 г.), откуда и возникло название. Я. Берцелиус установил (1804 г.), что в мышечной ткани содержится вещество, аналогичное молочной кислоте. Ю. Либих выделил это вещество из мышечной ткани (1832 г.) и установил, что оно по составу и многим свойствам аналогично молочной кислоте брожения. Он назвал это вещество мясомолочной кислотой. Различие между двумя кислотами состояло в том, что молочная кислота брожения не обладала оптической активностью, а мясомолочная кислота вращала плоскость поляризации вправо. Позже было установлено, что сбраживанием сахарозы в присутствии *Bacillus acidi laevolactici* можно получить левовращающую молочную кислоту. Таким образом, в природе молочная кислота существует в виде право- и левовращающих стереоизомеров, являющихся энантиомерами, а также в виде оптически неактивной рацемической смеси:

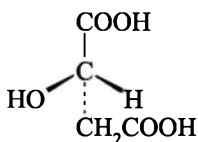


L(+) молочная кислота
S-конфигурация

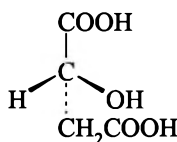


D(-) молочная кислота
R-конфигурация

Яблочная (2-гидроксипропановая) кислота. Из названия кислоты следует, что она содержится в яблоках, откуда впервые была получена, а также во многих фруктах. Существует в виде пары энантиомеров, а также в виде оптически неактивного индивидуального вещества — рацемата:

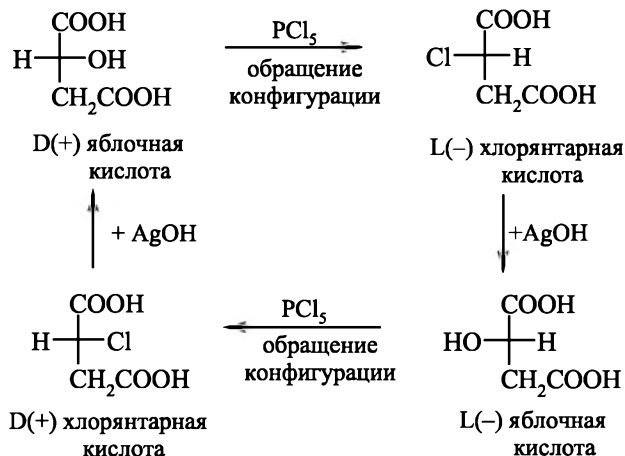


L(-) яблочная кислота
S(-)-конфигурация



D(+) яблочная кислота
R(+)-конфигурация

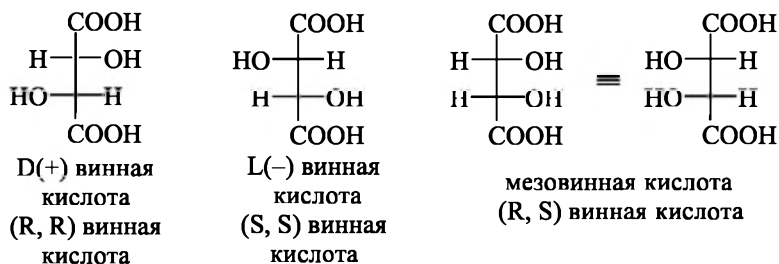
Изучая реакционную способность яблочной кислоты, П. И. Вальден (1896 г.) установил, что возможно взаимопревращение одного стереоизомера в другой. Это происходит в процессе замещения гидроксигруппы при асимметрическом атоме на хлор под действием PCl_5 : из L-яблочной кислоты образуется D-хлорантарная кислота, которая далее под действием OH^- переходит в D-яблочную кислоту. Такое изменение (обращение) конфигурации при асимметрическом атоме получило название *вальденовского обращения*, что можно представить в виде схемы:



Следует обратить внимание, что обращение конфигурации при асимметрическом атоме углерода протекает по S_N2 -механизму. Аналогичные вальденовскому обращению процессы могут быть осуществлены и с некоторыми другими соединениями.

Винная (диоксиянтарная, или тартаровая) кислота $\text{HOOC}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$. В молекуле диоксиянтарной кислоты содержатся два асимметрических углеродных атома с одинаковым набором заместителей — H и OH. Стереохимия винных кислот подробно рассмотрена в главе 4 (разд. 4.4). Один из изомеров был впервые выделен К. Шееле из осадка, образующегося при стоянии виноградного вина (винный камень). Сам винный камень представляет собой монокальциевую соль правовращающего изомера.

При нагревании с водой D-винная кислота постепенно переходит в оптически неактивную мезовинную кислоту и далее — в виноградную кислоту, представляющую собой рацемат — (\pm) винную кислоту. Таким образом, известны четыре формы винных кислот: D(+) винная (т. пл. 170 °C; удельное вращение +12,0); L(-) винная (т. пл. 170 °C; удельное вращение -12,0); неактивная виноградная кислота, являющаяся рацематом (т. пл. 206 °C) и оптически неактивная мезовинная кислота (т. пл. 140 °C). L-винную кислоту получают путем расщепления виноградной кислоты на антиподы. В малых количествах L-винная кислота содержится в некоторых сортах виноградных вин; мезовинная в природе не обнаружена:

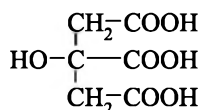


Винная кислота образует два типа солей: кислые соли — *гидротартраты*, средние соли — *тартраты*. Двойная соль — калия-натрия тартрат (*сегнетова соль*), — будучи растворимым *виц*-диолом, способна реагировать с гидроксидом меди (II) в момент его образования.

Благодаря этому гидроксид меди (II) не выделяется в виде осадка, а удерживается в растворе в виде комплексного соединения ярко-синего цвета.

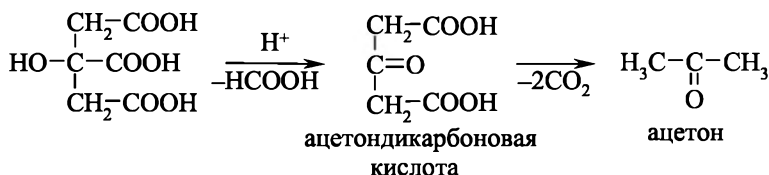
Реактив, известный под названием *реактив Фелинга* (*фелингова жидкость*), готовится из сегнетовой соли, сульфата меди (II) и гидроксида натрия и используется в качественном и количественном анализе альдегидов и моносахаридов.

Лимонная кислота (2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая кислота):



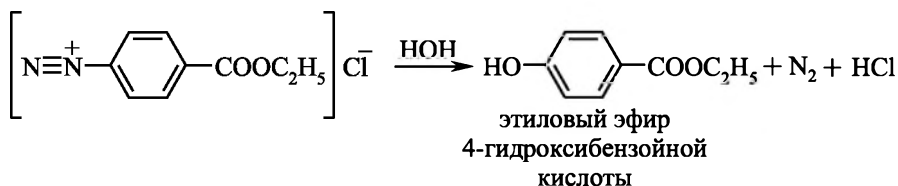
Содержится в ягодах, плодах цитрусовых и других фруктах, листьях хлопчатника, стеблях махорки. В соке лимонов содержание лимонной кислоты достигает 7%, а в махорке (*Nicotiana rustica* L) — 17%, откуда и получают ее в промышленном масштабе. Является важным промежуточным продуктом обмена веществ в цикле трикарбоновых кислот. Используется в гематологии в качестве вещества, препятствующего свертыванию крови.

При нагревании в кислой среде лимонная кислота отщепляет муравьиную кислоту, превращаясь в ацетондикарбоновую кислоту. Последняя декарбоксилируется, что приводит к ацетону:

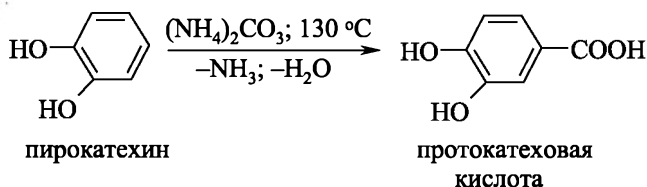


Фенолкарбоновые кислоты

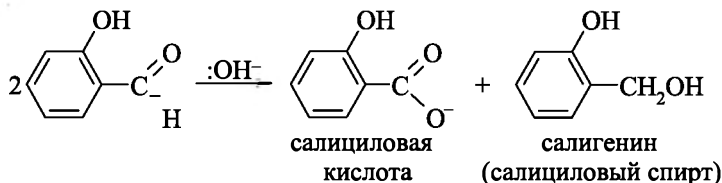
Способы получения. Для получения фенолкарбоновых кислот используют разные способы. Кроме рассмотренных в разделе 20.1 способов (синтез А. Кольбе, щелочное сплавление *мета*-сульфобензойной кислоты) можно применять реакции, с помощью которых в ароматическое ядро вводится гидроксигруппа, например нуклеофильное замещение диазогруппы:



Нагреванием двухатомных фенолов с CO₂ под давлением:

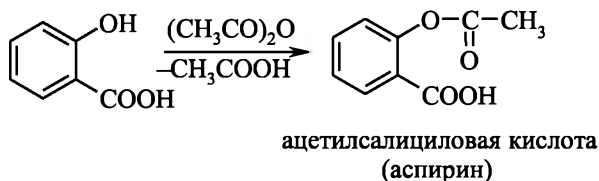


Химические свойства. Для фенолкарбоновых кислот характерны реакции по фенольному гидроксилу, по карбоксильной группе, а также по ароматическому ядру, что подробно рассмотрено в предшествующих главах. Одним из важных представителей фенолокислот является салициловая (*орто*-гидроксibenзойная) кислота. Она была получена в 1835 г. при действии концентрированного раствора щелочи на салициловый альдегид. Сам салициловый альдегид был получен в 1831 г. из лугового растения *Spiraea Salicifolia* (спирея иволистная). Позже, когда была открыта и описана реакция С. Канницаро, стало понятно, что при действии щелочи на салициловый альдегид происходит реакция диспропорционирования:

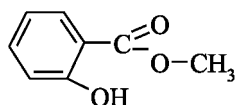


Было установлено, что салициловая кислота проявляет выраженное жаропонижающее, обезболивающее и противовоспалительное действие, но при этом как побочный эффект проявляется сильно выраженное раздражающее и повреждающее влияние на слизистую рта, пищевода и желудка.

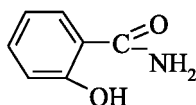
Впервые ацетилирование салициловой кислоты (синтез аспирина) было осуществлено в 1853 г. К. Герхардом. Спустя 40 лет химик Феликс Хоффманн, работавший в фирме «Bayer», вновь занялся реакцией ацетилирования салициловой кислоты в надежде получить эффективное средство для лечения ревматизма, которым страдал его отец. Так, фирма «Bayer» стала обладательницей нового лекарственного препарата, который выпускает по настоящее время под торговым названием «Аспирин»:



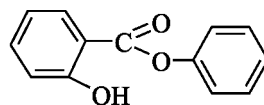
Отдельные представители. Помимо аспирина широкое применение находят сложные эфиры салициловой кислоты по карбоксильной группе — метилсалицилат и фенилсалицилат, а также амид — салициламид:



метилсалицилат



салициламид



фенилсалицилат

Метилсалицилат — бесцветная прозрачная жидкость с характерным запахом. Входит в состав эфирного масла ряда растений. Используется только наружно в качестве обезболивающего и противовоспалительного средства.

Фенилсалицилат (салола). Логико-структурный подход к обоснованию синтеза салолы как биологически активного соединения с заданными свойствами (жаропонижающее, противовоспалительное и антимикробное действие), по существу, является одним из первых опытов создания пролекарств.

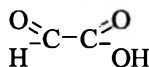
Салициламид более устойчив к гидролизу, поэтому из организма выводится большей частью в неизмененном виде. Применяется в тех же целях, что и аспирин.

20.2. Оксокислоты

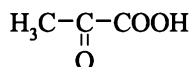
Оксокислоты — это производные карбоновых кислот, в углеводородном радикале которых два атома водорода при одном атоме углерода замещены на оксогруппу $=O$.

Если оксогруппа связана с вторичным углеродным атомом, то такие производные являются **кетонокислотами** (или **кетокислотами**), а если оксогруппа связана с первичным углеродным атомом, то — **альдегидокислотами**.

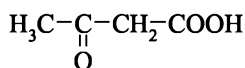
В названиях альдегидо- и кетокислот используют префикс *оксо-* для обозначения положения карбонильной группы. Для многих из них используются традиционно сложившиеся названия:



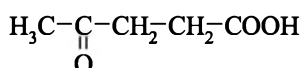
оксоэтановая (глиоксильная)
кислота



2-оксопропановая (пировиноградная)
кислота



3-оксобутановая (ацетоуксусная)
кислота

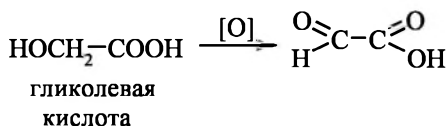
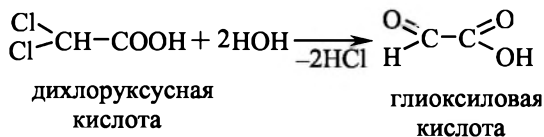


4-оксопентановая (левулиновая)
кислота

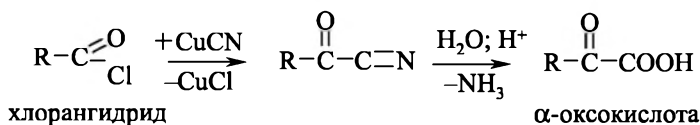
Положение оксогруппы можно обозначать буквами α , β , γ и т.д. по аналогии с гидроксикислотами.

Получение оксокислот

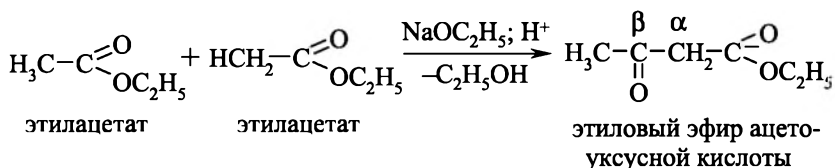
Одними из общих методов получения оксокислот являются гидролиз *гем*-дигалогенопроизводных карбоновых кислот или окисление соответствующих гидроксикислот. Обычно доступность самих *гем*-дигалогенопроизводных кислот создает ограничения в применении метода гидролиза:



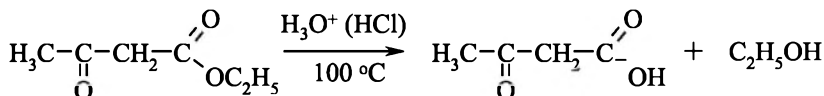
α-оксокислоты. Помимо перечисленных выше способов получения α-оксокислот используют гидролиз оксонитрилов, которые, в свою очередь, могут быть получены из галогенангидридов кислот взаимодействием с цианидами:



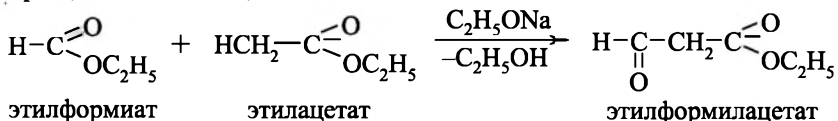
β-оксокислоты. Общим способом получения β-оксокислот является сложноэфирная конденсация, известная под названием *конденсации Кляйзена*. В качестве примера приведен синтез ацетоуксусного эфира — наиболее важного из числа β-оксокислот (механизм реакции см. в разделе 17.5):



Далее полученный эфир ацетоуксусной кислоты гидролизуют концентрированной хлороводородной кислотой:



Можно осуществить также перекрестную сложноэфирную конденсацию, однако это можно выполнить только в том случае, когда один из реагентов не содержит α-СН-кислотного центра и, следовательно, не способен к самоконденсации:



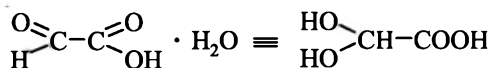
γ- и δ-оксокислоты можно получить осторожным окислением соответствующих гидроксикислот, однако большинство из этого типа кислот получают специфическими реакциями.

Химические свойства оксокислот

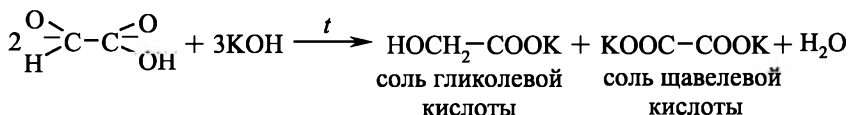
Для альдегидо- и кетонкислот характерны реакции по карбоксильной группе (образование солей, сложных эфиров, амидов и т.д.), а также по оксогруппе (образование оксимов, гидразонов, гидроксинитрилов, восстановление и др.), что рассмотрено в предыдущих главах.

Вместе с тем взаимное расположение карбокси- и оксогрупп имеет важное значение для возникновения и проявления особых, специфических свойств.

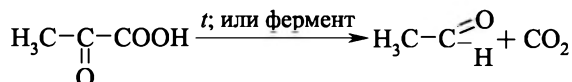
Глиоксильная (глиоксалева) кислота. В обычных условиях — сиропообразная жидкость. Всегда существует в виде моногидрата:



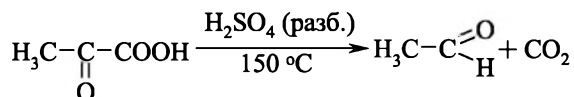
При кипячении с раствором щелочи подвергается диспропорционированию с образованием солей гликолевой и щавелевой кислот:



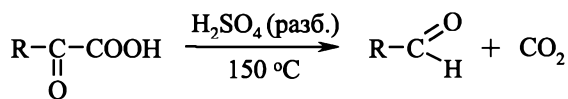
Пировиноградная кислота. При температуре выше 14–15 °С — жидкость, кипящая при 165 °С. Под действием фермента декарбоксилазы или высокой температуры пировиноградная кислота декарбоксилируется с образованием уксусного альдегида:



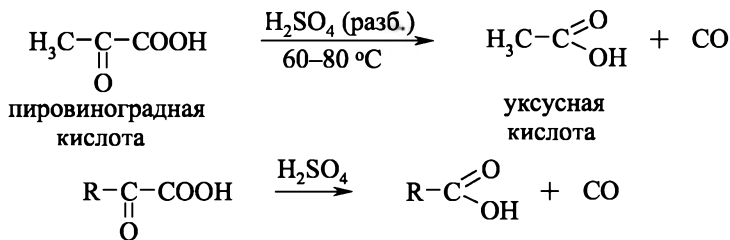
Разбавленные минеральные кислоты способствуют декарбоксилированию:



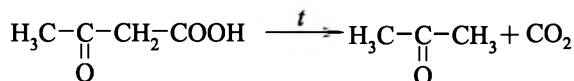
В аналогичных условиях из других α-кетоникислот образуются соответствующие альдегиды:



Нагревание α-кетоникислот с концентрированной серной кислотой при 60–80 °С приводит к образованию соответствующей кислоты и оксида углерода (II). Изотопным методом установлено, что отщепление CO (декарбонилирование) происходит при участии α-карбонильной группы:



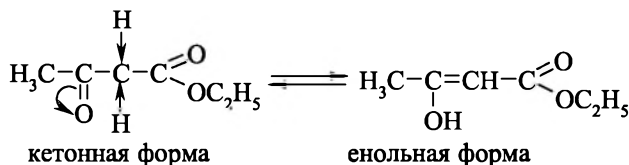
Ацетоуксусная, или β-кетомасляная, кислота. В обычных условиях представляет собой сиропообразную жидкость. Как β-кетокислота неустойчива и при слабом нагревании легко декарбоксилируется с образованием ацетона:



Среди β-оксокислот и их производных наибольшее значение имеет этиловый эфир ацетоуксусной кислоты, который обычно называют *ацетоуксусным эфиром*.

Приведенная выше реакция декарбоксилирования ацетоуксусной кислоты подтверждает наличие кетогруппы в β-положении. В пользу этого говорят и такие факты, как образование оксима, циангидрина, фенилгидразона, гидразона и т.п.

Однако многие свойства ацетоуксусного эфира не характерны для сложных эфиров и кетонов. Так, например, ацетоуксусный эфир взаимодействует с металлическим натрием с выделением водорода, хотя карбоксильная группа защищена (этерифицирована); обесцвечивает бромную воду, напоминая алкены; реагирует с хлоридом железа (III), давая красно-фиолетовое окрашивание, что характерно для фенолов и енолов. Все перечисленные факты свидетельствуют о том, что ацетоуксусный эфир существует в двух формах, каждая из которых отражает перечисленные свойства:

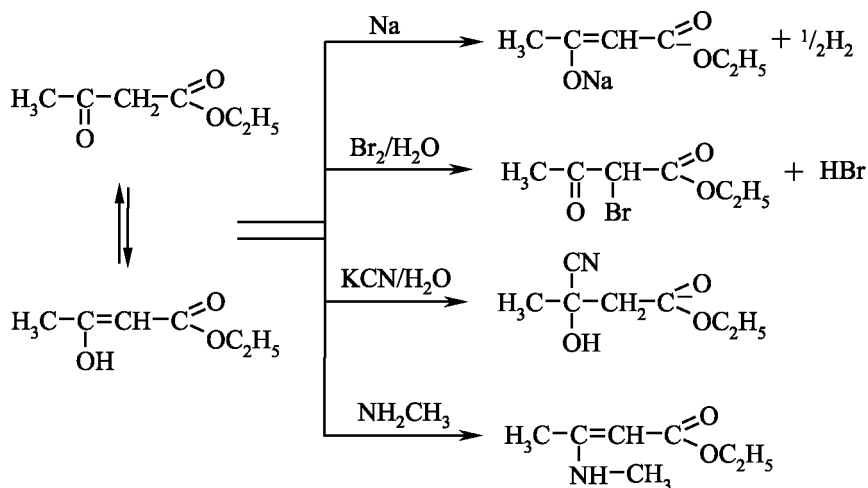


Самопроизвольная обратимая изомеризация, обусловленная миграцией протона, приводящая к взаимно переходящим друг в друга карбонильной и енольной формам, называется *кето-енольной таутомерией*.

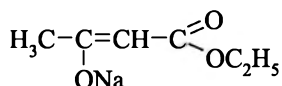
Данный вид изомеризации является частным случаем общего явления *таутомерии* — самопроизвольного взаимного превращения структурных изомеров, находящихся в состоянии подвижного (динамического) равновесия.

Известно, что ацетоуксусный эфир содержит 7,5% енольной формы, а остальные 92,5% — это кетоформа.

Перечисленные выше свойства ацетоуксусного эфира, доказывающие существование кето-енольной таутомерии, можно проиллюстрировать следующей схемой:



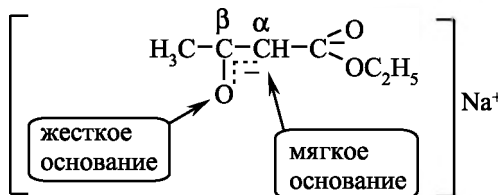
Доказано, что натрийацетоуксусный эфир существует только в енольной форме:



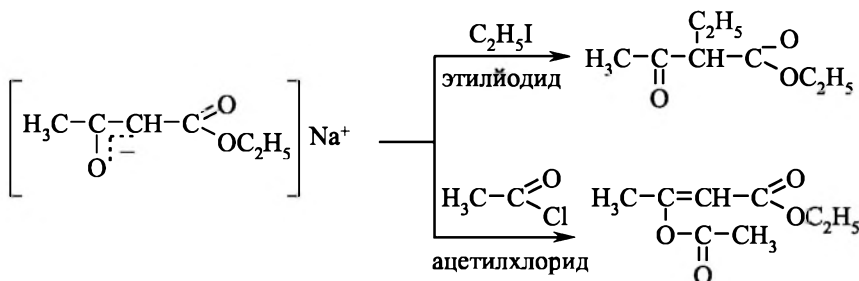
Натрийацетоуксусный эфир способен легко алкилироваться, при этом алкильный радикал не замещает атом натрия, а присоединяется к α-углеродному атому по месту разрыва

двойной связи. Одновременно енольная форма переходит в кетонную. Происходит алкилирование не енолята, а енольной формы ацетоуксусного эфира.

В то же время при действии хлорангидридов карбоновых кислот происходит ацилирование енольного гидроксила. Подобное поведение натрийацетоуксусного эфира можно объяснить тем, что в нем отрицательный заряд делокализован на участке $O-C^{\beta}-C^{\alpha}$, причем, согласно принципу ЖМКО, α -углеродный атом является «мягким» центром, а кислород — «жестким»:

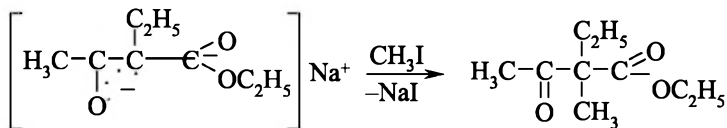


Из этого следует, что хлорангидрид карбоновой кислоты, будучи «жесткой» кислотой ($R-C^+ = O$ катион ацилия), будет атаковать именно атом кислорода, а «мягкие» кислоты типа $R-CH_2(R-CH_2Cl)$ — атом углерода:



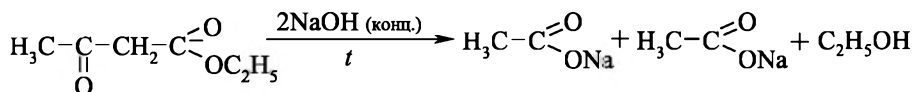
Таким образом, анион ацетоуксусного эфира представляет собой *амбидентный нуклеофил*.

Алкилзамещенное производное ацетоуксусного эфира вновь способно переходить в енольную форму под действием натрия, а образовавшийся гомолог может вновь алкилироваться:

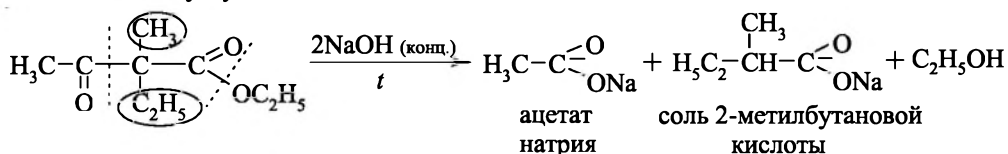


Ацетоуксусный эфир, а также его моно- и диалкилзамещенные по метиленовой группе (α -положение) расщепляются под действием щелочей или кислот. Направление реакции зависит от условий, и в зависимости от этого происходит кислотное или кетонное расщепление.

Кислотное расщепление происходит при нагревании ацетоуксусного эфира, а также моно- и диалкилзамещенных производных с концентрированной щелочью. Сам ацетоуксусный эфир расщепляется на два моля уксусной кислоты (в виде соли). По существу эта реакция является обратной конденсации Кляйзена (см. разд. 17.5):

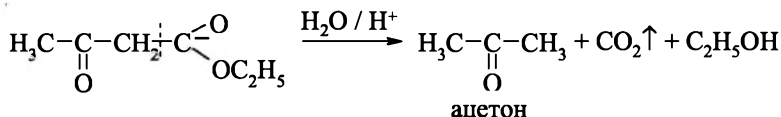


Из алкилзамещенных ацетоуксусных эфиров в этих условиях образуется один моль уксусной кислоты и один моль другой кислоты, которую можно назвать в данном контексте замещенной уксусной кислотой:

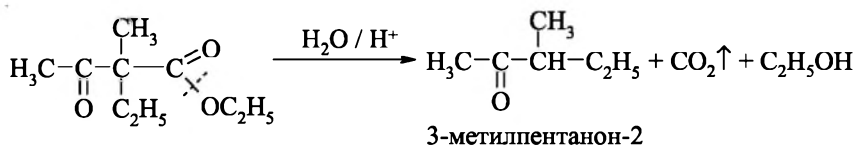


Кетонное расщепление приводит к образованию кетонов и происходит либо под действием разбавленных щелочей на холоде, либо минеральных кислот при нагревании.

Из самого ацетоуксусного эфира в этих условиях образуется ацетон:



Из алкилзамещенных производных ацетоуксусного эфира образуются производные ацетона, в которых один или два атома водорода одной метильной группы замещены на алкильные радикалы:



Кислотное и кетонное расщепление алкилзамещенных ацетоуксусных эфиров позволяет синтезировать труднодоступные карбоновые кислоты и кетоны.

Вопросы для самоподготовки

1. Приведите уравнения реакций, с помощью которых можно получить из молочной кислоты уксусный альдегид, а из лимонной — ацетондикарбоновую кислоту.
2. Получите из D(+)-яблочной кислоты L(-)-яблочную кислоту. Поясните, что означают символы D-, L-, (+), (-) в названии соединений.
3. Получите *o*-гидроксibenзойную и *n*-гидроксibenзойную кислоты из бензола. Почему *o*-изомер обладает большей кислотностью, чем ее *n*-изомер?
4. Напишите уравнения реакций, с помощью которых можно получить из салициловой кислоты салицилат натрия, салициламид, метилсалицилат, фенилсалицилат, ацетилсалициловую кислоту.
5. Объясните, почему вещество, полученное из этилацетата в реакции сложноэфирной конденсации по Кляйзену, может реагировать с металлическим натрием, бромной водой, циановодородной кислотой.

ГЛАВА 21

Аминокислоты¹ и белки

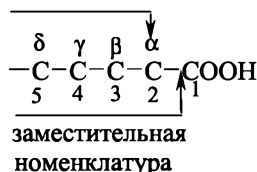
21.1. Аминокислоты

Аминокислоты — это производные углеводов, в молекуле которых содержатся карбоксильные — COOH и amino — NH₂-группы.

Аминокислоты можно рассматривать как производные кислот, в радикале которых атом водорода замещен на аминогруппу.

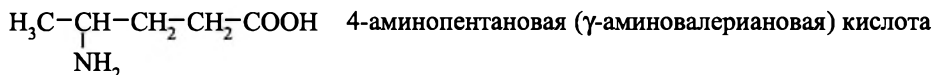
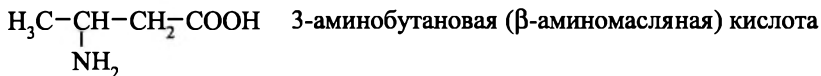
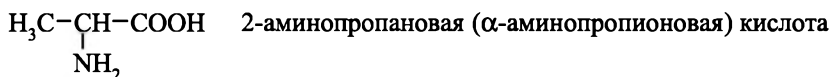
Номенклатура аминокислот

При использовании тривиальных названий положение аминогруппы по отношению к карбоксилу обозначают буквами греческого алфавита:



По заместительной номенклатуре *IUPAC* аминокислоты называют по соответствующей карбоновой кислоте с добавлением префикса *амино-*, а положение аминогруппы указывают соответствующей цифрой.

Однако наиболее употребительными для аминокислот являются названия, которыми пользуются в биохимии и которые приняты номенклатурной комиссией *IUPAC*.



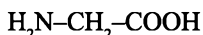
Так, простейшая аминокислота, образованная от уксусной кислоты H₂N-CH₂-COOH, называется *глицином*, или *гликолом*; аминокислота на основе пропионовой кислоты, содержащей аминогруппу у C₂, — *аланином* и т.д.

¹ В данной главе изучается материал, касающийся *аминокарбоновых кислот*, для которых укоренившееся название *аминокислота* ассоциируется с их участием в построении белков и пептидов.

В органической химии аминокислоты в зависимости от природы кислотной функции подразделяют на: *аминокарбоновые*; *аминосульфоновые* — H₂N-(CH₂)SO₃H; *аминофосфоновые* — H₂N-CH[P(O)(OH)₂]₂ и *аминоарсиновые* — H₂N-C₆H₄-AsO₃H₂.

В литературе при описании последовательности соединения α -аминокислот в пептидах и белках используют сокращенные трехбуквенные обозначения, общепринятые в литературе.

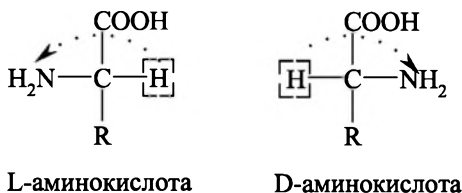
С биологической точки зрения наибольшее значение имеют α -аминокислоты, являющиеся структурными компонентами белков, участвующих во всех процессах жизнедеятельности живого организма. Из множества известных природных аминокислот лишь 20 участвуют в построении практически всех белков. Наиболее характерной особенностью этих аминокислот является то, что обе функциональные группы связаны с одним и тем же углеродным атомом, который является асимметрическим. Исключение составляет глицин:



Таким образом, все аминокислоты, участвующие в построении пептидов и белков, являются оптически активными α -аминокислотами (за исключением глицина).

Все α -аминокислоты, входящие в состав пептидов и белков животного происхождения, имеют *S*-конфигурацию хирального центра (за исключением цистеина) и относятся к *L*-стереохимическому ряду.

Аминокислоты *D*-стереохимического ряда в природе встречаются редко, например, в некоторых пептидных антибиотиках (грамицидин):



Из приведенных выше структур аминокислот следует, что простейшей из них является глицин (аминоуксусная кислота), которую можно считать родоначальным соединением. Если один атом водорода (на схеме он обведен пунктирной рамкой) заместить на радикал, то получится ряд аминокислот, отличающихся природой радикала и, следовательно, физическими свойствами. В зависимости от природы радикала α -аминокислоты делятся на: *нейтральные* (глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин); *кислые* (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота); *основные* (аргинин, лизин); *амиды* (аспарагин, глутамин); *гидроксилсодержащие* (серин, треонин); *серасодержащие* (цистеин, метионин); *ароматические* (фенилаланин, тирозин) и *гетероциклические* (триптофан, гистидин, пролин).

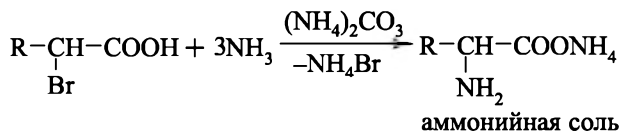
Способы получения аминокислот

Способы получения α -аминокислот. Производство α -аминокислот с каждым годом расширяется в связи с ростом потребности, поскольку их стали широко использовать в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов, для парентерального применения, в качестве добавок в продукты питания, в косметологии, а также в качестве исходных веществ для пептидного синтеза.

Из белковых гидролизатов различными способами удается получать индивидуальные оптически активные α -аминокислоты.

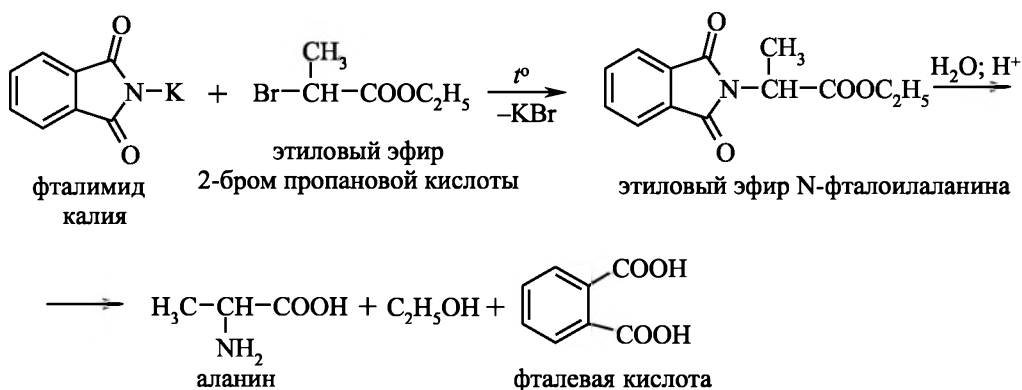
Синтетическими методами, как правило, получают рацемические смеси.

1. Действием аммиака на α-галогенкарбоновые кислоты (*реакция аммонолиза*):

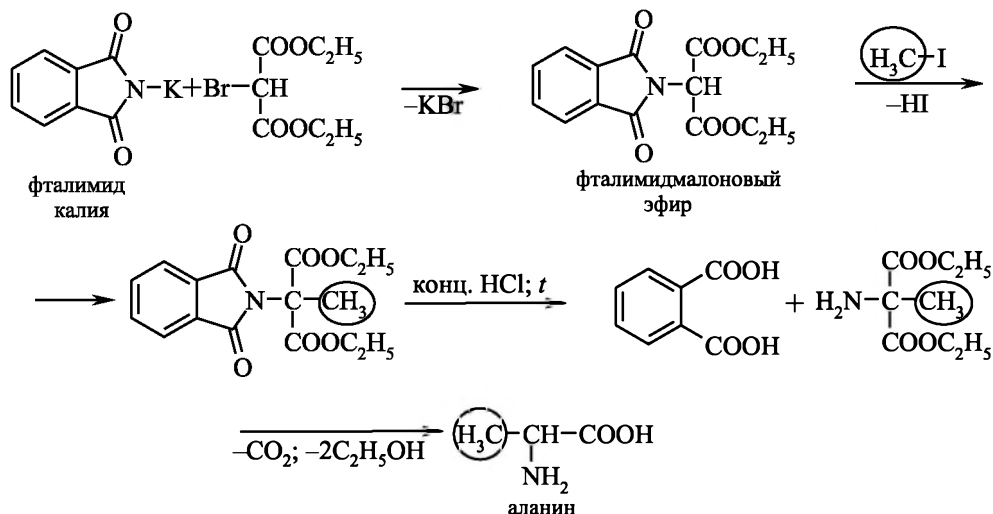


Во избежание побочных реакций (образование вторичных и третичных аминопериодических) следует применять десятикратный избыток концентрированного раствора аммиака.

Необходимо отметить, что этот метод применим для получения кислот с любым удалением аминогруппы. Однако более доступными являются α-галогенкарбоновые кислоты. Все же удобным способом аминирования галогенкарбоновых кислот является взаимодействие их эфиров с фталимидом калия (*реакция Габриеля*):



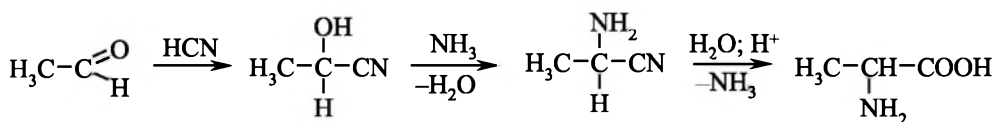
Модификацией реакции фталимидного синтеза является использование диэтилового эфира броммалоновой кислоты вместо эфира α-галогенмонокарбоновой кислоты:



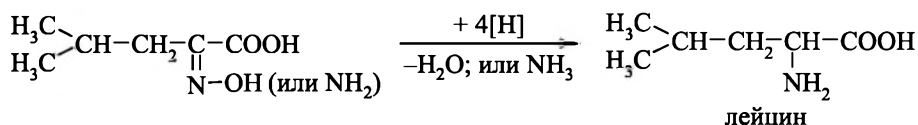
2. *Циангидринным методом.* Исходный альдегид или кетон взаимодействуют с водным раствором, содержащим цианид калия и хлорид аммония, которые взаимодействуют между собой:



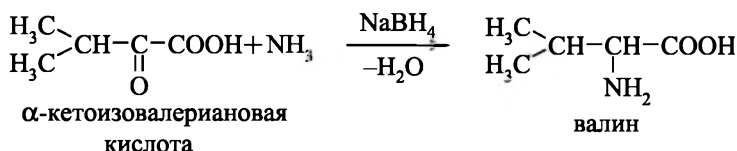
Далее циановодород взаимодействует с альдегидом или кетоном с образованием промежуточного циангидрина, в котором гидроксигруппа замещается в условиях реакции на аминогруппу, а затем полученный аминонитрил гидролизуется до соответствующей α -аминокислоты:



3. *Восстановление оксимов или гидразонов α -оксокислот:*



4. *Восстановительное аминирование α -кетокислот:*

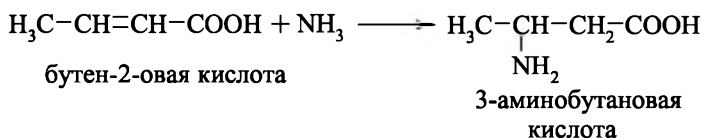


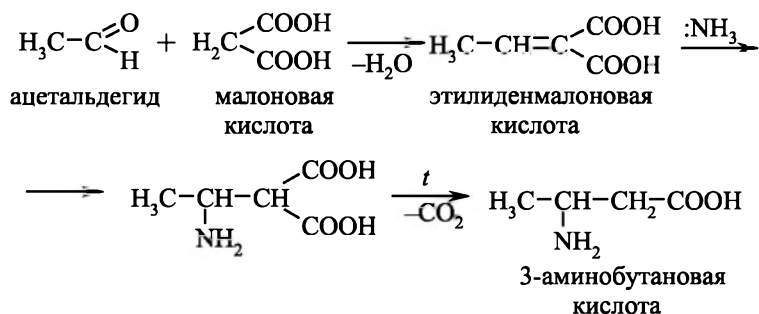
Поскольку получаемые перечисленными выше способами синтетические аминокислоты представляют собой рацемические смеси, то в промышленности для выделения чистых энантиомеров широко используют препаративное разделение на специальных носителях ферментов.

Кроме синтетических способов в настоящее время широко внедряются биотехнологические приемы и методы, в основе которых лежат биологические процессы с использованием ферментов или микроорганизмов, избирательно расщепляющих или трансформирующих один конкретный энантиомер.

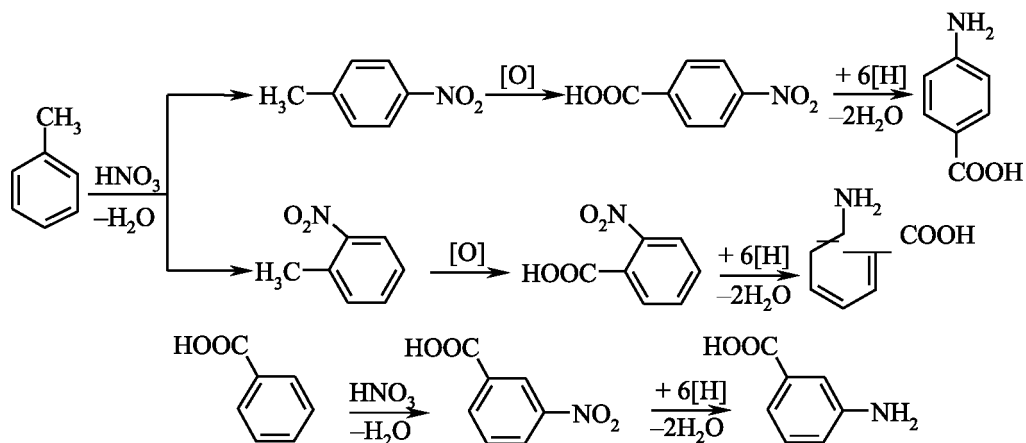
На основе крахмала и других углеводсодержащих сырьевых источников налажено производство очень многих аминокислот, в том числе и незаменимых.

Способы получения β -аминокислот. β -аминокислоты можно получить взаимодействием α -, β -непредельных карбоновых кислот (или их эфиров) с аммиаком. Присоединение всегда происходит по β -положению:

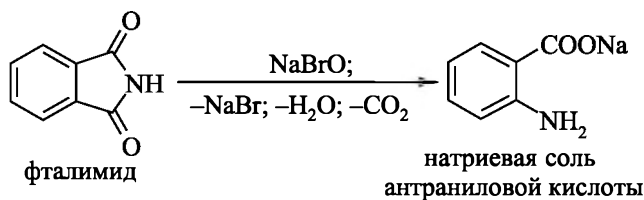




Способы получения ароматических аминокислот. Для получения аминобензойных кислот удобно пользоваться нитробензойными кислотами. В случае *орто*- и *пара*-изомеров следует исходить из толуола, а *мета*-изомера — из самой бензойной кислоты:



Для получения *o*-аминобензойных кислот удобно использовать реакцию расщепления имидов *o*-дикарбоновых кислот под действием гипобромитов (расщепление по Гофману, раздел 17):

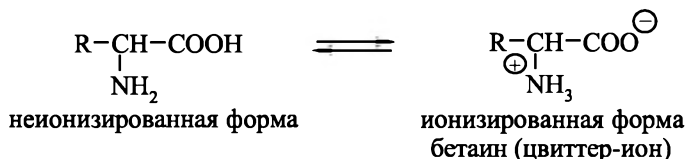


Физические свойства аминокислот

Аминокислоты представляют собой бесцветные кристаллические вещества, большинство из которых легко растворимы в воде, хуже — в спирте и нерастворимы в эфире и хлороформе.

Относящиеся к L-стереохимическому ряду аминокислоты имеют сладкий вкус, а аминокислоты D-ряда безвкусны.

Для аминокислот характерны высокие температуры плавления (с разложением). Это объясняется тем, что они существуют в виде внутренних солей, которые характеризуются *ионизированной, дипольной структурой*, что подтверждается рентгеноструктурным анализом:

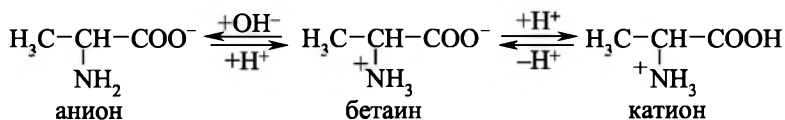


Химические свойства аминокислот

Кислотные и основные свойства. В молекуле аминокислоты содержатся одновременно две функциональные группы, обладающие кислотными (карбоксил) и основными (аминогруппа) свойствами. По этой причине они претерпевают внутримолекулярное протонирование с образованием внутренней соли, называемой *бетаином*, или *цвиттер-ионом*. Это взаимодействие тем сильнее, чем ближе друг к другу расположены карбокси- и аминогруппы. Наиболее прочные внутренние соли образуются у α-аминокислот. Чем дальше от карбоксила отстоит аминогруппа, тем слабее протонирование, тем меньше доля протонированной формы.

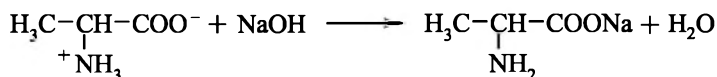
Будучи амфотерными, аминокислоты способны нейтрализовать незначительные количества других кислот или оснований, проявляя тем самым буферные свойства. Значение pH-раствора, при котором положительный и отрицательный заряды в молекуле аминокислоты точно компенсируют друг друга, называется *изоэлектрической точкой*.

В сильнокислой среде на атоме азота преобладает положительный заряд, а в сильнощелочной среде преобладает отрицательный заряд на карбоксилат-анионе. В обоих случаях заряды не скомпенсированы:

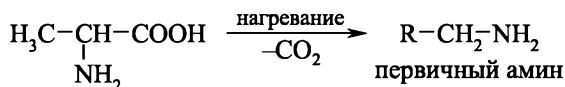


Бетаин является слабой NH-кислотой. Имеется определенное значение pH, при котором содержание бетаина наибольшее, что соответствует изоэлектрической точке (символ pH_i). Для моноаминокарбоновых кислот pH_i ~ 6,1.

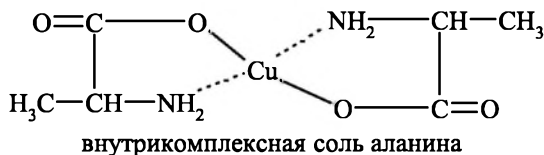
Реакции с участием карбоксильной группы. С основаниями аминокислоты образуют соли:



При нагревании α -аминокислот до 200 °С происходит декарбоксилирование с образованием первичного амина:

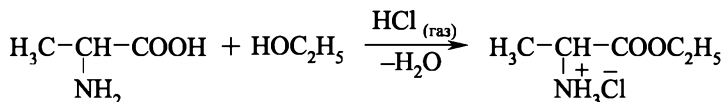


С катионами многих *d*-элементов аминокислоты образуют *хелатные комплексы*. Наиболее известными из таких комплексов являются соединения с катионом меди (II), который связывается с двумя аминокислотными лигандами. Такие комплексы меди имеют темно-синюю окраску:

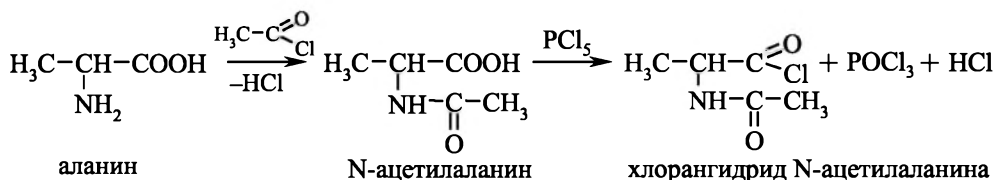


Образование аналогичного типа комплексов, а также изменение окраски раствора лежат в основе комплексонометрического определения аминокислот.

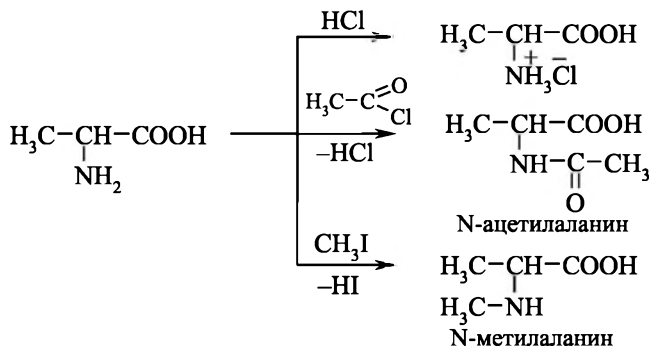
Аминокислоты легко образуют сложные эфиры в виде солей при взаимодействии со спиртами в присутствии сухого газообразного HCl:



Для получения хлорангидридов из аминокислот необходимо предварительно защитить аминогруппу ацелированием:

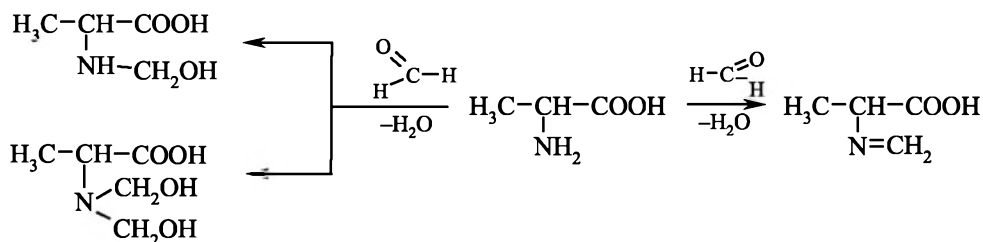


Реакции с участием аминогруппы. Для аминогруппы аминокислот характерны все реакции первичных аминов. С минеральными кислотами образуются соли. По аминогруппе можно получить N-ацетильные производные, которые широко используются при синтезе пептидов. Алкилирование, как и ацилирование, проводится в слабощелочной среде, чтобы исключить протонирование аминогруппы:



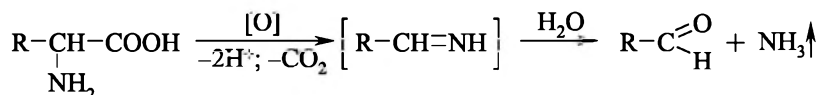
Под действием азотистой кислоты происходит дезаминирование и аминокислота превращается в гидроксикислоту. По объему выделяющегося N_2 можно судить о количественном содержании аминокислоты в анализируемом образце.

Аминокислоты в слабощелочной среде (pH~9) взаимодействуют с формальдегидом с образованием N-метилен- или N-моно- и N-диметиловых производных, которые характеризуются слабой основностью:

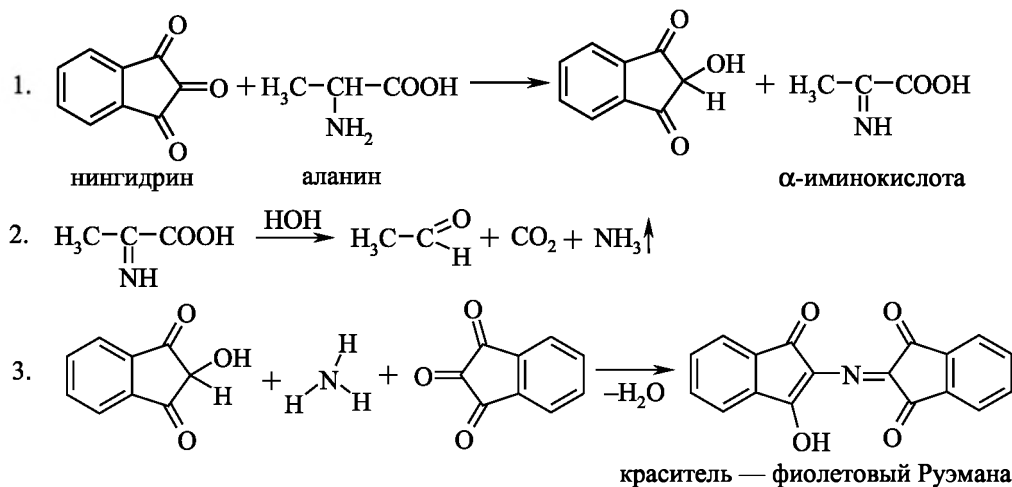


В образующихся N-замещенных производных карбоксильную группу можно оттитровать обычным способом, что лежит в основе количественного анализа аминокислот методом формольного титрования (*метод Сёрсенена*).

Реакции с участием amino- и карбоксигрупп. Окислительное дезаминирование α -аминокислот происходит под влиянием таких окислителей, как оксид серебра. Конечными продуктами реакции являются аммиак и альдегид, который содержит на один атом углерода меньше, чем исходная аминокислота:



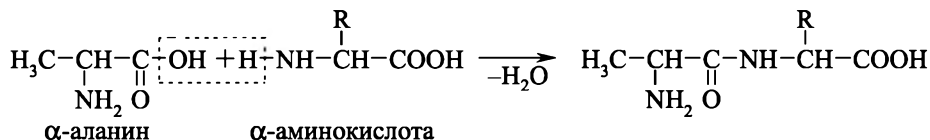
Аналогичное окислительное дезаминирование происходит при действии на α -аминокислоты трикетона — *индандиона*, известного как *нингидрин*. При этом образуются окрашенные в сине-фиолетовые тона продукты реакции. Аминокислота под действием нингидрина переходит в α -иминокислоту и далее — в оксокислоту. Последняя легко декарбоксилируется с одновременным отщеплением аммиака. Далее аммиак взаимодействует с нингидрином с образованием красителя:



Реакция характеризуется высокой чувствительностью по отношению к α -аминокислотам, однако считать ее специфической нельзя, ибо известно, что аналогично окрашенные продукты с нингидрином образуют и β -аминокислоты, мочевины, белки, аммиак, а также некоторые первичные и вторичные амины.

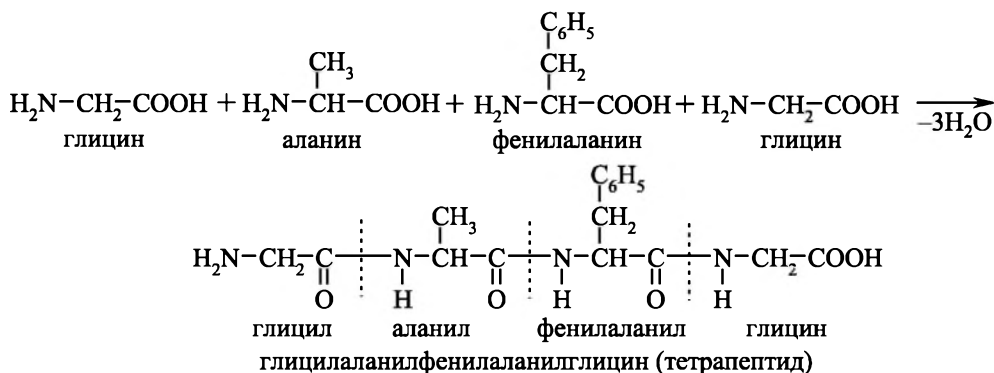
Реакции, в которых одновременно участвуют амино- и карбоксигруппы, происходят с выделением воды при нагревании. Строение образующегося продукта зависит от типа исходной аминокислоты.

Из двух молекул α -аминокислот при нагревании образуется амид, при этом выделяется одна молекула воды:



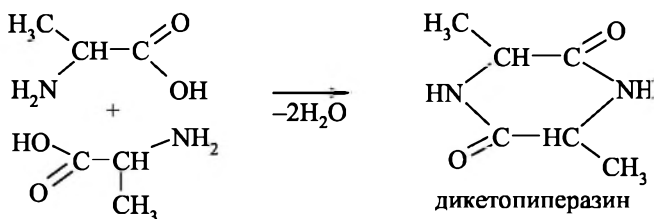
Формирование амидной (пептидной) связи происходит при участии карбоксила одной аминокислоты и аминогруппы другой кислоты. Подобные соединения называются *дипептидами*.

Термином *пептиды* в биохимии обозначаются соединения, образованные двумя и более α -аминокислотами: из двух аминокислот — *дипептид*; из трех — *трипептид*; из четырех — *тетрапептид* и далее — *полипептиды*.

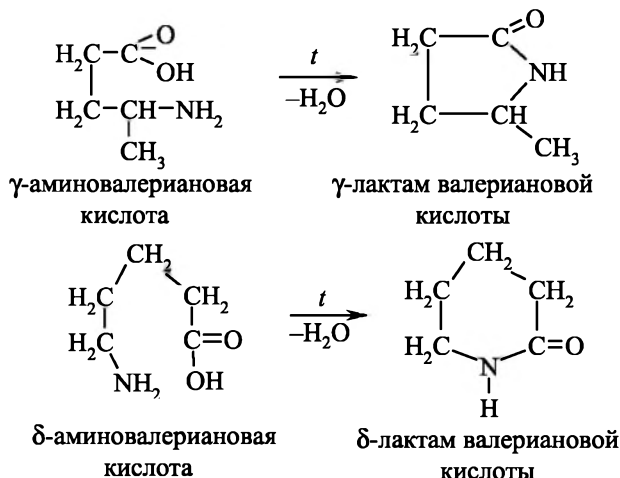


Пептидная связь имеет двосвязный характер, что проявляется в уменьшении длины C–N-связи до 0,132 нм (по сравнению с 0,147 нм для обычной связи C–N). Частично двосвязный характер пептидной связи делает невозможным свободное вращение заместителей вокруг нее. По этой причине пептидная группировка является плоской и обычно имеет *транс*-конфигурацию.

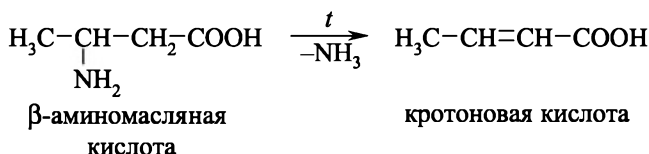
При нагревании из двух молекул α -аминокислот могут образоваться циклические амиды, называемые *дикетопиперазинами*. Значительно легче в эту реакцию вступают сложные эфиры α -аминокислот:



γ - и δ -аминокислоты при нагревании легко отщепляют воду с образованием внутренних циклических амидов:



β -аминокислоты термически нестабильны и при нагревании отщепляют аммиак, переходя в соответствующую α -, β -непредельную кислоту:



Отдельные представители аминокислот

α -Аминокислоты. Значение α -аминокислот определяется прежде всего тем, что они являются структурными единицами белковых молекул. Поступая вместе с пищей в организм, белки расщепляются на составные аминокислоты, которые вовлекаются в процессы обмена веществ и используются организмом для биосинтеза собственных белков.

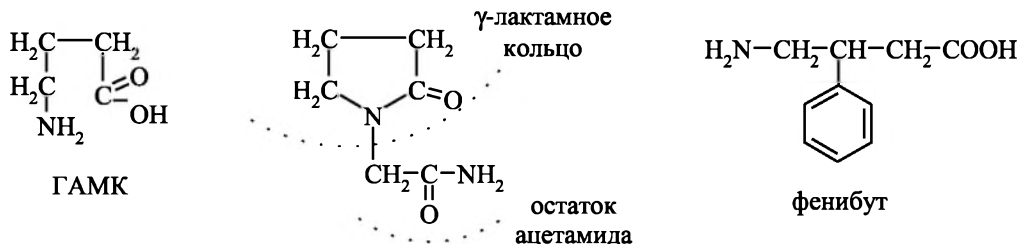
В связи с этим аминокислоты делят на *заменимые* и *незаменимые*. Те аминокислоты, которые не синтезируются в организме и поступают только с пищей, называются *незаменимыми*. К ним относятся аргинин, гистидин, валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин. Аминокислоты, которые образуются в организме в процессе биосинтеза, называются *заменимыми*. Понятно, что белковая пища может считаться полноценной лишь в том случае, если она содержит незаменимые аминокислоты.

α -аминокислотам отводится важное место и роль в современной фармакологии благодаря их функциональному значению. Некоторые из них используются в качестве *нейромедиаторных средств*.

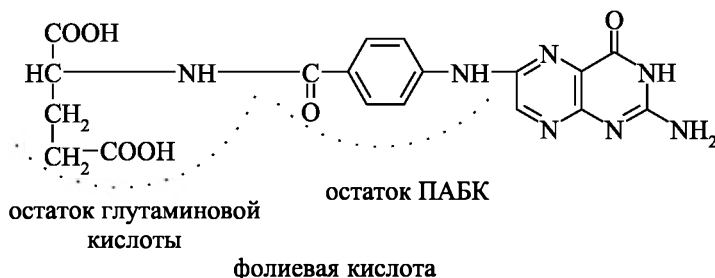
Особое значение имеют смеси аминокислот, используемые в качестве *средств парентерального питания*.

В состав молекул природных антибиотиков — пенициллинов и цефалоспоринов — входит β -лактамное кольцо, сочлененное с гетероциклическим ядром. По этой причине пенициллины и цефалоспорины относят к группе β -лактамных антибиотиков.

γ -Аминomásляная кислота (ГАМК) относится к биогенным веществам. Содержится в ЦНС и принимает участие в нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге. Применяют при нарушениях мозгового кровообращения. В настоящее время получено множество производных ГАМК, которые по фармакологическим свойствам несколько отличаются от исходной аминокислоты (пирacetам, фенибут, пантогам):



Пара-аминобензойная кислота (ПАБК) является структурным фрагментом фолиевой кислоты, относящейся к витаминам группы В:



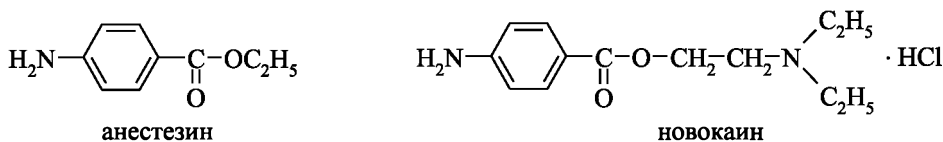
Сама фолиевая кислота играет важнейшую роль в образовании клеток крови, стимулирует эритропоэз, а также участвует в синтезе метионина, серина и других аминокислот, а также пуринов, пиримидинов и нуклеиновых кислот.

В медицине применяют для стимулирования эритропоэза при анемиях и лейкопениях.

Открытие фолиевой кислоты позволило окончательно выяснить механизм действия сульфаниламидных препаратов как антагонистов пара-аминобензойной кислоты (ПАБК). Известно, что ПАБК является фактором роста микроорганизмов: бактерии используют ее для биосинтеза 7,8-дигидрофолиевой кислоты. Эту реакцию катализирует фермент дигидрофолатсинтетаза, которую конкурентно ингибируют сульфаниламидные препараты благодаря своему большому сходству с ПАБК: наличие первичной ароматической аминогруппы, длина молекулы, значение pK_a и т.д.

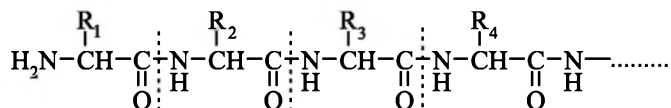
Следует отметить, что сульфаниамиды проявляют избирательную антимикробную активность только в отношении тех штаммов микроорганизмов, которые сами синтезируют фолиевую кислоту, используя ПАБК, поступающую извне.

Из производных пара-аминобензойной кислоты в медицине очень широко применяются сложные эфиры — анестезин (этиловый эфир) и новокаин (диэтиламиноэтиловый эфир) — в качестве местных обезболивающих средств ненаркотического действия:



21.2. Белки

Выше было показано, что аминокислоты способны взаимодействовать между собой по принципу «голова к хвосту», т.е. карбоксильная группа первой аминокислоты взаимодействует с аминогруппой второй кислоты, а карбоксильная группа второй кислоты — с аминогруппой третьей кислоты и т.д. Это приводит к формированию пептидов с разным числом аминокислотных остатков — дипептидов, трипептидов, тетрапептидов и далее — *полипептидов*:



Принято условно считать, что пептиды, имеющие относительную молекулярную массу до 10 000, следует называть *полипептидами*, а пептиды с большей молекулярной массой — *белками* (или протеинами; от греч. *proteios* — первый, самый главный). Такое название оправданно, поскольку белки являются основой всего живого. Они выполняют самые различные функции, входят в состав клеток и тканей всех живых организмов и наряду с углеводами и жирами являются главной составной частью нашей пищи.

В каждом живом организме число белков достигает нескольких тысяч, что на первый взгляд может показаться невероятным. Ведь число аминокислот, из которых построены белковые молекулы, составляет всего 20! Какое число комбинаций возможно из этого количества аминокислот? Расчеты показывают, что из 20 аминокислот может быть составлено примерно $2 \cdot 10^{18}$ последовательностей, причем ни одна из аминокислот не будет повторяться дважды. Если же учесть, что одна и та же аминокислота может участвовать в полипептиде многократно, то из 20 аминокислот, представленных в полипептидной цепи в равных соотношениях, число возможных последовательностей возрастает на сотни порядков. Каждая из разновидностей белков выполняет свою специфическую функцию: одни проявляют ферментативную активность (например трипсин), другие являются гормонами (инсулин), третьи выполняют транспортную функцию (гемоглобин) и т.д.

Огромное разнообразие биохимических функций белков объясняется прежде всего тем, что каждый белок имеет свою, характерную для него последовательность аминокислотных звеньев.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что белки как класс природных соединений по своей биологической и биохимической значимости являются прерогативой биохимии и биофизики.

В настоящем же разделе будут рассмотрены вопросы, в большей степени относящиеся к химическим особенностям белков.

Все природные белки, как правило, состоят из пяти химических элементов, содержание которых в различных белках близко и колеблется в незначительных пределах: 50–53% С; 7–8% Н; 20–24% О; 16–18% N; 0,5–1,8% S. Из других элементов встречается фосфор, реже — железо.

По химическому составу белки делят на две основные группы. К первой группе, называемой *протеинами*, относятся те белки, при гидролизе которых образуются только аминокислоты.

Вторую группу составляют белки, которые при гидролизе помимо аминокислот дают и другие компоненты. Их называют сложными белками (или *протеидами*). Неаминокислотная часть сложного белка именуется *простетической группой*, по которой и осуществляется классификация таких белков.

По форме молекул все белки делят на две большие группы: *волоконистые* (или фибриллярные) и *глобулярные*. Первые представляют собой нерастворимые в воде длинные нитевидные молекулы, полипептидные цепи которых не имеют глобулярной формы, а вытянуты вдоль одной оси. Большинство фибриллярных белков выполняют структурные или защитные функции.

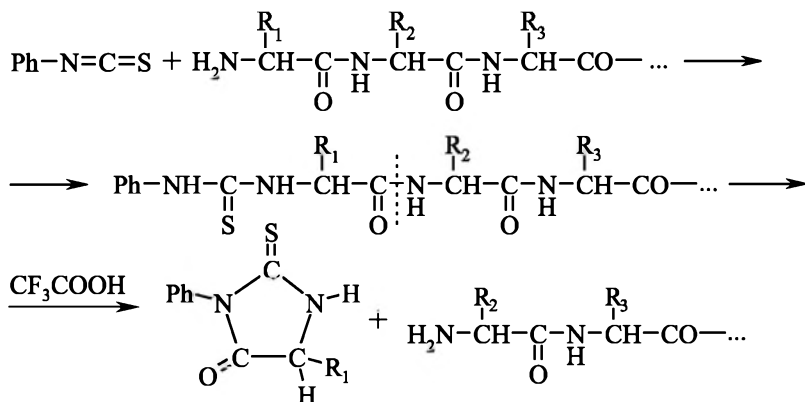
В глобулярных белках полипептидные цепи свернуты в плотную компактную структуру сферической, или глобулярной, формы. К белкам данного типа относятся почти все ферменты, транспортные белки крови, антитела, а также пищевые белки.

Первичная структура белков. В белковой молекуле аминокислотные остатки многократно повторяются в строгой последовательности. Эта последовательность аминокислотных звеньев в линейной полипептидной цепи называется *первичной структурой* белка. Для определения последовательности аминокислотных остатков используют химические методы гидролиза, а также ферментативный гидролиз с помощью различных протеаз.

Важным этапом является определение молекулярной массы белка и установление молярного соотношения аминокислот после полного гидролиза.

Изменяя условия ферментативного и химического гидролиза (рН; температурный режим; время гидролиза), можно расщепить белковую молекулу на отдельные фрагменты, состоящие из меньшего числа аминокислотных остатков. Конечно, особое значение имеет определение концевых аминокислот. Если использовать фермент карбоксипептидазу, то можно идентифицировать С-концевую аминокислоту (аминокислотный остаток со свободной карбоксигруппой), поскольку под действием этого фермента происходит селективное (избирательное) отщепление данной аминокислоты от полипептида или белка. Подобную операцию можно повторять многократно до полного определения аминокислотной последовательности во фрагменте, полученном гидролитическим расщеплением полипептида.

Существует и другой метод (*метод Эдмана*), предназначенный для идентификации N-концевых аминокислот (аминокислотный остаток со свободной аминогруппой). Этот метод основан на реакции свободной аминогруппы концевой аминокислотного остатка с фенилизотиоцианатом. Полученный продукт подвергают гидролизу трифторуксусной кислотой, в результате чего отщепляется фенилгидантоин, а полипептидная цепь укорачивается на один аминокислотный остаток:



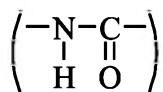
Далее идентифицируют аминокислоту в полученном гидантоине, после чего реакцию с фенилизотиоцианатом повторяют до полного определения всей последовательности

аминокислот. С помощью метода Эдмана можно проанализировать полипептиды, состоящие из 50 аминокислотных остатков.

Анализ последовательности аминокислот не ограничивается приведенными выше методами. В настоящее время известно множество других приемов и методов, комбинируемое применение которых позволяет расшифровать строение пептидов. Например, пептидные связи, образованные триптофаном, легко расщепляются бромсукцинимидом; пептидную связь с участием метионина расщепляет бромциан, а фермент трипсин гидролизует связи с участием аргинина и лизина.

Первым полипептидом, в котором была установлена аминокислотная последовательность, является бычий инсулин, состоящий из 51 аминокислоты.

Вторичная структура белков. Вторичная структура белка возникает за счет образования водородных связей между атомами водорода $-NH$ -групп и кислородом $-CO$ -групп основной цепи:



В результате этого образуется гибкая полипептидная цепь со спиральной (напоминающей винтовую лестницу) или складчатой структурой (рис. 21.1).

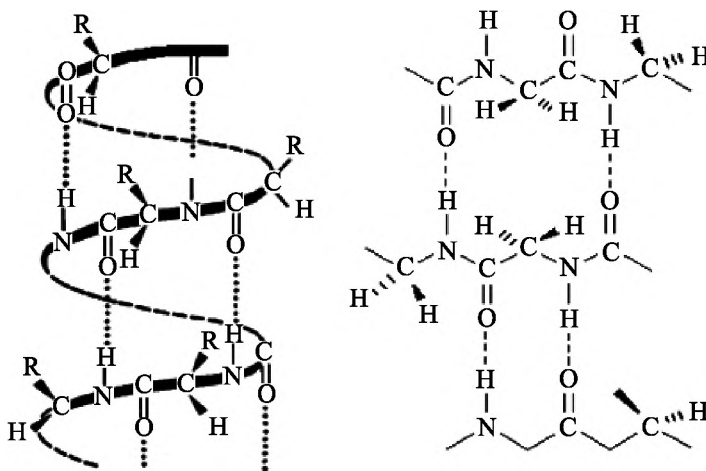


Рис. 21.1. Вторичная структура пептидов и белков

Таким образом, вторичная структура белка описывает конформационные особенности полипептидной цепи. Фактором, стабилизирующим вторичную структуру белка, является водородная связь, которая формируется при участии атомов кислорода карбонильных групп и водорода NH -группы.

В α -спирали расположенные рядом витки соединяются между собой за счет водородной связи между соседними амидными группами. В β -складчатой структуре белка полипептидные цепи расположены рядом в антипараллельном положении, образуя слой полипептидных цепей, связанных между собой водородной связью.

Белки с преобладающей α -структурой (например, волосы, шерсть) эластичны, поскольку механическое напряжение в этом случае снимается за счет превращения α -формы в растянутую конформацию β -формы.

Белки, имеющие β -складчатую структуру, растягиваются с большим трудом, поскольку полипептидные цепи уже полностью вытянуты.

Третичная структура белков. В составе отдельных аминокислот кроме групп $-\text{NH}_2$ и $-\text{COOH}$ имеются и другие функциональные группы, не участвующие в образовании полипептидной цепи первичной структуры белка. При укладке полипептидной цепи строго определенным способом в компактные глобулы или фибриллы имеющиеся функциональные группы взаимодействуют между собой, и вследствие этого происходит стабилизация структуры, называемой *третичной структурой* белка (рис. 21.2).

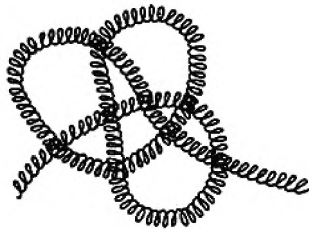


Рис. 21.2. Третичная структура белка

Например, между карбокси- и гидроксигруппами формируется сложноэфирный мостик, а между гидроксильной и аминогруппами — солевой мостик. Для третичной структуры характерны и водородные связи. Помимо водородных связей важным фактором стабилизации третичной структуры белка является образование дисульфидных мостиков, благодаря которым соединяются две отдельные полипептидные цепи в молекулу (например, в инсулине).

Благодаря третичной структуре белковая молекула часто приобретает такую конформацию, при которой гидрофильные группы $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$ располагаются на поверхности молекулы, а гидрофобные — алкильные и арильные — направлены внутрь, к центру молекулы.

Четвертичная структура белков. Четвертичная структура белков варьирует в широких пределах, поэтому ее можно считать самой неопределенной.

Ряд белковых макромолекул могут соединяться друг с другом с образованием относительно крупных структур. Примером является гемоглобин, представляющий собой систему из четырех макромолекул. Именно такое сочетание компонентов гемоглобина обеспечивает присоединение и последующий транспорт кислорода в организме.

Полимерные образования, в которых мономерами являются макромолекулы белка, называются *четвертичной структурой* (рис. 21.3).

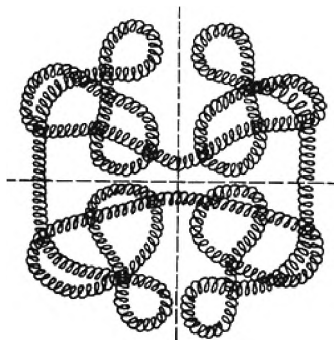


Рис. 21.3. Четвертичная структура белка

Физико-химические свойства белков. По агрегатному состоянию различают твердые, нерастворимые в воде и солевых растворах белки; жидкие или полужидкие (студнеобразные) белки, растворимые в воде или в растворах солей (глобулины).

В воде белки, как правило, образуют коллоидные растворы, которые опалесцируют, т.е. в проходящем свете кажутся прозрачными, а в отраженном — мутными.

При действии электролитов или органических растворителей (спирт, хлороформ) на растворы белков происходит их осаждение (свертывание). Нагревание же приводит к необратимому осаждению и утрате многих свойств. Данное явление получило название *денатурации белка*, что подразумевает такое превращение белка, которое приводит к потере его естественных свойств. Следствием этого процесса является нарушение структуры белковой молекулы. Первичная структура каким-либо изменениям в этом случае не подвергается.

Для доказательства присутствия белка в биологических жидкостях и растворах, а также установления аминокислотного состава различных природных белков используют цветные реакции. Их применяют для качественного и количественного анализа белков, в том числе и содержащихся в них аминокислот.

Качественные реакции делят на две группы: *универсальные и специфические*.

К первой группе относятся, например:

а) *биуретовая реакция* (на все белки) — в щелочной среде раствор белка в присутствии солей меди (II) приобретает сине-фиолетовую окраску;

б) *нингидриновая проба* (на все α -аминокислоты и белки) — при кипячении раствора белка с нингидрином появляется синее или сине-фиолетовое окрашивание (см. «Химические свойства аминокислот», с. 271).

Ко второй группе относятся:

а) *ксантопротеиновая реакция* (доказательство наличия остатков аминокислот, содержащих ароматическое ядро, например, фенилаланин) — раствор белка при обработке концентрированной азотной кислотой приобретает желтую окраску, переходящую в оранжевую при добавлении щелочи;

б) *реакция Миллона* (для белков, содержащих фрагмент фенола) — из раствора белка под действием реактива Миллона выделяется осадок ярко-красного цвета.

Вопросы для самоподготовки

1. Дайте названия по заместительной номенклатуре четырем структурным изомерам, имеющим состав $C_3H_7O_2N$. Для какого вещества возможна стереоизомерия?

2. Фталимид калия ввели в реакцию с этиловым эфиром 2-бром-3-метилбутановой кислоты и полученный продукт гидролизovali. Назовите образовавшееся соединение.

3. Восстановительным аминированием соответствующей кетокислоты получите лейцин. Какое строение эта аминокислота имеет в нейтральном, сильнощелочном, сильнокислом растворах?

4. Из каких аминокислот и как могут быть получены 3,6-диметил-2,5-дикетопиперидин, бутеновая кислота, γ -бутиролактam; аланилглицин?

5. Дайте названия трипептидам, состоящим из двух молей глицина и одного моля фенилаланина. Укажите в них пептидные связи, С- и N-концевые группы.

6. Предложите методы синтеза анестезина и новокаина из бензола. С помощью каких реакций можно доказать, что вещества относятся к сложным эфирам; содержат ароматическое ядро и ароматическую аминогруппу?

ГЛАВА 22

Углеводы

Углеводы — природные вещества растительного и животного происхождения, представляющие собой полигидроксикарбонильные соединения и их производные.

Термин «углеводы» возник в середине XIX в. в связи с тем, что известные на тот период представители данного класса соединений по своему составу соответствовали общей формуле $C_m H_{2n} O_n$, или $C_m (H_2O)_n$, что формально позволяло считать их гидратами углерода, например, глюкоза — $C_6 H_{12} O_6$, или $6C \cdot 6H_2O$. По мере получения из природных источников новых соединений, относящихся к данному классу, было установлено, что многие из них не соответствуют приведенным выше формулам.

В 1927 г. было предложено заменить название «углеводы» как не отражающее ни химическую природу, ни состав этого класса соединений на «глициды», хотя оно наряду с терминами «сахариды», «сахара» используется мало. Все же наиболее употребительным остается термин «углеводы».

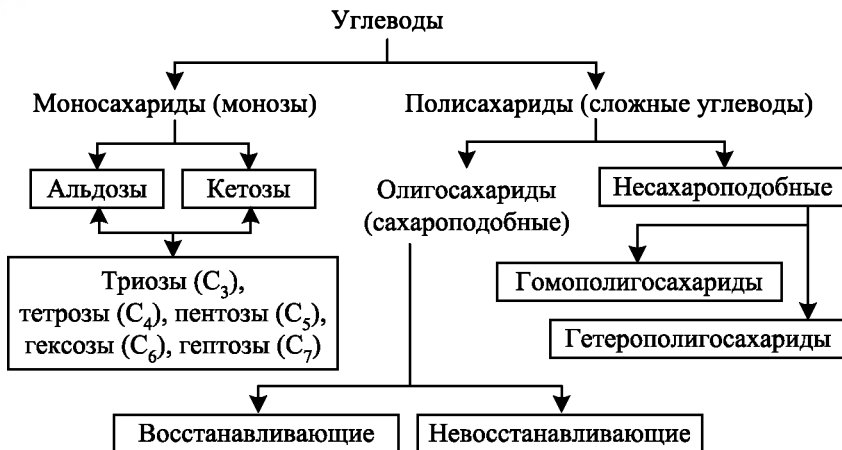
22.1. Классификация углеводов

Обычно углеводы делят на две большие группы: 1) простые углеводы, или *моносахариды*, и 2) сложные углеводы, или *полисахариды*.

Моносахариды — это такие углеводы, которые не способны гидролизоваться с образованием еще более простых углеводов.

Полисахариды — это углеводы, которые гидролизуются с образованием моносахаридов в качестве конечных продуктов.

В пределах каждой из двух групп существует своя классификация, что представлено ниже:



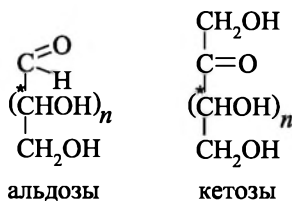
22.2. Моносахариды

По наличию альдегидной или кетонной группы моносахариды делятся на *альдозы* (полигидроксиальдегиды) и *кетозы* (полигидроксикетоны).

В названиях всех моносахаридов присутствует суффикс *-оза* — для альдоз и суффикс *-улоза* — для большинства кетоз.

По числу углеродных атомов различают *триозы* (C_3), *тетрозы* (C_4), *пентозы* (C_5), *гексозы* (C_6), *гептозы* (C_7), *октозы* (C_8), *нонозы* (C_9) и *декозы* (C_{10}). Моносахариды, содержащие 7–10 углеродных атомов, называют высшими. С учетом перечисленных терминов можно дифференцировать моносахариды следующим образом: альдопентозы и кетопентозы; альдогексозы и кетогексозы и т.д.

В общем виде альдозы и кетозы можно представить соответствующими ациклическими формулами, из которых следует, что в молекуле большинства альдоз число асимметрических атомов меньше на два, а у кетозы — на три по сравнению с общим числом этих же атомов.



Для альдогексоз возможно существование $2^4 = 16$ конфигурационных изомеров, а для кетогексоз — $2^3 = 8$ конфигурационных изомеров. Из этого следует, что для альдогексоз существует 8 пар антиподов; каждому изомеру будет соответствовать один антипод, а остальные 14 стереоизомеров являются по отношению к нему диастереомерами.

Для кетогексоз должно существовать четыре пары энантиомеров, и каждому изомеру будут соответствовать один антипод и шесть диастереомеров.

При написании структурных формул ациклических форм моносахаридов удобно пользоваться проекционными формулами Фишера. Углеродная цепь изображается вертикально, наверху указывается C_1 для альдоз (или C_2 для кетоз), а внизу указывается самый отдаленный углеродный атом вместе со связанными с ним атомами водорода и спиртового гидроксила.

Принадлежность моносахарида к D- или L-конфигурационному ряду определяется по конфигурации наиболее удаленного от карбонильной группы хирального центра.

Эта операция упрощается, если сопоставлять анализируемую молекулу со структурой стереохимического стандарта — D- или L-глицеринового альдегида. Таким путем можно определить относительную конфигурацию моносахарида. Знак вращения (+) или (–) указывается после конфигурационного символа.

Таким образом, каждому моносахариду D-ряда соответствует его энантиомер L-ряда, у которого все хиральные центры имеют противоположную конфигурацию и соотносятся между собой как предмет и несовместимое с ним зеркальное отображение.

Следует напомнить, что эталонными веществами для отнесения стереоизомеров к D- или L-рядам являются соответствующие глицериновые альдегиды, которые можно рассматривать в качестве родоначальных структур альдоз. В этом случае схематически можно представить, что каждая альдоза образуется путем «включения» гидроксиметиленовой

группы >CHОН между альдегидной группой и соседним с ней хиральным центром глициринового альдегида (схема 22.1).

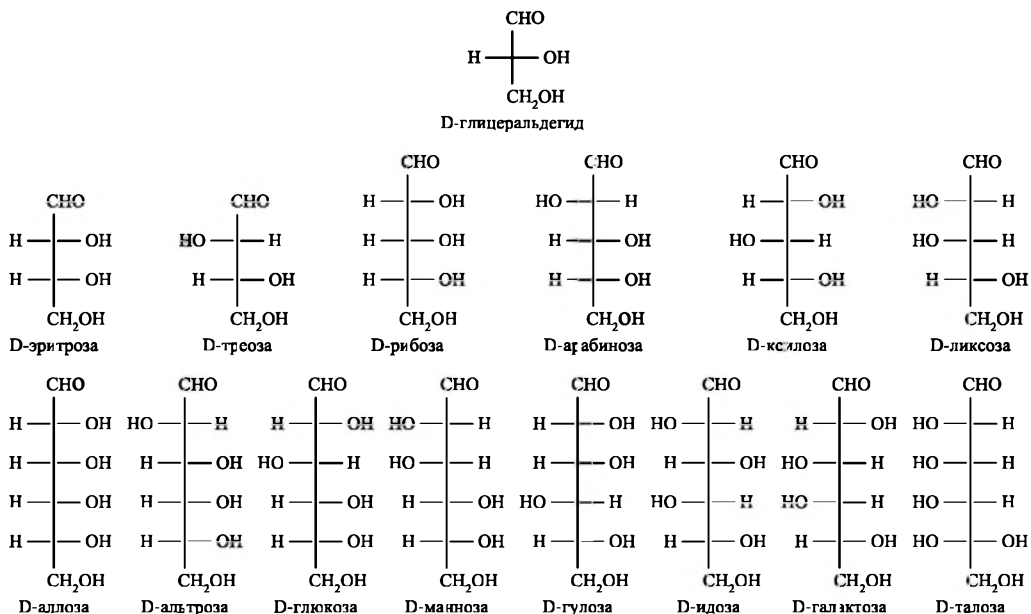
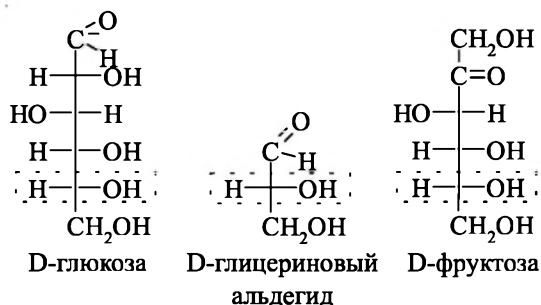


Схема 22.1. D-энантиомеры простых альдоз

За очень небольшим исключением все встречающиеся в природе моносахариды относятся к D-стереохимическим рядам. Только L-рамноза и L-арабиноза чаще встречаются в растениях, чем их D-энантиомеры.

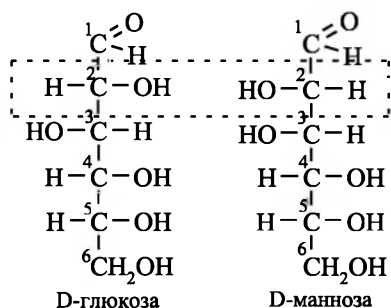
В главе 4 было показано, что для обозначения пространственного строения молекул с двумя и более центрами хиральности более совершенной и универсальной является R,S-система. Однако ввиду громоздкости получаемых в данном случае названий для углеводов R,S-систему практически не применяют. В рекомендациях комиссии IUPAC по-прежнему фигурируют D-, L-системы.



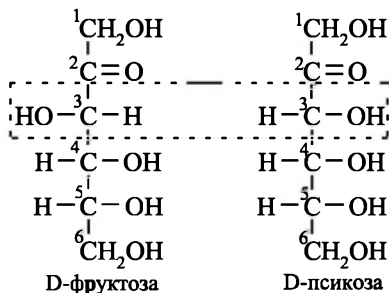
Кетозы являются изомерами альдоз с таким же числом углеродных атомов, но у них на один асимметрический атом меньше, чем у соответствующей альдозы. Определение принадлежности к D- или L-стереохимическим рядам здесь также приводится по конфи-

гурации наиболее удаленного от карбонильной группы хирального центра путем сопоставления с глицериновым альдегидом.

Для моносахаридов характерно существование *эпимеров* — пары диастереомеров, имеющих противоположную конфигурацию только одного асимметрического атома углерода:



Эпимеры по положению C-2



Эпимеры по положению C-3

Циклические (полуацетальные) формы

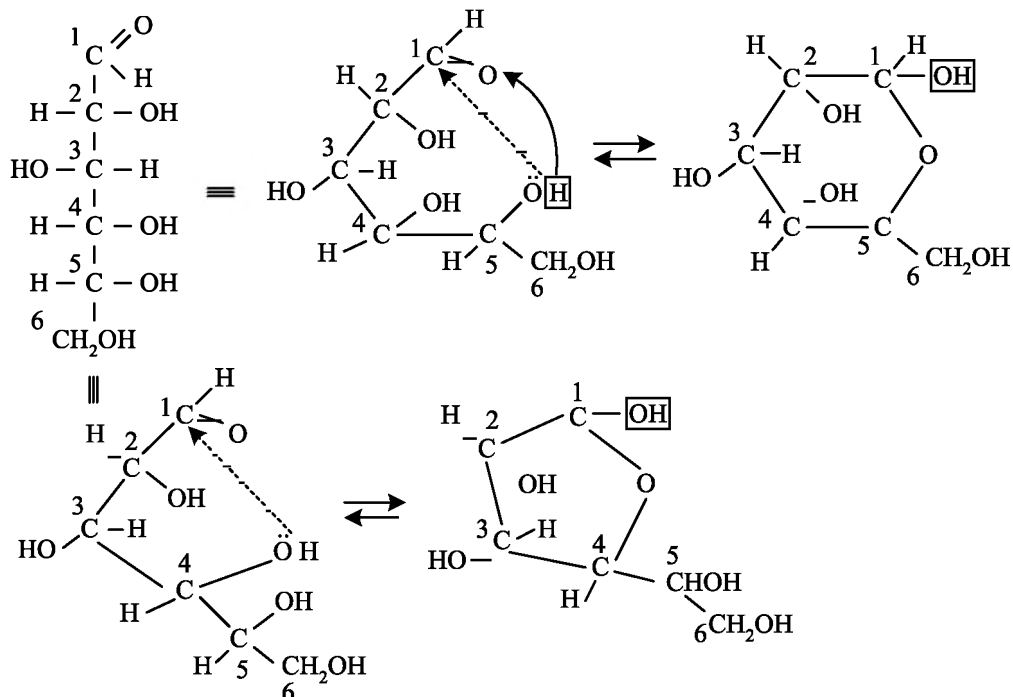
Ациклические (альдегидные и кетонные формы) структуры моносахаридов не всегда позволяли понять и объяснить некоторые свойства этих соединений. Например, альдозы, будучи альдегидами, не образуют соединений с гидросульфитом натрия; с фуксинсернистой кислотой их растворы не окрашиваются в характерный розово-фиолетовый цвет. У свежеприготовленных растворов моносахаридов со временем, по мере стояния, изменяется величина удельного вращения $[\alpha]_D$. Продукты взаимодействия моносахаридов со спиртами в присутствии сухого хлороводорода — кристаллические вещества, которые легко гидролизуются разбавленными минеральными кислотами.

Все перечисленные факты получили объяснение после того, как было доказано, что в кристаллическом состоянии моносахариды имеют циклическое строение, а в растворах эти структуры находятся в динамическом равновесии с ациклическими формами.

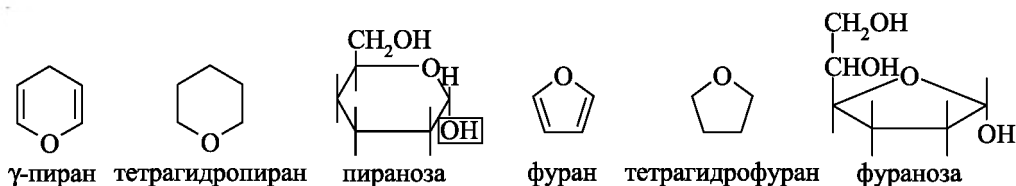
Образование циклических форм моносахаридов легко понять исходя из того, что альдегидная группа характеризуется выраженной реакционной способностью по отношению к нуклеофилам. В молекулах моносахаридов спиртовые гидроксигруппы взаимодействуют с карбонильной группой с образованием *полуацетала*. Поскольку обе функциональные группы расположены в одной и той же молекуле, то образующийся полуацеталь имеет циклическую структуру.

Углеродная цепь изогнута, благодаря чему в пространстве гидроксигруппа пятого (или четвертого) углеродного атома располагается близко к альдегидной группе без возникновения углового напряжения. Водород OH-группы присоединяется к кислороду карбонила, в результате образуется внутренний полуацеталь (в одной молекуле взаимодействуют две функциональные группы — спиртовая OH и C=O).

Если исходить из пространственного расположения спиртовых OH-групп, то в альдогексозах для формирования циклических полуацеталей наиболее предпочтительно участие гидроксигрупп при C-5 или C-4, а в альдопентозах — C-4. При таком условии из альдогексоз могут формироваться термодинамически более устойчивые пятичленные (участвует OH у C-4) или шестичленные (участвует OH у C-5) циклы.



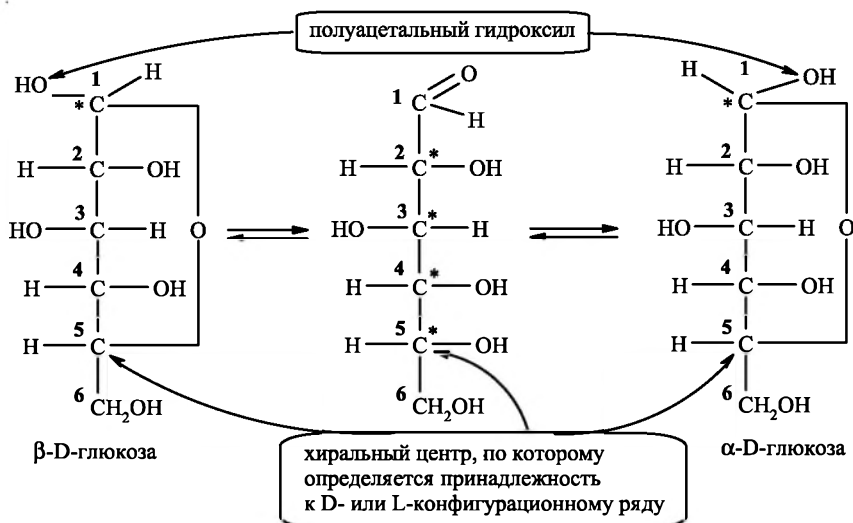
Шестичленные циклы называют *пиранозами*, а пятичленные — *фуранозами*, что происходит от названий соответствующих гетероциклов — пирана и фурана:



Гидроксигруппа, которая образуется за счет присоединения водорода спиртовой OH-группы C-5 или C-4 к карбонильной группе в ходе циклизации, называется полуацетальным гидроксилом.

При переходе от ациклической формы в полуацетальную углеродный атом карбонильной группы превращается в асимметрический, и поэтому в молекуле число таких атомов увеличивается на единицу.

Изображая этот процесс с помощью формул Фишера, можно записать две циклические полуацетальные формы, которые отличаются друг от друга пространственным расположением полуацетального гидроксила:



Углеродный атом, с которым связан полуацетальный гидроксил, называется *аномерным* (в ациклической форме моносахарида это карбонильный углеродный атом, т.е. C_1 — у альдоз и C_2 — у кетоз).

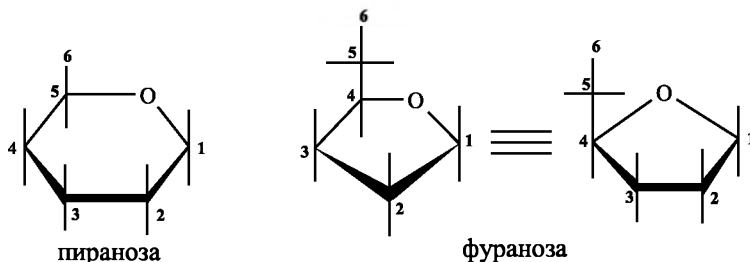
Стереоизомеры циклических форм моносахаридов, различающиеся только конфигурацией аномерного углеродного атома, называются *аномерами*.

Та циклическая форма, в которой конфигурация аномерного центра совпадает с конфигурацией хирального центра, по которому определяют принадлежность к D- или L-конфигурационному ряду, называется α -аномером.

Упрощенно можно сказать, что полуацетальный гидроксил α -аномера расположен по ту же сторону, что и гидроксил (свободный или участвующий в образовании полуацетала) у асимметрического атома углерода, определяющего принадлежность к D- или L-ряду (раздел 22.2). Соответственно, в β -аномере полуацетальный гидроксил занимает противоположную сторону. Выше показаны α - и β -аномеры D-глюкозы. Заметим, что эти две аномерные формы не являются антиподами, а представляют собой диастереомеры.

Использование формул Фишера для описания ациклических и циклических форм моносахаридов удобно с точки зрения определения конфигурации, но не более: формулы Фишера для циклических форм моносахаридов не отражают геометрию молекул.

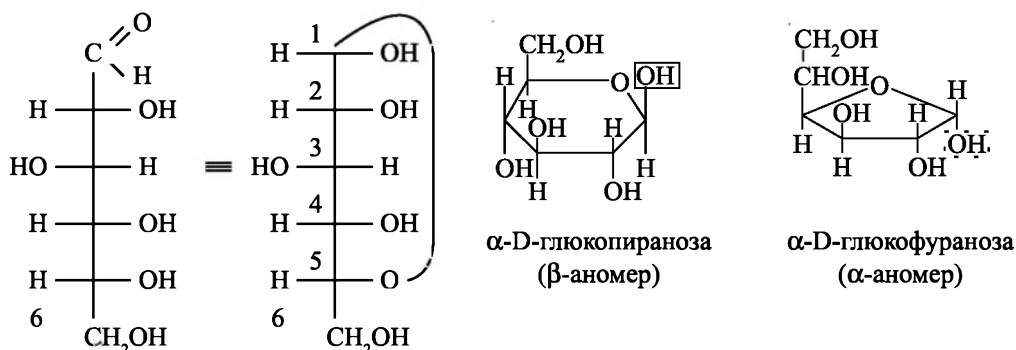
Строение пиранозных и фуранозных форм моносахаридов удобно представлять с помощью плоских правильных многоугольников в виде «перспективных» формул. Их иначе принято называть *формулами Хеуорса*: атом кислорода всегда располагают в верхнем правом углу, но в случае фураноз его можно располагать и по центру.



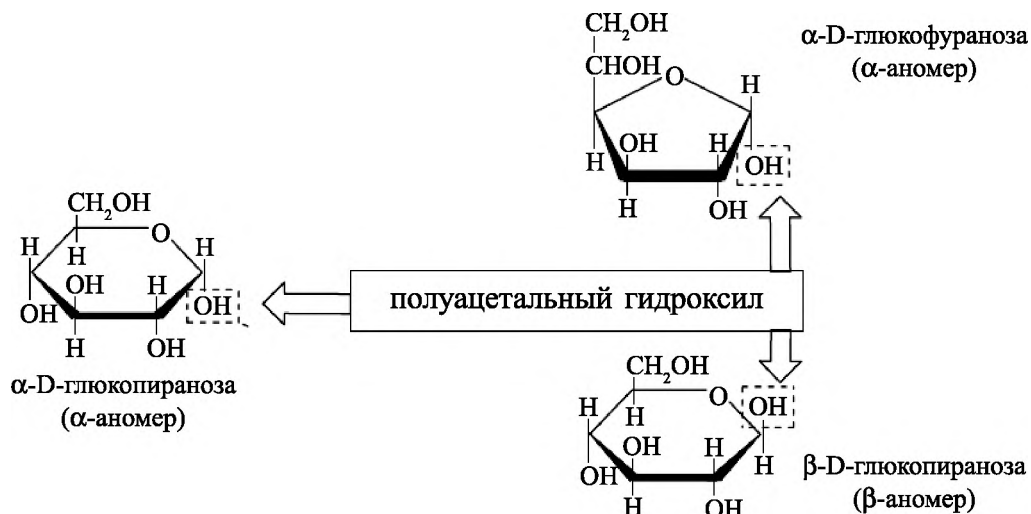
Цикл изображают так, чтобы связи, находящиеся ближе к читателю, были выделены более жирными линиями. Атомы водорода, гидрокси- и другие группы (например, оксиметильная, карбокси-, amino- и т.д.) располагаются над и под плоскостью цикла. Символы углеродных атомов в самих циклах опускают.

Переход от формул Фишера к формулам Хеурса осуществляется путем перестановок таким образом, чтобы атом кислорода в цикле (гетероатом кислорода) находился на одной прямой с атомами углерода. Расположив преобразованную формулу Фишера горизонтально, получаем расположение атомов и атомных групп.

Обобщая данное правило, можно сказать, что для моносахаридов D-ряда те атомы и группы атомов, которые в формуле Фишера находятся справа, изображаются под плоскостью цикла в формуле Хеурса, а те, что слева, — размещаются над плоскостью цикла. Исключение составляют атомы водорода у C-4 в фуранозах и у C-5 в пиранозах:



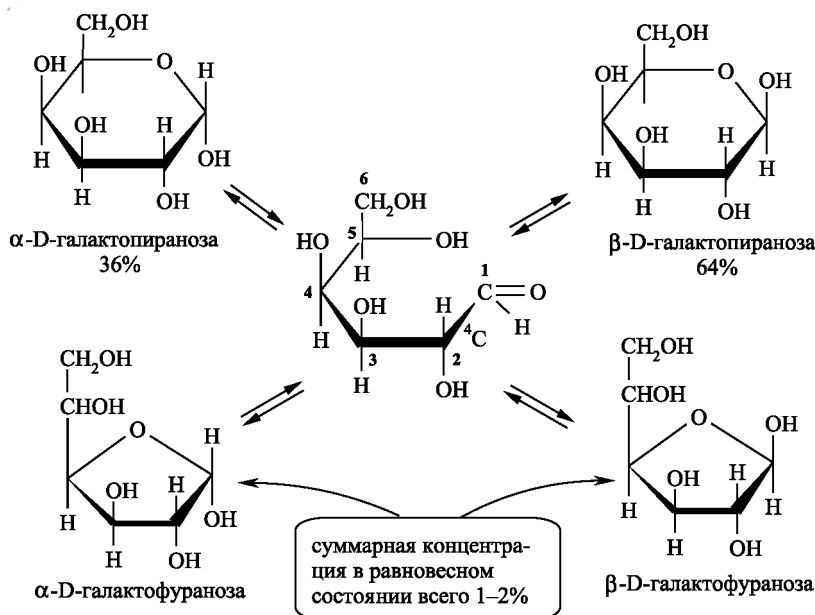
При написании названий моносахаридов указывается конфигурация аномерного центра, принадлежность к D- или L-конфигурационным рядам, корневое название моносахарида, а также название гетероцикла с окончанием -оза, которому соответствует окисный цикл (пираноза, фураноза).



Таутомерия и мутаротация моносахаридов

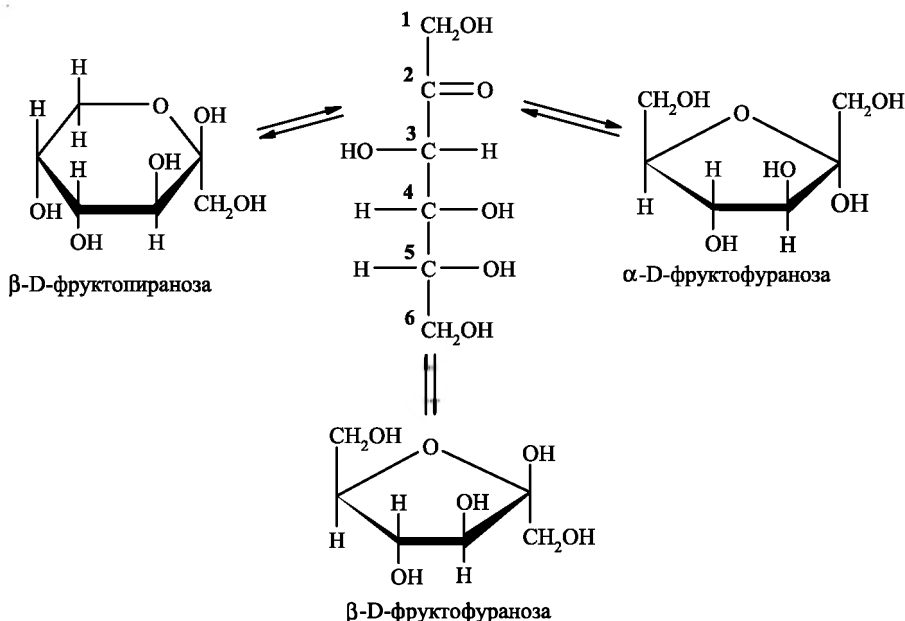
В кристаллическом состоянии моносахариды существуют в циклической форме, а в водных растворах часть молекул переходит в открытую, ациклическую форму, т.е. происходит процесс, противоположный образованию полуацетальной формы. В этом случае происходит разрыв связи между гетероатомом кислорода и аномерным атомом углерода, а от полуацетального гидроксила отщепляется водород. У атома углерода вновь формируется альдегидная группа, а у C-5 — спиртовая гидроксигруппа.

Далее в растворе часть молекул из ациклической вновь переходят в циклическую пиранозную или фуранозную формы и наряду с α -аномером образуется и β -аномер:



У другого типичного моносахарида — фруктозы, относящейся к кетогексозам, карбонильная группа взаимодействует с гидроксигруппой как C-5, так и C-6, с формированием соответственно фуранозного или пиранозного циклов.

В водном растворе фруктозы преобладающей является пиранозная форма, но наряду с ней присутствуют фуранозная (до 15%) и значительное количество ациклической форм. В кристаллическом состоянии известна только β -D-фруктопираноза, хотя все ее производные по полуацетальному гидроксилу являются фуранозами:



Таким образом, ациклические (открытые) формы моносахаридов в растворах находятся в динамическом равновесии со своими циклическими полуацетальными таутомерными формами. Такой вид таутомерии называется *цикло-, оксо-таутомерией*, или *циклоцепной таутомерией* (кольчато-цепной таутомерией).

Внешним проявлением существования цикло-, оксо-таутомерии и наступления динамического (таутомерного) равновесия между всеми формами в растворе моносахарида является изменение величины удельного вращения — $[\alpha]_D^{20}$.

Этот показатель для водного раствора α -D-глюкозы тотчас после приготовления составляет $+112^\circ$, который во времени по мере стояния постепенно снижается до $+52,5^\circ$.

В случае β -D-глюкозы наблюдается несколько иная картина: для свежеприготовленного раствора β -D-глюкозы величина $[\alpha]_D^{20}$ составляет $+19^\circ$, которая по мере стояния увеличивается до $+52,5^\circ$.

Эти факты свидетельствуют о том, что в растворах α -D-глюкозы и β -D-глюкозы происходят взаимопревращения таутомерных форм через альдегидную форму, но α - и β -пиранозные формы при этом преобладают. По достижении такого динамического таутомерного равновесия величина $[\alpha]_D^{20}$ стабилизируется и становится равной $+52,5^\circ$.

Установление равновесия зависит не только от природы моносахарида, но и от влияния pH раствора: как кислоты, так и основания значительно ускоряют этот процесс, причем основания действуют сильнее. Природа растворителя играет также существенную роль в усилении и ослаблении аномерного эффекта. Так, например, в водных растворах глюкозы соотношение α - и β -аномеров составляет 36 : 64, в то время как в метаноле их соотношение приблизительно одинаковое.

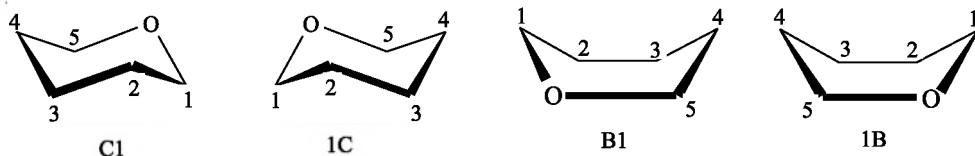
Явление изменения величины оптического вращения растворов моносахаридов во времени называется *мутаротацией*.

Конформации шестичленных (пиранозных) форм моносахаридов

На примере циклогексана было показано (разд. 9.1), что для этой молекулы термодинамически предпочтительной является конформация кресла. Следует отметить, что стереохимия циклогексана сыграла важную роль в формировании представлений о конформациях моносахаридов.

Очевидным становится тот факт, что формулы Хеуорса не вполне соответствуют реальности хотя бы потому, что плоскостное расположение всех атомов в пиранозном цикле создавало бы такое напряжение, из-за которого в обычных условиях подобная структура существовать не может.

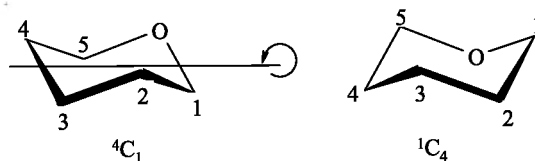
Подобно циклогексану пиранозы преимущественно существуют в наименее напряженной форме — конформации кресла. В общем такие конформации пираноз очень сходны с аналогичными конформациями циклогексана — с той лишь разницей, что у пираноз длина связи С–О несколько короче связи С–С. В отличие от циклогексана, имеющего две стабильные конформации, пиранозе соответствуют восемь конформеров, что обусловлено наличием асимметрических углеродных атомов и гетероатома в цикле. Из восьми конформаций два — кресла и шесть — лодки; конформацию кресла обозначают символом С (*chair* — кресло, англ.), лодки — В (*boat* — лодка, англ.):



Легко понять, что конформации C1 и 1C, а также B1 и 1B попарно являются зеркальными отображениями.

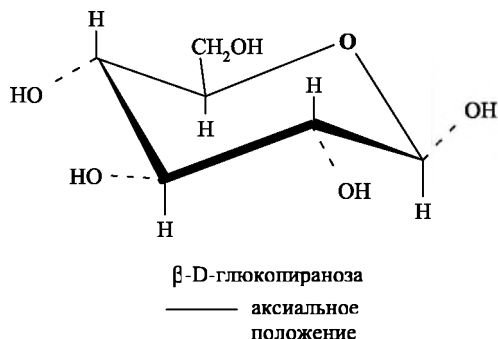
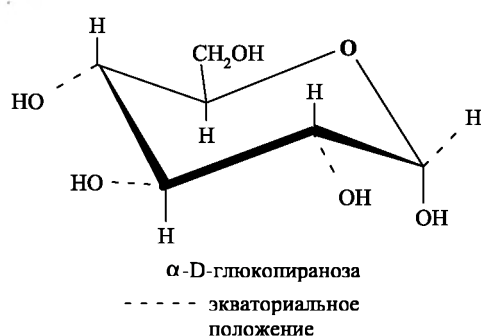
В настоящее время для обозначения конформаций используют несколько иную номенклатуру, чем C1, B1 и т.д.

Отличается она тем, что перед буквой, например, С сверху в виде надстрочного индекса цифрой указывается номер атома, находящегося выше основной плоскости цикла, а после буквы — подстрочно — номер атома, расположенного ниже этой плоскости. По этой новой номенклатуре конформация C1 будет 4C_1 , а 1C — 1C_4 .



Не все конформеры, которые соответствуют пиранозе, обладают одинаковой термодинамической стабильностью. Непрочные формы существуют короткий промежуток времени, переходя в более устойчивые конформеры. При таких конформационных превращениях объемные заместители, в особенности группа $-\text{CH}_2\text{OH}$, стараются занять экваториальные положения.

У α -аномера D-глюкозы полуацетальный гидроксил занимает аксиальное положение, а OH-группы при C-2, C-3 и C-4 — экваториальное; у β -D-глюкозы все гидроксигруппы, включая и полуацетальный гидроксил, занимают экваториальное положение:



Физические свойства моносахаридов

Моносахариды — кристаллические вещества, очень легко растворимые в воде. Характеризуются высокой гигроскопичностью. Растворы подавляющего большинства моносахаридов сладки на вкус.

Наличие нескольких гидроксигрупп способствует сильной сольватации моносахаридов в водных растворах. Следствием этого является их способность к образованию концентрированных растворов (40–80%), именуемых *сиропами*. Из сиропов кристаллизовать моносахарид всегда затруднительно.

Растворы моносахаридов характеризуются оптической активностью, и значение $[\alpha]_D^{20}$ является одним из важных параметров для идентификации этих соединений.

Химические свойства моносахаридов

Химические свойства моносахаридов как гетерофункциональных соединений могут быть разделены на три группы: 1) реакции с участием карбонильной группы; 2) реакции с участием спиртовых гидроксильных групп; 3) реакции, обусловленные взаимным влиянием и взаимным участием карбонильной и гидроксильных групп.

1. Реакции с участием карбонильной группы.

В растворе моносахарида благодаря циклоцепной таутомерии всегда присутствует определенное количество ациклической (альдегидной или кетонной) формы. Поэтому реакция по карбонильной группе будет проходить так, будто вещество в растворе имеет только ациклическую форму. Это обеспечивается процессом таутомерии: по мере вовлечения в реакцию ациклической формы таутомерное равновесие будет смещаться в ее сторону.

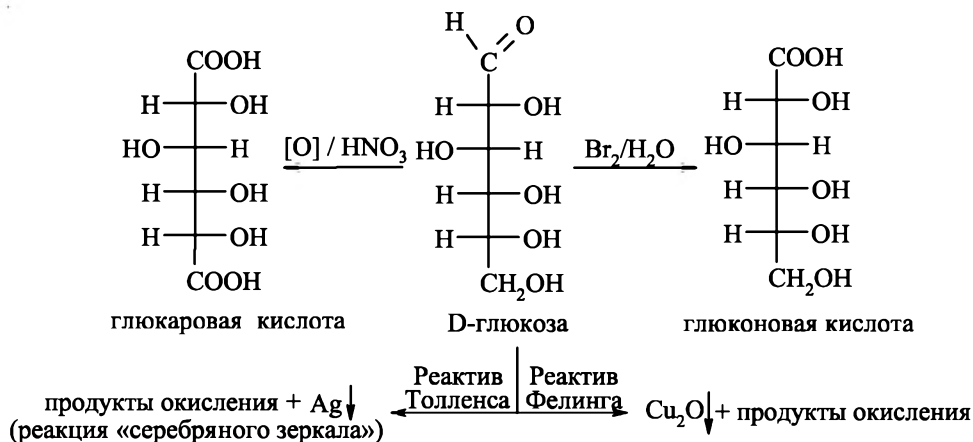
В первую очередь следует напомнить, что по карбонильной группе будут протекать реакции окисления и восстановления, нуклеофильного присоединения, присоединения-отщепления.

Реакции окисления. Перечислим основные реакции окисления:

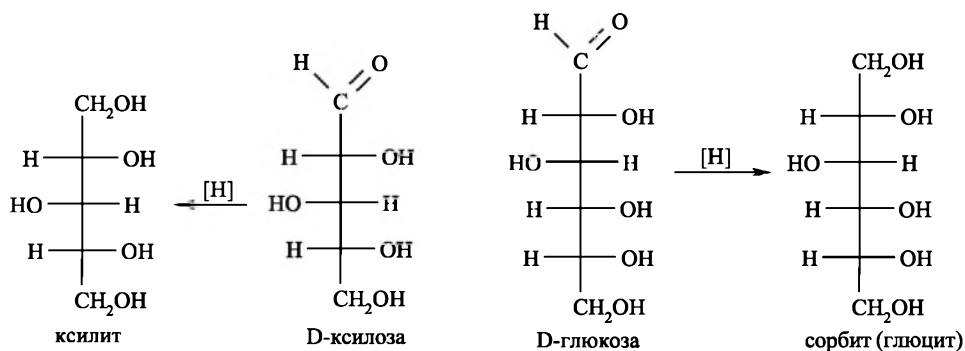
- альдозы легко окисляются реактивами Фелинга (комплексная соль Cu^{2+}) и Толленса (гидроксид аммиака серебра $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$);
- при мягком окислении альдоз ($\text{Br}_2/\text{H}_2\text{O}$) образуются одноосновные *альдоновые кислоты* с таким же числом углеродных атомов: из глюкозы образуется глюконовая кислота, из маннозы — манноновая кислота;
- при более жестком окислении (например, HNO_3 (конц.)) одновременно с альдегидной группой окисляется и концевая — первичная спиртовая функция, что приводит к двухосновным *аровым кислотам*: из глюкозы образуется глюкаровая кислота,

из галактозы — галактаровая кислота. В этих реакциях могут произойти и более глубокие окислительные процессы, сопровождающиеся разрывом углерод-углеродных связей.

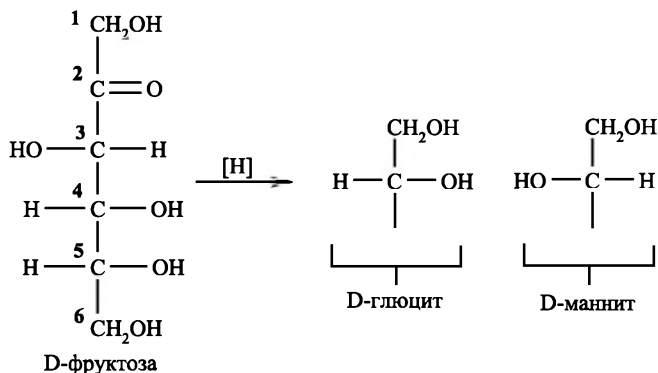
Следует иметь в виду, что альдоновые и аровые кислоты из-за отсутствия карбонильной группы уже не способны к циклоцепной таутомерии:



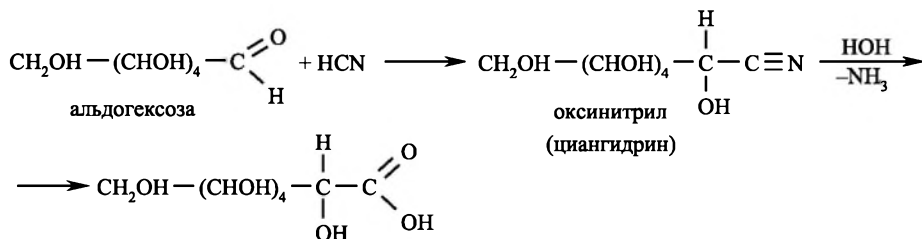
Реакции восстановления. Альдозы при восстановлении переходят в соответствующие многоатомные спирты — *альдиты*. В этой реакции альдегидная группа превращается в первичноспиртовую группу: например, из глюкозы образуется *сорбит*, а из ксилозы — *ксилит*:



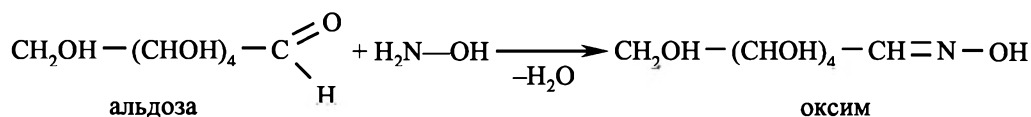
При восстановлении кетоз образуется смесь эпимеров по положению C-2:



Реакции нуклеофильного присоединения. Присоединение HCN к карбонильной группе приводит к соответствующим циангидринам (оксинитрилам), которые при гидролизе превращаются в альдоновые кислоты, содержащие на один атом углерода больше, чем исходный альдегид:



Реакции присоединения-отщепления. Образование оксимов происходит при взаимодействии моносахаридов с гидроксиламином:

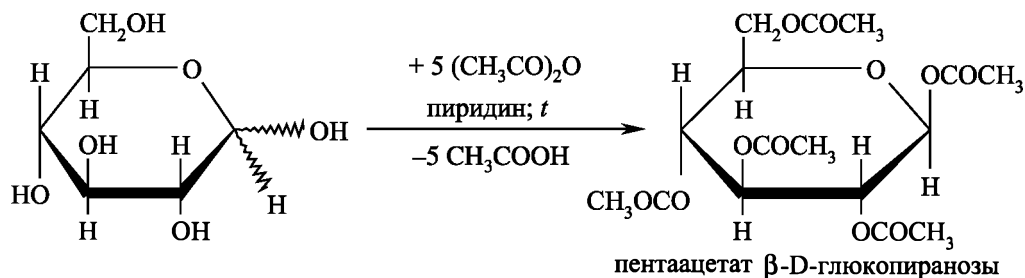


2. Реакции с участием спиртовых гидроксильных групп.

Из наиболее характерных свойств спиртовых гидроксильных групп в моносахаридах следует отметить реакции этерификации, ведущие к образованию сложных эфиров карбоновых и минеральных кислот.

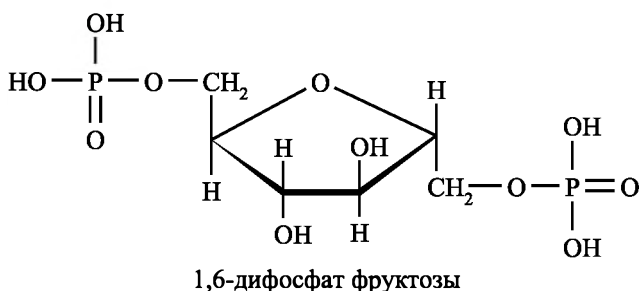
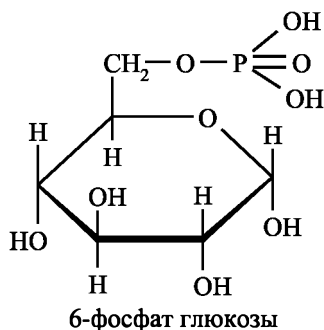
Реакции образования сложных эфиров. Подбирая стехиометрические соотношения реагентов, можно получить различные по числу ацильных остатков сложные эфиры. При полном ацетилировании гексоз образуются пентаацетаты. Эта реакция широко используется в химии углеводов для количественного определения числа гидроксильных групп.

В зависимости от условий ацетилирования можно получить преимущественно пентаацетат одного аномера. Например, при ацетилировании D-глюкозы уксусным ангидридом в среде пиридина образуется пентаацетат β-D-глюкопиранозы:

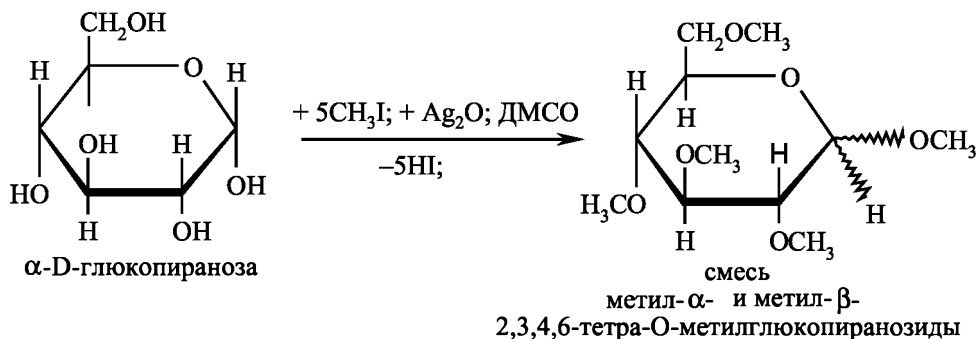


Обозначение связи в циклических формах пунктирной линией указывает на то, что имеется в виду смесь α- и β-аномеров или же положение полуацетального гидроксила не ясно.

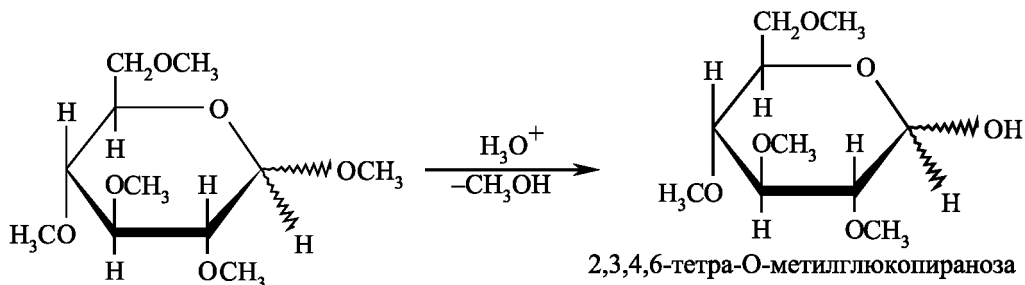
Эфиры моносахаридов, содержащие остатки фосфорной кислоты, имеют важное биологическое значение. Обычно в природе распространены фосфаты моносахаридов, содержащих остаток фосфорной кислоты либо у первичного гидроксила, например, глюкозо-6-фосфат, либо у гликозидного гидроксила — α-D-глюкозо-1-фосфат:



Реакции метилирования. Использование в качестве метилирующих агентов йодистого метила или диметилсульфата в среде диметилформамида или диметилсульфоксида позволяет получить сполна метилированный продукт. Провести избирательное метилирование моносахарида не удастся, поскольку в условиях реакции различия в свойствах гидроксигрупп проявляются очень слабо. Наибольшей активностью отличается полуацетальный гидроксил, который метилируется в первую очередь. Из остальных гидроксигрупп наиболее активны первичноспиртовая и С-2 — ОН. Обычно при метилировании образуются производные обоих аномеров, что показано на примере глюкозы:

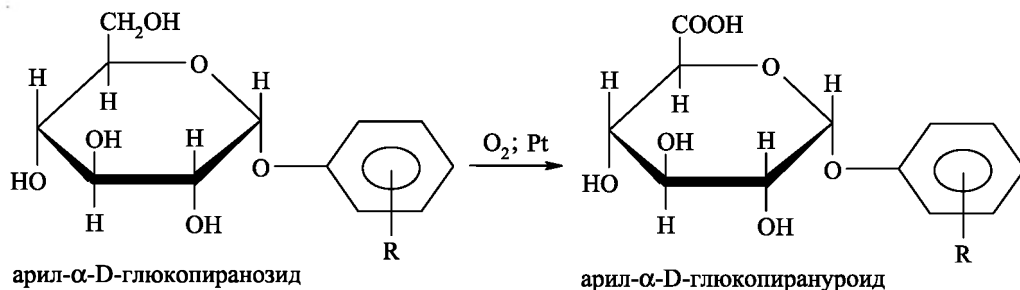


В метилированном продукте в положениях 2, 3, 4, 6 образуется простая эфирная связь, которая, как известно, устойчива к действию разбавленных кислот и оснований. Совсем иное поведение метоксигруппы у аномерного углеродного атома (положение С-1) — при действии разбавленной кислоты эта связь очень легко расщепляется с образованием свободного полуацетального гидроксила:



Химическая связь между аномерным атомом углерода моносахарида и остатком другого компонента называется *гликозидной*. Соединения, образованные путем замещения полуацетального гидроксила на различные заместители, называются *гликозидами*.

Следовательно, в пентаметилпроизводном моносахарида связи с участием спиртовых гидроксигрупп у C-2, C-3, C-4 и C-6 являются простыми эфирными, а связь с участием полуацетального гидроксила — гликозидной.



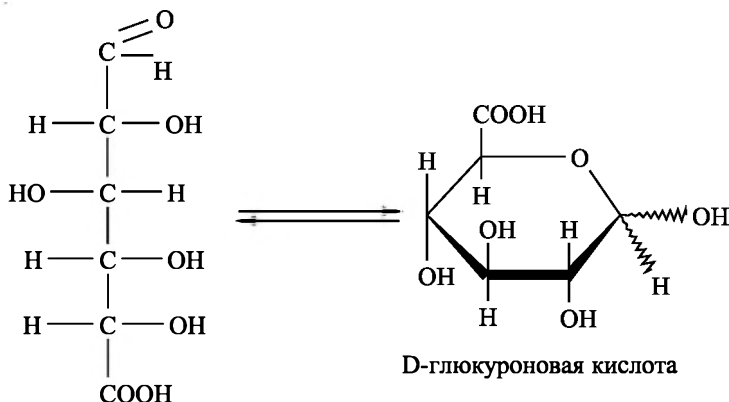
По этой причине полуацетальный гидроксил принято называть *гликозидным гидроксилом*.

При действии окислителей легче всего и в первую очередь окисляется аномерный центр с образованием альдоновых кислот (разд. 22.3).

Путем избирательного окисления первичноспиртовой группы можно получить соответствующие уроновые кислоты. В этом случае необходима предварительная защита полуацетального гидроксила переводом моносахарида в гликозид.

Окисление проводят кислородом в присутствии платиновых катализаторов.

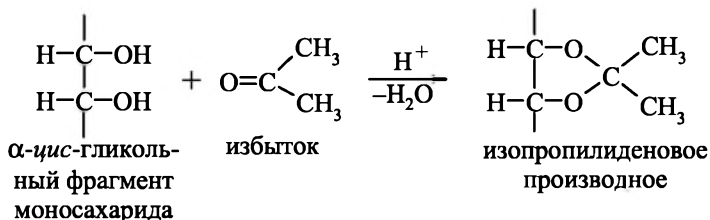
Далее защиту гликозидного гидроксила снимают действием разбавленной минеральной кислоты (HCl или H₂SO₄). Уроновые кислоты в отличие от альдоновых и аровых (сахарных) кислот являются производными моносахаридов и представляют собой полигидроксильные альдегидокислоты, способные существовать в циклических полуацетальных формах:



Расположенные у двух соседних атомов углерода две гидроксигруппы (виц-дио́лы) способны взаимодействовать с альдегидами и/или кетонами. Эти реакции реализуются под контролем стереохимических факторов: в реакцию могут вступать только те пары гидроксигрупп, которые отстоят друг от друга до 0,3 нм, или же те, которые могут сближаться, не вызывая искажения конформации молекулы.

Если в качестве карбонильного реагента использовать, например, ацетон, то образуются изопропилиденные производные.

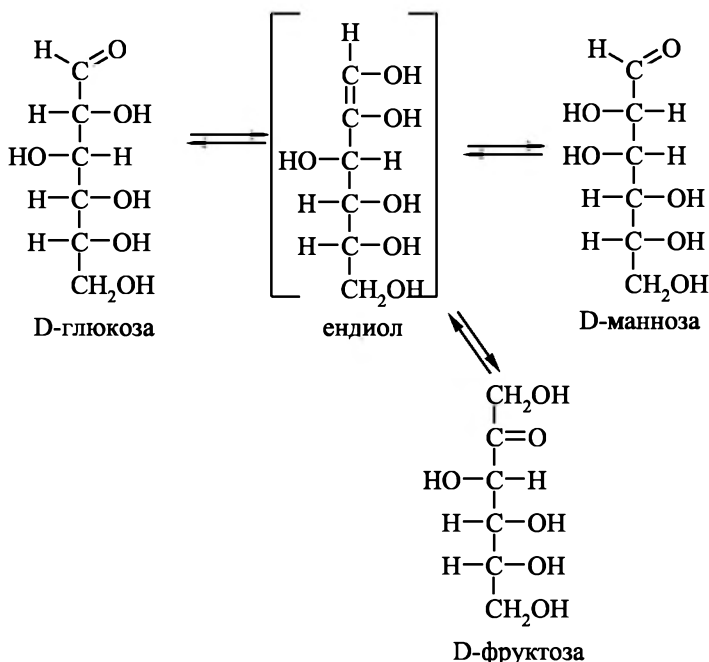
Когда в реакции участвует *цис*-1,2-диольная группа, то образуется 1,3-диоксолановый цикл, который по существу представляет собой кеталь:



3. Реакции под действием оснований и кислот.

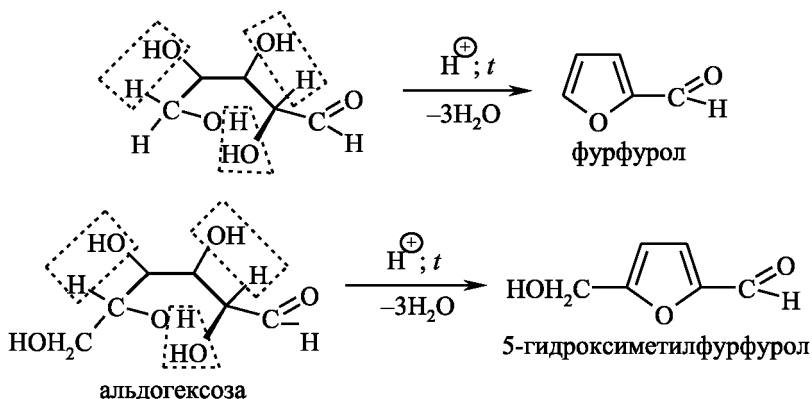
Под действием разбавленных растворов щелочей моносахариды претерпевают *эпимеризацию*, т.е. изменение конфигурации по положению C-2 и *изомеризацию* типа альдоза \rightleftharpoons кетоза.

В щелочной среде концентрация ациклических форм (*оксо-форм*) моносахаридов повышается. Они легко превращаются в *ендиольную* форму, которая далее может перейти в карбонильную форму по-разному. Так, например, глюкоза, манноза и фруктоза образуют одинаковый *ендиол*, который при обратном превращении может перейти в исходную альдозу или ее эпимер либо в кетозу. Эпимерные альдозы, например глюкоза и манноза, а также соответствующая им кетоза — фруктоза — имеют одинаковые конфигурации C-3, C-4 и C-5:



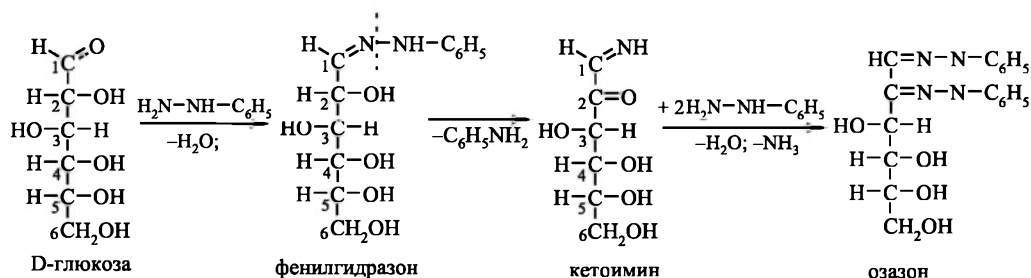
В более жестких условиях моносахариды под действием щелочей претерпевают глубокие изменения, сопровождающиеся разрывом углерод-углеродных связей. При нагревании в щелочной среде основным продуктом расщепления глюкозы и фруктозы является молочная кислота.

К действию разбавленных минеральных кислот моносахариды устойчивы даже при кратковременном нагревании. В сильноокислой среде и при нагревании протекают процессы внутримолекулярной дегидратации, в результате чего из пентоз образуется фурфурол, а из гексоз — 5-гидроксиметилфурфурол:



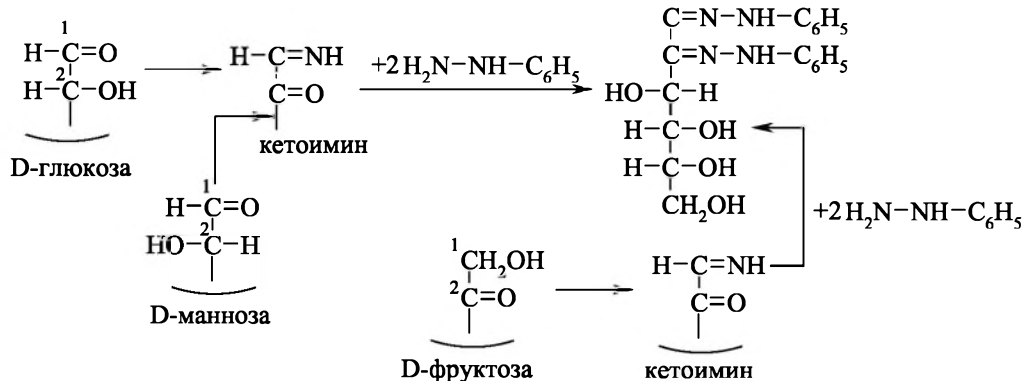
4. Реакции образования озазонов.

Моносахариды взаимодействуют с избытком фенилгидразина с образованием *озазонов*. На первой стадии в реакцию вовлекается одна молекула фенилгидразина, что приводит к фенилгидразону. Далее происходит окисление соседней гидроксигруппы до карбонильной — у альдоз по положению C-2, а у кетоз — по C-1. Одновременно расщепляется фенилгидразон до кетоимина, который взаимодействует с двумя молекулами фенилгидразина, что приводит к озазону¹:



Сравнивая между собой структуры D-глюкозы, D-маннозы и D-фруктозы, можно убедиться в том, что для этих трех моносахаридов будет получен один и тот же озазон, поскольку происходящие превращения затрагивают только положения C-1 и C-2, а конфигурации у атомов C-3, C-4 и C-5 остаются неизменными:

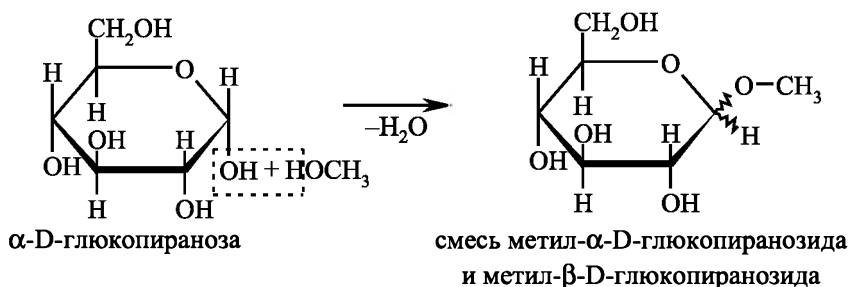
¹ Механизм данной реакции экспериментально установлен акад. М. М. Шемякиным с сотр.



Гликозиды

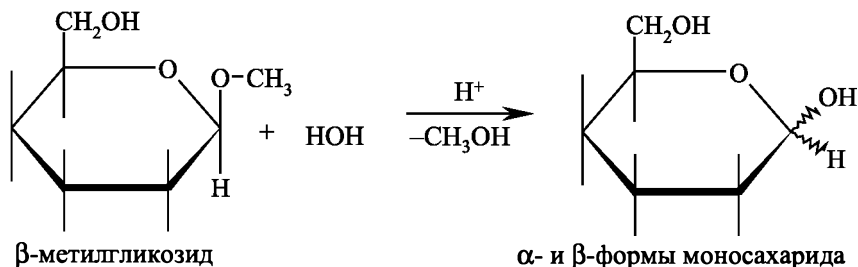
Среди огромного разнообразия производных моносахаридов особое место занимают те, которые образованы путем замещения полуацетального гидроксила на углеводные или неуглеводные остатки. Такие соединения называются *гликозидами*.

Простейший из них легко получить взаимодействием моносахарида с метанолом в присутствии сухого хлороводорода. Образуется смесь аномерных гликозидов:



Характерно, что гликозиды не способны к таутомерии в нейтральных водных растворах, не проявляют восстановительных свойств и не мутаротируют, что объясняется отсутствием полуацетального гидроксила.

Гликозиды, как правило, весьма чувствительны к действию кислот: уже в слабокислой среде они гидролизуются с образованием исходного моносахарида:

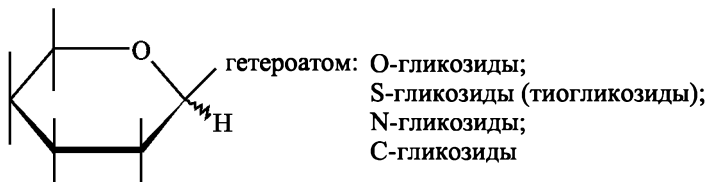


Из приведенных выше реакций образования и гидролиза метилгликозида легко понять, что полуацетальный гидроксил, а также OCH_3 -группа подвергаются нуклеофильному замещению на аниоидные группы.

Остаток моносахарида, образующийся путем отщепления полуацетального (гликозидного) гидроксила, называется *гликозильным*. При составлении названия конкретного гликозильного остатка необходимо обозначить тип аномера, название моносахарида и размер цикла: например, β -D-фруктофуранозил-, β -D-галактопиранозил- и т.д.

Неуглеводный компонент в гликозидах называется *агликоном*.

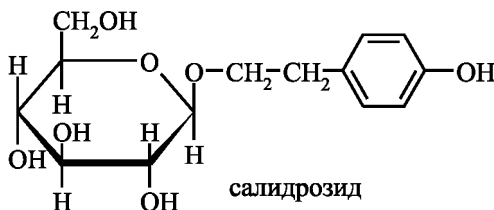
Гликозиды классифицируют по природе того гетероатома, который непосредственно связан с аномерным атомом углерода гликозильного остатка:



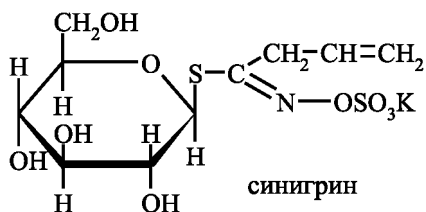
O-гликозиды. O-гликозидная связь соединяет гликозильный остаток с неуглеводными компонентами или же остатками других моносахаридов.

Если O-гликозидная связь осуществляется между моносахаридными остатками, то такие соединения относятся к олигосахаридам и полисахаридам.

Примером O-гликозида является один из главных компонентов корневища родиолы розовой — салидрозид (родиолозид). Агликоном салидрозида является *p*-гидроксифенил-этанол, соединенный с остатком β -D-глюкопиранозы:



S-гликозиды (или тиогликозиды) — это производные циклических форм сахаров, у которых полуацетальный гидроксил замещен на алкилтио- или арилтиогруппу. Примером S-гликозида является гликозид синигрин, содержащийся в семенах сарепской и черной горчицы. Этот гликозид образован агликоном аллилизотиоцианатом, а углеводный компонент представлен остатком β -D-глюкопиранозы:

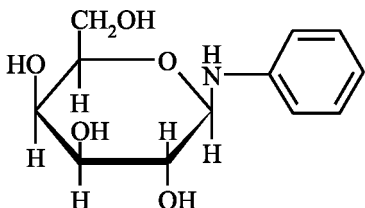


N-гликозиды. Известные соединения этого ряда представлены преимущественно тремя группами:

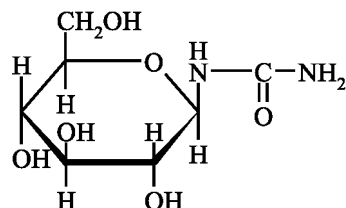
- *гликозиламины* — это продукты замещения гликозидного (полуацетального) гидроксила на аминогруппу или замещенную аминогруппу;
- *гликозиламиды* — это N-гликозиды, в которых углерод аномерного центра связан с атомом азота амидного фрагмента;

- **нуклеозиды** — это N-гликозиды, в которых гликозильный остаток связан с гетероатомом азота гетероцикла.

В качестве примера представлены формулы N-гликозидов.



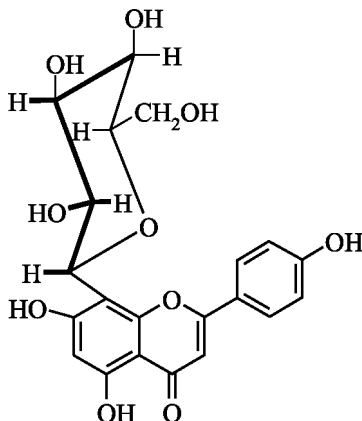
N-фенил-β-D-галактопиранозиламин



N-β-D-глюкопиранозилмочевина

К нуклеозидам относятся N-гликозиды пуриновых и пиримидиновых оснований, которые будут рассматриваться в разделе 25.

С-гликозидами называются соединения, в которых между агликоном и гликозильным остатком сформирована С-С-связь. Остаток агликона, как правило, связан с аномерным углеродным атомом. К сожалению, данное название нельзя считать удачным, но оно стало уже традиционным, и им пользуются все специалисты в области химии природных соединений. Примером С-гликозида является *витексин*, представляющий собой 8-С-β-D-глюкопиранозид апигенина, содержащийся в разных видах боярышника:



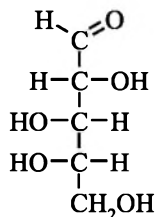
Итак, гликозиды различаются между собой природой агликона, моносахаридного (углеводного) остатка и природой гетероатома, связывающего агликон с гликозильным фрагментом. Однако, несмотря на столь существенные различия, гликозиды имеют ряд важных общих свойств, которые сводятся к следующему:

- они относительно легко подвергаются кислотному гидролизу (за исключением С-гликозидов), который сопровождается разрывом гликозидной связи и образованием агликона и моносахарида (или моносахаридов);
- гликозиды, как правило, не проявляют карбонильной функции и в этой связи относительно устойчивы к действию окислителей и восстановителей;
- за исключением гликозиламинов в остальных гликозидах гликозильный остаток представлен в циклической форме и характеризуется определенной конфигурацией гликозидного центра и гликозидной связи.

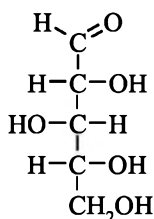
Отдельные представители моносахаридов

Пентозы

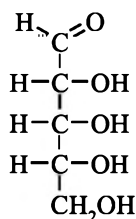
Пентозы отвечают общей формуле $C_5H_{10}O_5$ и в природе чаще всего встречаются в составе либо гликозидов, либо сложных полисахаридов, известных под названием *пентозанов*. Отдельные пентозы в значительных количествах в свободном виде содержатся в древесине хвойных деревьев. К числу наиболее часто встречающихся пентоз относятся L-арабиноза, D-ксилоза, D-рибоза и D-дезоксирибоза:



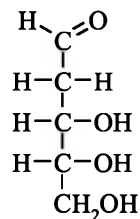
L-арабиноза



D-ксилоза



D-рибоза



2-дезоксид-Д-рибоза

L-арабиноза — широко распространенная в природе пентоза. Входит в состав *камедей* — полисахаридов растительного происхождения. Так, абрикосовая камедь содержит до 41% арабинозы.

D-ксилоза входит в состав *ксиланов* — пентозанов, являющихся составными компонентами древесины, соломы, мякины, подсолнечной лузги и т.д.

Гидролизом указанных пентозанов — камедей и ксиланов — получают соответственно арабинозу и ксилозу.

D-рибоза и *2-дезоксид-Д-рибоза* — важнейшие из альдопентоз. Они входят в состав нуклеозидов, а также нуклеотидов — структурных единиц РНК и ДНК.

Гексозы¹

D-глюкоза (декстроза, виноградный сахар). Наиболее распространенный моносахарид. В свободном виде встречается практически во всех фруктах, меде. Такие важнейшие полисахариды, как крахмал и гликоген (животный крахмал), построены из остатков α -D-глюкопиранозы, а клетчатка состоит из β -D-глюкопиранозы. D-глюкоза используется в медицине.

D-галактоза — пространственный изомер D-глюкозы, отличающийся от последней конфигурацией C-4. Является структурным фрагментом лактозы, раффинозы (трисахарид — галактозилсахароза), многих полисахаридов, сфингогликолипидов.

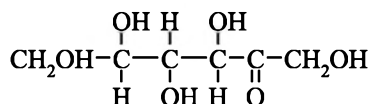
D-манноза — пространственный изомер D-глюкозы, отличающийся от последней конфигурацией C-2. В свободном виде содержится в кожуре цитрусовых, а также является структурным фрагментом полисахаридов — *маннанов*, гидролизом которых получают данный моносахарид.

D-фруктоза (фруктовый сахар, левулеза) — самый сладкий из всех моносахаридов, слаще сахарозы в 1,5 раза. В свободном виде содержится в спелых фруктах и меде. Является структурным фрагментом растительного полисахарида — *инулина*, откуда ее и получают.

D-фруктоза используется в качестве заменителя сахарозы для больных сахарным диабетом.

¹ Структурные формулы перечисленных гексоз см. в схеме 22.1.

L-сорбоза — моносахарид L-ряда, представляет собой стереоизомер фруктозы:

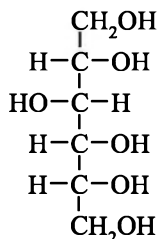


В больших количествах получают из D-сорбита микробиологическим окислением (культура *Acetobacter xylinum*). Является промежуточным соединением в производстве L-аскорбиновой кислоты.

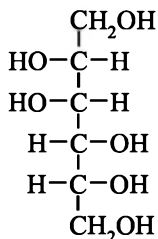
Альдиты

Альдиты (альдитолы, сахарные спирты) — многоатомные спирты, образующиеся при восстановлении моносахаридов.

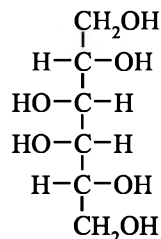
Например, при восстановлении D-глюкозы образуется D-сорбит (син. D-глюцит), D-маннозы — D-маннит. Восстановлением же фруктозы можно получить как D-глюцит (D-сорбит), так и D-маннит. При восстановлении галактозы образуется D-галактид (дульцит):



D-сорбит

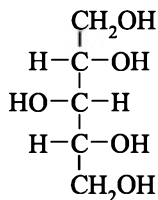


D-маннит

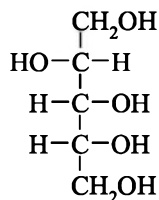


D-галактид

Из пентоз аналогичным путем можно получить соответствующие пятиатомные спирты. Например, D-арабит получают восстановлением D-арабинозы, ксилит — ксилозы и т.д.



мезо-ксилит



D-арабит

Альдиты, как правило, имеют слабый сладкий вкус, легко растворимы в воде. Сорбит, маннит и ксилит широко используются в качестве заменителей сахара.

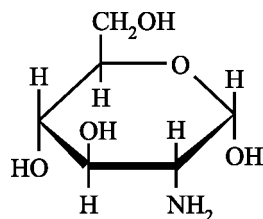
D-сорбит является промежуточным соединением в синтезе аскорбиновой кислоты.

Аминосакхара (дезоксаминосакхара)

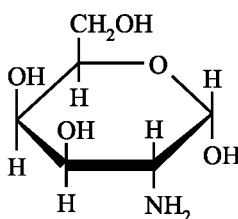
Если спиртовую гидроксигруппу заместить на атом водорода, то образуется дезокси-моносахарид. При замещении же OH-группы на аминогруппу образуются дезоксиаминосакхара (аминогруппа находится на месте недостающей гидроксигруппы).

Аминосакхара благодаря аминогруппе относятся к так называемым основным моносахаридам.

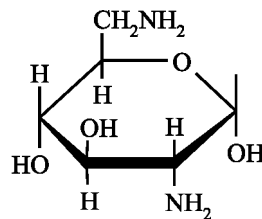
Наиболее распространенными в природе аминосахарами являются 2-амино- и 3-аминосахара:



2-амино-2-дезоксид-глюкопираноза
(глюкозамин)



2-амино-2-дезоксид-галактопираноза
(галактозамин)



2,6-диамино-2,6-дезоксид-глюкопираноза

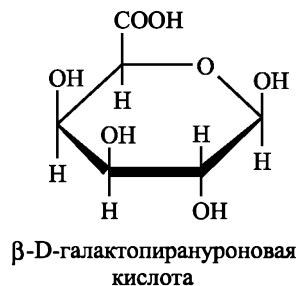
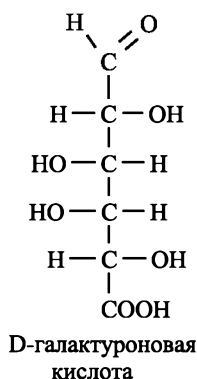
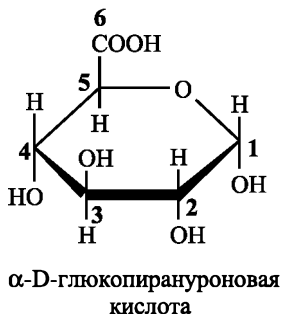
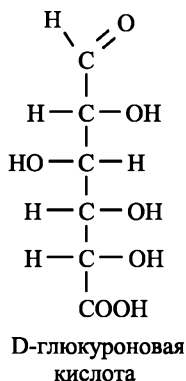
Глюкозамин является структурной единицей полисахарида хитина — главной составной части оболочек насекомых и панциря ракообразных, а галактозамин — составная часть полисахаридов, входящих в состав хрящей. В настоящее время на основе глюкозамина и галактозамина созданы эффективные лечебные средства.

2,6-диамино-2,6-дезоксид-глюкопираноза входит в состав антибиотиков аминогликозидов (неомицин, канамицин, гентамицин и др.).

Уроновые кислоты

Относятся к кислым моносахаридам, поскольку вместо первичной спиртовой группы CH_2OH содержат карбоксигруппу. В их названиях используется словосочетание *уроновая кислота* вместо суффикса *-оза*.

Например, глюкуроновая кислота, галактуроновая кислота:



Уроновые кислоты, как это видно из их структурных формул, способны к образованию соответствующих циклических форм. Широко распространены в природе. Галактуроновая кислота является структурным фрагментом пектинов, а также полисахаридов бактерий. Глюкуроновая кислота вместе с глюкозамином входит в состав мукополисахарида — гиалуроновой кислоты, которая содержится в стекловидном теле глаза, синовиальной жидкости, пуповине и т.д. Регулирует избирательную проницаемость тканей.

22.3. Сложные углеводы

В разделе 22.1 была приведена классификация, согласно которой в состав сложных углеводов (полисахаридов) входят олигосахариды.

В олигосахаридах число моносахаридных остатков колеблется от двух до десяти–двадцати, а в полисахаридах их гораздо больше. Строго говоря, олиго- и полисахариды сформированы по одному и тому же принципу: они состоят из моносахаридных остатков, соединенных между собой гликозидной связью.

Структурные различия между олиго- и полисахаридами заключаются в количестве моносахаридных остатков.

Дисахариды

В образовании гликозидной связи всегда участвуют аномерный атом углерода первого моносахаридного остатка и атом кислорода второго остатка, что схематично можно представить следующими примерами:

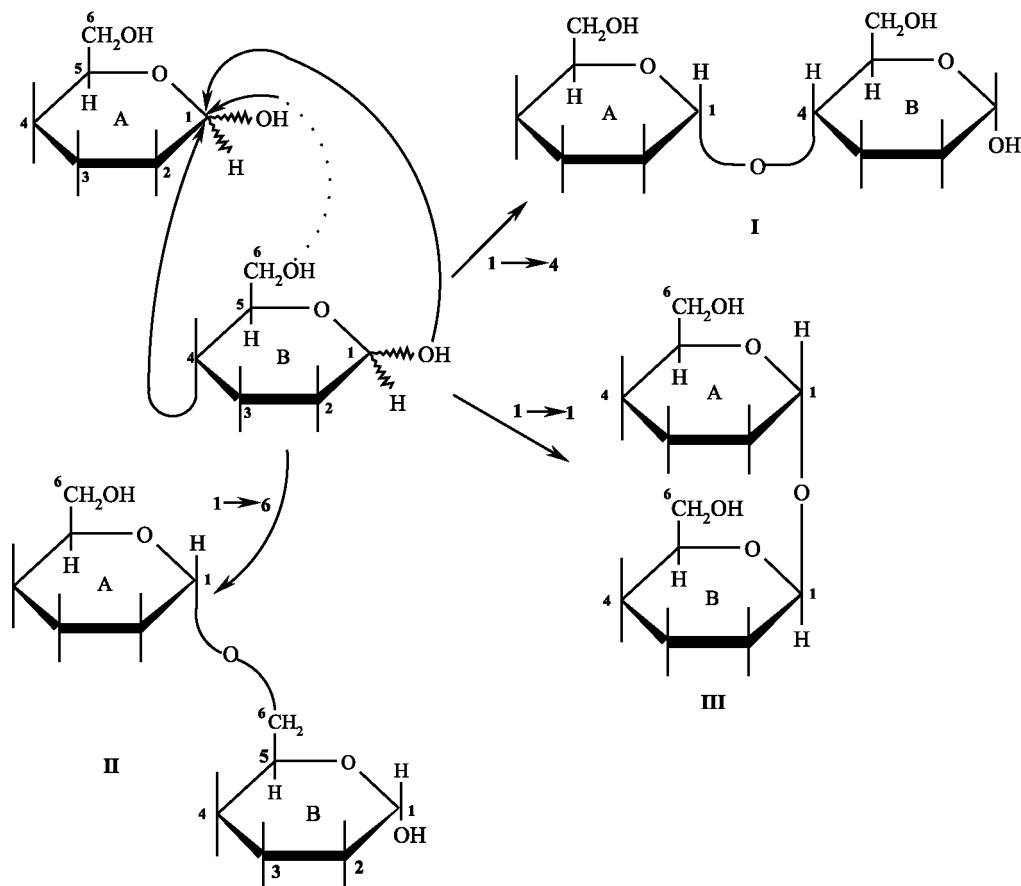
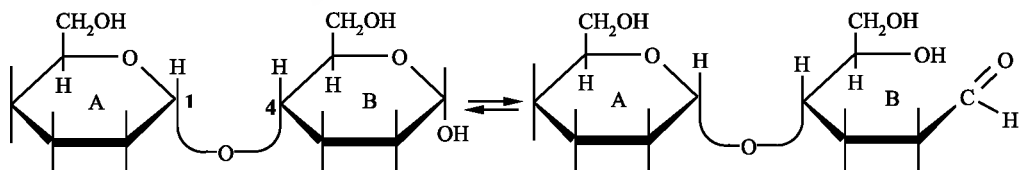


Схема 22.2. Пути формирования гликозидной связи в дисахаридах

Сопоставляя между собой строение образованных дисахаридов, можно увидеть одну существенную разницу: в структурах I и II в моносахаридном остатке «В» присутствует

свободный полуацетальный гидроксил, а в структуре III гликозидная связь образована при участии обоих полуацетальных гидроксильных групп.

Структуры I и II благодаря свободному полуацетальному гидроксильной группе в моносахаридном остатке «В» способны к таутомерным превращениям, что может привести к оксо-формам со свободной альдегидной группой:



В структуре III моносахаридные остатки связаны между собой при участии своих полуацетальных гидроксильных групп, откуда следует, что данный дисахарид не способен к таутомерным превращениям. Таким образом, для структуры III исключается возможность перехода одного из моносахаридных остатков в оксо-форму (альдегидную форму).

Наличие свободного полуацетального гидроксильной группы обуславливает восстанавливающие свойства дисахаридов и другие реакции, характерные для моносахаридов: образование гидразонов, озазонов, гликозидов и т.д. Такие дисахариды способны к мутаротации.

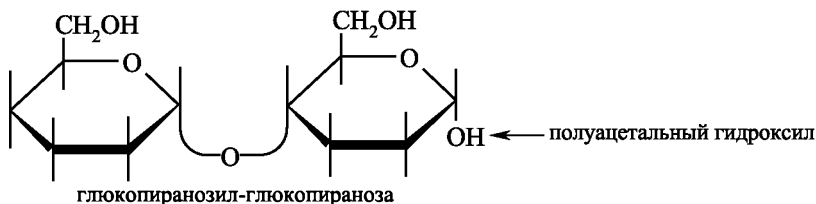
В зависимости от того, какие гидроксильные группы принимают участие в образовании гликозидной связи в дисаха-ридах, их делят на два типа:

- *восстанавливающие дисахариды* — это дисахариды, в которых гликозидная связь сформирована при участии полуацетального гидроксильной группы одного моносахарида и спиртового гидроксильной группы второго моносахарида. В таком случае у второго моносахаридного остатка имеется свободная полуацетальная гидроксильная группа. К данному типу дисахаридов относятся *мальтоза, целлобиоза, лактоза*;
- *невосстанавливающие дисахариды* — это дисахариды, в которых гликозидная связь сформирована при участии полуацетальных гидроксильных групп обоих моносахаридов (в схеме 22.2 — структура III). Примером такого дисаха-рида является *сахароза*.

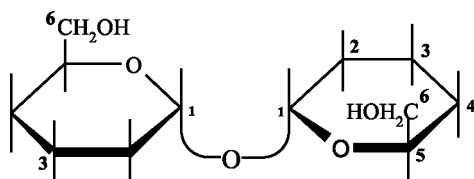
Практически все известные дисахариды получили свои тривиальные названия до того, как было установлено их строение.

Использование систематической номенклатуры позволяет очень легко понять строение дисаха-рида.

В восстанавливающих дисаха-ридах тот моносахаридный остаток, который предоставляет для гликозидной связи свой полуацетальный гидроксил, рассматривают в качестве заместителя. Понятно, что к его названию добавляют окончание *-ил*. Например, глюкопиранозил, галактопиранозил и т.д. Второй же моносахаридный остаток рассматривается в качестве основного фрагмента, в котором водород спиртового гидроксильной группы замещен на гликозильный остаток. Например:



В невосстанавливающих дисахаридах первый моносахаридный остаток называют *гликозил*, а второй — *гликозид*.

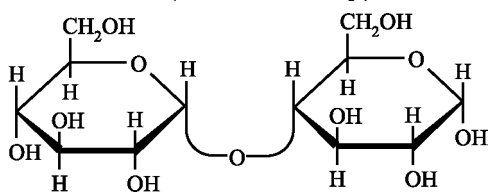


гликопиранозил-гликопиранозид

В этих же названиях указывают конфигурацию моносахаридных остатков, а также последовательность (порядок) их соединения: 1 → 1; 1 → 4; 1 → 6 и т.д.

Восстанавливающие дисахариды

Мальтоза (солодовый сахар)

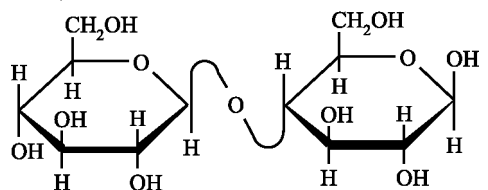


α -D-гликопиранозил-(1 → 4)- α -D-гликопираноза,
или
4-O- α -D-гликопиранозил- α -D-гликопираноза

Получают действием солода на крахмал. Содержащийся в солоде фермент амилаза расщепляет крахмал до этого дисахарида.

Как видно из структуры, мальтоза состоит из двух α -D-глюкозных остатков, связанных 1 → 4-гликозидной связью. Легко растворяется в воде, имеет сладкий вкус. Водные растворы мальтозы мутаротируют.

Целлобиоза

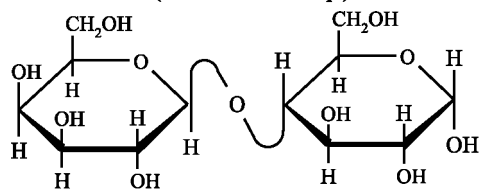


β -D-гликопиранозил-(1 → 4)- β -D-гликопираноза,
или
4-O- β -D-гликопиранозил- β -D-гликопираноза

Целлобиоза является структурным фрагментом целлюлозы, откуда ее и получают гидролизом.

Целлобиоза в отличие от мальтозы организмом не усваивается и в качестве пищевого продукта не используется.

Лактоза (молочный сахар)



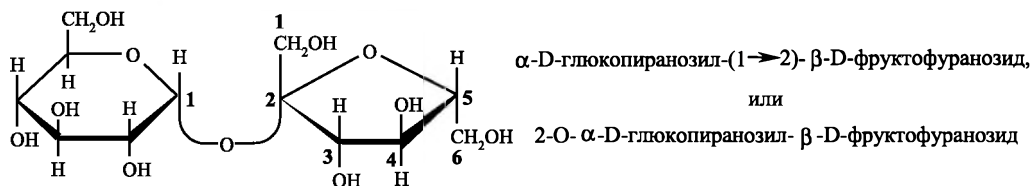
β -D-галактопиранозил-(1 → 4)- α -D-гликопираноза,
или
4-O- β -D-галактопиранозил- α -D-гликопираноза

Содержится в молоке, менее растворима в воде по сравнению с другими дисахаридами, но не гигроскопична. Водные растворы мутаротируют.

Лактоза имеет особую биологическую значимость, поскольку является важнейшим питательным веществом для новорожденных.

Невосстанавливающие дисахариды

Сахароза (тростниковый или свекловичный сахар)



Растворы сахарозы не мутаротируют. Удельное вращение водного раствора сахарозы $[\alpha]_D^{20} = +66,5^\circ$. При гидролизе сахарозы образуется смесь равных количеств глюкозы и фруктозы, и эта смесь уже характеризуется левым вращением, тогда как до гидролиза раствор имел правое вращение. Это объясняется тем, что фруктоза имеет *левое вращение* ($[\alpha]_D^{20} = -92^\circ$), а глюкоза — *правое вращение* ($[\alpha]_D^{20} = +52,5^\circ$).

Изменение в процессе гидролиза знака вращения раствора сахарозы (правое на левое) называется *инверсией*.

Смесь равных количеств глюкозы и фруктозы, образующаяся в процессе гидролиза сахарозы, называется *инвертным сахаром*.

Натуральный мед является природным инвертным сахаром.

Полисахариды

Полисахариды должны рассматриваться как О-гликозиды, но, в отличие от олигосахаридов, они содержат от нескольких десятков до нескольких тысяч моносахаридных остатков.

Будучи поли-О-гликозидами, полисахариды легко подвергаются кислотному гидролизу. Если использовать разные ферменты, то можно осуществлять избирательный ферментативный гидролиз с целью получения *ди*-, *три*-, *тетра*- и т.д. сахаридов. Таким путем получают мальтозу из крахмала, целлобиозу из целлюлозы и т.д.

Полисахариды, состоящие из остатков только одного моносахарида, называются *гликанами*, или *гомополисахаридами*. Если в построении полисахаридов участвуют разные моносахариды, то они называются *гетерополисахаридами*.

Полигликозидные цепи в молекуле полисахарида могут быть разветвленными и неразветвленными, что зависит от порядка связи между отдельными полимерными звеньями.

Гомополисахариды

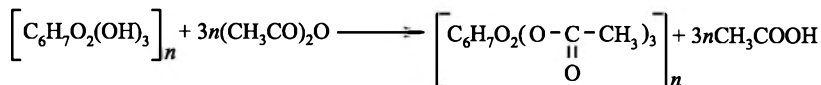
Целлюлоза (клетчатка) — $(C_6H_{10}O_5)_n$. Наиболее распространенное на Земле органическое вещество. Древесина содержит от 45 до 70% клетчатки. Примером чистой целлюлозы являются вата, фильтровальная бумага и т.д. Целлюлоза относится к β-гликанам (*гомополисахаридам*), мономерным звеном которых является β-D-глюкоза. Моносахаридные остатки соединены между собой β-(1 → 4)-гликозидной связью. Таких остатков в целлюлозе до 12 000.

Характерная отличительная особенность целлюлозы заключается в том, что макромолекулы этого линейного полимера располагаются параллельно друг другу и между ними возникают межмолекулярные водородные связи, что, в свою очередь, приводит к образованию волокон. Благодаря этому достигаются высокая механическая прочность и жесткость.

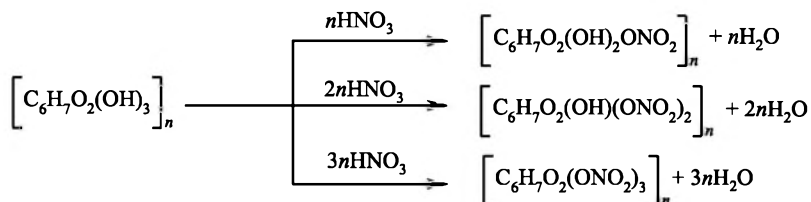
В отличие от крахмала целлюлоза в воде не растворяется, но набухает в растворах щелочей, медноаммиачном комплексе. Целлюлоза находит широкое применение в производ-

стве искусственных волокон, взрывчатых веществ, этанола и др. Для удобства изображения различных производных целлюлозы обычно используют упрощенную формулу $[C_6H_7O_2(OH)_3]_n$.

Целлюлозу можно ацетилировать и получить триацетилцеллюлозу, которая далее используется для получения ацетатного шелка и невоспламеняющихся кино-, фотоматериалов:



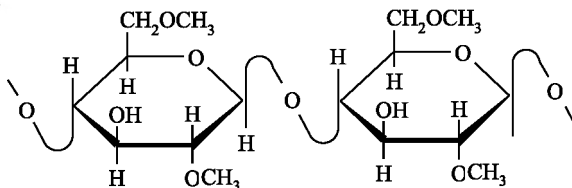
Целлюлозу можно нитровать, и в зависимости от стехиометрического соотношения реагентов получают моно-, ди- и тринитроцеллюлозы:



Смесь моно- и динитроцеллюлозы называется *коллодийной ватой*, или *коллоксилином*, и находит широкое применение. Из коллоксилина, камфоры и этилового спирта получают целлулоид.

Тринитрат клетчатки используется для получения бездымного пороха и изготовления взрывчатых устройств.

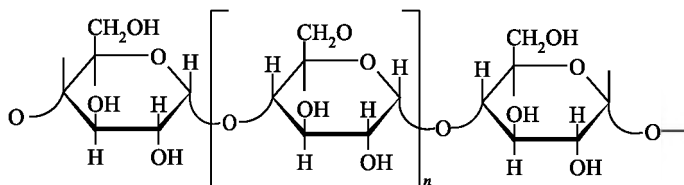
Метилированная целлюлоза, или *метилцеллюлоза*, может быть представлена общей формулой $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_3)_x]_n$. В каждом димерном фрагменте может содержаться в общей сложности до трех-четырех метоксигрупп:



Метилцеллюлоза растворяется в воде. Если водный раствор нагреть, то при температуре выше 50 °C он переходит в гель. Это свойство метилцеллюлозы широко используется в фармации при изготовлении лекарственных форм наружного применения.

Крахмал ($C_6H_{10}O_5$)_n — продукт фотосинтеза. Относится к α-гликанам. Как гомополисахарид состоит из α-D-глюкозных остатков, соединенных между собой α(1 → 4) и α(1 → 6) гликозидными связями. Крахмал по своему составу неоднороден и представляет собой смесь двух полисахаридов — амилозы и амилопектина. Соотношение этих фракций в среднем равно 1:4, хотя в зависимости от растительного источника оно может сильно меняться.

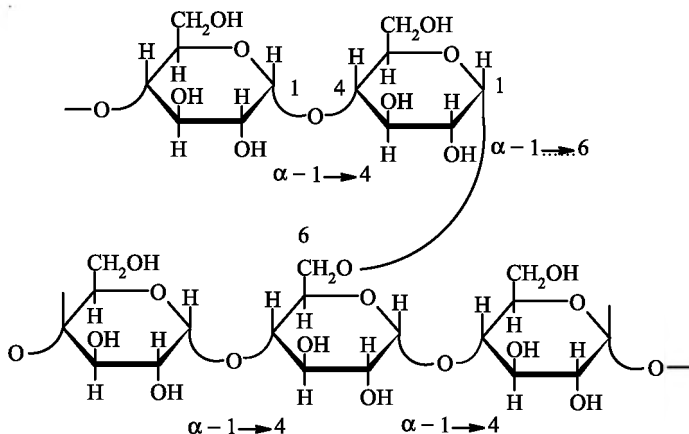
Амилоза ($C_6H_{10}O_5$)_n. Здесь α-D-глюкозные остатки соединены между собой α(1 → 4)-гликозидными связями. Полисахаридная цепь амилозы практически неразветвлена и состоит из 1000–6000 глюкозных остатков:



Макромолекула амилозы благодаря α -гликозидной связи может принимать спиралеобразную форму, где каждый виток сформирован шестью моносахаридными остатками.

Амилоза растворима в воде. С молекулярным йодом амилоза образует окрашенное в синий цвет соединение, что находит применение в качественном анализе (йодкрамальная проба).

Амилопектин также состоит из α -глюкозных остатков, которые соединены между собой не только $1 \rightarrow 4$ -гликозидной связью, но и $1 \rightarrow 6$. Такой порядок гликозидных связей приводит к разветвлению. Глюкозные остатки в неразветвленной цепи (линейный участок) связаны $1 \rightarrow 4$ -гликозидной связью. В местах же разветвления цепи глюкозный остаток одного линейного участка образует связь с атомом углерода C-6 моносахаридного остатка второго линейного участка, что представлено ниже:



Чистый амилопектин в горячей воде растворяется лучше, чем амилоза. С йодом раствор амилопектина окрашивается в фиолетовый цвет.

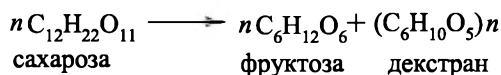
В растениях крахмал откладывается в качестве запасного питательного продукта.

Гликоген (животный крахмал) ($C_6H_{10}O_5$)_n.

В организме животных этот полисахарид играет исключительную роль как запасной продукт. Он содержится во всех животных тканях, но больше всего — в печени и мышцах. Является структурным аналогом амилопектина, но, в отличие от последнего, разветвлен в большей степени.

Декстраны — полисахариды бактериального происхождения общей формулы ($C_6H_{10}O_5$)_n и построенные из α -D-глюкозных остатков. Преобладающим типом связи между моносахаридами является α -1 \rightarrow 6 гликозидная связь, на долю которой приходится примерно 50–97% от всех связей. Молекулы декстранов сильно разветвлены, поскольку наряду с α (1 \rightarrow 6) типом связи здесь в точках ветвления имеются α (1 \rightarrow 4), α (1 \rightarrow 3) и очень редко α (1 \rightarrow 2) гликозидные связи.

Микробиологический синтез осуществляется микроорганизмами, которые используют для этого сахарозу. Бактерии из сахарозы высвобождают фруктозу, а из α -D-глюкопиранозных остатков синтезируют полисахарид:

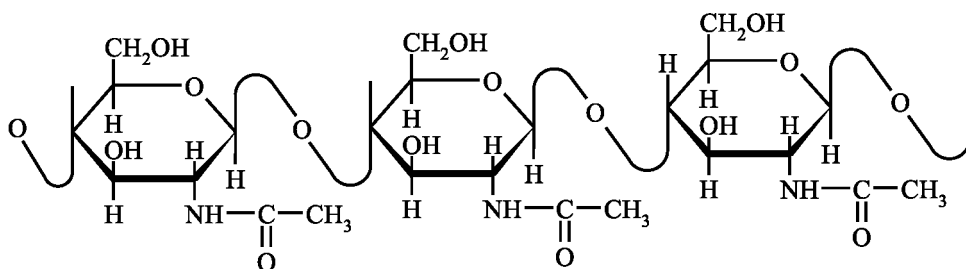


Декстраны нашли широкое применение в качестве кровезаменителей. С этой целью их подвергают частичной деполимеризации, доводя молекулярную массу до 50 000–100 000. При этом на долю α (1 \rightarrow 6) связей должно приходиться не менее 95%. Такой декстран называется *клиническим декстраном* и для медицинских целей выпускается под названием «полиглюкин».

Сульфатированные декстраны обладают свойствами антикоагулянтов.

В промышленности на основе декстранов получают молекулярные сита — *сефадексы*, которые имеют сетчатое строение и способны набухать в воде с образованием гелей. Последние характеризуются определенным размером пор в гранулах геля, что позволяет «просеивать» молекулы с определенной молекулярной массой.

Хитин — линейный гомополисахарид, состоящий из остатков N-ацетил-D-глюкозамина, соединенных между собой β (1 \rightarrow 4) гликозидными связями:



При деацетилировании (отщеплении ацетильного остатка) образуется *хитозан*.

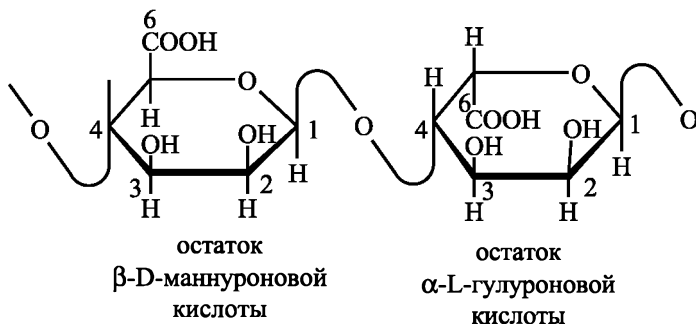
Хитин — главный скелетный полисахарид беспозвоночных, выполняющий опорные и механические функции у ракообразных, насекомых (клещи, тараканы).

При гидролизе хитина получают *глюкозамин*, который в настоящее время широко используется в медицинской практике.

Гетерополисахариды

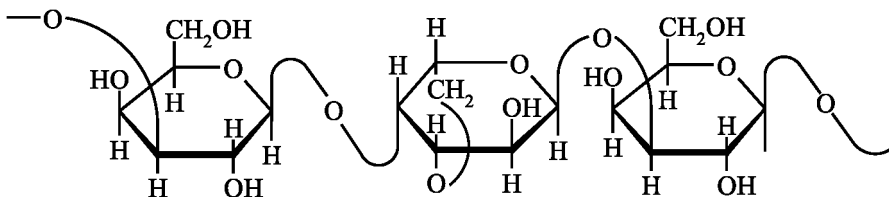
Альгиновые кислоты. Относятся к полиуроновым кислотам. Они являются главным структурным компонентом клеток бурых водорослей — *Laminaria*, *Macrocystis* и *Fucus*. При гидролизе альгиновых кислот образуются β -D-маннуриновая и α -L-гулуриновая кислоты в соотношениях от 1 : 0,5 до 1 : 3.

Мономерные звенья соединены между собой β (1 \rightarrow 4) гликозидными связями. Альгиновые кислоты включают блоки, состоящие преимущественно из одной уруновой кислоты, а также участки с чередованием остатков обеих кислот:



Альгиновые кислоты трудно растворимы в холодной воде, но легче — в горячей. Склонны к набуханию в воде при комнатной температуре. Образуют гели, и это свойство позволяет широко применять альгиновые кислоты в фармацевтике, в пищевой промышленности, а также в качестве эмульгаторов.

Агар (агар-агар) — полисахариды, содержащиеся в некоторых видах красных водорослей. Преобладающей в агаре фракцией является *агароза* (примерно 50–70%), представляющая собой линейный полимер, построенный из чередующихся остатков D-галактопиранозы и 3,6-ангидро-L-галактопиранозы, соединенных поочередно β (1 → 4) и α (1 → 3) связями:



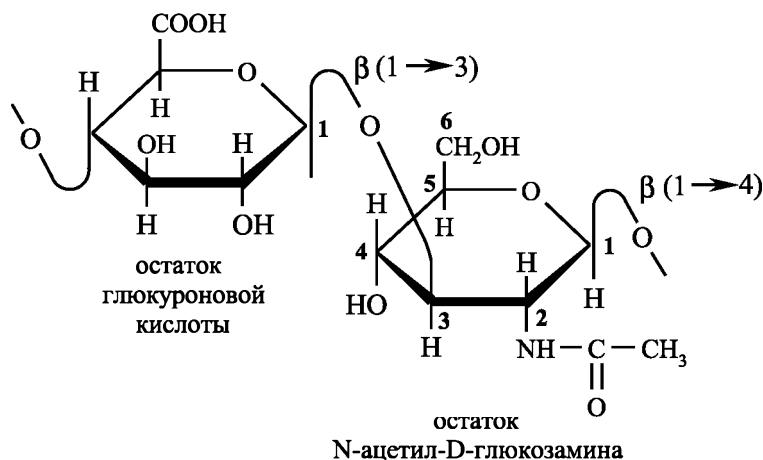
Помимо агарозы в агаре присутствует агаропектин. Агар — аморфный продукт, нерастворимый в холодной воде, но легко растворимый в горячей воде. При охлаждении горячего раствора до 35–40 °C образуется плотный гель.

Используется в качестве желирующего вещества в пищевой промышленности, а также в фармацевтике, в микробиологии. Будучи сорбентом, агар находит широкое применение как носитель при гelfильтрации и электрофорезе.

Мукополисахариды — кислые полисахариды животного происхождения. Молекулы мукополисахаридов имеют линейное строение и состоят из повторяющихся дисахаридных звеньев, в каждом из которых имеются остатки аминсахара (D-глюкозамина-N-сульфат, N-ацетил-D-глюкозамина или N-ацетил-D-галактозамина), а также урановой кислоты или очень редко — галактозы. В некоторых случаях отдельные спиртовые гидроксигруппы могут быть сульфированы.

Из представителей этой группы в естественном состоянии только гиалуроновая кислота является чистым полисахаридом. Остальные мукополисахариды, в том числе гепарин, ковалентно связаны с белками, образуя *протеоглики*. Эти соединения входят в состав соединительной ткани (в хрящах, сухожилиях, костях, коже, роговице, стекловидном теле глаза), слизистых выделений, а также клеточных мембран.

Гиалуроновая кислота состоит из чередующихся остатков глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, связанных между собой β (1 → 3) связью:

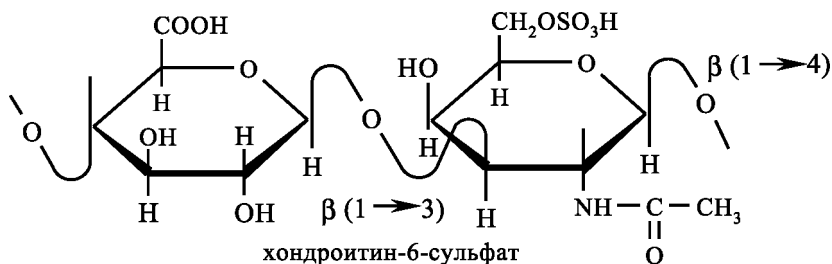


Сами дисахаридные фрагменты соединяются между собой $\beta(1 \rightarrow 4)$ гликозидными связями.

Расщепление гиалуроновой кислоты в организме происходит под действием фермента гиалуронидазы.

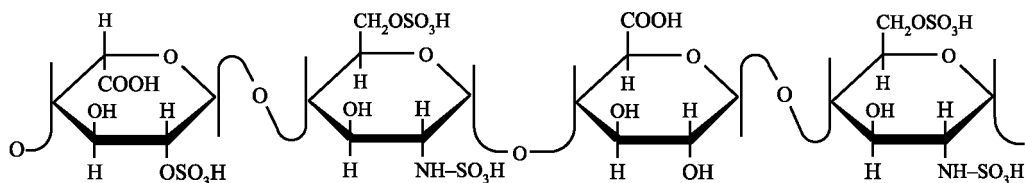
Хондроитинсульфаты — близкие по строению с гиалуроновой кислотой полисахариды, состоящие из остатков глюкуроновой кислоты и сульфатированного N-ацетилглюкозамина, соединенные между собой β -1,3-гликозидной связью.

Известны 4 типа хондроитинсульфатов, которые отличаются друг от друга положением сульфатного остатка в N-ацетилглюкозаминном фрагменте (чаще всего в положениях 4; 6 и одновременно 4, 6):

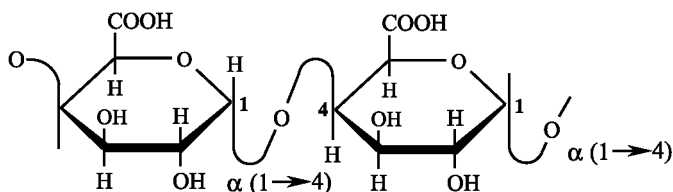


Гепарин. Впервые выделен из печени. Содержится во многих тканях. Вырабатывается тучными клетками, где накапливается в виде гепарин-белкового комплекса. Регулирует свертываемость крови (*антикоагулянт*).

Полисахаридная часть построена из чередующихся остатков β -D-глюкуроновой кислоты, ее эпимера по C-5 — α -L-идуруновой кислоты, а также N-ацетата или сульфата глюкозамина. Гидроксигруппы C-6 глюкозамина и C-2 идуруновой кислоты сульфатированы:



Пектины (пектиновые вещества) — полисахариды, построенные преимущественно из остатков α -D-галактурановой кислоты, которые связаны между собой α (1 \rightarrow 4) связями. Таким образом, основу пектинов составляет *полигалактурановая*, или *пектиновая, кислота*. В различных пектинах карбоксильные группы метилированы в той или иной степени или же находятся в виде соли:



Пектиновые вещества содержатся в ягодах, плодах и корнеплодах. Яблочный и свекловичный пектины широко используются в пищевой промышленности.

Вопросы для самоподготовки

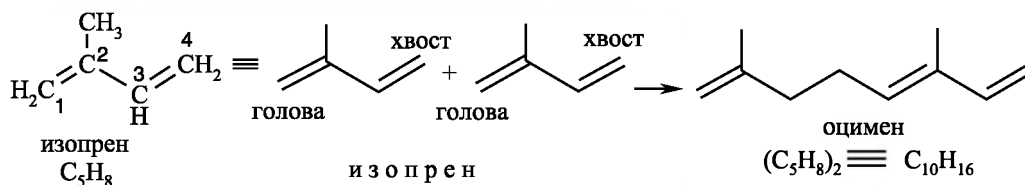
1. Стереои́зомерия моноз и их отнесение к D- и L-стереохимическим рядам.
2. Причины цикло-, оксо-таутомерии. Размер оксидного цикла (фуранозы, пиранозы). α - и β -аномеры.
3. Явление мутаротации и ее причины.
4. Химические свойства моноз. Качественные реакции на альдозы и кетозы.
5. Особенности строения дисахаридов. Восстанавливающие и невосстанавливающие дисахариды. Цикло-, оксо-таутомерия восстанавливающих дисахаридов.
6. Строение крахмала (амилоза, амилопектин) и целлюлозы. Отношение полисахаридов и их эфиров к гидролизу.

ГЛАВА 23

Изопреноиды

Изопреноиды — это природные соединения с регулярным строением углеродного скелета, состоящего из изопентановых звеньев (насыщенных и ненасыщенных), связанных в строго определенной последовательности.

Формирование углеродного скелета осуществляется из изопреновых фрагментов, которые соединяются между собой по принципу присоединения «голова к хвосту» (изопреновое правило, Л. Ружичка, 1921 г.).



При изображении формул изопреноидов обычно атомы углерода опускают, а метильные группы изображают черточками.

Изопреноиды подразделяют на *терпены*, *терпеноиды* и *стероиды*.

23.1. Терпены и терпеноиды

Терпены — природные соединения преимущественно растительного происхождения, отвечающие формуле $(C_5H_8)_n$, где $n \geq 2$.

В соответствии с номенклатурой *IUPAC* термином «терпены» обозначают углеводороды.

Терпеноиды — это кислородосодержащие производные терпенов (спирты, альдегиды, кетоны, сложные эфиры).

Оба понятия, как и сами соединения, очень тесно связаны между собой, поэтому принципиальной разницы в терминологии можно не делать.

Терпены и терпеноиды широко распространены в растительном мире: это прежде всего компоненты эфирных масел, живицы хвойных.

Эфирные масла (душистые масла) — многокомпонентные смеси летучих органических соединений, содержащие преимущественно терпены и терпеноиды и способные перегоняться с водяным паром.

Эфирные масла характеризуются приятным запахом и обуславливают аромат всех пахнущих растений (жасмин, роза, лаванда, кориандр, чабрец, полынь, гвоздика и т.д.).

В отличие от жирных масел эфирные масла, будучи нанесенными на бумагу, быстро испаряются и не оставляют жирных пятен.

Исторически сложившийся подход к определению понятия «терпены» связан с тем, что абсолютное большинство известных соединений этой группы отвечали формуле $(C_5H_8)_n$ и минимальное число атомов углерода при этом составляло 10. Однако благодаря очень чувствительным инструментальным методам исследования было установлено, что в большинстве эфирномасличных растений в незначительных количествах присутствует изопрен — C_5H_8 . Современная классификация терпенов представлена в таблице 23.1.

Таблица 23.1

Классификация терпенов $(C_5H_8)_n$

Тип	Значение n	Число углеродных атомов
Гемитерпены	1	5
Монотерпены	2	10
Сесквитерпены	3	15
Дитерпены	4	20
Сестерпены	5	25
Тритерпены	6	30
Тетратерпены	8	40
Политерпены (каучуки)	$1,4 \cdot 10^3 - 0,6 \cdot 10^5$	от $7 \cdot 10^3$ до $3 \cdot 10^5$

Монотерпены

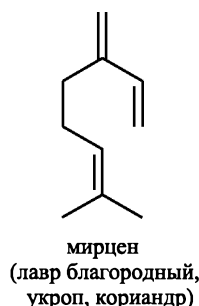
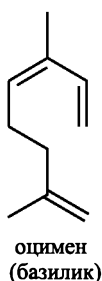
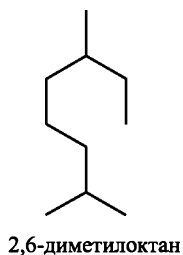
Среди всех изопреноидов монотерпены наиболее распространены и представляют особую ценность для производства эфирных масел, компонентами которых они являются.

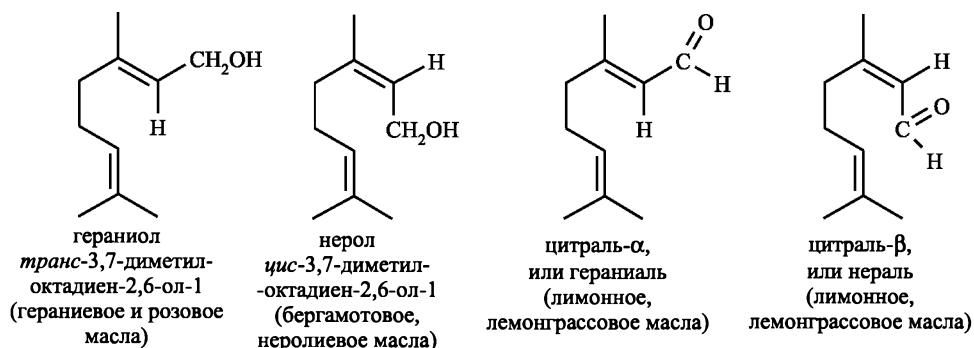
По строению углеродного скелета их подразделяют на следующие группы:

- ациклические монотерпены;
- моноциклические монотерпены;
- бициклические монотерпены.

Ациклические монотерпены обычно представлены ненасыщенными спиртами, реже — альдегидами. Очень редко встречаются соединения с карбоксигруппой.

Углеродный скелет ациклических монотерпенов соответствует 2,6-диметил октану, рассматриваемому в качестве структурного предшественника. Ниже приведены структуры некоторых ациклических монотерпенов. В скобках указаны наиболее богатые источники этих соединений:



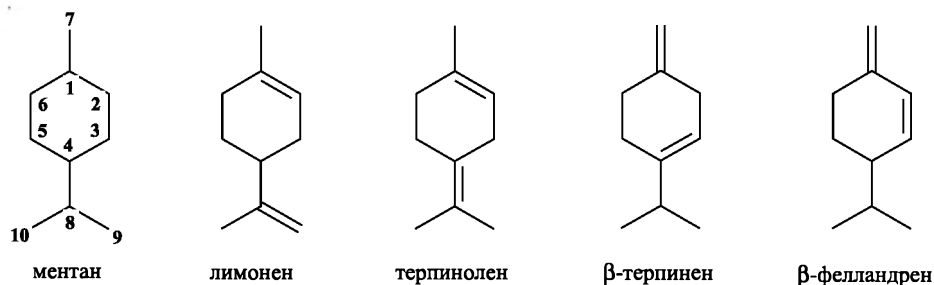


Эфирные масла, содержащие перечисленные выше ациклические монотерпены, используют в парфюмерии и пищевой промышленности.

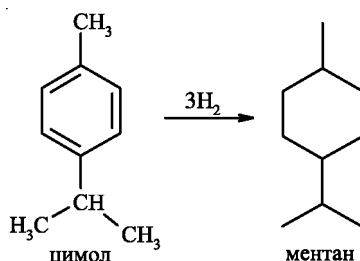
Цитраль применяется в глазной практике при кератитах и конъюнктивитах. Оказывает болеутоляющее и противовоспалительное действие.

Цитраль является исходным веществом для синтеза ретинола (витамина А).

Моноциклические монотерпены. Наиболее распространенными из этой группы являются соединения ментанового ряда:

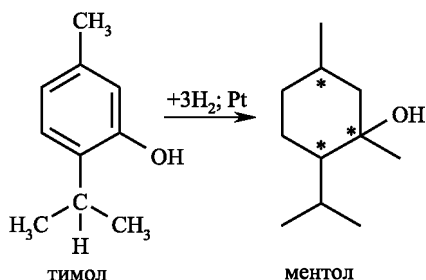


Ментан в природе не встречается. Синтетически его можно получить гидрированием цимола (*n*-метилизопропилбензола):



Гидроксипроизводные ментанового ряда широко распространены, поскольку являются составными компонентами многих эфирных масел. Наибольшее практическое значение имеют ментол — ментан-3-ол, а также терпин, или ментандиол-1,8.

Ментол. В эфирном масле мяты перечной примерно 40–70% приходится на долю ментола. Получают его из эфирного масла мяты перечной или же гидрированием тимола:

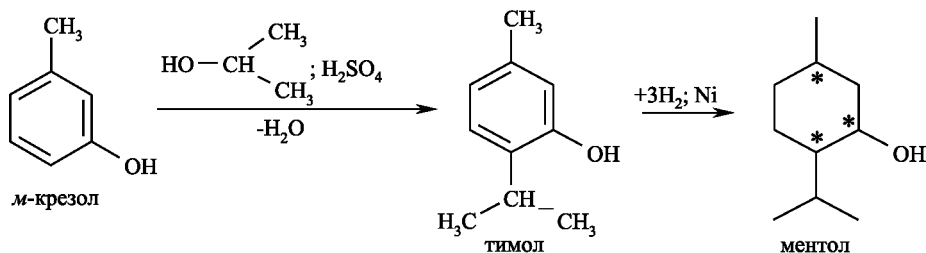


Ментол имеет три асимметрических атома углерода (в формуле они отмечены звездочками), поэтому обладает оптической активностью.

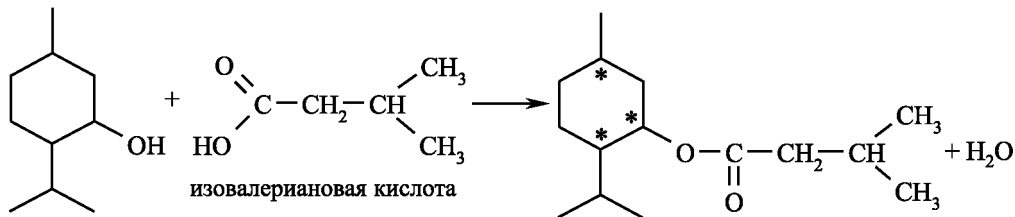
Применяется наружно как отвлекающее, антисептическое и противовоспалительное средство в составе мягких лекарственных форм или в виде аэрозолей для ингаляций. Внутрь назначают в качестве успокоительного средства.

Ментол используется для получения препарата «Валидол», представляющего собой 25%-ный раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Препарат оказывает успокаивающее влияние на ЦНС и обладает умеренным рефлекторным сосудорасширяющим действием.

В промышленности ментол получают из *m*-крезола, который вначале алкилируется с помощью изопропилхлорида или пропанола-2, а затем образующийся тимол восстанавливается до ментола:

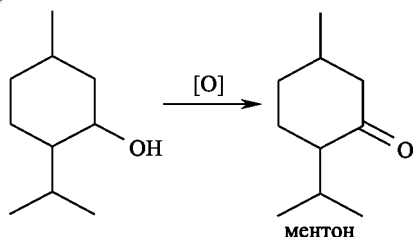


Далее ментол переводят в ментиловый эфир изовалериановой кислоты:



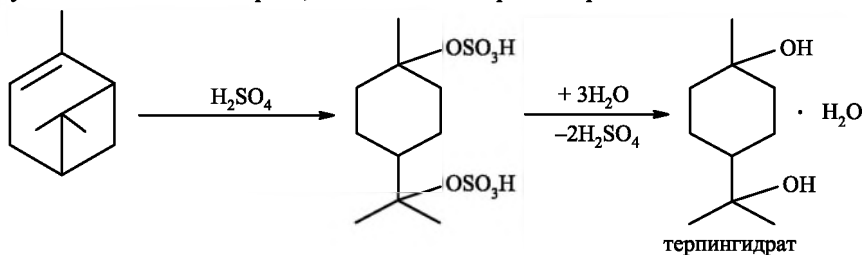
В процессе синтеза образуется смесь восьми стереоизомеров, из которой необходимый левовращающий ментол отделяют с помощью химических и физико-химических методов.

Будучи вторичным спиртом, ментол окисляется до кетона — *ментона*:



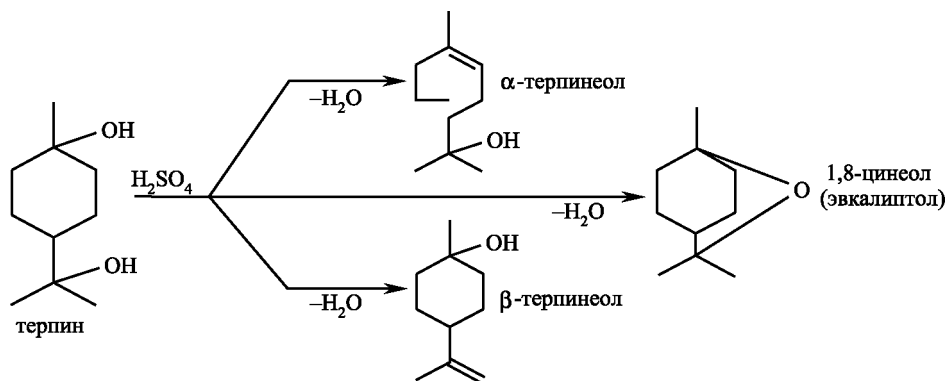
Ментон содержится в мятном, гераниевом и многих других эфирных маслах.

Терпин, или *ментандиол-1,8*, является двухатомным спиртом. В природных эфирных маслах практически не встречается. Его получают из пинена — важнейшего компонента скипидаров (см. «Бициклические монотерпены», с. 320). В процессе получения терпин кристаллизуется в виде моногидрата, называемого *терпингидратом*:



Терпингидрат применяется внутрь как отхаркивающее средство при хронических бронхитах.

При действии водоотнимающих средств на терпингидрат можно получить *терпинеолы*, а также *цинеол*:



Цинеол, или эвкалиптол, является внутренним простым эфиром и имеет характерный камфорный запах, входит в состав эфирных масел эвкалиптов (до 70%), цитварной полыни (до 80%), благородного лавра (до 50%).

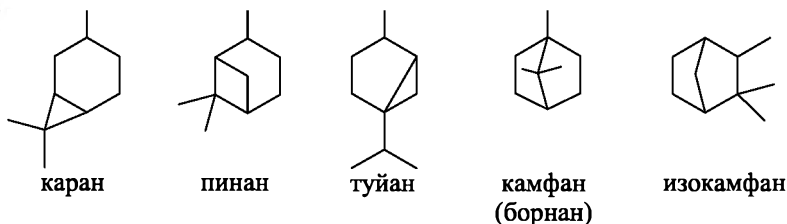
Терпинеолы имеют приятный запах: α-терпинеол — запах сирени; β-терпинеол — запах гиацинта.

При дегидратации α-терпинеола образуется сложная смесь изомерных ментадиенов — лимонен, терпинолен, ментадиен, терпинены, структуры которых были приведены выше.

Оптически активные формы лимонена входят в состав эфирных масел: (+)-лимонен содержится в цитрусовом и тминном маслах, а (–)-лимонен входит в состав живицы хвойных.

Рацемат лимонена называется *дипентеном*. Замещенные дипентены являются психоактивными веществами.

Бициклические монотерпены. Ниже представлены структуры углеводородов, лежащих в основе бициклических монотерпенов:

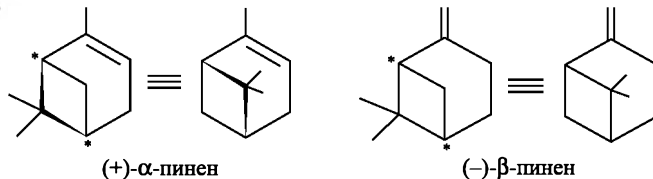


Большинство монотерпенов с бициклическим углеродным скелетом содержится в живицах хвойных.

Живица, или *терпентин*, представляет собой жидкую смолу, содержащуюся в смоляных ходах, пронизывающих древесину и вторичную кору сосны. По существу — это бальзам, представляющий собой раствор смолы (канифоли) в эфирном масле (скипидаре).

Очищенный скипидар содержит до 75% пинена.

α -пинен. Является преобладающим компонентом скипидара. Характеризуется правым вращением. Его структурный изомер — β -пинен — также содержится в живице и характеризуется левым вращением. У обоих пиненов по два асимметрических углеродных атома:



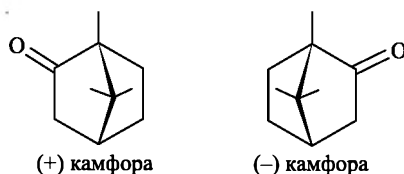
Благодаря высокому содержанию в смоле хвойных пинены служат исходными соединениями для получения многочисленных производных, в основе которых лежат бициклические монотерпены.

Выше было показано, что из α -пинена можно получить терпин и далее — терпинеолы и эвкалиптол.

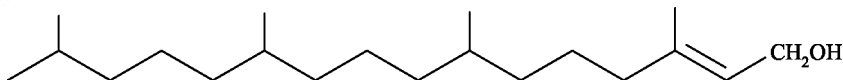
Значительное количество α -пинена используется в промышленности для синтеза лекарственного препарата — *камфоры*.

В медицинской практике используют:

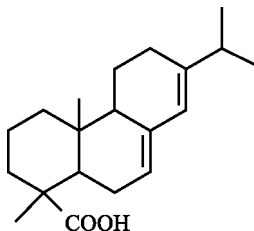
- натуральную правовращающую камфору, получаемую из камфорного дерева — *Cinnamotum camphora* (L.) Nees et Eberm.;
- синтетическую левовращающую камфору, получаемую из пихтового масла;
- камфору рацемическую.



единичными представителями, среди которых следует отметить *фитол*, относящийся к дитерпеновым спиртам. Впервые его получили гидролизом хлорофилла:

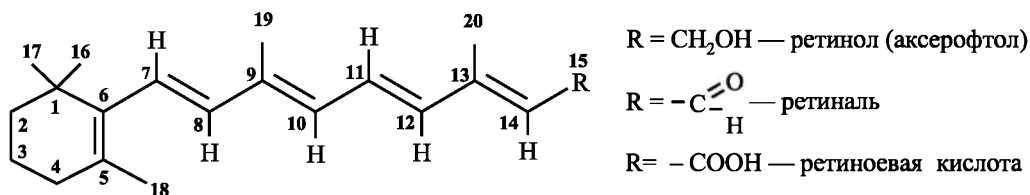


Доминирующим компонентом нелетучей части живицы хвойных — *канифоли* — является *абиетиновая кислота*:



Наряду с изомерными ей кислотами входит в группу смоляных кислот.

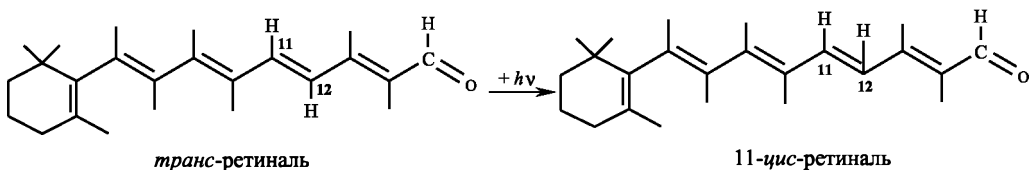
К группе дитерпенов относятся витамины группы А, представляющие собой семейство из трех соединений — *ретинола*, *ретинала* и *ретиновой кислоты*:



В основном состоянии все три соединения имеют *транс*-конфигурацию двойных связей, что наглядно представлено в структурной формуле. Характерно, что благодаря такой своеобразной сопряженной системе витамины группы А имеют яркую окраску — от желтой до оранжевой.

Ретинол, будучи аллильным спиртом, легко окисляется до альдегида — ретинала, а затем до ретиновой кислоты.

Ретиаль способен взаимодействовать с ϵ -аминогруппой аминокислотного фрагмента лизина белка *опсина*, в результате чего образуется хромопротеид — *родопсин* (зрительный пурпур), выполняющий функцию светочувствительного компонента нашей зрительной системы. Поглощая квант света, остаток *транс*-ретинала в родопсине переходит в *11-цис*-ретиаль:



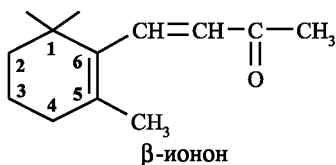
Структурно близкими к витаминам группы А оказались *каротиноиды* (или каротиноидные пигменты), которые впервые были выделены из моркови (*Daucus carota*) в 1831 г. М. С. Цветом.

Каротиноиды относятся к *тетратерпенам* — $\text{C}_{40}\text{H}_{56}$ и представляют собой полиеновые сопряженные системы. Они содержатся в различных органах растений и выполняют

важные биологические функции, такие как участие в процессах фотосинтеза и светозащитная функция.

Наибольшее значение с точки зрения биологических свойств имеет β -каротин, который содержится в зеленых частях растений.

Молекула β -каротина содержит два 1,1,5-триметилциклогексеновых кольца, идентичных кольцу β -иона:



Обращает на себя внимание тот факт, что аналогичное триметилциклогексеновое кольцо содержится и в молекуле витамина А, структура которого была рассмотрена выше.

В β -каротине оба триметилциклогексеновых кольца соединены между собой цепью из 18 углеродных атомов, представляющих собой сопряженную систему с чередующимися простыми и двойными связями.

Для сравнения: витамин А₁ содержит одно 1,1,5-триметилциклогексеновое кольцо и сопряженную боковую цепь из девяти углеродных атомов.

Было установлено, что в организме под влиянием фермента 15,15'-диоксигеназы молекула β -каротина расщепляется на две молекулы *ретинала*, откуда следует, что он является *провитамином А*:



Тритерпены

По разнообразию структурных типов углеводородов соединения данной группы значительно уступают остальным изопrenoидам. Однако по распространенности тритерпеноиды превосходят не только изопrenoиды, но и очень многие группы природных соединений.

В настоящее время описаны многочисленные производные тритерпенов, которые выделены не только из растений, но и из микроорганизмов, морских организмов, животных, а также найдены в органических геологических сферах (нефть, осадочные породы).

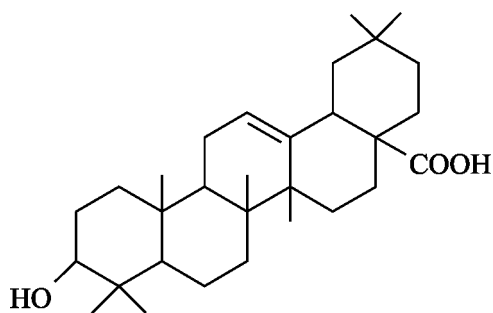
Другой важной особенностью тритерпенов является то обстоятельство, что углеродный скелет этих соединений может претерпевать очень существенные изменения, приводящие к формированию биологически важнейшей группы веществ растительного и животного происхождения — *стероидов*.

В растениях тритерпены обычно находятся в виде кислородосодержащих производных (спирты, альдегиды, кетоны, кислоты, эфиры), а также их *гликозидов*, называемых

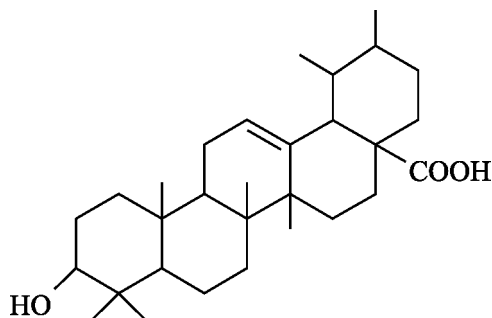
сапонины. Агликоны сапонинов принято называть *сапогенинами*. Гликозиды тритерпеновых сапонинов образованы за счет О-гликозидной связи. Наиболее распространены являются гликозиды *олеаноловой кислоты*, которая относится к тритерпеноидам типа *олеанана*. В растениях семейств *губоцветные* и *розоцветные* чаще встречается *урсоловая кислота* (тип *урсана*).

Тритерпеноиды и их гликозиды характеризуются широким спектром биологической активности. Они регулируют углеводный и липидный обмен, характеризуются гиполипидемическим и гипохолестеринемическим действием, противоопухолевым, иммуномодулирующим и противовирусным свойствами. Обладают гепатопротекторным действием, улучшают мозговое кровообращение.

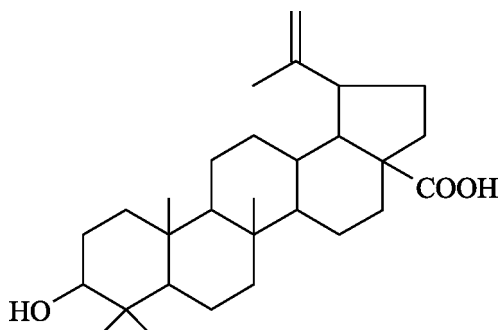
Чаще всего перечисленные биологические свойства пока описаны для соединений, которые наиболее распространены и доступны с точки зрения их количественного содержания в конкретном растении. Они приведены ниже:



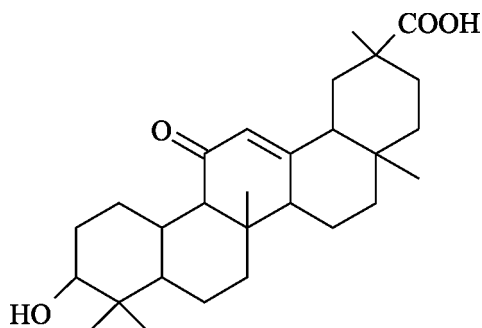
олеаноловая кислота
(содержится в плодах облепихи, в аралии маньчжурской, в сахарной свекле, шалфее, чернике, клюкве)



урсоловая кислота
(содержится в плодах облепихи, яблоках, клюкве, чернике, шалфее и в большинстве растений семейства губоцветных)



бетулиновая кислота
(наибольшее количество этой кислоты и соответствующего ей первичного спирта — бетулинола — содержится в коре березы (от 10 до 35%))



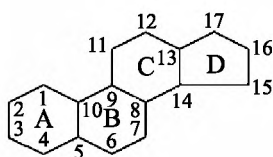
глицерретовая кислота
(в виде гликозида — глицирризиновой кислоты содержится в больших количествах в солодке гладкой и солодке уральской)

К сожалению, объем учебной программы не позволяет шире освещать материал, касающийся тритерпеноидов.

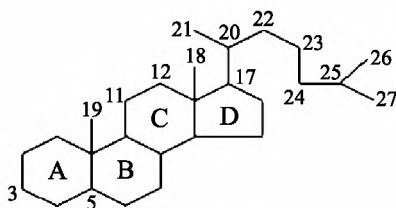
23.2. Стероиды

Стероиды — это обширная группа природных соединений растительного и животного происхождения, биогенетическим предшественником которых является сквален. В основе всех стероидов лежит углеводород гонан (или иначе стеран), представляющий собой циклопентанпергидрофенантрен.

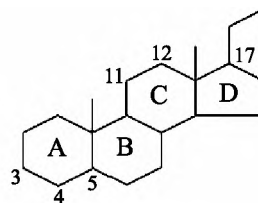
В соответствии с правилами *IUPAC* основные типы углеводородного скелета стероидов обозначают следующими тривиальными названиями:



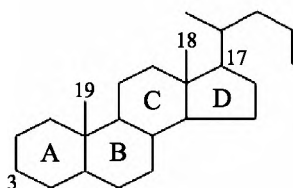
гонан (стеран)



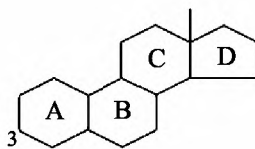
холестан



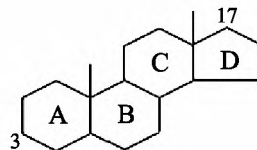
прегнан



холан



эстран



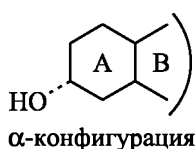
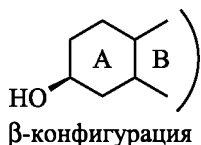
андростан

Стереои́зомерия стероидов. Структурные особенности

Анализируя приведенные выше структуры стероидов, следует обратить внимание на тот факт, что они содержат хиральные центры. Например, у гонана шесть асимметрических углеродных атомов — C-5; C-8; C-9; C-10; C-13 и C-14. Введение заместителей увеличивает число асимметрических углеродных атомов. Так, у холестерина их уже 8 (C-5; C-8; C-9; C-10; C-13; C-14; C-17 и C-20), и поэтому теоретически может существовать $2^8 = 256$ стереоизомеров. Однако в природе встречается сравнительно небольшое число стереоизомеров.

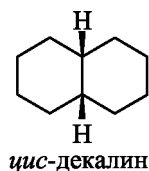
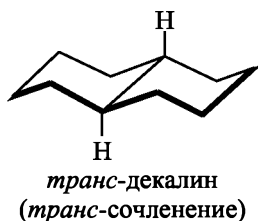
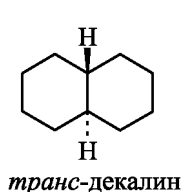
С практической точки зрения наиболее важными являются α -, β -система и *цис*-, *транс*-декалиновая изомерия.

Для обозначения конфигураций различных асимметрических атомов углерода используют α -, β -систему, суть которой заключается в обозначении положения заместителя относительно условно плоского углеводородного скелета: например, если гидроксигруппа в положении C-3 располагается перед плоскостью углеводородного скелета, то ее положение обозначают буквой β -, а та, которая уходит за плоскость, — буквой α .



Во всех стероидах сочленение колец А и В аналогично декалину, представляющему собой сполна гидрированный нафталин. В декалине каждое из двух конденсированных циклогексановых колец находится в наиболее устойчивой конформации кресла.

Два атома водорода, которые связаны с двумя углеродными атомами, общими для циклов А и В, могут располагаться как по одну сторону от плоскости сочлененных участков циклогексановых колец, так и по разные стороны этой плоскости. При *цис*-расположении атомов водорода связи С–Н обозначают сплошными линиями, а при *транс*-расположении одну из связей С–Н обозначают пунктирной линией:



Рассмотренные типы сочленения могут наблюдаться между циклами А и В; В и С; С и D, но наибольшее значение это имеет для колец А и В. У природных стероидов заместитель у С-10 обычно имеет β -конфигурацию.

В зависимости от расположения заместителя у С-5 различают 5- α (*транс*-сочленение) и 5- β (*цис*-сочленение) стероиды.

В процессе биосинтеза чаще всего имеет место *транс*-сочленение для пар В и С, а также С и D. *Цис*-конфигурация реализуется при сочленении колец А и В в желчных кислотах и агликонах сердечных гликозидов. Стероиды, в молекулах которых присутствуют двойные связи, циклопропановое или ароматическое кольца, уплощаются на тех участках, которые связаны с этими фрагментами.

У большинства производных гонана (стерана) за исключением *эстрана* в положениях С-10 и С-13 (сочленения А–В; С–D) находятся метильные группы, которые называются ангулярными метильными группами (от *angulus* — угол).

Представленные выше основные структурные типы углеводов лежат в основе многочисленных производных, которые делятся на следующие группы: стерины¹ (производные холестерина); желчные кислоты (производные холана); кортикостероиды (производные прегнана); мужские половые гормоны (производные андростана); женские половые гормоны; агликоны сердечных гликозидов.

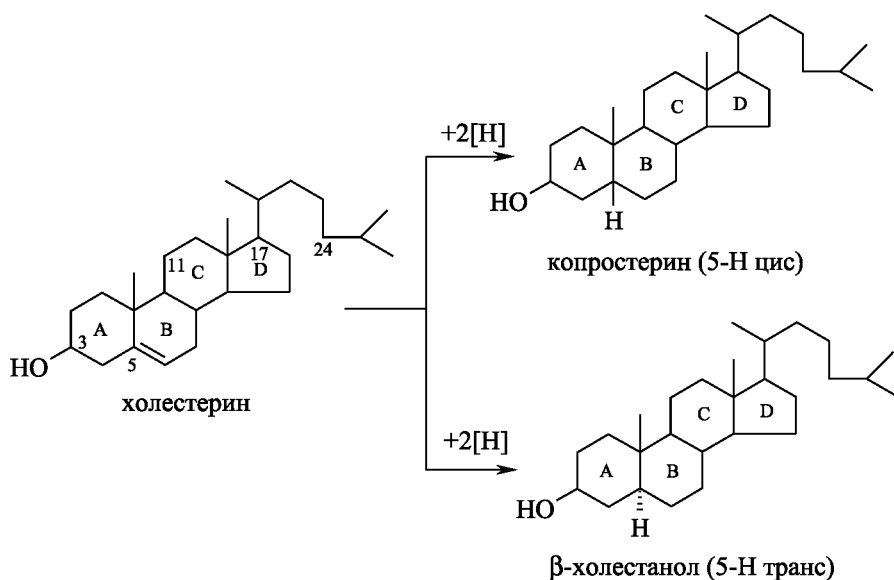
Стерины

В основе стерина лежит ядро холестерина. Они делятся на три группы — зоостерины, микостерины и фитостерины.

Холестерин (холестерол) является одним из наиболее важных представителей зоостеринов. В молекуле холестерина содержится вторичная спиртовая гидроксигруппа в положении С-3 и двойная связь в цикле В между С-5 и С-6. Во многих случаях двойную связь обозначают знаком Δ , над верхним углом которого указывают цифру, показывающую, от какого углеродного атома отходит двойная связь.

¹ К стероидам относятся также яды некоторых животных — жаб, змей и т.д.

При гидрировании двойной связи холестерин переходит в дигидрохолестерин, у которого по положению С-5 появляется центр асимметрии, вследствие чего становится возможным существование 5-Н-*цис*- и 5-Н-*транс*-изомеров:

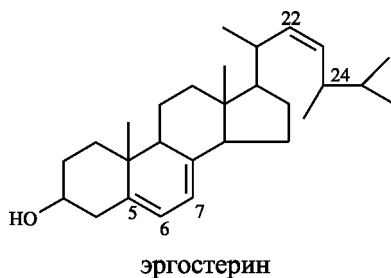


Цис-дигидрохолестерин называется копростерином, а *транс*-дигидрохолестерин — β -холестанолом. В обоих случаях ОН-группа в положении С-3 имеет β -конфигурацию.

Холестерин является непременным компонентом клеточных мембран и присутствует практически во всех тканях и органах, но особенно много его в головном мозге и нервной ткани. В организме человека со средней массой 70 кг содержание холестерина составляет около 210 г, он играет ключевую роль в биосинтезе всех остальных стероидов.

β -ситостерин относится к фитостеринам и является наиболее распространенным среди растений. Отличается от холестерина только наличием этильного радикала в положении С-24.

Эргостерин относится к микостеринам. В значительных количествах содержится в дрожжах. Характеризуется наличием гидроксигруппы в положении С-3, а также трех двойных связей — Δ^5 , Δ^7 и Δ^{22} . В положении С-24 имеется метильный радикал:



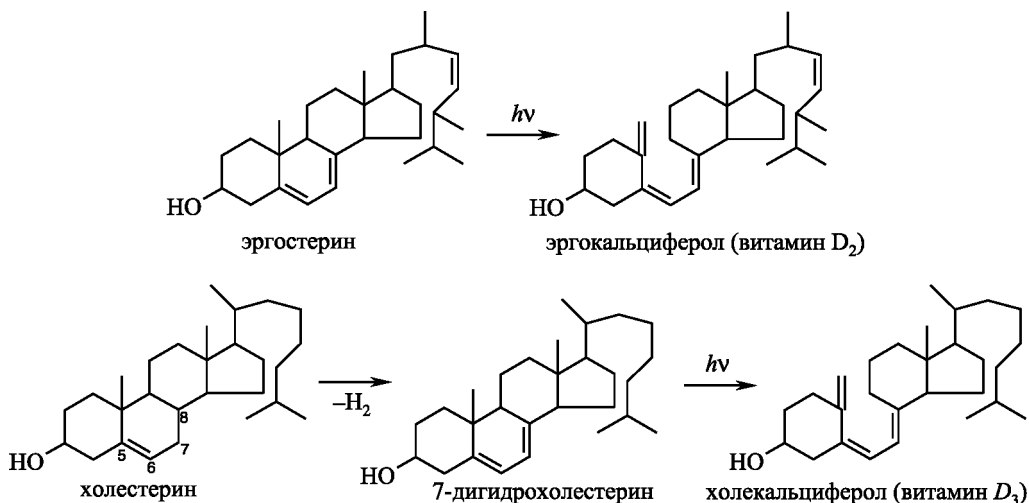
Холестерин и эргостерин являются предшественниками витаминов D_3 и D_2 соответственно. Существуют близкие по строению вещества, которые объединяются в группу витаминов D и обладают антирахитическим действием. Их называют *кальциферолами*.

Витамины D₂ и D₃ содержатся в продуктах питания — печени рыб, сливочном масле, молоке, курином желтке.

Промышленное производство веществ, обладающих D-витаминной активностью, основано на использовании природных стерина, которые фактически являются провитаминами.

Из холестерина вначале получают 7-дигидрохолестерин, который далее подвергают фотоизомеризации (фотолизу) с образованием витамина D₃ (холекальциферола).

Аналогично из эргостерина получают витамин D₂ (эргокальциферол).

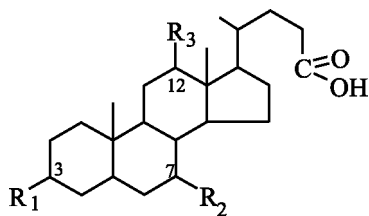


Желчные кислоты

В основе желчных кислот лежит углеводород *холан*. Характерно, что желчные кислоты имеют более короткую боковую цепь по сравнению со стеринами.

В боковой цепи концевая метильная группа (атом C-24) окислена до карбоксильной, и такая кислота называется *холановой*. В природе эта кислота не найдена.

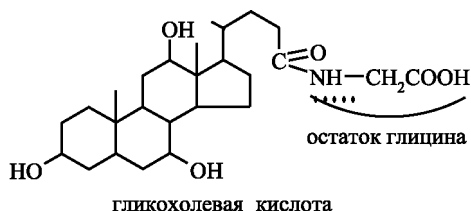
Важнейшими желчными кислотами у человека являются холевая, 7-дезоксихолевая, хенодезоксихолевая (антроподезоксихолевая) и литохолевая кислоты. Все перечисленные соединения имеют α-конфигурацию гидроксигрупп.



1. R₁ = R₂ = R₃ = H — холановая кислота
2. R₁ = OH; R₂ = R₃ = H — литохолевая кислота
3. R₁ = R₂ = OH; R₃ = H — хенодезоксихолевая кислота
4. R₁ = R₂ = OH; R₃ = H — дезоксихолевая кислота
5. R₁ = R₂ = R₃ = OH — холевая кислота

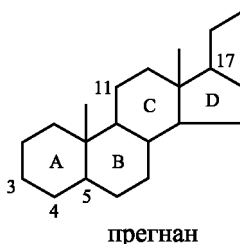
Физиологическое действие желчных кислот заключается преимущественно в том, что они эмульгируют жиры и тем самым способствуют их расщеплению и усвоению.

С глицином и таурином холевая кислота образует производные, эмульгирующие способности которых значительно выше:



Кортикостероиды, или гормоны¹ коры надпочечников

В основе кортикостероидов лежит ядро прегнана:



Эти соединения вырабатываются в корковом слое надпочечников, и их число составляет около 50.

В прегнane помимо двух ангулярных метильных групп в положениях C-10 и C-13 присутствует этильная группа в положении C-17.

Для большинства кортикостероидов характерны следующие структурные особенности:

- наличие гидроксикетонного (гидроксиацетильного) заместителя у C-17;
- сопряженная система, включающая карбонильную и виниленовую группы (с участием C-3, C-4, C-5) в кольце А;
- наличие у большинства соединений гидроксигруппы в положении C-11.

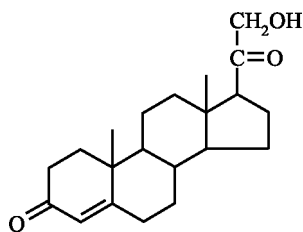
По своему биологическому действию кортикостероиды делятся на две группы — минералкортикоиды и глюкокортикоиды.

Минералкортикоиды, среди которых преобладающими являются дезоксикортикостерон и альдостерон, активно влияют на обмен электролитов и воды и относительно мало на углеводный и белковый обмены.

Основными **глюкокортикоидами** являются гидрокортизон и кортизон, которые активно влияют на углеводный и белковый обмены, но менее активны в отношении водно-солевого обмена. Они способствуют накоплению гликогена в печени, повышают содержание глюкозы в крови, вызывают увеличение выделения азота с мочой.

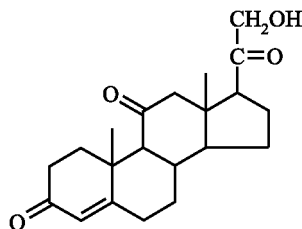
¹ Гормоны — биологически активные соединения, вырабатываемые специализированными клетками или органами и оказывающие целенаправленное влияние на деятельность других органов и тканей.

Минералкортикоиды

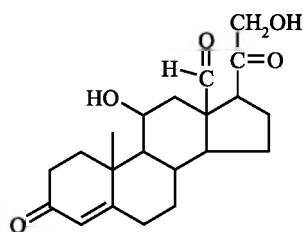


дезоксикортикостерон

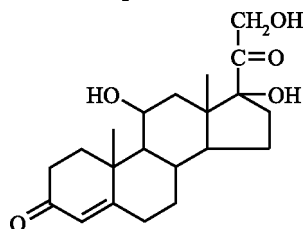
Глюкокортикоиды



кортизон



альдостерон

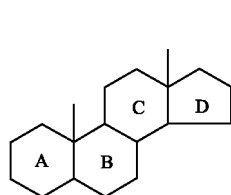


гидрокортизон

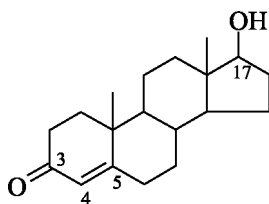
Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее и антиаллергическое действие. Характерным для глюкокортикоидов является иммунодепрессивный эффект.

Мужские половые гормоны

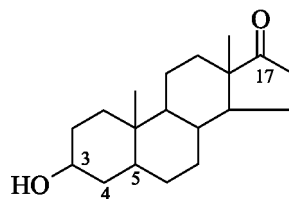
Их иначе называют *андрогенными гормонами*. Они являются производными углеводорода *андростана*. Важнейшие андрогенные гормоны — это *тестостерон* и *андростерон*. Они вырабатываются половыми железами (в яичниках и семенниках) и регулируют развитие и функционирование половой системы. Формирование вторичных половых признаков, репродуктивная функция, тканеобразующий (анаболический) эффект и многое другое обусловлено именно влиянием андрогенных гормонов.



андростан



тестостерон

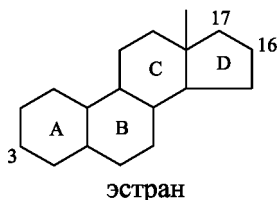


андростерон

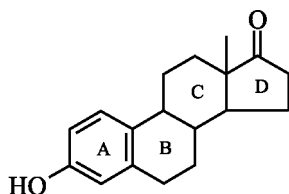
В медицинской практике используется синтетический *тестостерона пропионат*, представляющий собой сложный эфир.

Женские половые гормоны

Женские половые гормоны регулируют женскую репродуктивную функцию, а также женский половой цикл. По структурным признакам они делятся на две группы — *эстрогены* и *гестагены*.

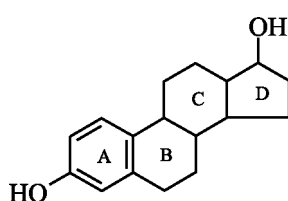


Эстрогенные гормоны являются производными углеводорода *эстрана*, характерной структурной особенностью которого является отсутствие ангулярной метильной группы в положении C-10. Для всех эстрогенных гормонов характерно наличие ароматического ядра A и фенольного гидроксила в положении C-3. Различия между ними заключаются в положении и природе заместителей в цикlopentanовом фрагменте (кольцо D):



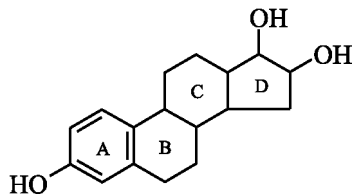
эстрон

(вырабатывается в яичниках, а также в периферийных тканях; образуется в созревающих фолликулах)



эстрадиол

(фолликулярный гормон)

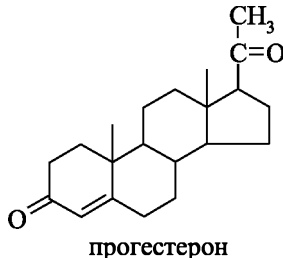


эстриол

(является метаболитом эстрогенных гормонов)

Название *эстрогенные гормоны* связано с их главным свойством — вызывать течку (эструс).

Гестагенные гормоны, или гестагены, являются производными углеводорода *pregнана* и структурно очень близки к кортикостероидам. Они содержат сопряженную систему в кольце A с участием C-3, C-4 и C-5 углеродных атомов, а также карбонильную (кетогруппу) C-20. Важнейшим гестагенным гормоном является *прогестерон* — гормон желтого тела:



Агликоны сердечных гликозидов

Термином *сердечные гликозиды* принято обозначать природные соединения, характеризующиеся специфической кардиотонической активностью и представляющие собой гликозиды, агликонами которых являются вещества стероидной природы.

Известно около 45 ботанических родов, в представителях которых обнаружены эти соединения. Однако среди такого многообразия растений следует в первую очередь отметить виды наперстянки (*Digitalis*), виды строфанты (*Strophanthus*), а также горичвет весенний (*Adonis vernalis*), ландыш майский (*Convallaria majalis*).

Агликоны сердечных гликозидов имеют стероидную природу, т.е. относятся к производным циклопентанпергидрофенантрена.

У агликонов большинства сердечных гликозидов кольца А и В, а также С и D имеют *цис*-сочленение, а кольца В–С — *транс*-сочленение. Такая особенность характерна для агликонов сердечных гликозидов, чем они и отличаются от других известных природных стероидов.

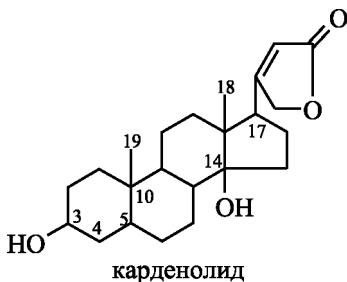
Для агликонов характерны следующие общие структурные признаки:

- у всех агликонов в положении С-3 находится вторичный гидроксил, и в большинстве случаев именно по этому положению происходит гликозидирование;
- в положении С-14 имеется третичная гидроксигруппа;
- по положению С-17 у всех агликонов присоединено пятичленное или шестичленное лактонное кольцо.

По строению лактонного кольца агликоны сердечных гликозидов делятся на две группы — *карденолиды* и *буфадииенолиды*.

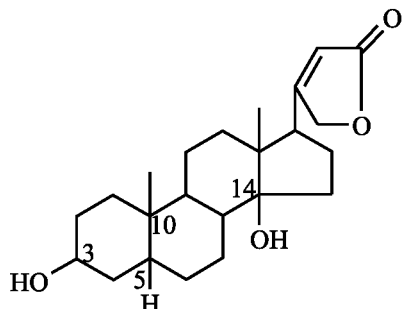
Карденолиды — агликоны, у которых по положению С-17 присоединено пятичленное лактонное кольцо. Такой тип агликона характерен для группы наперстянка–строфант.

Буфадииенолиды — агликоны, у которых по положению С-17 присоединено ненасыщенное шестичленное лактонное кольцо. Агликон такого типа характерен для группы морозник–морской лук:

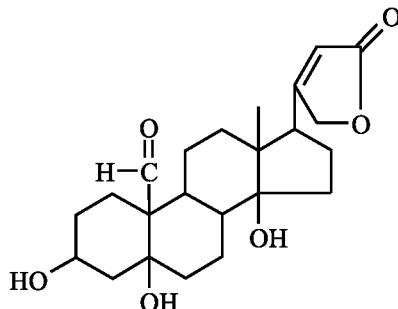


Помимо перечисленных выше общих для агликонов структурных признаков для известных соединений описаны и другие типы замещения в стероидном ядре. Так, в ряду карденолидов и буфадииенолидов описаны агликоны, содержащие альдегидную группу в положении С-10 (вместо ангулярной метильной группы) или же гидроксигруппу (у карденолидов) в этом же положении. Выделены агликоны, у которых гидроксигруппы присутствуют и в положениях С₅ и С₁₆.

Важнейшими карденолидами являются *дигитоксигенин* и *строфантиндин*. Различие между ними заключается в том, что у строфантиндина ангулярная метильная группа у С-10 окислена до альдегидной, а в положении С-5 вместо водорода находится гидроксигруппа.



дигитоксигенин



строфантиндин

Углеводные остатки в сердечных гликозидах представлены различными моносахаридами, число которых составляет более 30. Интересно, что помимо D-глюкозы, D-фруктозы, D-ксилозы и L-рамнозы в сердечных гликозидах найдены такие моносахариды, которые специфичны только для карденолидов и буфадиинолидов.

По числу моносахаридных остатков, связанных с агликоном (обычно по положению C-3), различают *монозиды*, *биозиды* (два моносахаридных остатка), *триозиды* и *тетрозиды*.

Специфическое кардиотоническое действие сердечных гликозидов обусловлено прежде всего строением агликона, а именно наличием пяти- и шестичленных лактонов в положении C-17. Показано, что при раскрытии лактонного кольца активность резко падает или исчезает полностью.

Углеводный компонент на специфическое действие не влияет, а усиливает растворимость; агликоны в воде нерастворимы. Чем больше углеводных остатков, тем выше растворимость и, следовательно, тем эффективнее гликозид: при переходе от монозидов к триозидам, а затем к тетрозидам эффективность гликозидов возрастает.

Вопросы для самоподготовки

1. Объясните термины, используемые для описания стереохимии стероидов: *цис*-, *транс*-сочленение, 5 α - и 5 β -стероид.
2. При обработке терпина и лимонена избытком бромоводорода образуется один и тот же продукт. Напишите уравнения реакций. Как называется продукт реакции? Какие виды изомерии характерны для него?
3. Напишите схемы получения терпингидрата и камфоры из α -пинена. Как при помощи ИК-спектров отличить α -пинен и конечные продукты синтезов? Укажите область их применения.
4. Составьте схемы превращений, протекающих при последовательном действии на α -пинен: а) хлороводорода; б) магния (в абсолютном эфире); в) воды.
5. Напишите схемы реакций камфоры со следующими реагентами: а) гидроксиламином солянокислым; б) 2,4-дибромфенилгидразином; в) бромом; г) водородом в момент выделения.

Какие из этих реакций и для каких целей применяются в фармакологии?

6. Проанализировав строение тестостерона, предскажите его химические свойства и подтвердите их уравнениями реакций. Укажите характеристические частоты функциональных групп в ИК-спектре тестостерона.

ГЛАВА 24

Гетероциклические соединения

Гетероциклические соединения — это циклические органические соединения, в построении циклов которых кроме атома углерода принимают участие атомы других химических элементов.

Неуглеродные атомы называют *гетероатомами* (от греч. *heteros* — *этерос* — разный, другой, иной).

Гетероциклические соединения широко распространены в природе; они выполняют самые разные биохимические функции в растительном и животном организмах (хлорофиллы, нуклеиновые кислоты, алкалоиды). Химия гетероциклов достигла значительных успехов в создании многих практически полезных веществ, в том числе лекарственных препаратов.

24.1. Классификация и номенклатура гетероциклических соединений

В настоящее время получены гетероциклы с участием в качестве гетероатомов многих элементов Периодической системы элементов Д. И. Менделеева, однако в рамках учебной программы здесь будут рассмотрены преимущественно пяти- и шестичленные гетероциклы, содержащие в качестве гетероатомов азот, кислород и серу.

При классификации моноциклических гетероциклов учитываются следующие критерии:

- размер циклов;
- насыщенность;
- природа и число гетероатомов.

Размер циклов. Минимальное число атомов, участвующих в формировании циклов, равно трем, а максимальное число в наиболее часто встречающихся структурах равно семи. Исходя из данного критерия различают трех-, четырех-, пяти-, шести- и семичленные гетероциклы.

Согласно номенклатуре *IUPAC* в названии соединения размер цикла обозначают соответствующим суффиксом, а далее поступают, как указано в разделе 1.3.

Тип гетероатома обозначают с учетом корневого названия: *окс* — (O); *ти* — (S); *аз* — (N). Число одинаковых гетероатомов указывают обычными префиксами: *ди*-, *три*-, *тетра*-.

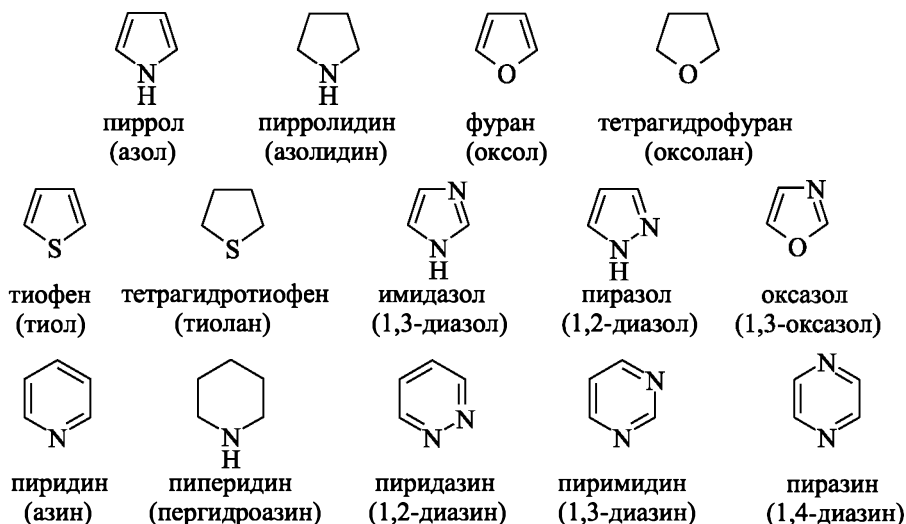
Взаимное расположение гетероатомов указывают соответствующими цифрами: нумерацию гетероцикла начинают от гетероатома; *если гетероатомов несколько и они разные, то нумерацию начинают от старшего гетероатома в соответствии с последовательностью: O > S > N > P*. Последующий гетероатом должен получить наименьший локант, при этом их названия перечисляют в той же последовательности: *окса* — (O), *тиа* — (S), *аза* — (N) и т.д.

В конденсированных системах может быть разное число циклов, в связи с чем различают *моно-, би-, три-* и т.д. циклические гетероциклы.

По степени ненасыщенности различают *предельные, непредельные* и *ароматические* гетероциклы.

Некоторые положения современной номенклатуры гетероциклических соединений приведены в главе 1 (разд. 1.4). Вместе с тем правилами *IUPAC* разрешается использование тривиальных названий для большинства гетероциклов.

Ниже представлены наиболее часто встречающиеся пяти- и шестичленные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами, для которых приведены тривиальные и систематические названия.



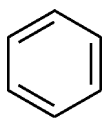
Излагаемый ниже материал будет посвящен гетероароматическим системам, поскольку они по своим свойствам уникальны и составляют наиболее многочисленную группу гетероциклов. Что же касается предельных и частично ненасыщенных гетероциклов, то их строение и свойства практически не отличаются от соответствующих ациклических аналогов.

24.2. Ароматичность гетероциклов.

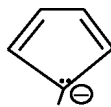
Типы гетероатомов

Рассмотрение электронного строения бензола и родственных соединений позволило выявить структурные и энергетические признаки, определяющие понятие «ароматичность». Одним из них является *правило Хюккеля*, которое утверждает, что плоская циклическая структура является ароматической, если она содержит $(4n + 2)$ π -электронов, участвующих в формировании единой делокализованной π -электронной системы. Повышенная термодинамическая устойчивость ароматического соединения обусловлена делокализацией π -электронов. Одной из количественных характеристик ароматичности является энергия делокализации, которая для бензола составляет 153,2 кДж/моль (см. разд. 2.7).

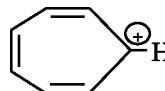
К ароматическим системам относятся и некоторые карбоциклические соединения небензольного строения, соответствующие критериям ароматичности. Это, прежде всего, циклопентадиенильный анион и катион тропиля:



бензол



циклопентадиенид-анион



катион тропиля

В молекуле бензола формирование ароматического π -секстета осуществляется при участии p -АО атомов углерода, находящихся в состоянии sp^2 -гибридизации.

Для того чтобы гетероциклическая система была ароматической, необходимо, чтобы гетероатом по своему электронному вкладу в π -систему был эквивалентен, равноценен Csp^2 -атому.

Это становится возможным благодаря участию p -орбитали неуглеродного атома, т.е. гетероатома, в образовании делокализованной π -электронной системы.

Понятно, что замена атома углерода в бензольном ядре на гетероатом приводит к нарушению симметрии, а это влечет за собой уменьшение уровня делокализации π -электронов. Это очевидно, поскольку валентные углы и длины связей углерод-гетероатом не совпадают с таковыми бензольного ядра. Для сравнения приведем строение бензола и пиридина:

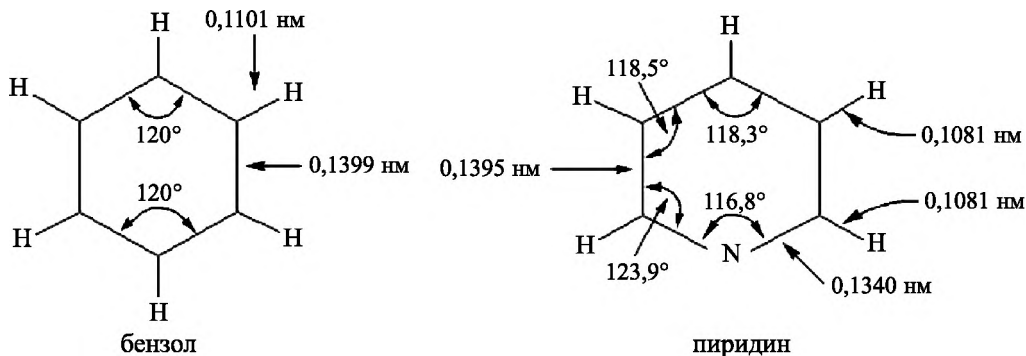


Рис. 24.1. Строение бензола и пиридина

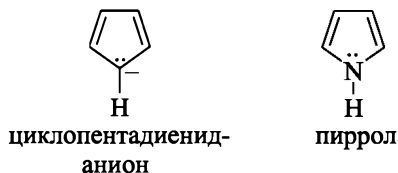
Плоскостное строение пиридина можно объяснить тем, что гетероатом азота находится в состоянии sp^2 -гибридизации.

Уместно напомнить, что плоская, тригональная геометрия атома углерода, как известно, обусловлена sp^2 -гибридизацией атомных орбиталей: гибридные орбитали, располагающиеся в одной плоскости, направлены под углом 120° , а негибридная p_z -орбиталь перпендикулярна к этой плоскости.

Увеличение или уменьшение валентных углов, образуемых при участии sp^2 -гибридных орбиталей гетероатома, объясняется природой гетероатома.

В молекуле пиридина, как и у бензола, имеется 6π -электронная система, сформированная за счет пяти электронов Csp^2 -атомов и одного электрона гетероатома азота. Таким образом, пиридин является изoeлектронным аналогом бензола.

С другой стороны, от циклопентадиенильного аниона путем замены фрагмента $-\text{CH}^-$ на азот можно перейти к пятичленной гетероциклической системе — пирролу. Для соблюдения правила Хюккеля в пирроле необходимо, чтобы гетероатом предоставил в π -систему два электрона:



Электронный вклад гетероатомов азота в формирование ароматического π -секстета гетероциклов неодинаковый: в пиридине гетероатом азота предоставляет один электрон, а в пирроле — неподеленную пару.

Какая же разница между этими гетероатомами?

В основном состоянии внешняя оболочка азота имеет конфигурацию s^2p^3 . Если допустить, что образование трех связей с водородом осуществляется при участии трех негибридных $2p$ -орбиталей, то в этом случае валентный угол в аммиаке составил бы 90° . Однако в аммиаке, имеющем пирамидальное строение, валентный угол $\text{H}-\text{N}-\text{H}$ равен $107,3^\circ$, а атом азота находится примерно в sp^3 -гибридном состоянии.

Что же касается гетероатома азота, то он находится в состоянии sp^2 -гибридизации как в пиридине, так и в пирроле. Разница состоит в том, на какой орбитали располагается неподеленная пара электронов.

Пиррольный гетероатом азота находится в состоянии sp^2 -гибридизации, что соответствует плоской, тригональной геометрии гибридных орбиталей, располагающихся в одной плоскости под углом 120° . Неподеленная пара электронов занимает негибридную $2p$ -орбиталь, направленную перпендикулярно к плоскости трех гибридных орбиталей. В пирроле для формирования ароматического π -секстета гетероатом азота предоставляет свою неподеленную пару электронов.

Пиридиновый гетероатом азота также находится в состоянии sp^2 -гибридизации, но долевое участие орбиталей в гибридации в этом случае отличается от пиррольного. В пиридиновом азоте в гибридации участвуют s -орбиталь с размещенными на ней двумя электронами и две p -орбитали. Это приводит к тому, что у такого атома азота неподеленная пара электронов занимает одну из трех sp^2 -гибридных орбиталей, располагающихся в одной плоскости под углом 120° (тригональная геометрия). На негибридной p_z -орбитали в этом случае находится один электрон. В образовании двух связей $-\text{C}=\text{N}-$ и $\text{N}-\text{C}=$ от гетероатома азота участвуют две из трех гибридных орбиталей. Третья гибридная орбиталь, на которой

находится неподеленная пара электронов, не принимает участия в образовании связей, располагаясь под небольшим углом к плоскости цикла:

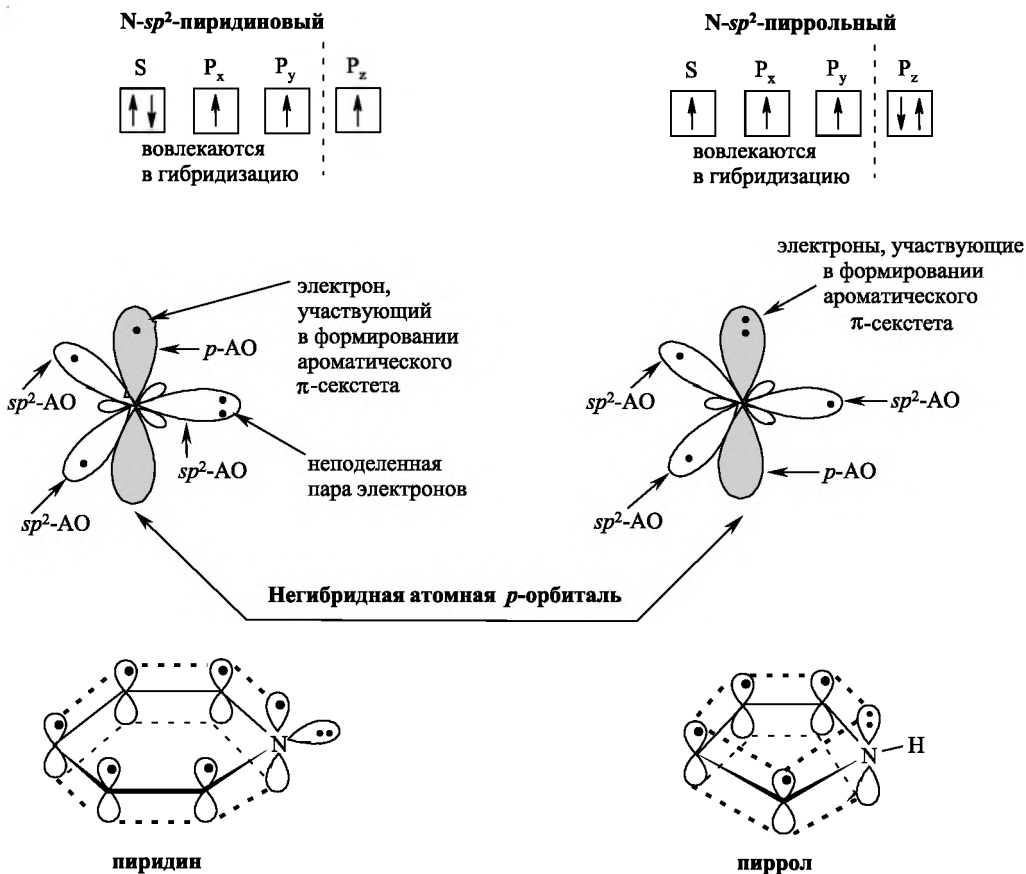


Рис. 24.2. Строение пиридинового и пиррольного гетероатомов азота и их участие в построении гетероцикла

Сравнивая между собой пиррол и цикlopentadiенильный анион, мы убеждаемся, что они являются изoeлектронными аналогами.

В построении пиррольного гетероцикла помимо гетероатома азота участвуют четыре углеродных атома — Csp^2 , каждый из которых содержит по одной негибридной p_z -орбитали, заселенной одним электроном.

Четыре p_z -орбитали (по одной от каждого атома углерода) и негибридная p_z -орбиталь гетероатома азота с неподеленной парой электронов, перекрываясь, формируют единое делокализованное π -электронное облако, распределенное между пятью атомами в цикле. Из этого следует, что пиррол является π -избыточной системой.

Таким образом, чтобы в пятичленном гетероцикле, состоящем из четырех атомов Csp^2 и одного гетероатома (любого), выполнялось правило Хюккеля, гетероатом должен вносить в π -систему два электрона. Такой тип гетероатома называют *пиррольным*.

Гетероциклы с одним гетероатомом, в которых гетероатом привносит такой же электронный вклад, как азот в пирроле, называют *π-избыточными*:



фуран



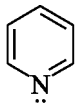
тиофен



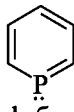
фосфол

В пиридине гетероатом азота более электроотрицателен, чем Csp^2 . По этой причине электронная плотность в значительной степени смещена в сторону более электроотрицательного гетероатома азота. В связи с этим в ядре пиридина электронная плотность в целом занижена по сравнению с бензолом, поэтому его принято считать *π-дефицитной* системой.

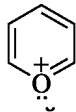
Гетероатомы, которые для формирования ароматического π -секстета в гетероциклах привносят такой же электронный вклад, как гетероатом азота в пиридине, называют *пиридиновым типом гетероатома*. Сами же гетероциклы, которые по электронному строению аналогичны пиридину, относятся к *π-дефицитным*:



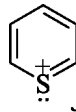
пиридин



фосфабензол

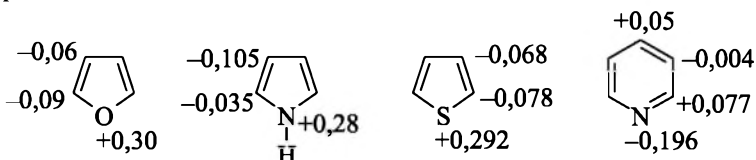


пирилий-катион

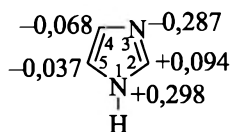


тиопирилий-катион

Количественно π -избыточность и π -дефицитность можно охарактеризовать как суммарный отрицательный или положительный заряд на атомах углерода гетероцикла. У π -избыточных систем суммарный отрицательный заряд углеродных атомов равен положительному заряду на гетероатоме пиррольного типа, а для π -дефицитных систем отрицательный заряд на гетероатоме пиридинового типа равен суммарному положительному заряду на атомах углерода:



Помимо π -избыточных и π -дефицитных систем согласно классификационным признакам существуют *π-амфотерные гетероциклы*: это гетероциклы, которые одновременно содержат гетероатомы пиррольного и пиридинового типов. Примером π -амфотерного гетероцикла может служить имидазол. Для таких соединений общая π -избыточность и π -дефицитность определяются прежде всего тем, какой из гетероатомов оказывает наибольшее влияние на распределение π -электронной плотности:



Из представленной диаграммы видно, что разница между суммарным отрицательным зарядом на атомах углерода C-4, C-5 и положительным зарядом на C-2 составляет $-0,011$, что свидетельствует о слабой π -избыточности имидазола.

24.3. Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом

Важнейшими представителями этой группы ароматических гетероциклов являются фуран, пиррол и тиофен:



Выше было показано, что в формировании ароматического π -секстета у этих гетероциклов участвует неподеленная пара электронов гетероатома. Единое π -электронное облако располагается над и под плоскостью цикла, что показано на примере пиррола:

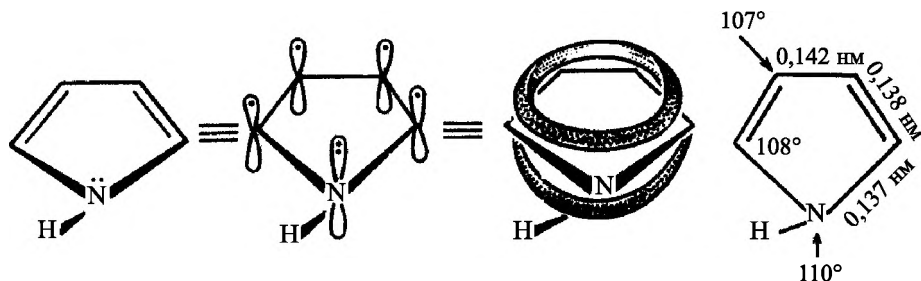
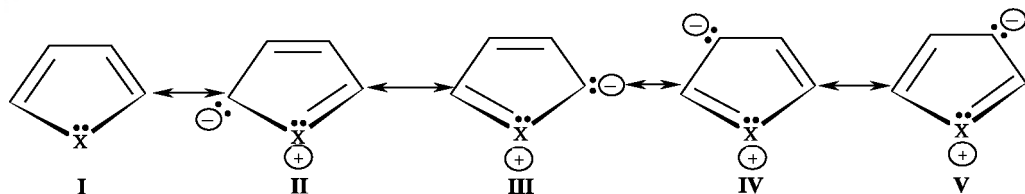


Рис. 24.3. Строение пиррола

Строение фурана, пиррола и тиофена можно представить следующими резонансными структурами:



Структура I характеризуется тем, что в ней отсутствует разделение зарядов, и она вносит основной вклад в резонансную стабилизацию молекулы гетероцикла. В структурах II и III заряды разделены в меньшей степени, чем в IV и V.

Таким образом, для фурана, пиррола и тиофена возможна только одна структура без разделения зарядов, тогда как бензол может быть описан двумя резонансными структурами без разделения зарядов.

Существенное различие между фураном, пирролом и тиофеном заключается в том, что из трех гетероатомов наиболее электроотрицательным является кислород. В связи с этим в структурах II–V положительно заряженный кислород менее устойчив, чем аналогичные атомы азота и серы, откуда следует, что структуры II–V для фурана менее стабильны, чем для пиррола и тиофена.

Анализ дипольных моментов рассматриваемых гетероциклов свидетельствует о том, что неподеленная пара гетероатома делокализована в цикле в разной степени: у более электроотрицательного кислорода неподеленная пара электронов в меньшей степени вовлечена в делокализацию, а у серы — в наибольшей степени.

С уменьшением электроотрицательности гетероатома ($O > N > S$) энергия делокализации (ЭД) возрастает и, следовательно, усиливается ароматичность:

Соединение	Фуран	Пиррол	Тиофен
Энергия делокализации, кДж/моль	92,4	109,2	120,0

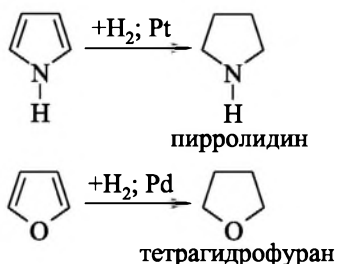
Таким образом, чем меньше электроотрицательность гетероатома, тем в большей степени неподеленная электронная пара вовлекается в делокализацию и тем большей ароматичностью характеризуется π -избыточный цикл.

Химические свойства пятичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом

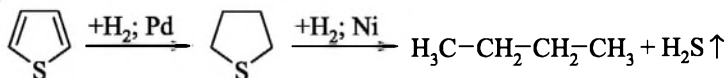
Сходство электронного строения определяет много общего в химических свойствах.

Реакции каталитического гидрирования. Каталитическое гидрирование осуществляется при высоких температурах и давлении в присутствии катализаторов (Ni; Pt; Pd), что приводит к соответствующим тетрагидропроизводным.

Пиррол и фуран гидрируются при умеренно мягких условиях, и выход тетрагидропиррола (пирролидина) составляет почти 100%, а тетрагидрофурана — примерно 90%.

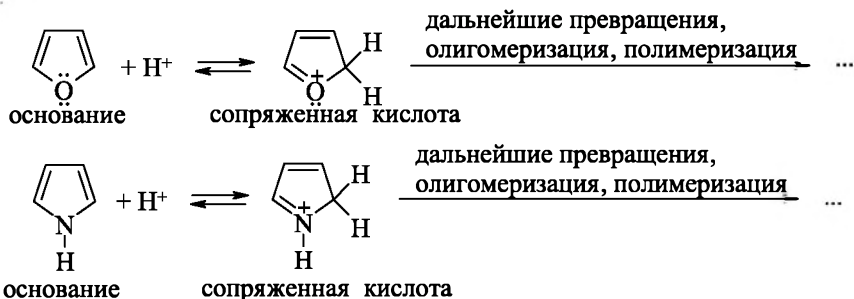


Труднее гидрируются тиофен и его производные, причем реакция может быть доведена до раскрытия цикла с образованием бутана и сероводорода:



Взаимодействие с сильными кислотами. Ацидофобность. В среде сильных кислотосодержащих неорганических кислот фуран, пиррол и тиофен ведут себя по-разному: пиррол и фуран, будучи слабыми основаниями, протонируются с последующим «осмолением» (олигомеризацией и полимеризацией).

Протонирование фурана и пиррола происходит преимущественно по α -положению и сопровождается разрушением стабилизированной замкнутой сопряженной системы и последующими превращениями диена.



Таким образом, под влиянием сильных кислот пиррол и фуран претерпевают глубокие и, как правило, необратимые изменения. Такое свойство органических соединений принято называть *ацидофобностью*, что дословно означает *кислотобоязнь*.

Наибольшей ацидофобностью характеризуются пиррол и фуран. Тиофен трудно протонируется, поэтому он наименее ацидофобен.

Введение электроноакцепторных заместителей — $>C=O$; $-COOH$; $-NO_2$ и т.д. приводит к резкому снижению ацидофобности.

Реакции электрофильного замещения. В реакциях электрофильного замещения пиррол, фуран и тиофен проявляют большую реакционную способность, чем бензол. В этом случае фуран и пиррол близки к фенолу и ароматическим аминам. Тиофен менее реакционноспособен в S_E -реакциях, чем пиррол и фуран, но значительно активнее бензола.

Реакции электрофильного замещения в фуране, пирроле и тиофене происходят преимущественно по положению С-2. Если же это положение занято, то замещение протекает по С-3.

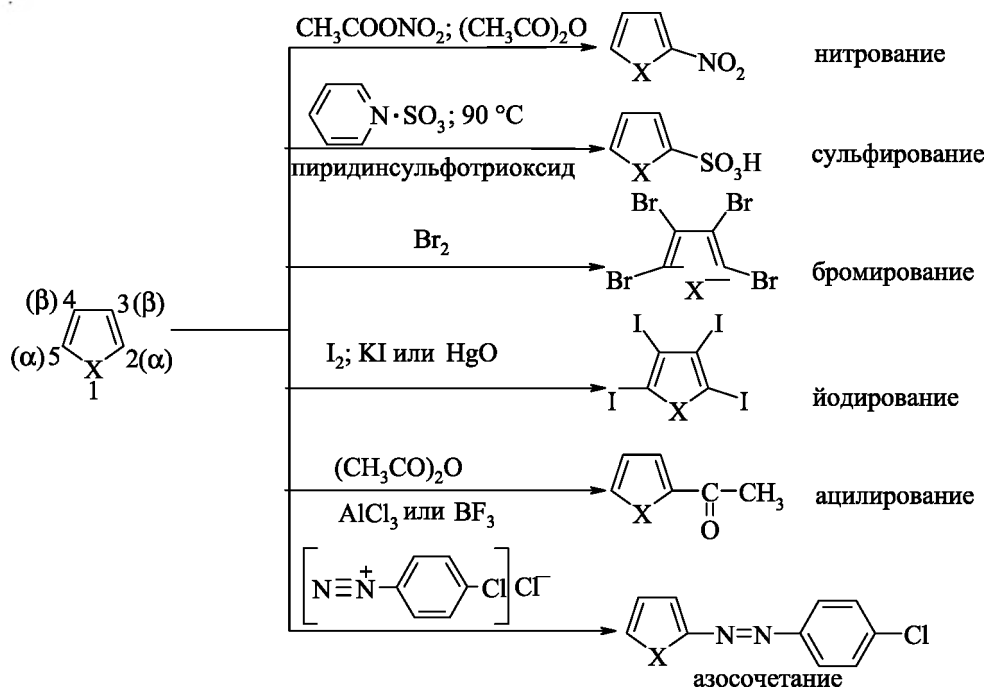
Необходимо обратить внимание на тот факт, что ввиду ацидофобности нитрование и сульфирование фурана и пиррола следует проводить в гораздо более мягких условиях по сравнению с тиофеном и бензолом.

Для нитрования обычно используют ацетилнитрат, а для сульфирования — пиридин-сульфотриоксид.

В отношении реакции галогенирования пиррол и фуран ведут себя по-разному: пиррол легко галогенируется без каких-либо особых условий с образованием, например, тетрабромпроизводного; фуран при хлорировании и бромировании образует монозамещенные продукты, которые легко полимеризуются.

Что касается тиофена, то S_E -реакции с его участием обычно проводятся в тех же условиях, что и для бензола.

Ниже в виде схем приведены S_E -реакции для пиррола, фурана и тиафена:



По реакционной способности тиафен уступает фурану и пирролу. Например, для нитрования тиафена пригодны те же жесткие условия, что и для бензола: эти реакции могут быть реализованы в условиях высокой кислотности. При хлорировании тиафена образуется сложная смесь, но бромирование и йодирование можно осуществлять направленно либо в положении 2, либо 2 и 4 одновременно.

Реакция ацилирования тиафена по Фриделю–Крафтсу проводится в присутствии хлорида алюминия.

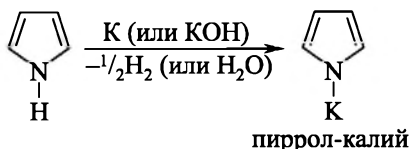
При бромировании в качестве растворителя используется бензол, поскольку в S_E -реакциях тиафен значительно более реакционноспособен, чем бензол (примерно в 600–100 000 раз), хотя большая часть реакций для этих соединений протекает по одинаковому механизму.

Обобщая приведенные выше реакции, следует отметить следующее:

- реакционная способность при электрофильном замещении ослабевает в последовательности: пиррол > фуран > тиафен > бензол;
- электрофильное замещение протекает преимущественно, а иногда исключительно по положению 2.

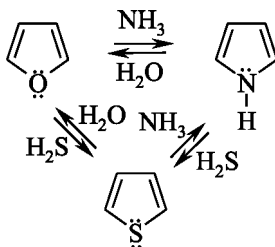
Несмотря на столь очевидную близость свойств рассматриваемых гетероциклов, следует отметить, что в ряде случаев каждый из них проявляет присущую только ему особенность.

Так, в пирроле связь N–H достаточно полярная, и поэтому гетероцикл характеризуется NH-кислотными свойствами ($pK_a \approx 16,5$). По кислотности пиррол можно сравнить с этанолом. Замещение водорода NH осуществляется взаимодействием пиррола непосредственно со щелочным металлом (в жидком аммиаке) или концентрированной щелочью:



Фуран и его производные во многих реакциях ведут себя как 1,3-диены, что используется в диеновом синтезе.

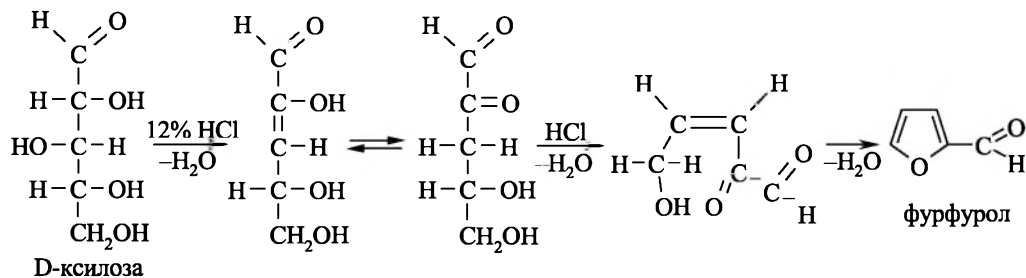
Очень важное значение имеют реакции, связанные с заменой гетероатома. Здесь особо следует отметить *реакцию Ю. К. Юрьева*, которая позволяет осуществлять каталитическое преобразование и взаимный переход друг в друга фурана, пиррола и тиафена:



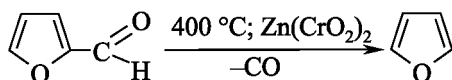
В реакции Ю. К. Юрьева используется оксид алюминия в качестве катализатора, а температурный режим процесса составляет 400–500 °С.

Фуран и его производные

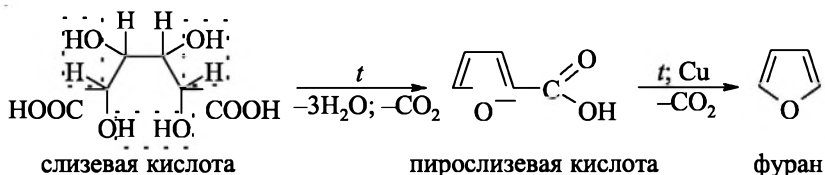
В промышленности для получения фурана и его производных используют пентозы, которые, в свою очередь, могут быть выделены из растительного сырья. Первым продуктом, образующимся из пентоз, является фурфурол, представляющий собой альдегид.



Далее фурфурол подвергается декарбонилированию, и образуется фуран:



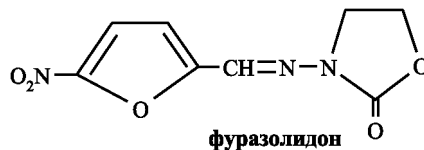
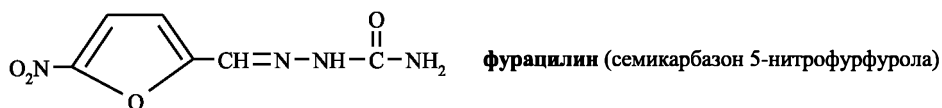
Фуран можно получить и каталитическим декарбосилированием *пирослизевой кислоты* (фуран-2-карбоновой кислоты), в свою очередь образующейся при сухой перегонке слизиной кислоты (продукта окисления галактозы):



Фуран представляет собой бесцветную жидкость с запахом хлороформа; температура кипения 31,3 °С. При хранении постепенно темнеет и осмоляется.

Широко используется в органическом синтезе для получения тетрагидрофурана, пиррола, пирролидина и других соединений.

Фуфурол — бесцветная или слегка желтоватая жидкость с температурой кипения 162 °С, имеет приятный запах свежее испеченного хлеба. Широко используется для синтеза лекарственных препаратов — производных 5-нитрофуфурола. К числу таких препаратов относятся, например, фурацилин, фурадонин, фуразолидон и др.:



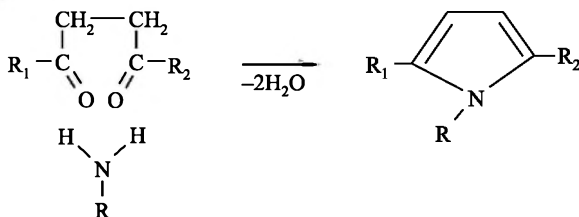
Фурацилин используется наружно (!) в качестве антибактериального средства для промывания ран.

Фурадонин применяют при лечении инфекционных заболеваний мочевых путей.

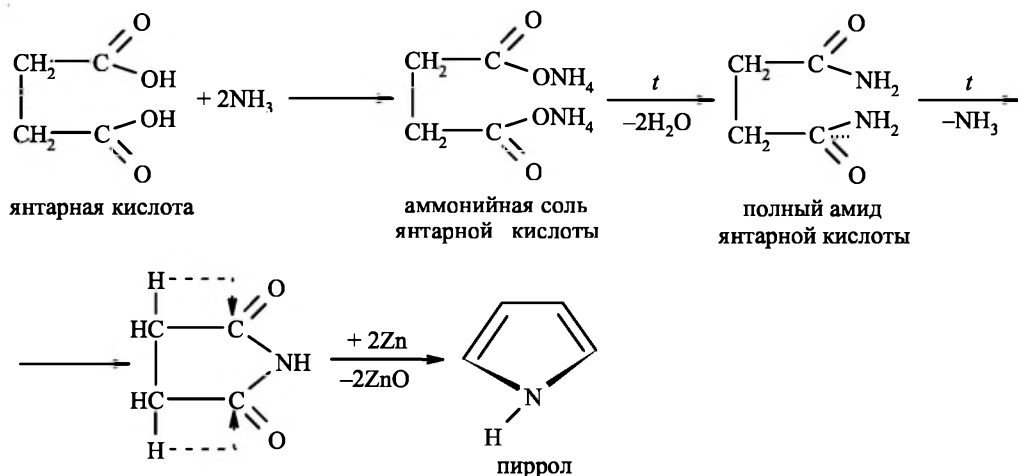
Фуразолидон характеризуется высокой активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Применяют при инфекционных заболеваниях.

Пиррол и его производные

Доступным синтетическим способом получения пиррола является метод Пааля–Кнорра, который заключается в конденсации 1,4-дикетона с аммиаком (или первичным амином):



Другим препаративным методом синтеза пиррола является перевод янтарной кислоты в циклическое производное — имид, который далее трансформируется в пиррол:

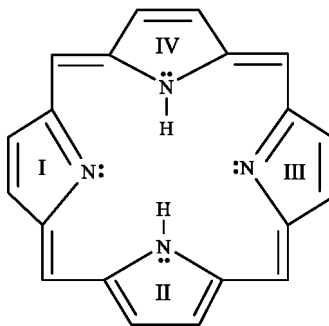


Пиррол представляет собой бесцветную жидкость с запахом, напоминающим хлороформ. Температура кипения 130 °С.

При гидрировании пиррола можно получить *пирролин* (дигидропиррол) и *пирролидин* (тетрагидропиррол):



Пиррол, его изомер — пирроленин, а также пирролин входят в состав макроциклической сопряженной системы — порфина, который ароматичен и содержит 26 обобщенных электронов. Порфин соответствует требованиям правила Хюккеля $(4n + 2)\pi$: здесь $n = 6$. Рентгеноструктурные исследования свидетельствуют о плоской структуре порфина, энергия делокализации которого необычайно высокая и составляет 1045 кДж/моль:

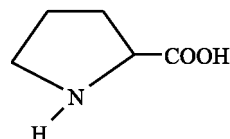


В порфине ядра I и III — пирроленин;
ядро IV — пирролин; ядро II — пиррол

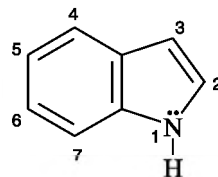
Порфирины составляют структурную основу таких важных природных соединений, как *гемоглобин* и *хлорофилл*.

Гемоглобин, осуществляющий транспорт кислорода, представляет собой хромопротеид, состоящий из белковой части — *глобина* и небелкового компонента *гема*. Гем является порфирином, содержащим Fe (II). В зеленом пигменте растений *хлорофилле* вместо железа содержится магний.

Ядро пирролидина входит в состав аминокислоты *пролина*, представляющего собой α -пирролидинкарбоновую кислоту. Некоторые белки характеризуются высоким содержанием данной кислоты. В этом отношении следует отметить *коллаген*, который относится к фибриллярным белкам соединительной и костной тканей, сухожилий и хрящей.

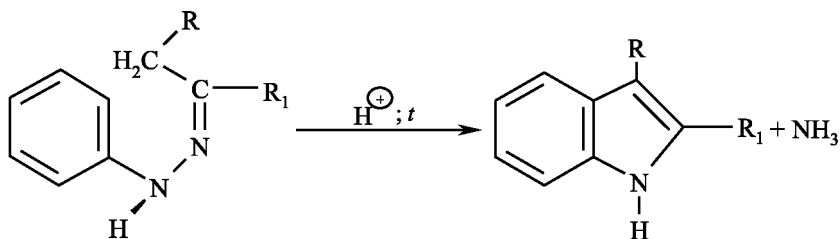


Ядро пиррола входит в состав конденсированной системы, состоящей из сочлененных ядер бензола и пиррола. Такая гетероциклическая система называется *бензпирролом*, или *индолом*, в котором содержится 10 π -электронов. В соответствии с правилом Хюккеля данная система является ароматической: $(4n + 2)\pi$, где $n = 2$.

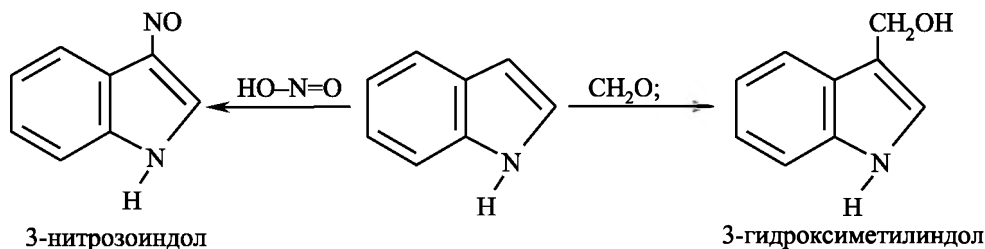


Нумерацию атомов в индоле производят от гетероатома против часовой стрелки, а атомы углерода в пиррольном фрагменте обозначают также буквами α - и β - (положения 2 и 3 соответственно).

Для препаративного получения индола используют метод Фишера, заключающийся в циклизации фенилгидразонов в присутствии H_2SO_4 , H_3PO_4 , BF_3 , $ZnCl_2$ и др.:



В индоле максимальная электронная плотность сосредоточена в положении 3, по которому в первую очередь происходит электрофильное замещение:

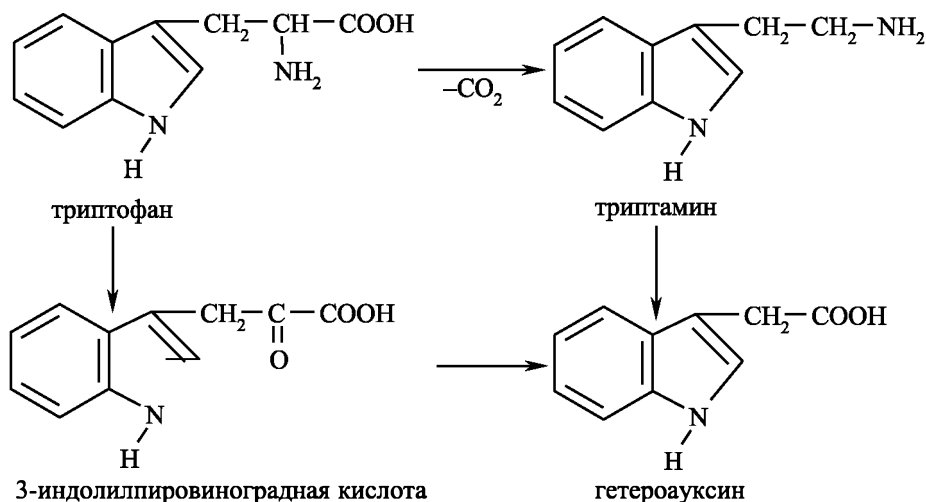


Производные индола по своей физиологической активности занимают исключительно важное положение. Среди этих соединений особо следует отметить триптофан, триптамин, серотонин, гетероауксин.

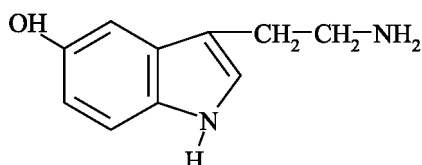
Триптофан, или β -(3-индолил)-аланин, — незаменимая аминокислота. При декарбоксилировании триптофана образуется один из важнейших биогенных аминов — *триптамин*.

Под действием фермента моноаминоксидазы он превращается в β -индолилуксусную кислоту *гетероауксин*, которая является стимулятором роста растений.

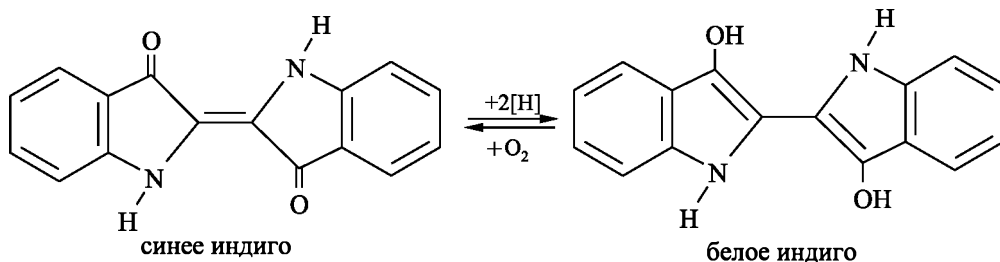
При окислительном деаминировании триптофана образуется 3-индолилпировиноградная кислота:



Серотонин, 5-гидрокситриптамин. Гормоноподобное вещество; в значительных количествах содержится в тромбоцитах. Является медиатором (передатчиком) возбуждения в центральной нервной системе, влияет на тонус сосудов, увеличивает количество тромбоцитов в крови:



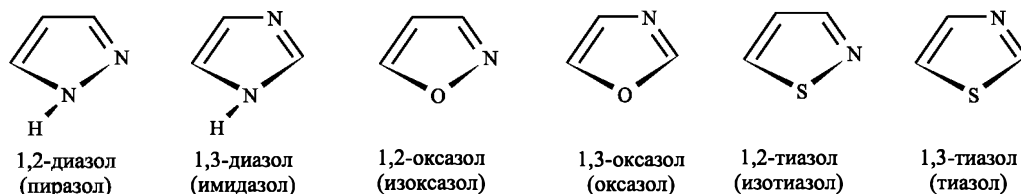
Индиго (индиготин). Природный краситель, известный с глубокой древности. Относится к кубовым красителям: для перевода в растворимую форму его восстанавливают и полученным раствором обрабатывают ткань, на поверхности которой под действием кислорода воздуха происходят окисление и фиксация красителя на ткани:



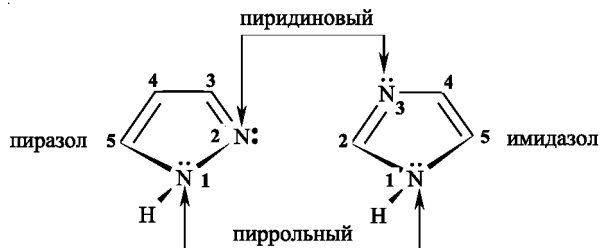
24.4. Пятичленные гетероциклические соединения с двумя гетероатомами

Пятичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами, из которых по крайней мере один представлен атомом азота, называются *азолами*.

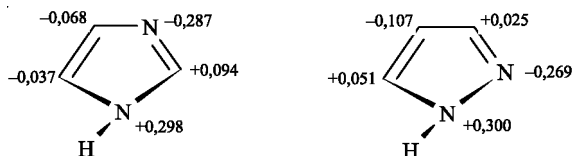
Азолы различаются между собой как типом гетероатомов, так и их взаимным расположением:



Строение пиразола и имидазола



Из представленных структур видно, что в диазолах — *пиразоле* и *имидазоле* — присутствуют гетероатомы пиррольного и пиридинового типов. Такое сочетание гетероатомов способствует еще большему неравномерному распределению электронной плотности:



В имидазоле на атомах C-4 и C-5 сосредоточена избыточная электронная плотность (–0,105). На атоме C-2 положительный заряд составляет +0,094. Если суммировать заряды на атомах C-2, C-4 и C-5 имидазола, то величина –0,011¹ свидетельствует о его слабой π -избыточности.

В пиразоле избыточная электронная плотность сосредоточена на атоме C-4 (–0,107). На атомах же C-3 и C-5 заряд соответственно составляет +0,025 и +0,051. Общий суммарный заряд на атомах углерода (–0,107; +0,025 и +0,051) в пиразоле составляет –0,031¹, что также свидетельствует о его слабой π -избыточности. Если сравнить заряды на атомах C-4, то станет ясно, что наибольшей локальной π -избыточностью характеризуется пиразол.

Следует отметить еще одну важную особенность пиразола и имидазола: гетероатом азота пиридинового типа является более электроотрицательным, чем пиррольный, поскольку

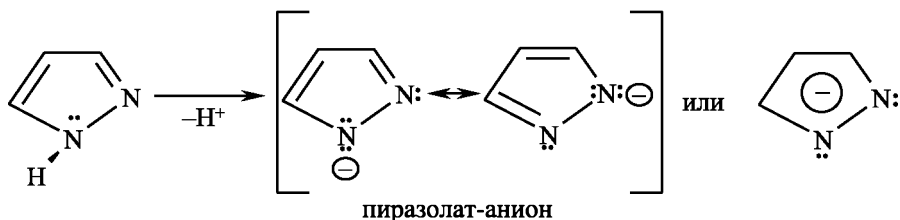
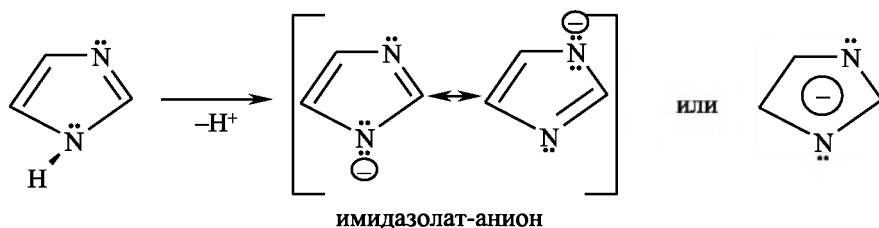
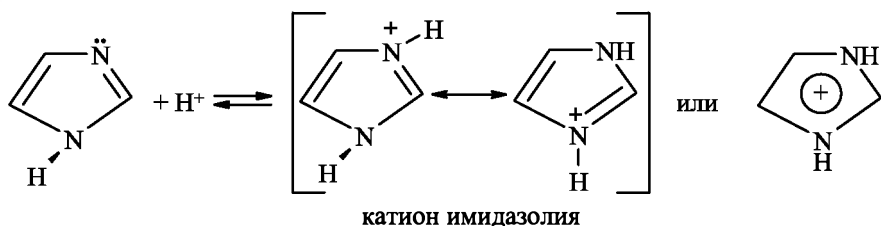
¹ Полученные таким образом значения отрицательных зарядов принято называть π -балансом.

у пиррольного атома неподеленная пара электронов вовлечена в делокализацию. У пиридинового же гетероатома азота орбиталь с неподеленной парой электронов ориентирована в направлении вне цикла и в сопряжении не участвует (см. разд. 24.2).

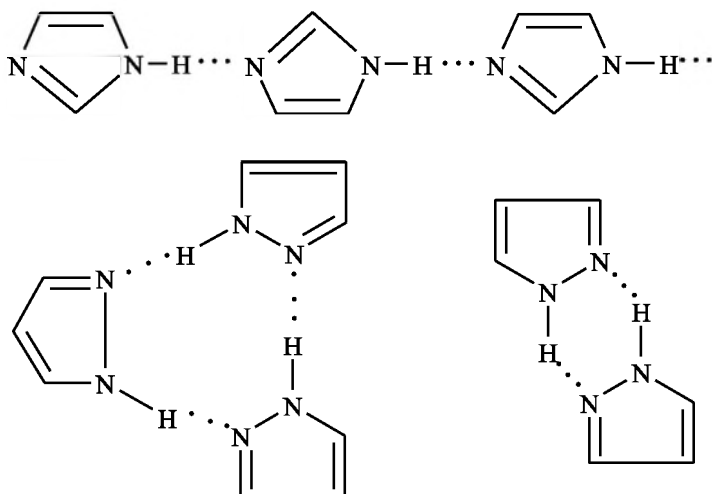
Более того, из-за взаимного влияния гетероатомов неподеленная пара электронов пиррольного азота в большей степени вовлечена в делокализацию по сравнению с самим пирролом.

Химические свойства пятичленных гетероциклических соединений с двумя гетероатомами

Пиразол и имидазол представляют собой слабые основания и NH-кислоты. Присоединение протона происходит по пиридиновому гетероатому, что приводит к образованию стабильных катионов без нарушения циклической сопряженной системы. Положительный заряд делокализован с участием обоих атомов азота. Отщепление протона приводит к образованию аниона, отрицательный заряд которого также делокализован:

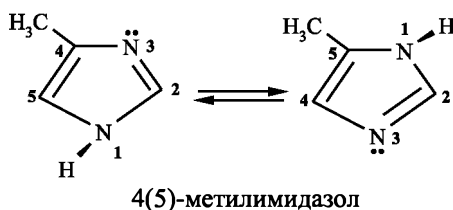


Таким образом, диазолы проявляют амфотерный характер, благодаря чему образуют ассоциаты за счет межмолекулярных водородных связей: имидазолу характерны линейные ассоциаты, включающие до 20 молекул, а пиразолу свойственны тримеры и(или) димеры:



В диазолах атом водорода при пиррольном гетероатоме характеризуется значительной подвижностью. Если этот водород не замещен, то создается возможность таутомерного превращения: атом водорода от пиррольного гетероатома азота переходит к пиридиновому гетероатому.

Этот вид таутомерии называется прототропной изомеризацией. При этом положения С-4 и С-5 в имидазоле, С-3 и С-5 в пиразоле становятся равноценными, эквивалентными. Особенно наглядно это явление можно проиллюстрировать на примере 4(5)-метил-имидазола:

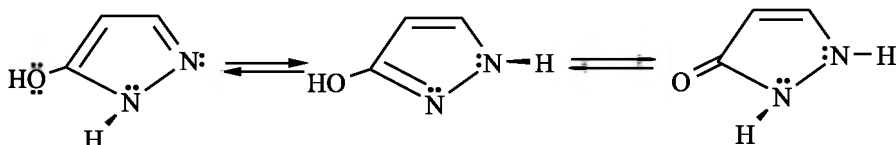


Взаимодействие с электрофильными реагентами. Эти реакции могут протекать по пиридиновому гетероатому азота, а также по положениям С-4 у пиразола и С-4 или С-5 у имидазола. Если центром атаки является пиридиновый азот, то образовавшиеся катионы пиразолия и имидазолия далее, в свою очередь, могут вступать в реакции электрофильного замещения.

В качестве примера рассмотрим реакцию электрофильного замещения с участием нейтральной молекулы имидазола. При действии бромистого алкила на первой стадии алкильный радикал присоединяется к пиридиновому азоту с образованием N-алкилимидазолия,

Фрагмент молекулы –N–N– определяет многие виды фармакологического действия: противовоспалительное, жаропонижающее, анальгетическое и др. Указанные виды активности можно целенаправленно усиливать введением различных заместителей. Таким путем были получены производные пиразолона-5, которые относятся к группе нестероидных противовоспалительных препаратов.

Пиразолон — таутомерные соединения, существующие преимущественно в кето-форме:

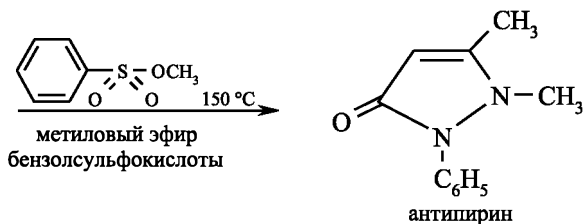
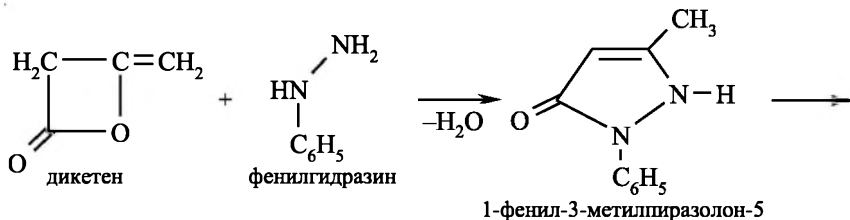
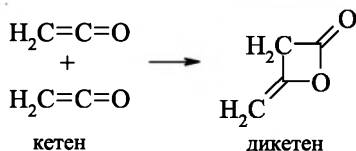


К лекарственным препаратам — производным пиразолона-5 — относятся антипирин, амидопирин. Ранее применявшийся препарат бутадиян в настоящее время не используется.

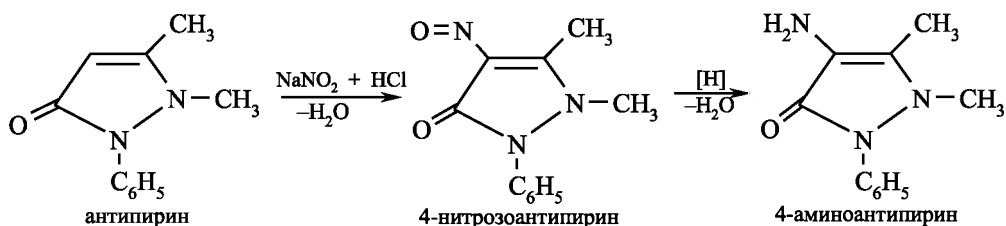
Общим структурным признаком данных препаратов является наличие фенильного заместителя в положении 1, метильных групп в положениях 2 и 3.

Различия между этими препаратами заключаются в природе заместителя по положению 4.

Современное промышленное производство антипирина основано на конденсации дикетена с фенилгидразином. Дикетен — это димер, образующийся из кетена:



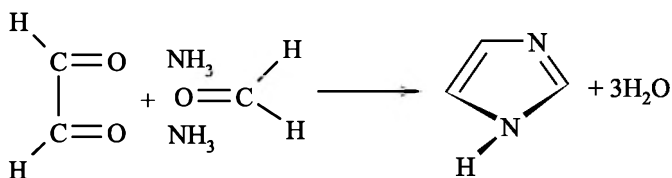
Антипирин является исходным веществом для получения амидопирина и анальгина. С этой целью действием азотистой кислоты на антипирин получают 4-нитрозоантипирин, который затем восстанавливают до 4-аминоантипирина:



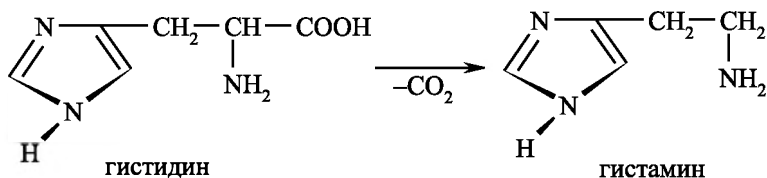
Далее 4-аминоантипирин метилируют по аминогруппе и получают амидопирин. Что же касается получения анальгина, то в аминогруппу исходного 4-аминоантипирина последовательно вводят вначале метильную группу, а затем остаток метансульфоната натрия.

Имидазол и его производные

Имидазол — это бесцветное кристаллическое вещество с температурой плавления 90 °С. Растворим в воде. Получают синтетически из глиоксала, аммиака и формальдегида:



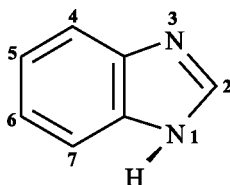
Ядро имидазола лежит в основе аминокислоты *гистидина*, или β-имидазолил-α-аланина. В значительных количествах содержится в белках, а также белковой части гемоглобина — глобине. Как и другие аминокислоты, имеет L-конфигурацию. Имидазольный фрагмент определяет основные свойства гистидина. При декарбоксилировании гистидина образуется гистамин:



Гистидин в виде гидрохлорида применяется в медицинской практике при лечении гепатитов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

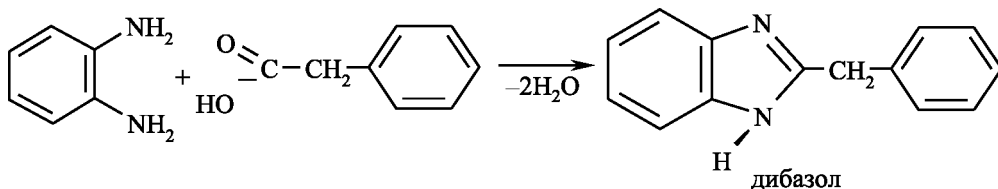
Гистамин является одним из эндогенных факторов (медиаторов). В обычном, нормальном физиологическом состоянии гистамин преимущественно находится в неактивном, связанном состоянии. Свободный гистамин характеризуется высокой активностью: вызывает спазм гладких мышц, расширение капилляров, понижение артериального давления.

Особое место занимает конденсированная система — бензимидазол:



Широко применяемым методом синтеза бензимидазола является конденсация *орто*-фенилендиамин с карбоновыми кислотами и их производными.

Так, например, если в этой реакции использовать фенилуксусную кислоту, то образуется 2-бензилбензимидазол, известный под названием дибазол:

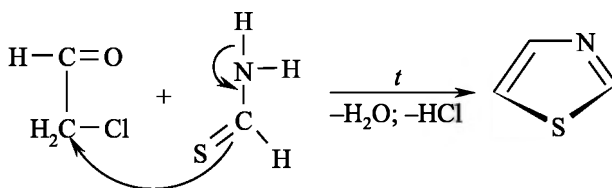


Дибазол обладает спазмолитическим действием; его применяют при спазмах сосудов и гладкой мускулатуры; по фармакологическим свойствам является аналогом алкалоида папаверина. В настоящее время находит применение в психиатрии.

Тиазол и его производные

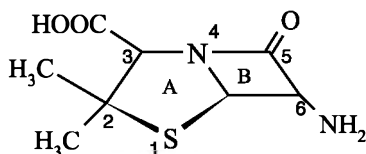
Тиазол представляет собой бесцветную жидкость с неприятным запахом. Температура кипения 117 °С.

Для получения тиазола и его производных используется метод Ганча, основанный на взаимодействии α -галогенальдегидов с тиоамидами. Сам тиазол по этому методу получают из хлорацетальдегида и тиоформамида:



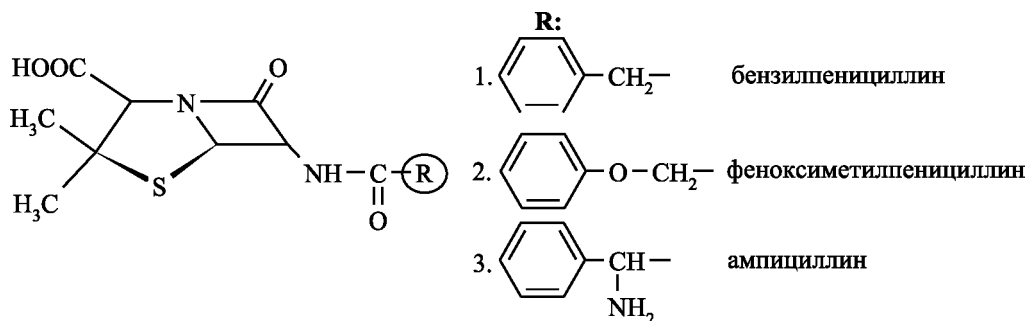
Ядро тиазола лежит в основе пенициллинов, витамина B₁, сульфаниламидного препарата норсульфазола и многих других биологически активных соединений.

Пенициллины. Структурной основой пенициллинов является 6-аминопенициллановая кислота, которая представляет собой конденсированную систему полностью гидрированного тиазола — тиазолидина (А) и β -лактамного кольца (В):



6-аминопенициллановая кислота (АПК)

Природные и полусинтетические пенициллины отличаются между собой структурой заместителей в аминогруппе β-лактамного кольца, что соответствует общей структурной формуле:



Пенициллины — антибиотики широкого спектра действия. Они эффективны при инфекциях, вызванных грамположительными бактериями, спирохетами и другими патогенными микроорганизмами.

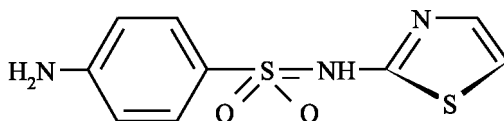
Пенициллины продуцируют различные виды плесневого гриба пенициллиума (*Penicillium chrysogenum*, *Penicillium notatum* и др.).

Впервые на антибиотические свойства этого плесневого гриба указали В. А. Манассеин и А. Г. Полотебнов (1871–1872 гг.). В 1928 году Александр Флеминг экспериментально доказал антибиотическое действие вещества, вырабатываемого плесенью, которое было названо пенициллином.

Наличие β-лактамного кольца считается классификационным структурным признаком, поэтому пенициллины относят к группе β-лактамовых антибиотиков.

Витамин В₁, или **тиамин (аневрин)**, содержится в дрожжах, в зародышах и оболочках семян злаковых, а также в орехах и арахисе. Несмотря на то что тиамин содержит в своей структуре два разных гетероцикла — пиримидин и тиазол, его относят к производным пиримидина. Структура приводится в разделе 24.6.

Норсульфазол (сульфатиазол):



Относится к группе сульфаниламидных препаратов. Характеризуется широким спектром антимикробного действия, однако вызывает множество побочных эффектов, в частности, кристаллургию.

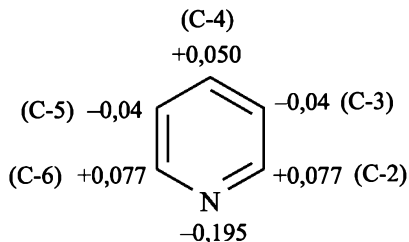
24.5. Шестичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом

Пиридин и его производные

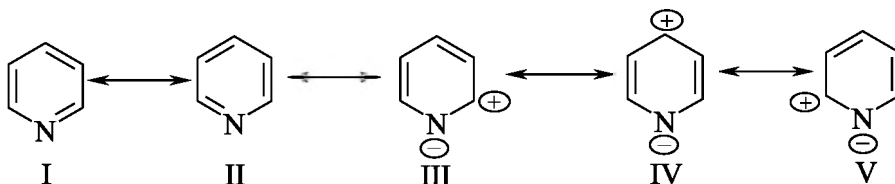
Пиридиновый гетероцикл содержит делокализованный секстет *p*-электронов. Энергия делокализации молекулы пиридина очень близка к таковой бензола и составляет 134,4 кДж/моль. Пиридин, как и бензол, представляет собой плоскую систему, но здесь

длины связей отличаются от бензола: C–C = 0,140 нм, а C–N = 0,134 нм. Из этого следует, что в молекуле пиридина валентные углы искажены по сравнению с бензолом и, следовательно, пиридиновый цикл не является правильным шестиугольником.

Выше было показано, что гетероатом азота, будучи более электроотрицательным по сравнению с атомами углерода кольца, способствует в целом понижению электронной плотности в цикле, в связи с чем пиридин относится к π -дефицитным системам. В разделе 24.2 представлено строение пиридина. Здесь же приводится структура, на которой показано распределение зарядов между атомами в цикле пиридина:



Из схемы распределения электронной плотности в пиридине следует, что на атомах углерода C-2, C-4 и C-6 имеет место частичный положительный заряд и, следовательно, они электронодефицитны. В положениях C-3 и C-5 наблюдается слегка повышенная электронная плотность. Наибольший отрицательный заряд, как это видно, сосредоточен на гетероатоме азота, что свидетельствует о его высокой нуклеофильности. Распределение зарядов в пиридиновом цикле хорошо согласуется с его резонансными структурами:



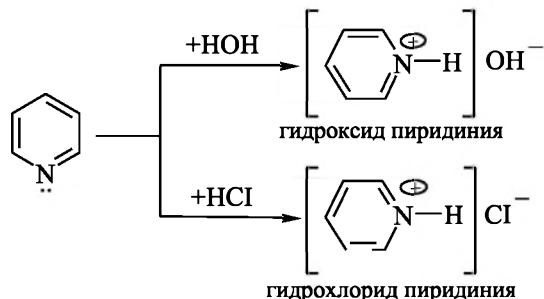
Значительный отрицательный заряд на атоме азота свидетельствует также об основных свойствах пиридина, что сравнимо с анилином.

В то же время пиридин, в отличие от бензола, может вступать в реакции как с электрофильными, так и нуклеофильными реагентами, что вполне согласуется с характером распределения электронной плотности.

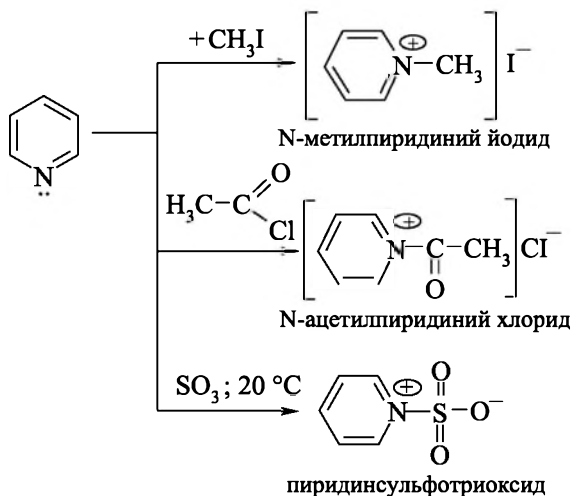
Пиридин — бесцветная жидкость с характерным (пиридиновым) неприятным запахом. Температура кипения 115,6 °С. Растворим в воде. Ядовит!

Основные свойства. Неподделенная пара электронов гетероатома азота находится на sp^2 -гибридной орбитали, которая расположена вне плоскости цикла, поэтому она доступна для электрофильного присоединения. Нуклеофильность этой электронной пары выражена в большей степени, чем у азота в аминах: пиридиновый азот (Nsp^2) более электроотрицателен, чем Nsp^3 в аминах.

Водные растворы пиридина имеют щелочную реакцию. С сильными кислотами пиридин образует кристаллические соли:



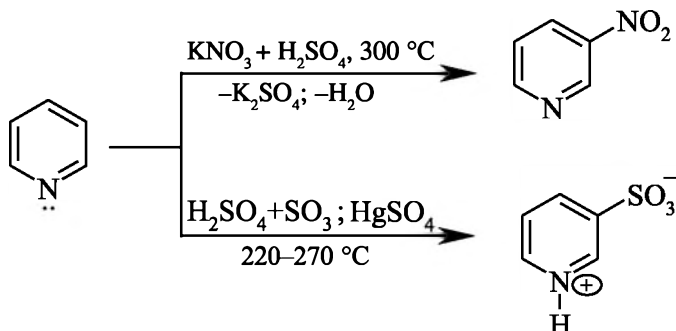
Реакции электрофильного присоединения. Электрофильные реагенты присоединяются к гетероатому азота, образуя четвертичные соли: с алкилгалогенидами образуются соли N-алкилпиридиния, с ацилирующими реагентами — соли N-ацилпиридиния. По гетероатому азота можно получить и другие соединения:



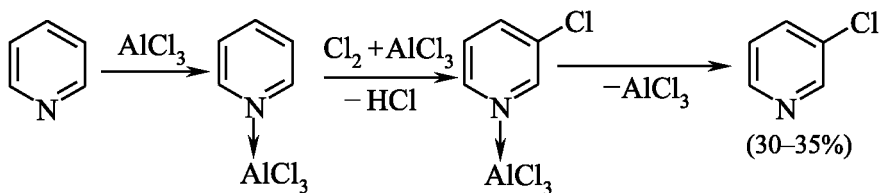
Реакции электрофильного замещения. Этот тип реакций с участием пиридина протекает с большим трудом. Объясняется это тем, что электрофильная атака предпочтительнее может проходить по атому азота (см. выше), чем по углеродному атому. Поэтому по ходу таких реакций, как нитрование, сульфирование, галогенирование, в S_E -реакцию вовлекается не свободное основание пиридина, а интермедиат, в котором гетероатом азота либо протонирован (катион пиридиния), либо координирован с другими атомами или группой атомов. Возникающий при этом положительный заряд на гетероатоме азота значительно снижает общую электронную плотность в ядре и затрудняет S_E -реакцию.

Нитрование пиридина проходит в очень жестких условиях. Для этого используют нитраты натрия или калия в дымящей серной кислоте при 300°C либо N_2O_4 в газовой фазе. Выход 3-нитропиридина очень низкий.

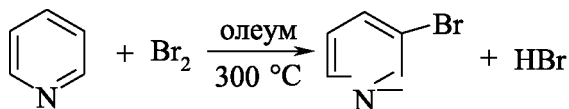
Сульфирование пиридина более эффективно проходит под действием олеума в присутствии сульфата ртути (II) при температуре 220–270 °С:



Галогенирование пиридинов проводят в разных условиях. Так, *хлорирование* молекулярным хлором проходит в газовой фазе в присутствии большого избытка хлорида алюминия:

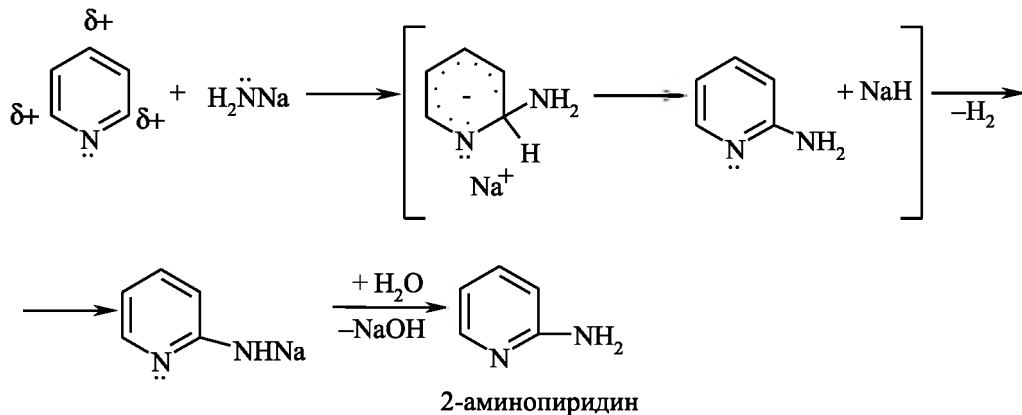


Бромирование пиридина проходит легко — бромом в олеуме. Выход 3-бромпиридина составляет 90%:

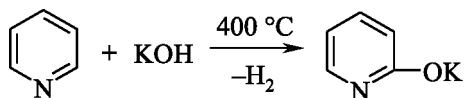


Реакции нуклеофильного замещения. В реакциях нуклеофильного замещения пиридин и его производные проявляют повышенную реакционную способность.

Аминирование можно осуществлять амидом натрия при 130 °С, в результате чего образуется 2-аминопиридин (*реакция А. Е. Чичибабина*, 1914 г.). Реакция протекает по типу S_{N2} , т.е. по механизму присоединения-отщепления:

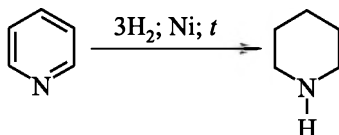


Щелочи реагируют с пиридином при температуре $\approx 400\text{ }^{\circ}\text{C}$ с образованием соответствующей соли α -гидроксипиридина:

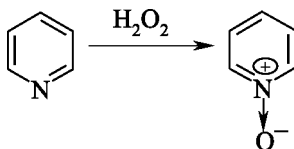


В реакциях аминирования и гидроксирования возможно также образование 4-замещенных производных.

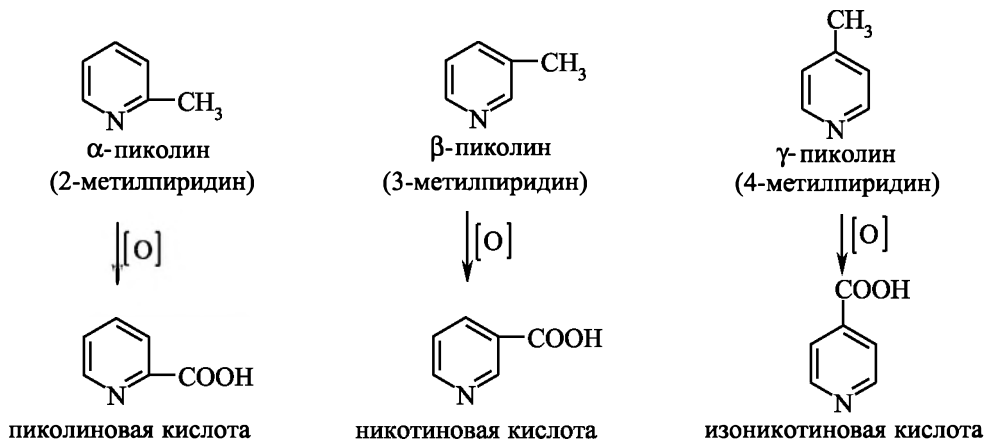
Реакции гидрирования. Гидрирование (восстановление) пиридина приводит к образованию предельного циклического вторичного амина — пиперидина:



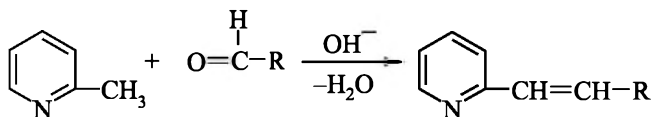
Реакции окисления. Ядро пиридина устойчиво к действию окислителей, но с пероксикислотами и пероксидом водорода окисление происходит по гетероатому азота с образованием N-оксида пиридина:



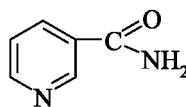
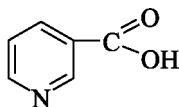
Гомологи пиридина окисляются легко до соответствующих пиридинкарбоновых кислот, что показано ниже на примере метилпиридинов (α -, β - и γ -пиколинов):



Атомы водорода в α -метилпиридине очень подвижны, что сравнимо с метилкетонами. В присутствии оснований в качестве катализаторов α -метилпиридин вступает в реакцию конденсации с образованием замещенных винилпиридинов:

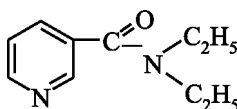


Кислота никотиновая и никотинамид (витамины группы PP):



Никотиновая кислота и ее амид играют важную роль в жизнедеятельности организма. Они входят в состав коферментов НАД и НАДФ, которые выполняют роль переносчиков электронов и водорода в окислительно-восстановительных процессах с участием оксиредуктаз.

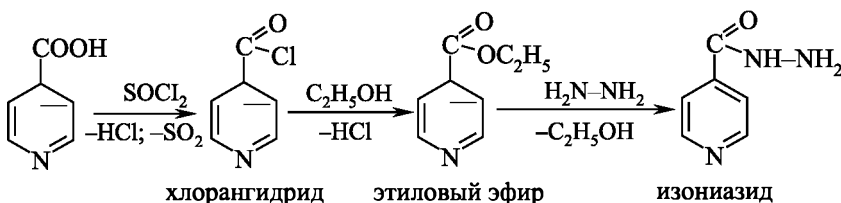
Диэтиламид никотиновой кислоты:



В медицинской практике применяют 25%-ный водный раствор под названием *кордиамин* в качестве стимулятора ЦНС и аналептического средства.

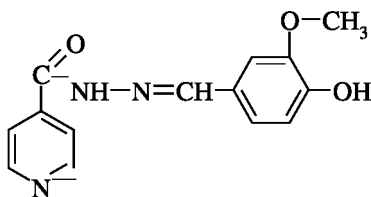
Гидразид изоникотиновой кислоты — *изониазид*.

Получают из никотиновой кислоты по схеме:



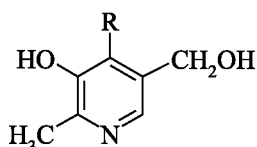
Используется в качестве противотуберкулезного средства.

Фтивазид — продукт конденсации изониазида с ванилином. Применяется в качестве противотуберкулезного препарата:



Витамины группы B₆

B₆-витаминной активностью обладают несколько близких по химической структуре соединений, объединяемых общим названием *пиридоксин*. Они относятся к производным пиридина и соответствуют общей структурной формуле:



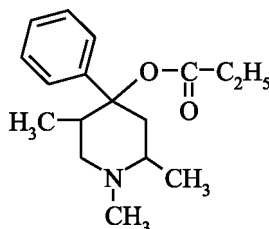
1. R = -CH₂OH — пиридоксин

2. R = -C(=O)H — пиридоксаль

3. R = -CH₂NH₂ — пиридоксамин

Содержатся в растениях, особенно в неочищенных зернах злаковых культур, в овощах, рыбе, молоке, печени трески и крупного рогатого скота, в яичном желтке.

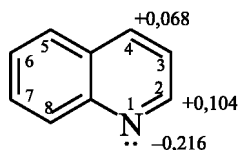
Промедол — 1,2,5-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидин:



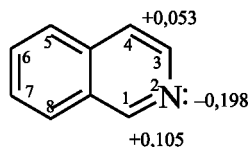
Обладает сильной анальгезирующей активностью и широко применяется в качестве обезболивающего средства. В анестезиологии используется как один из основных компонентов премедикации.

Хинолин и изохинолин

Хинолин и *изохинолин* представляют собой конденсированные системы, в которых бензольное ядро сочленено с пиридиновым. Они являются изoeлектронными аналогами нафталина и содержат делокализованную систему из 10 π -электронов:



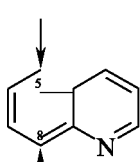
ХИНОЛИН



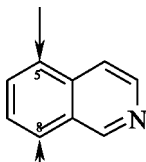
ИЗОХИНОЛИН

Наличие электроотрицательного гетероатома азота способствует еще большему, по сравнению с нафталином, несимметричному распределению π -электронов с более высокой плотностью у атомов азота. Электроноакцепторные свойства гетероатома азота распространяются преимущественно на пиридиновый фрагмент.

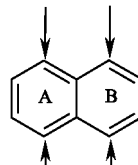
Сравнивая хинолин и изохинолин с нафталином, можно отметить, что в них так же, как в нафталине, и по тем же причинам электрофильное замещение идет по положениям, соседним с общими для обоих колец атомами углерода:



хинолин



изохинолин



нафталин

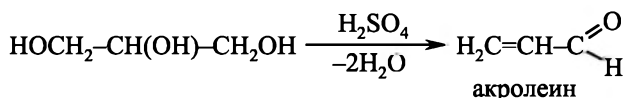
Реакции электрофильного замещения происходят преимущественно по бензольному ядру. В S_E -реакциях, протекающих в кислой среде, хинолин и изохинолин, как и пиридин, участвуют в виде катионов хинолиния и изохинолиния, т.е. в виде сопряженной кислоты. У хинолиния и изохинолиния S_E -реакция идет значительно активнее, чем у пиридиния, но менее активно, чем у нафталина.

Нуклеофильное замещение в хиолине идет преимущественно по положению 2 и в меньшей степени — по положению 4. Изохиолин замещается по положению 1, а положение 3 практически не реагирует с нуклеофилом.

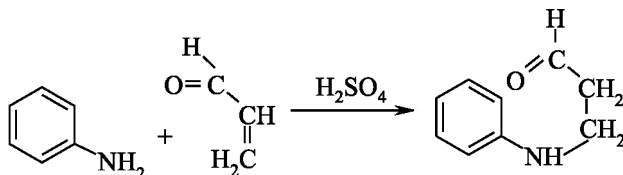
Способы получения. Основными исходными веществами для получения хиолина являются первичные ариламины.

Синтез по Скраупу основан на использовании в качестве исходного амина производных анилина со свободным *орто*-положением. Исходный амин нагревают с глицерином, серной кислотой и окислителем (As_2O_5 ; I_2 ; FeCl_3 и т.д.).

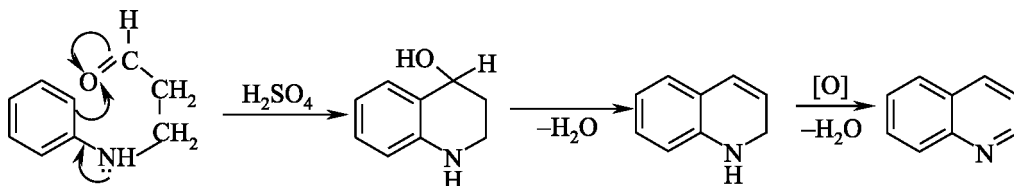
В целом синтез по Скраупу можно представить в виде трех последовательных стадий. На первой стадии происходит дегидратация глицерина с образованием α -, β -непредельного альдегида — *акролеина*:



На второй стадии происходит присоединение амина к виниленовой группе акролеина:

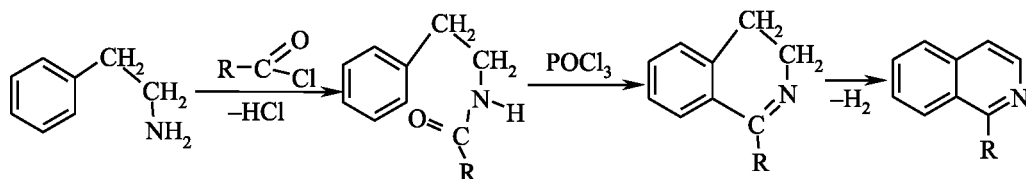


На третьей стадии происходит циклизация по *орто*-положению к аминогруппе с последующим окислением образовавшегося дигидрохиолина и получением целевого продукта:



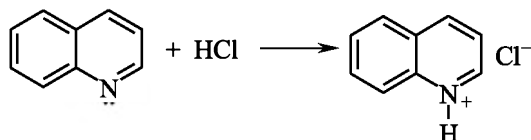
По этой реакции, где ключевым исходным источником акролеина является глицерин, можно получить только производные хиолина, не содержащие заместителей в пиридиновом фрагменте. Эти ограничения можно легко обойти, если использовать другие α -, β -непредельные карбонильные соединения (кротоновый альдегид, метилвинилкетон и др.).

Изохиолин можно получить исходя из 2-фенилэтиламина путем ацилирования и последующей циклизации и дегидрирования:

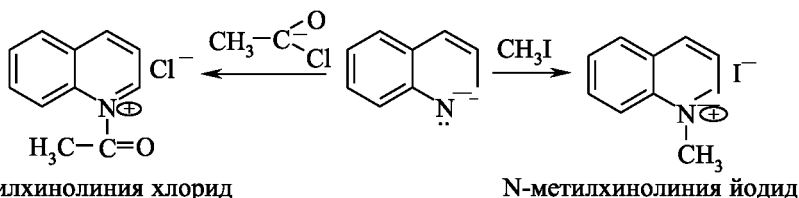


Хиолин и изохиолин являются бесцветными жидкостями с характерным запахом. Малорастворимы в воде.

Химические свойства. Основные свойства в случае хинолина и изохинолина выражены слабо. С сильными кислотами образуют соли хинолиния и изохинолиния:

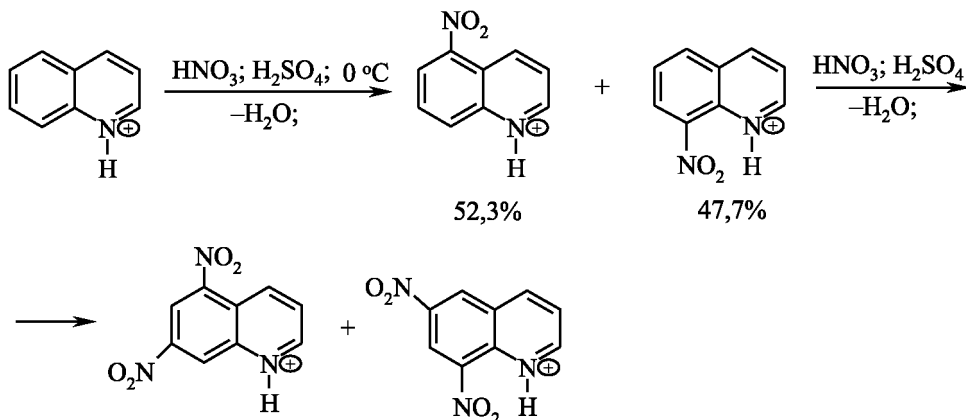


Реакции электрофильного присоединения. Этот тип реакций протекает по гетероатому азота с образованием четвертичных солей:

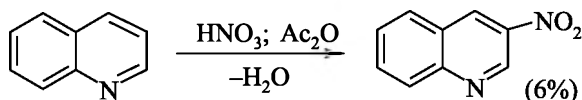


Реакции электрофильного замещения. Необходимым условием электрофильного замещения (по атому углерода бензольного кольца) является наличие положительного заряда на гетероатоме азота. Это значит, что гетероатом азота должен быть протонирован или же его неподеленная электронная пара должна быть связана иным образом.

При использовании нитрующей смеси (смесь HNO_3 и H_2SO_4) при 0°C образуются примерно равные количества 5-нитро- и 8-нитрохинолинов, а в более жестких условиях образуются 5,7-динитро- и 6,8-динитрохинолины:

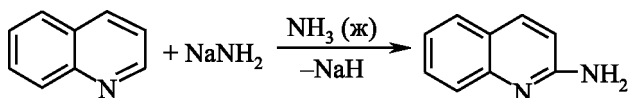


Нитрование азотной кислотой в уксусном ангидриде приводит к 3-нитрохинолину:

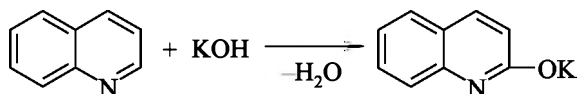


Бромирование хинолина в сернокислом растворе и в присутствии сульфата серебра приводит к образованию примерно равных количеств 5-Br-(51%) и 8-Br-(49%) хинолинов.

Реакции нуклеофильного замещения. Аминирование по положению 2 с выходом до 80% 2-аминохинолина (реакция Чичибабина) можно осуществлять амидом натрия в жидком аммиаке под высоким давлением и при комнатной температуре:

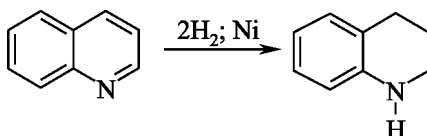


При нагревании хинолина с гидроксидом калия до 250 °С происходит гидроксилирование по положению 2:

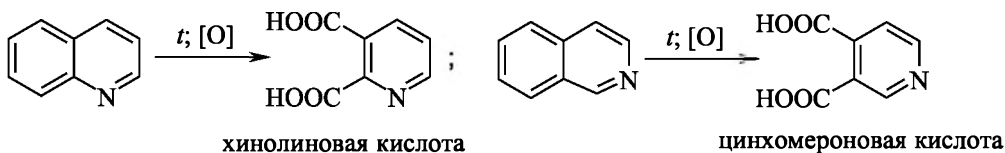


Реакции аминирования и гидроксирования хинолина могут протекать также по положению С-4.

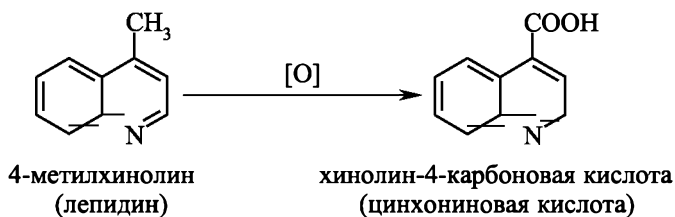
Реакции гидрирования. Гидрирование в первую очередь протекает по пиридиновому гетероциклу и приводит к тетрагидрохинолину:



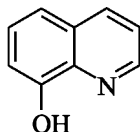
Реакции окисления. При высокой температуре сильные окислители разрушают ароматическое ядро и образуются соответствующие пиридиндикарбоновые кислоты:



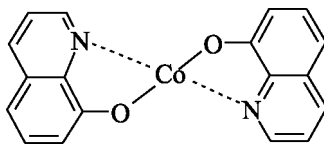
Гомологи окисляются легко с образованием соответствующих хиолинкарбоновых кислот:



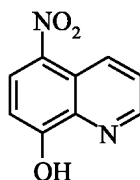
Производные хинолина. *Хинозол* (8-гидроксихинолин) — обладает антисептическим действием:



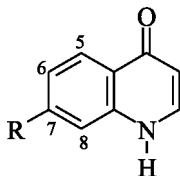
Известно, что 8-гидроксихинолин способен к образованию хелатных комплексов с катионами двухвалентных металлов, в частности с Mg^{2+} ; Co^{2+} ; Fe^{2+} ; Cu^{2+} и др. В связи с этим он широко применяется в аналитической химии. Доказано, что именно способность к связыванию металлов, в частности Fe^{2+} , Co^{2+} , лежит в основе антимикробного действия хинозола:



Введение нитрогруппы в положение 5 хинозола приводит к 5-нитро-8-гидроксихинолину — *нитроксолину* (или *5-НОК*). Этот препарат проявляет высокую избирательность в отношении золотистого стафилококка; применяют при инфекциях мочеполовых путей.



Хинолоны — многочисленная группа лекарственных препаратов, в основе которых лежит ядро хинолона. У значительного числа представителей данной группы в положении 6 находится атом фтора (фторхинолоны). Все соединения проявляют широкий спектр антимикробной активности.



Пиран, пираны и пирилевые соли

Важнейшими шестичленными гетероциклами с гетероатомом кислорода являются *пираны*, в формировании цикла которых участвуют четыре углеродных атома в состоянии sp^2 -гибридизации, один атом углерода в состоянии sp^3 -гибридизации и гетероатом кислорода. В зависимости от взаимного расположения Csp^3 и гетероатома кислорода различают α - и γ -пираны:



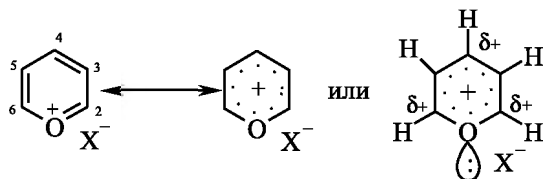
α -пиран



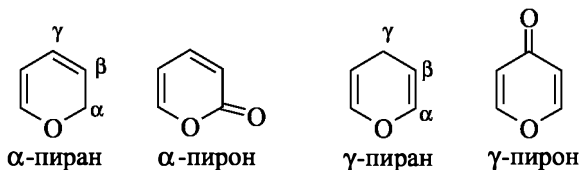
γ -пиран

Катионная форма пирана — это пирилий-катион, который относится к ароматическим системам. Гетероатом кислорода в катионе пирилия находится в состоянии sp^2 -гибридизации. Из трех sp^2 -гибридных орбиталей кислорода две участвуют в образовании связей C—O, а на третьей гибридной орбитали, располагающейся в плоскости цикла, находится неподеленная пара электронов (см. пиридиновый тип гетероатома).

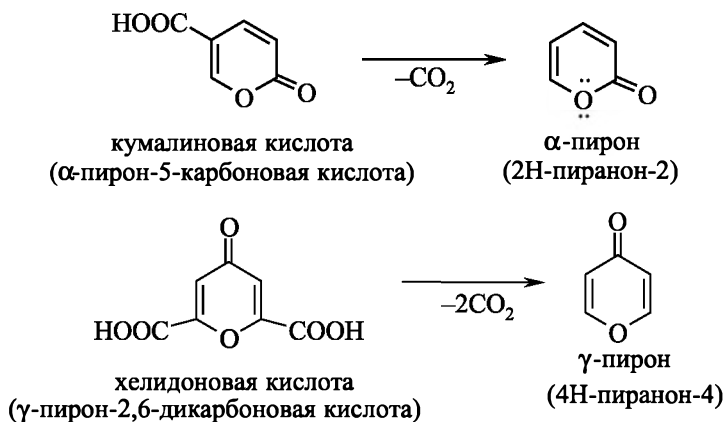
Негибридная p_z -орбиталь участвует в формировании ароматического π -секстета. Таким образом, катион пирилия относится к π -дефицитным системам:



α - и γ -пиранам соответствуют карбонильные соединения — α - и γ -пироны:

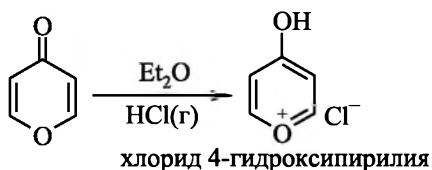


α -пирон можно получить декарбоксилированием кумалиновой кислоты, γ -пирон — декарбоксилированием хелидоновой кислоты:



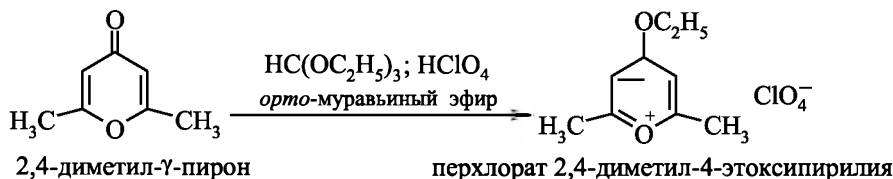
В пиронах все атомы, образующие циклическую систему, находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, поэтому имеет место сопряжение, в котором участвуют π -электроны двойных связей, неподеленная пара электронов гетероатома кислорода, а также электронодефицитный атом углерода карбонильной группы. Благодаря такой делокализации α - и γ -пироны способны вступать в реакции электрофильного замещения по положениям C-2 и C-5.

Пироны проявляют некоторые основные свойства, обусловленные способностью кислорода карбонильной группы протонироваться, причем α -пироны — гораздо более слабые основания. γ -Пионы образуют кристаллические соли с сильными кислотами, которые кристаллизуются из реакционной смеси:



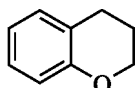
Поскольку α -пироны являются более слабыми основаниями, то продукт протонирования выделить не удастся.

γ -Пироны можно переводить в производные 4-алкоксипирилия действием *орто*-муравьиного эфира в присутствии каталитических количеств хлорной кислоты:

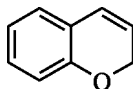


Бензопиран и его производные

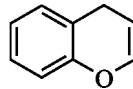
Конденсированная система, состоящая из сочлененных бензольного ядра и пирана, называется *бензопираном*, или *хроном*: α -пиран образует 2Н-хромен, а γ -пиран — 4Н-хромен:



хроман

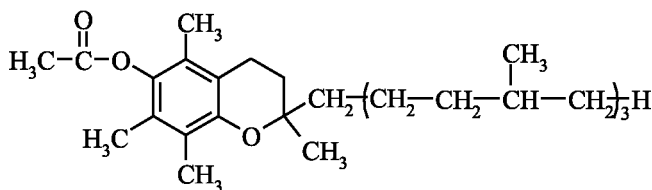


2Н-хромен



4Н-хромен

К производным хромана относятся *токоферолы*, или *витамины группы Е*. Их четыре: α -, β -, γ -, δ -. В проросших зернах пшеницы и других злаков, а также в растительных маслах присутствует α -токоферол, представляющий собой производное 6-гидроксихромана, содержащего метильные группы в положениях 2, 5, 7 и 8, а также боковую цепь, состоящую из 16-углеродных атомов. В медицине применяют α -токоферола ацетат:

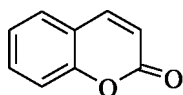


α -токоферола ацетат

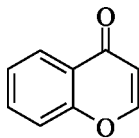
6-ацетокси-2,5,7,8-тетраметил-2(4',8',12'-триметилтридецил)-хроман

Один из наиболее сильных антиоксидантов.

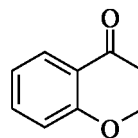
Производные указанных конденсированных систем могут содержать карбонильную группу соответственно в положениях С-2 или С-4 пирилового фрагмента:



кумарин
(2-Н-1-бензпиранон-2)



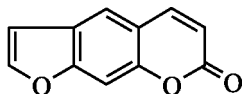
хромон
(4-Н-1-бензпиранон-4)



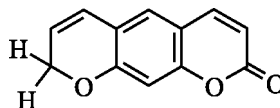
хроманон

Кумарины — широко распространенные природные соединения. Особенно характерны они для растений семейств бобовых, рутовых, зонтичных.

Нередко встречаются конденсированные системы, в которых ядро кумарина сочленено с фурановым или пирановым гетероциклами:

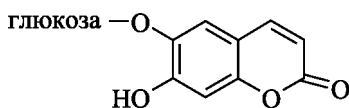


фурукумарин
(псорален)

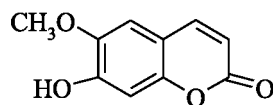


пиранокумарин

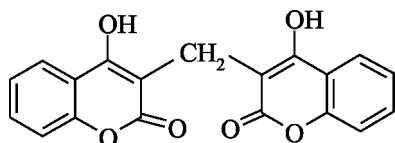
Кумарины характеризуются широким спектром действия. Незамещенный кумарин проявляет седативное и гипнотическое действие на мышей и кроликов, токсическое действие в отношении домашних животных. Кумарин из конского каштана *эскулетин* и его гликозид *эскулин* входят в состав сухого экстракта из семян конского каштана, который под названием *эскузан* используется для профилактики тромбозов, при венозном застое и при геморрое. Кроме *эскулина* в этом препарате содержится и гликозид *фраксин*. Действие *эскузана* аналогично активности синтетических препаратов *дикумарина* и *неодикумарина*, которые используются в качестве антикоагулянтов непрямого действия:



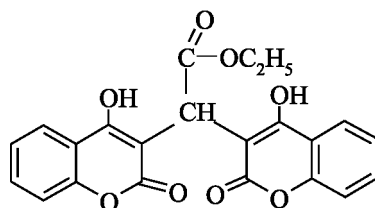
эскулин



фраксин

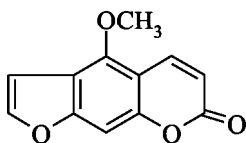


дигидрокумарин
ди(4-гидроксикумарил-3)метан

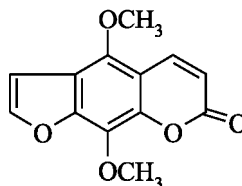


неодикумарин
этиловый эфир ди(4-гидроксикумарил-3)
уксусной кислоты

В плодах амми большой содержатся производные фурукумарина — *бергаптен* и *изопимпинеллин*, представляющие собой метоксилированные производные псоралена:



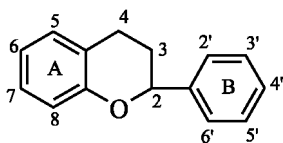
бергаптен
5-метоксипсорален



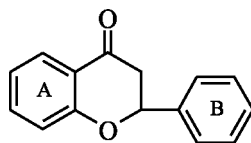
изопимпинеллин
5,8-диметоксипсорален

Смесь кумаринов данного растения используется для лечения витилиго и гнездовой плешивости.

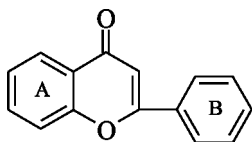
Ядро хромана лежит в основе обширной группы природных соединений — *флавоноидов*. В объеме данного раздела учебной программы рассмотрим лишь некоторые производные, содержащие арильный заместитель в положениях 2 или 3:



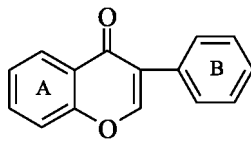
флаван
(2-фенилхроман)



флаванон
(2-фенилхроманон)

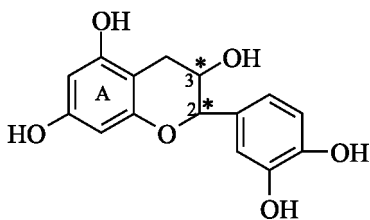


флавор
(2-фенилхромон)

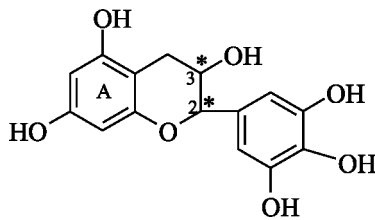


изофлавор
(3-фенилхромон)

Ядро флавана лежит в основе *катехинов*, которыми особенно богаты молодые побеги чайного куста. Катехины, как правило, являются полигидроксипроизводными флавана, где атомы С-2 и С-3 являются асимметрическими:

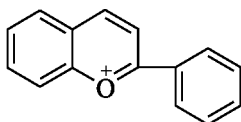


(+) катехин
3,5,7,3',4'-пентагидроксифлаван



(+) галлокатехин
3,5,7,3',4',5'-гексагидроксифлаван

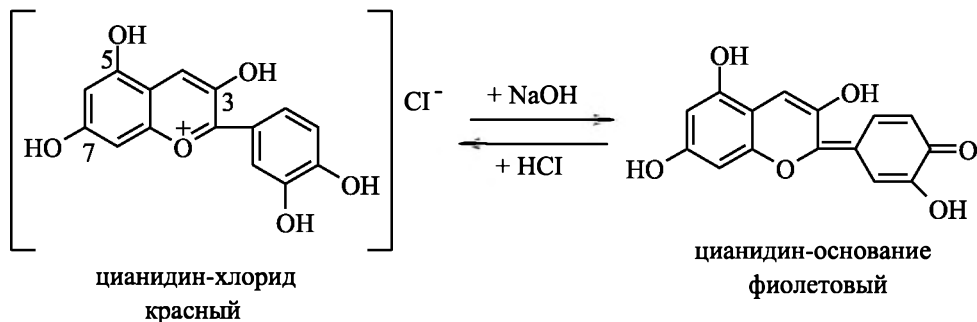
Немногочисленная группа структурно близких соединений, в которых гетероциклический фрагмент представлен в виде катиона пирилия, называется *антоцианидинами*:



катион 2-фенилбензопирилия

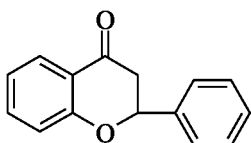
В цветковых растениях антоцианидины и их гликозиды — антоцианы — обуславливают красные и синие окраски цветов с различными оттенками. Большинство антоцианидинов содержат гидроксигруппы в положениях 3, 5, 7 и 4' ядра 2-фенилбензопирилия. Различия между отдельными агликонами заключаются в наличии или отсутствии заместителей (ОН или ОСН₃) в положениях 3' и 5'. Гликозидирование чаще всего происходит по положениям 3 и 5 в большинстве случаев глюкозой. Цветовая гамма лепестков сильно зависит от pH почвы: в кислых почвах преобладают красные оттенки, которые по мере изменения pH

до явно щелочной переходят в синие тона. Это объясняется превращением катионной формы цианидина в хиноидную:

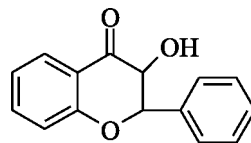


Самую многочисленную группу флавоноидов составляют флавоны и флаваноны. В растениях они встречаются в виде как агликонов, так и гликозидов. Многообразие этих двух групп флавоноидов обусловлено следующими причинами: числом и положением гидроксигрупп; количеством метилированных гидроксигрупп; наличием углеводородных заместителей (например, присутствие пренильного радикала); положением и числом углеводных остатков; природой гликозидной связи (О- и С-гликозиды); природой углеводного остатка.

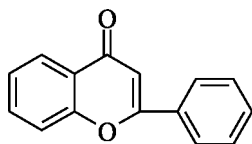
Наличие в положении С-3 ядра флавона или флаванона гидроксигруппы определяет принадлежность соединения к флавонолам и флаванонолам соответственно:



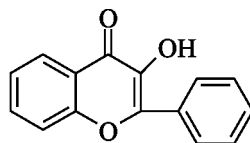
флаванон



флаванонол



флафон



флавонол

Для флавоноидов в настоящее время описано примерно 50 видов фармакологической активности, из которых особо следует отметить их влияние на системное кровообращение и гепатобилиарную систему. Их участие в биохимических процессах осуществляется опосредованно путем регулирования окислительно-восстановительных процессов. Важно отметить, что они могут проявлять как антиоксидантные, так и прооксидантные свойства. Подсчитано, что в среднем за сутки человек с пищей употребляет примерно 2,0–2,5 г различных флавоноидов.

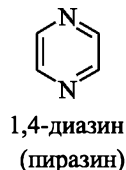
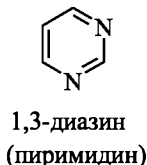
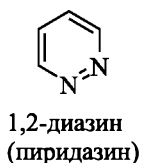
Проявляя антиоксидантные свойства, по образному выражению академика Н. М. Эммануэля, флавоноиды являются «ловушками» свободных радикалов. Благодаря защите клеточных мембран от оксидантного стресса флавоноиды способствуют нормализации многочисленных биохимических процессов.

24.6. Шестичленные гетероциклические соединения с двумя гетероатомами

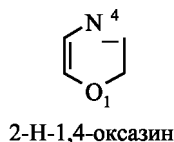
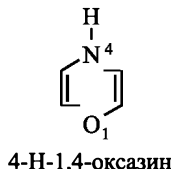
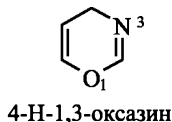
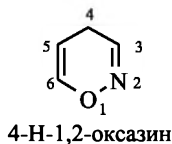
Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами азота называются *диазинами*; с атомами азота и кислорода — *оксазинами*, а с атомами азота и серы — *тиазинами*.

Взаимное расположение гетероатомов может быть 1,2-, 1,3- и 1,4-:

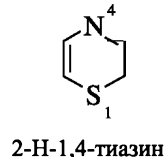
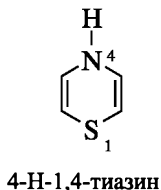
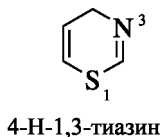
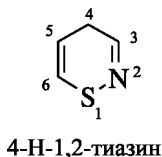
• *диазины*:



• *оксазины*:



• *тиазины*:



Диазины

Диазины содержат два гетероатома пиридинового типа, т.е. каждый из них предоставляет по одному электрону для формирования ароматического π -секстета. У каждого атома азота имеется неподеленная пара электронов.

π -Дефицитность пиразина, пиримидина и пиридазина зависит от взаимного расположения гетероатомов азота. Данные, полученные с использованием различных расчетных методов, свидетельствуют о динамике распределения электронной плотности в этих гетероциклах на качественном уровне в такой последовательности:

- наиболее высокая электронная плотность имеет место на гетероатомах азота пиримидина, затем — у пиразина и меньше всех — у пиридазина;
- наибольший дефицит π -электронов характерен для положения C-2 > C-4 у пиримидина; далее следует пиридазин — C-3 = C-6 и пиразин — C-2 = C-3 = C-5 = C-6.

Таким образом, общая π -дефицитность, т.е. суммарный отрицательный заряд на атомах углерода, уменьшается в такой последовательности: пиримидин > пиразин > пиридазин.

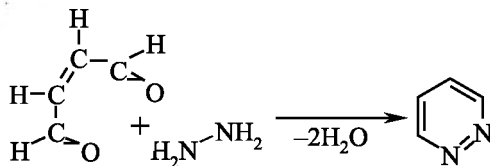
Взаимное влияние гетероатомов и их π -акцепторное действие наиболее эффективно проявляются тогда, когда имеет место 1,3-расположение (как у пиримидина). В случае 1,2- или 1,4- расположения гетероатомов (пиридазин и пиразин соответственно) каждый угле-

родный атом гетероцикла одновременно испытывает электроноакцепторное и электронодонорное влияние атомов азота, что в целом приводит к снижению π -дефицитности.

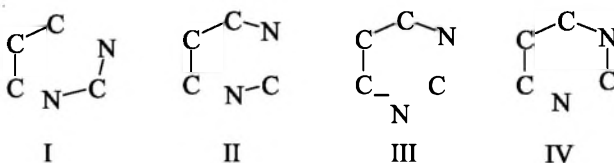
В реакциях электрофильного замещения с участием пиримидина реагент атакует положение С-5. Незамещенный пиридазин очень устойчив к электрофильному замещению, а для замещенных производных пиразина наиболее изучены реакции галогенирования, в частности, хлорирования по положению С-5.

Способы получения диазинов

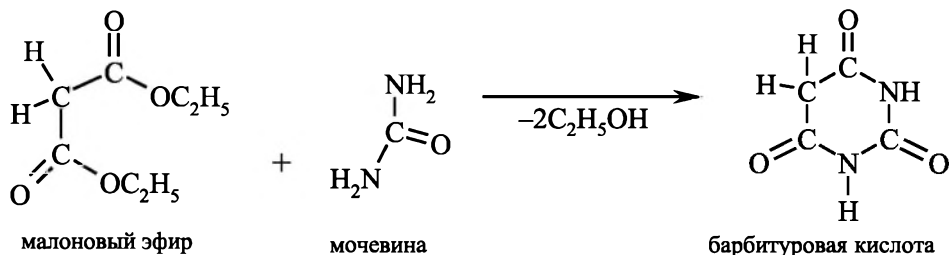
Для формирования пиридазинового гетероцикла используют гидразин и соответствующую четырехуглеродную молекулу, например малеиновый ангидрид, малеиновый альдегид или малеиновую кислоту:



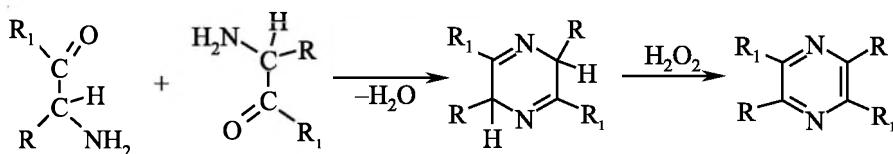
«Сборку» пиримидинового гетероцикла можно осуществлять по одной из следующих схем:



Наиболее удобным и чаще применяемым является I путь, предполагающий использование соединений, содержащих атомы азота в положениях 1,3 (мочевины, амидины, тиомочевина и др.), а также β -дальдегидов, β -кетозфиров, малонового эфира и др. В препаративном отношении этот метод также выгоден:



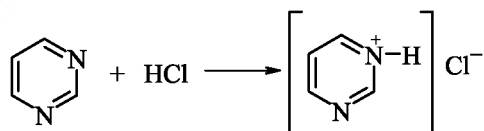
Из многочисленных путей синтеза пиразинов рассмотрим димеризацию α -ациламино-соединений, в частности, конденсацию двух молекул α -аминокетона:



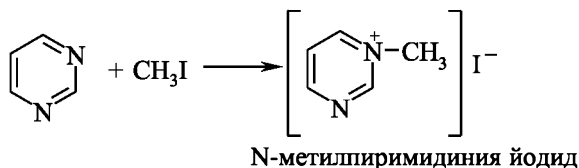
Пиридазин, пиримидин и пиазин — бесцветные вещества, растворимые в воде. Оксо-, гидрокси- и аминопроизводные образуют прочные межмолекулярные водородные связи, что приводит к повышению температур плавления. Как ароматические соединения они стабилизированы благодаря циклической делокализации 6π-электронов. Значение энергий делокализации этих гетероциклов ниже, чем у бензола (153,2 кДж/моль): пиримидин — 109,2 кДж/моль; пиазин — 138,6 кДж/моль; пиридазин — 92,4 кДж/моль.

Химические свойства диазинов

Основные свойства. Наличие двух гетероатомов пиридинового типа обуславливает их основные свойства, которые выражены слабее, чем у пиридина. Это объясняется электроноакцепторным влиянием второго гетероатома азота. Они образуют соли преимущественно по одному гетероатому азота, а протонирование второго гетероатома возможно только в концентрированных растворах кислот:



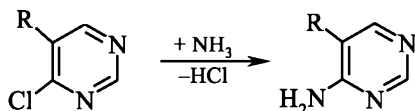
Реакции с электрофилами. Атаке электрофила в первую очередь подвергается один из гетероатомов азота: при действии сильных алкилирующих реагентов образуются соответствующие соли N-алкилония:



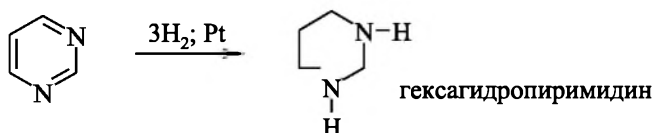
Электрофильное замещение при наличии в ядре гетероцикла активирующих групп, например у пиримидина, предпочтительно проходит по положению С-5.

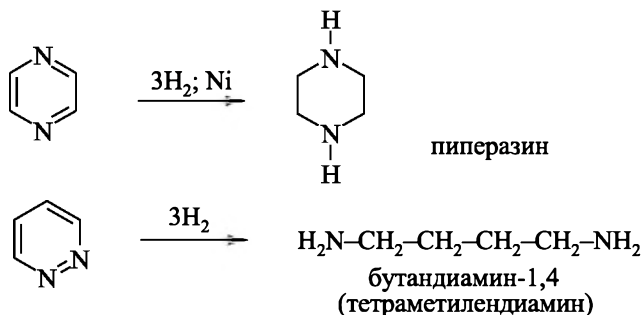
Реакции нитрования, сульфирования, галогенирования и ацилирования для незамещенных диазинов до сих пор не описаны.

Взаимодействие с нуклеофилами. Реакцию аминирования удобно проводить с замещенными диазинами. В большинстве случаев нуклеофильного замещения входящая группа замещает не водород, а, как правило, имеющийся заместитель в ядре, например галоген:



Реакции гидрирования. Гидрирование диазинов протекает гораздо легче, чем пиридина. Пиримидин переходит в гексагидропиримидин, а пиазин — в пиперазин. Пиридазин гидрируется с одновременной дециклизацией и образованием 1,4-диамина:



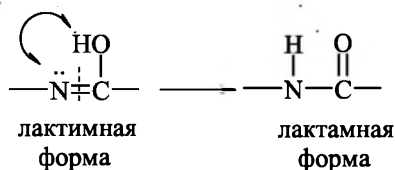


Производные пиридина

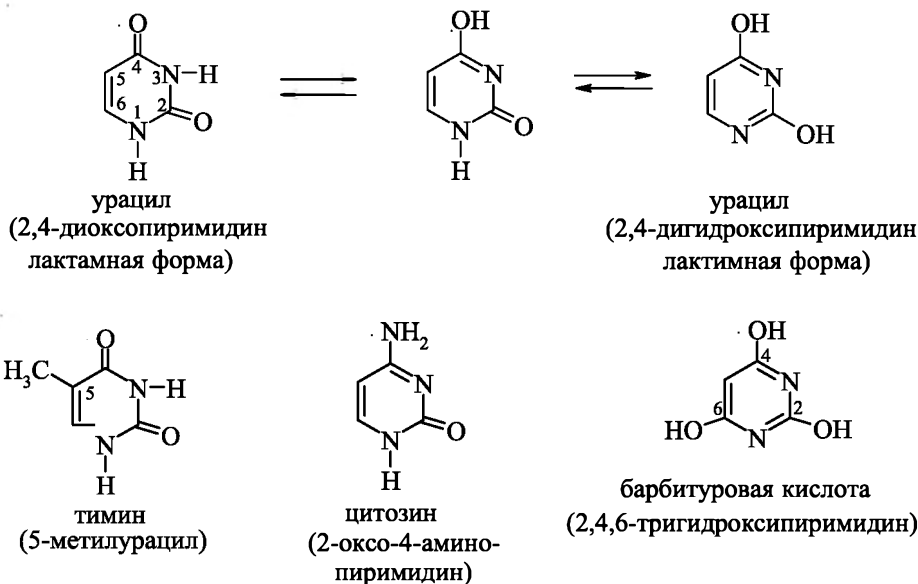
Большинство природных и синтетических производных пиридина гидроксилированы по положению С-2, в связи с чем для них характерна *лактим-лактазная таутомерия*.

Данный вид таутомерии обусловлен наличием в циклической системе фрагмента

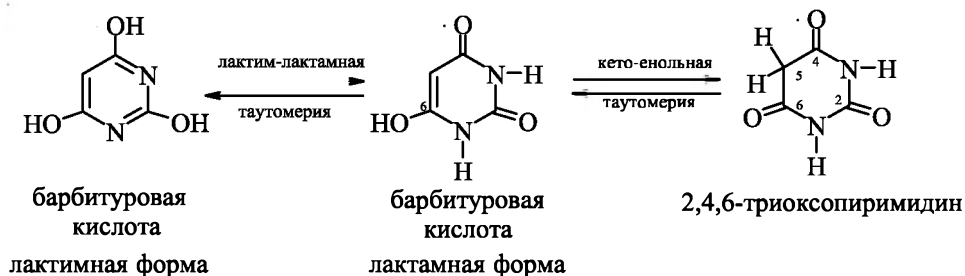
$\text{--}\ddot{\text{N}}=\text{C}(\text{OH})\text{--}$, в котором протон гидроксигруппы может присоединиться к азоту, что можно представить в виде схемы:



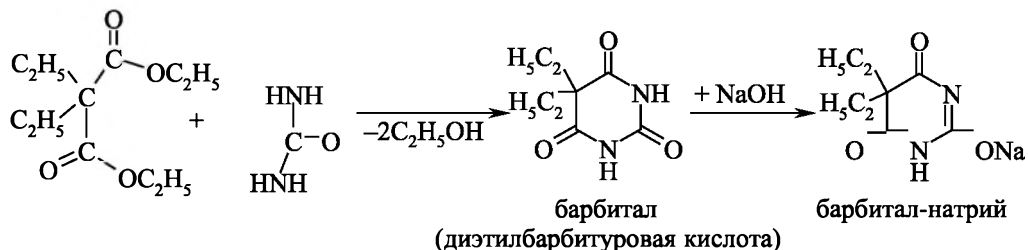
Важнейшими оксопроизводными пиридина являются *урацил*, *тимин*, *цитозин* и *барбитуровая кислота*:



Для барбитуровой кислоты возможны лактим-лактаминная и кето-енольная таутомерия (с участием OH-группы в положении С-6 и соседнего положения С-5):



Для синтеза 5,5-дизамещенных производных барбитуровой кислоты обычно используют мочевины и диэтиловый эфир малоновой кислоты, содержащий соответствующие заместители, что показано на примере барбитала:



В частности, из малонового эфира и мочевины легко получить незамещенную барбитуровую кислоту, для которой не характерны ни снотворное, ни наркотическое действие.

Урацил, тимин и цитозин в биохимии принято называть нуклеиновыми основаниями, поскольку они входят в состав нуклеиновых кислот (см. разд. 24.6).

Многие производные пиримидина используются в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов. Следует отметить, что они характеризуются широким спектром действия, что показано ниже на некоторых примерах.

6-метилурацил (2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин) характеризуется анаболической и антикатаболической активностью. Стимулирует клеточные и гуморальные факторы защиты, а также лейкопозы.

Пентоксил (6-метил-5-гидроксиметилурацил). Используется в качестве стимулятора лейкопоза.

Оротат калия (калиевая соль урацил-6-карбоновой кислоты). Оротовая кислота является одним из предшественников пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, участвующих в синтезе белков. Оротат калия используется в качестве анаболического средства при нарушениях белкового обмена.

Фторурацил (5-фторурацил; 2,4-диоксо-5-фторпиримидин) характеризуется противоопухолевой активностью, но вместе с тем оказывает множество побочных эффектов, что в первую очередь связано с угнетением костного мозга.

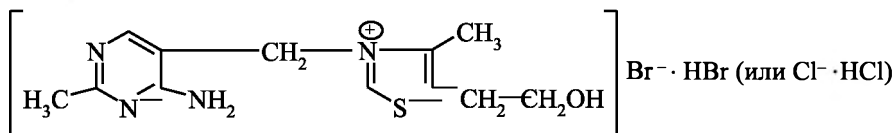
При обсуждении путей формирования пиримидинового гетероцикла выше было показано, что наиболее удобным является взаимодействие мочевины с β-дикарбонильными соединениями или соответствующими альдегидами или кислотами.

Осуществляя синтезы замещенных по положению С-5 производных барбитуровой кислоты, Э. Фишер в 1903 г. получил 5,5-диэтилбарбитуровую кислоту, которая обладала эффективным снотворным эффектом.

Более поздние исследования по целенаправленному синтезу производных барбитуровой кислоты, оказывающих снотворное действие, позволили выявить ряд закономерностей между их строением и фармакологическим действием.

Показано, что наибольшая активность барбитуратов как снотворных средств наблюдается в тех случаях, когда общая сумма углеродных атомов заместителей при С-5 не превышает восьми. Снотворное и седативное (успокаивающее) действие также коррелируют со строением заместителей у С-5: наличие галогена (в наибольшей степени брома), непредельных связей или первичной спиртовой группы усиливает седативное действие и ослабляет снотворное действие. Сочетание этильного и фенильного заместителей обеспечивает одинаковый уровень снотворного и седативного эффектов, но наряду с этим появляется противоэпилептическое действие.

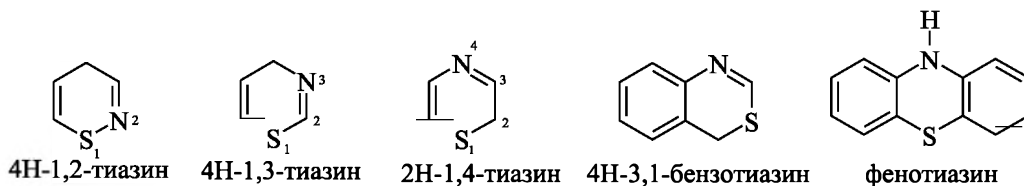
Тиамин (витамин В₁)



Содержится в дрожжах, зародышах и оболочках пшеницы, овса, гречихи, отрубях. В организме фосфорилируется, превращаясь в физиологически активный дифосфат. При авитаминозе нарушается углеводный обмен, развивается болезнь бери-бери. Из фармакологических особенностей витамина В₁, напрямую не связанных с его витаминной активностью, особое внимание заслуживает его способность влиять на проведение нервного возбуждения в синапсах. Благодаря наличию четвертичного атома азота в тиазольном фрагменте он обладает умеренными ганглиоблокирующими свойствами.

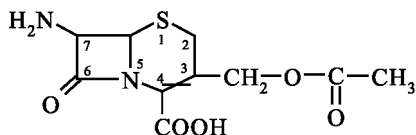
Тиазины и фенотиазины

Тиазины широко используются по двум причинам: благодаря способности серы проявлять большую валентность, чем два, а также легкости замены или удаления атома серы. Ни один из тиазинов не относится к ароматическим системам из-за несоответствия гетероцикла правилу Хюккеля. Определенными ароматическими свойствами характеризуются бензо- и дибензо-1,4-тиазины — конденсированные системы, содержащие сочлененные с тиазином бензольные ядра:



Ядро частично гидрированного 1,3-тиазина входит в состав цефалоспориновых антибиотиков, структурную основу которых составляет конденсированная система, где ядро дигидротиазина сочленено с β-лактамным кольцом. В последнем кольце имеется

аминогруппа, а в тиазиновом фрагменте — карбокси- и чаще всего — сложноэфирная группы:



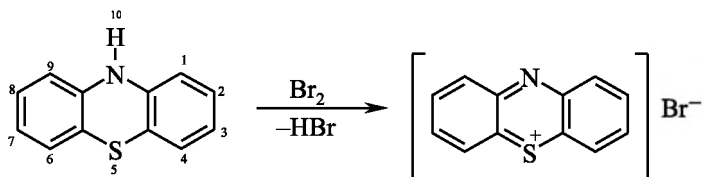
7-аминоцефалоспориновая кислота

В отличие от пенициллинов в цефалоспорилах β -лактамное кольцо сочленено с дигидротиазинном, и это различие сильно сказывается на активности: цефалоспорины характеризуются более широким, чем пенициллины, спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

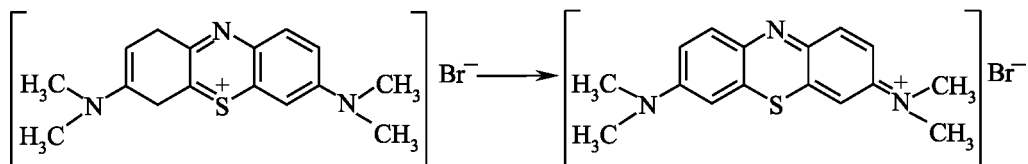
Фенотиазин относится к ароматическим системам и вступает в реакции электрофильного замещения как по гетероатому азота, так и по ароматическим ядрам. Заметим, что оба гетероатома также участвуют во многих реакциях, что создает возможности использования фенотиазина для получения биологически активных соединений.

В реакциях электрофильного замещения по ароматическим ядрам гетероатом азота оказывает наиболее существенное направляющее влияние. Поэтому, например, галогенирование, нитрование и сульфирование проходят по положениям 3 и 7.

При действии брома фенотиазин переходит в соль катиона фенотиазония:



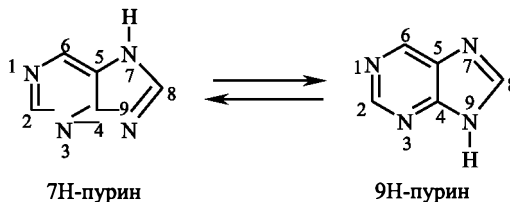
Производное фенотиазина, содержащее в положениях 3 и 7 диметиламиногруппу, известно под названием *метиленовый синий* (он же *метиленовый голубой*), который используется как краситель. Характерно, что в этом соединении положительный заряд может быть локализован как на гетероатоме азота, так и на одной из диметиламиногрупп:



К производным фенотиазина относятся многие лекарственные препараты, которые содержат заместители у гетероатома азота и характеризуются разнонаправленным действием.

Пурин и его производные

Пурин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, состоящую из пиримидина и имидазола, для которой возможны таутомерные формы. Необычная нумерация атомов в пурине является исторически сложившейся и общеупотребительной:



У незамещенного пурина в кристаллическом состоянии протон находится в положении 7, а у производных преобладает 9Н-таутомер. В растворе незамещенного пурина соотношение 7Н- и 9Н-таутомеров примерно одинаково.

Пурин содержит сопряженную 10 π -электронную систему, в формировании которой участвуют 8 π -электронов и одна неподеленная пара электронов гетероатома азота имидазольного фрагмента. Данные рентгеноструктурного анализа свидетельствуют о плоском строении пурина, для которого характерна достаточно высокая энергия делокализации примерно в 243,6 кДж/моль.

Пурин ароматичен, проявляет высокую устойчивость к действию окислителей и характеризуется амфотерными свойствами.

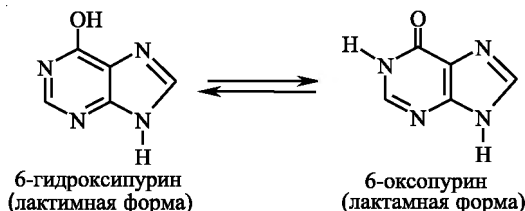
Пиримидиновый фрагмент в пурине в целом электронодефицитен, а имидазольный — электроноизбыточен.

В связи с тем, что π -электронные облака обоих фрагментов совместно формируют единую 10 π -электронную систему, подлинная электронная плотность в пределах пиримидинового и имидазольного циклов может изменяться за счет «перекачивания» электронов из одного цикла в другой. Так, электронодонорные заместители в пиримидиновом фрагменте будут способствовать повышению электронной плотности в имидазольном фрагменте. Электроноакцепторные заместители в пиримидиновом цикле, наоборот, будут способствовать еще большему понижению электронной плотности в имидазольном цикле.

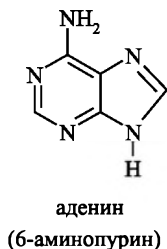
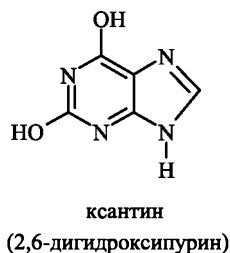
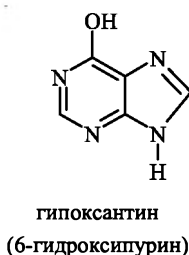
Другим важным свойством пуринов является их высокая π -донорная активность, которая играет важную роль в образовании различных биологически активных соединений, а также комплексных соединений с *d*- и *f*-элементами.

В реакциях электрофильного замещения только положение С-8 реально подвергается электрофильной атаке лишь в тех случаях, когда в имидазольном фрагменте присутствуют электрофильные заместители, способные компенсировать электроноакцепторный эффект пиримидинового цикла. Например, 7- и 9-диметилпроизводные легко галогенируются по положению С-8.

При метилировании образуются 9-N-метилпроизводные. Гидроксипроизводные пурина существуют в двух таутомерных формах — лактимной и лактамной, которые представляют собой OH- и NH-кислоты соответственно:



К важнейшим производным пурина относятся:



Ксантин является структурной основой природных N-метилированных производных — теофиллина, теобромина и кофеина, относящихся к алкалоидам (см. разд. 25).

Мочевая кислота. Более стабильной является лактамная триоксоформа:



Мочевая кислота является конечным продуктом обмена производных пурина и выделяется с мочой человека (до 1 г в сутки) и высших животных. Особенно много мочевой кислоты в высохших экскрементах птиц (до 25%), которые служат источником ее получения.

Обладает кислотными свойствами и образует два типа солей — кислые и основные. Мононатриевая соль, как и другие кислые соли щелочных металлов и мочевой кислоты, плохо растворимы и являются составной частью камней мочевого пузыря. Исключение

составляет литиевая соль, поэтому при подагре больному назначают карбонат лития с целью эффективного выведения мочевой кислоты из организма.

В гидроксиформе мочевая кислота реагирует с POCl_3 с образованием 2,6,8-трихлорпурина, который в промышленности используется для получения его производных.

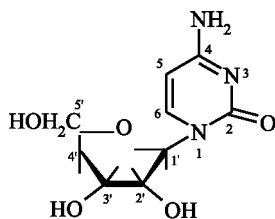
Нуклеозиды и нуклеотиды

При гидролизе нуклеиновых кислот образуются гетероциклические основания — *урацил, тимин, цитозин, аденин и гуанин*, а также пентозы — *рибоза (дезоксирибоза) и фосфорная кислота*.

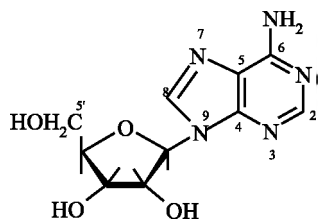
Исследование продуктов неполного гидролиза нуклеиновых кислот позволило идентифицировать фрагменты, представляющие собой N-рибозиды или N-дезоксирибозиды перечисленных выше производных пиримидина и пурина. Таким образом, урацил, тимин, цитозин, аденин и гуанин в нуклеиновых кислотах представлены в виде N-гликозидов. Такие N-гликозиды, в которых агликонами являются азотистые основания, а углеводные компоненты представлены рибозой или 2-дезоксирибозой, называются *нуклеозидами*.

Нуклеозиды, входящие в состав рибонуклеиновой кислоты (РНК), являются N-рибозидами, а в состав дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) — N-дезоксирибозидами.

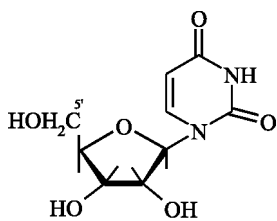
Строение нуклеозидов, выделенных из РНК, можно представить следующими структурами:



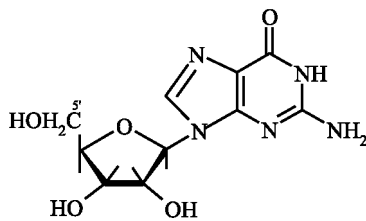
цитидин



аденозин

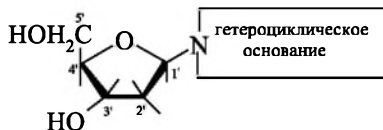


уридин



гуанозин

Дезоксирибонуклеозиды отличаются от представленных выше рибонуклеозидов тем, что содержат остаток дезоксирибозы, связанной с одним из четырех оснований — аденином, гуанином, цитозином и тиминном, что можно представить общей формулой:

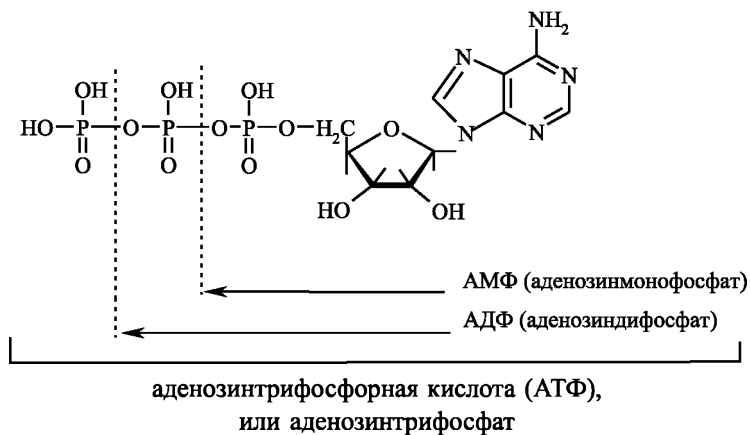


остаток 2-дезоксирибозы

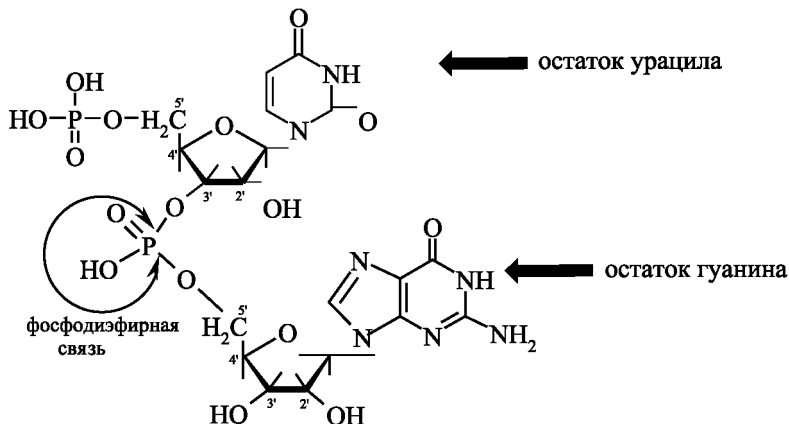
Следует помнить, что в природных нуклеозидах N-гликозидная связь имеет β -конфигурацию.

Для нуклеозидов наиболее часто используют названия, которые формируются от названия основания с добавлением суффикса *-идин* для пиримидиновых и *-озин* — для пуриновых оснований. В тех случаях, когда нуклеозид образован дезоксирибозой, к названию основания вначале добавляется *дезокси*: дезоксиаденозин, дезоксицитидин, дезоксигуанозин. Исключение составляет *дезоксирибозид тимина*, который принято называть *тимидином* (а не дезокситимидином).

Нуклеозиды по положению C-5' углеводного остатка этерифицированы фосфорной кислотой. В зависимости от количества остатков фосфорной кислоты различают нуклеозид монофосфаты, нуклеозид дифосфаты и нуклеозид трифосфаты, объединяемые под общим названием *нуклеотиды*. Последние входят в состав нуклеиновых кислот, но многие из них используются как индивидуальные лекарственные препараты, например аденозинмоно-, ди- и трифосфорная кислоты:



Нуклеотиды могут связываться между собой с помощью фосфорноэфирных связей при участии C-5' углеродного атома одного нуклеотида и C-3' второго нуклеотида. Таким путем формируются динуклеотиды, тринуклеотиды и т.д., олигонуклеотиды и, наконец, полинуклеотиды.



Полинуклеотиды и нуклеиновые кислоты

При образовании полинуклеотидов мононуклеотидные остатки соединяются между собой в строго определенной последовательности и образуют неразветвленные цепи. Как было показано выше, отдельные нуклеотидные остатки связаны между собой в полинуклеотидных цепях 3'-5'-фосфодиэфирными связями.

Таким образом, нуклеиновые кислоты по существу являются полинуклеотидами.

Различие между ДНК и РНК по гетероциклическим основаниям заключается в том, что тимин — один из основных (мажорных) пиримидинов ДНК, крайне редко встречается в РНК. Урацил — один из основных (мажорных) пиримидинов РНК, наоборот, очень редко встречается в составе ДНК.

Таким образом, в составе нуклеиновых кислот преобладающими являются:

- в ДНК — аденин (А), гуанин (Г), цитозин (С), тимин (Т);
- в РНК — аденин (А), гуанин (Г), цитозин (С), урацил (У).

В ДНК кроме главных оснований содержится также небольшое число так называемых минорных оснований. Обычно минорные основания — это метилированные формы главных оснований, однако в ряде вирусных ДНК некоторые основания могут быть гидроксиметилированы или глюкозидированы.

Такие измененные или необычные основания в молекулах ДНК во многих случаях играют важную роль в реализации генетической информации или в обеспечении ее сохранности.

Минорные основания были обнаружены также в РНК, в основном в тРНК.

Последовательность расположения нуклеотидов, связанных между собой фосфодиэфирными связями, по существу определяет первичную структуру нуклеиновых кислот. Ниже приведены фрагменты ДНК и РНК (рис. 24.2) в качестве примера первичной структуры нуклеиновых кислот. Следует отметить, что фосфорные остатки, соединяющие пары нуклеотидов, имеют кислый характер и при специфических для клеток значениях pH заряжены отрицательно. Пуриновые и пиримидиновые основания гидрофобны. Межнуклеотидные фосфодиэфирные связи ориентированы вдоль цепи одинаково, благодаря чему ДНК и РНК обладают определенной полярностью. В связи с этим каждая полинуклеотидная цепь сверху слева имеет 5' — конец, а внизу справа — 3', т.е. в направлении 5'→3'.

Вторичная структура ДНК представляет собой двойную спираль, состоящую из двух переплетенных полинуклеотидных цепей. Одна цепь изогнута в виде спирали и удерживает около себя вторую полинуклеотидную цепь. Образовавшаяся двойная спираль закручена вокруг общей оси, а основания обеих цепей обращены внутрь спирали. Здесь адениновые остатки одной цепи за счет водородных связей связаны с тиминовыми остатками второй цепи, а гуаниновые — с цитозиновыми. Благодаря такому взаимодействию оснований обеспечивается достаточная прочность двойной спирали ДНК (рис. 24.3).

Пары оснований, между которыми формируются водородные связи (А...Т; Г...Ц), называются *комплементарными*, т.е. взаимно дополняющими друг друга (рис. 24.4).

ДНК является основным строительным материалом генов, в которых хранится наследственная информация организма. РНК выполняет различные функции, так как существует в виде трех разновидностей: рибосомная (рРНК), транспортная (тРНК) и матричная (мРНК). Последняя кодирует наследственную информацию с участка молекулы ДНК-гена и переносит ее к месту сборки белковой молекулы; тРНК присоединяет аминокислоты и переносит в рибосому; рРНК входит в состав рибосомы.

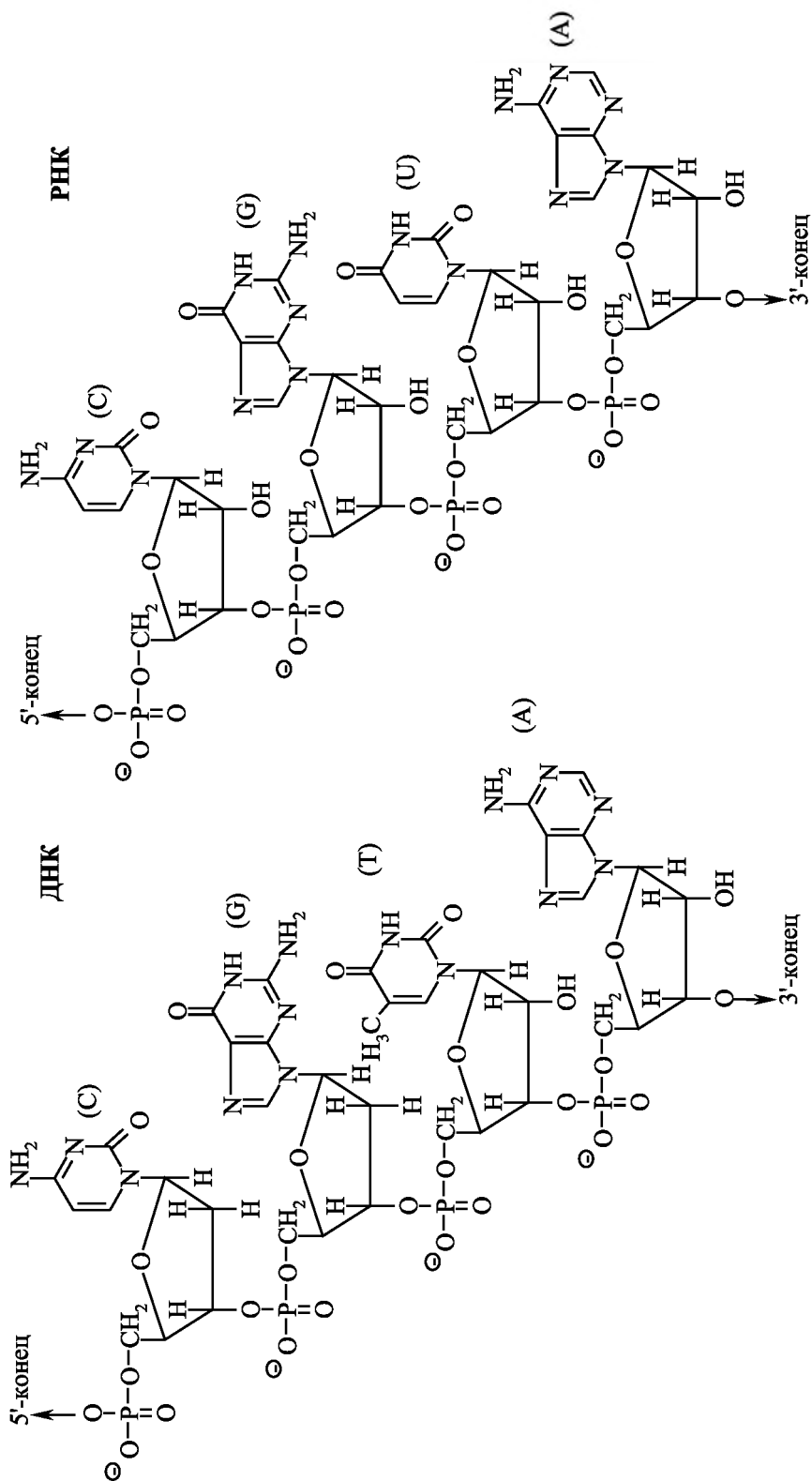


Рис. 24.2. Участки цепи ДНК и РНК

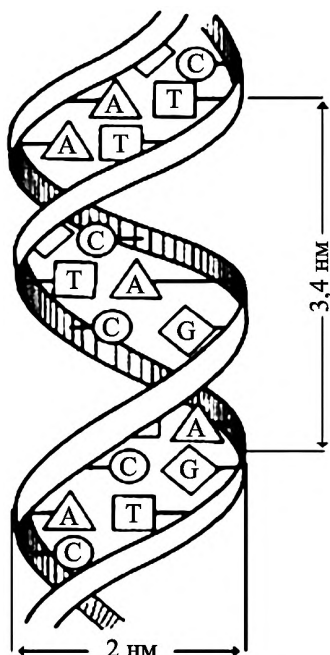


Рис. 24.3. Схема двойной спирали ДНК
(А — аденин; Г — гуанин;
Т — тимин; С — цитозин)

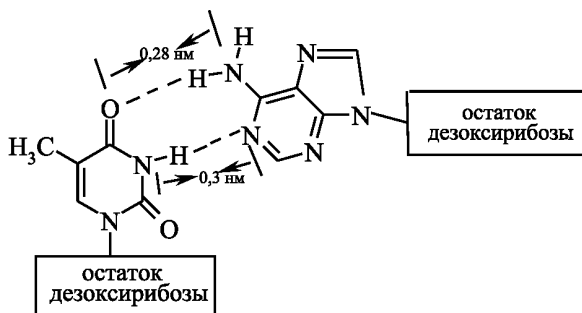


Рис. 24.4. Комплементарные пары тимин — аденин с двумя водородными связями

Любая РНК в отличие от ДНК представляет собой одноцепочечный полирибонуклеотид, для которого характерны строго определенная молекулярная масса, специфическая нуклеотидная последовательность и определенная биологическая функция.

Вопросы для самоподготовки

1. Почему пиридин является π -дефицитной системой по сравнению с бензолом? Ответ обоснуйте.
2. Особенности электронного вклада гетероатома пиридинового типа в π -электронную систему и строение пиридина.
3. Основные и нуклеофильные свойства пиридина, реакции электрофильного и нуклеофильного замещения.
4. Сравните химические свойства хинолина и нафталина и приведите примеры реакций электрофильного и нуклеофильного замещения в хинолине.
5. Электронное строение пиридазина, пиримидина, пиазина. Понятие о гетероатоме пиридинового типа.
6. Шестичленные гетероциклы с атомом кислорода. α - и γ -пироны. Строение катиона пирилия, его ароматичность.

ГЛАВА 25

Алкалоиды

Алкалоиды — это низкомолекулярные азотсодержащие органические соединения, характеризующиеся основными свойствами, а также широким спектром фармакологической активности.

Они являются специфическими продуктами обмена, свойственными главным образом растительной клетке, хотя некоторые алкалоиды выделены из микроорганизмов и животных.

25.1. Нахождение в природе

Название *алкалоид* (от лат. *alkali* — щелочь и греческого *eidos* — подобный) было предложено Мейснером в 1819 г. В настоящее время из растений в индивидуальном состоянии выделено более 10 000 алкалоидов, и для подавляющего большинства из них установлено строение. Наиболее широко алкалоиды распространены среди цветковых растений: особенно ими богаты растения семейства маковых (*Papaveraceae*), пасленовых (*Solanaceae*), бобовых (*Fabaceae*), кутровых (*Apocynaceae*), мареновых (*Rubiaceae*), лютиковых (*Ranunculaceae*), логаниевых (*Loganiaceae*), кактусовых (*Cactaceae*), барбарисовых (*Berberidaceae*) и др. В водорослях, грибах, мхах, папоротниках и голосеменных они встречаются сравнительно редко.

В растениях алкалоиды находятся в виде солей органических кислот, например щавелевой, яблочной, лимонной и др. Они растворены в клеточном соке, накапливаются в листьях, плодах, семенах, коре, подземных органах. Обычно концентрация алкалоидов в растении невелика и составляет сотые и десятые доли процента. При содержании 1–3% растение считается высокоалкалоидоносным. Только немногие растения, например культивируемые формы хинного дерева, содержат до 15–20% суммы алкалоидов.

Динамика распределения алкалоидов в растениях сильно варьирует: у большинства растений они, как правило, преобладают в каком-либо одном органе или части растения. У других алкалоиды находятся практически во всех частях растения. Наибольшее количество алкалоидов может накапливаться в листьях (чай китайский, белена черная, секурингеа полкустарниковая), в плодах или семенах (дурман индийский, мордовник шароголовый, чилибуха), у третьих — в подземных органах (раувольфия змеиная, скополия карниолийская) или в коре (цинхона красносочковая).

В большинстве растений содержится несколько алкалоидов, среди которых преобладает один, два или три алкалоида, содержание же остальных значительно меньше.

Алкалоиды растений, относящихся к одному роду, а иногда и семейству, обычно близки по строению и образуют группу родственных алкалоидов.

25.2. Физико-химические свойства алкалоидов

Подавляющее большинство алкалоидов — нелетучие кристаллические или аморфные вещества. Незначительное число алкалоидов, преимущественно бескислородные, представляют собой летучие маслянистые жидкости с неприятным вкусом и запахом.

Большинство соединений этой группы характеризуются четкими температурами плавления и кипения, а также оптической активностью. Они, как правило, бесцветны, без запаха, имеют горький вкус.

В природе чаще всего встречаются алкалоиды, содержащие третичный азот, реже — вторичный. Известно множество соединений, в которых азот является четвертичным. Благодаря наличию атомов азота алкалоиды проявляют слабые основные свойства.

Соли алкалоидов обычно хорошо растворимы в воде и водном этаноле; плохо или совсем нерастворимы в большинстве органических растворителей.

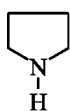
Основания алкалоидов, наоборот, хорошо растворимы в органических растворителях и плохо или практически нерастворимы в воде.

25.3. Классификация алкалоидов

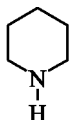
Абсолютное большинство соединений этой группы по своей структуре являются производными гетероциклических систем, поэтому классификационным критерием является, конечно же, строение гетероцикла, лежащего в основе молекулы алкалоида.

В настоящее время наиболее распространена классификация алкалоидов по А. П. Орехову, в основе которой лежит структура углерод-азотного скелета.

Основные гетероциклы, образующие группы алкалоидов:



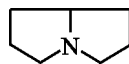
пирролидин



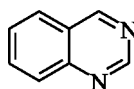
пиперидин



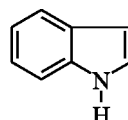
пиридин



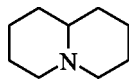
пирролизидин



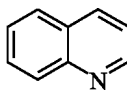
хиназолин



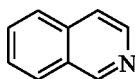
индол



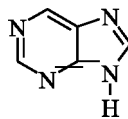
хинолизидин



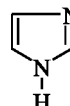
хинолин



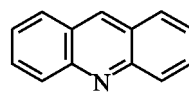
изохинолин



пурин



имидазол



акридин

Лишь небольшое число алкалоидов — ациклические соединения или содержат атом азота в боковой цепи.

В биохимии растений алкалоиды рассматривают с позиции их принадлежности к исходным группам соединений, из которых они образуются в процессе биосинтеза. Таких групп всего три: **истинные алкалоиды**, гетероциклические ядра которых формируются при участии аминокислот; **протоалкалоиды**, биосинтез которых не связан с образованием гетероциклического ядра; **псевдоалкалоиды**, которые формируются без участия аминокислот или аминов (стероидные и терпеновые алкалоиды).

25.4. Идентификация алкалоидов

Для обнаружения алкалоидов в растительном сырье чаще всего используют общие и осадочные реакции и хроматографию. Кроме этого учитывают рН растворов их оснований, а также растворимость в кислотах. С целью предварительной идентификации алкалоидов проводят специфические качественные реакции, микрокристаллоскопические реакции, а также хроматографический, спектроскопический, люминесцентный анализы и т.д.

Общие реакции. Реакции осаждения являются достаточно чувствительными и позволяют обнаружить наличие алкалоидов даже при незначительном их содержании. Они основаны на взаимодействии алкалоидов с солями тяжелых металлов, комплексными йодидами и комплексными кислотами, а также некоторыми органическими соединениями кислотного характера с образованием нерастворимых в воде соединений.

Необходимо учесть, что кроме алкалоидов положительные реакции с осадительными реактивами дают многие органические азотсодержащие основания.

Известно более двухсот реагентов, которые образуют с органическими основаниями (в том числе с алкалоидами) нерастворимые в воде простые или комплексные соли. Масса образующегося осадка зависит как от количественного содержания алкалоидов, так и от чувствительности реакции. Для большей достоверности результатов общие реакции проводят еще и с очищенными извлечениями. Поскольку чувствительность различных алкалоидов к «осадочным реактивам» неодинакова, то осадительные реакции следует проводить с разными реактивами.

Специфические реакции на алкалоиды. Если необходимо доказать наличие конкретного алкалоида или определенной группы алкалоидов в растительном сырье, проводят специфические качественные микрокристаллоскопические реакции.

Специфические качественные реакции с образованием окрашенных продуктов проводят с индивидуальными алкалоидами или с очищенной суммой алкалоидов. В этом случае чаще всего используют концентрированную серную кислоту, концентрированную азотную кислоту или смесь этих двух кислот (реактив Эрсмана); раствор молибденовой кислоты в концентрированной серной кислоте (реактив Фреде); концентрированную серную кислоту в смеси с ванадиевой кислотой (реактив Манделина); концентрированную серную кислоту и формальдегид (реактив Марки).

В основе перечисленных качественных реакций лежат процессы окисления и конденсации.

Особенно широко в качестве реактива используют концентрированную серную кислоту, которая в зависимости от условий анализа структуры алкалоида может быть окислителем, дегидратирующим средством или катализатором.

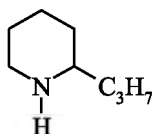
Конкретные примеры идентификации некоторых алкалоидов с помощью специфических реакций показаны ниже.

Здесь приведены некоторые представители алкалоидов разных групп, которые представляют интерес с точки зрения их химических и фармакологических свойств.

25.5. Отдельные представители алкалоидов

Алкалоиды группы пиридина и пиперидина

Кониин (α -пропилпиперидин) — один из простых алкалоидов, относящихся к производным пиперидина:



Содержится в болиголове пятнистом — *Conium maculatum*. Природный кониин представляет собой бесцветную жидкость, характеризуется неприятным запахом. Сильно ядовит. Кониин был первым алкалоидом, строение которого доказано встречным синтезом (1886 г.).

Никотин — главный алкалоид табака (*Nicotiana tabacum* L.) и махорки (*Nicotiana rustica* L.).

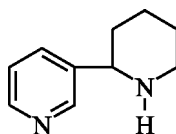
Содержание никотина в отдельных сортах табака достигает более 4%.

При действии энергичных окислителей N-метилпирролидиновое ядро разрушается и образуется никотиновая кислота:



Никотин представляет собой бесцветную маслянистую жидкость, быстро окисляется на воздухе. Летуч, растворим в воде. Очень ядовит. Отравление проявляется головной болью, рвотой, учащением сердечного ритма, сужением сосудов и повышением давления. Смертельная доза для человека составляет 40 мг/кг.

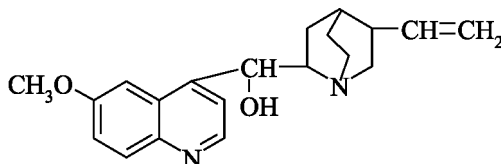
Анабазин — главный алкалоид ежовника безлистного (*Anabasis aphylla* L.), откуда его и получают в промышленности:



При окислении анабазина также образуется никотиновая кислота. По фармакологическому эффекту похож на никотин.

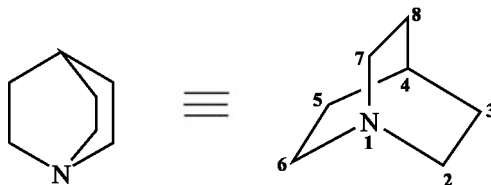
Алкалоиды группы хинолина

Они описаны и выделены из растений 13 семейств. Наиболее богатыми являются растения семейства рутовых (*Rutaceae*) — ясенец (*Dictamnus*) и цельнолистник (*Halophyllum*), а также сложноцветных (*Asteraceae*), мареновых (*Rubiaceae*).

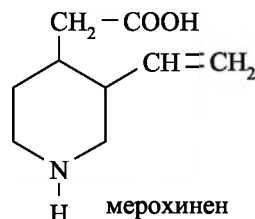


Хинин — главный алкалоид коры хинного дерева (*Cinchona succirubra* Pav.) семейства мареновые (*Rubiaceae*). В коре стволов, ветвей и корней растения содержится до 30 алкалоидов.

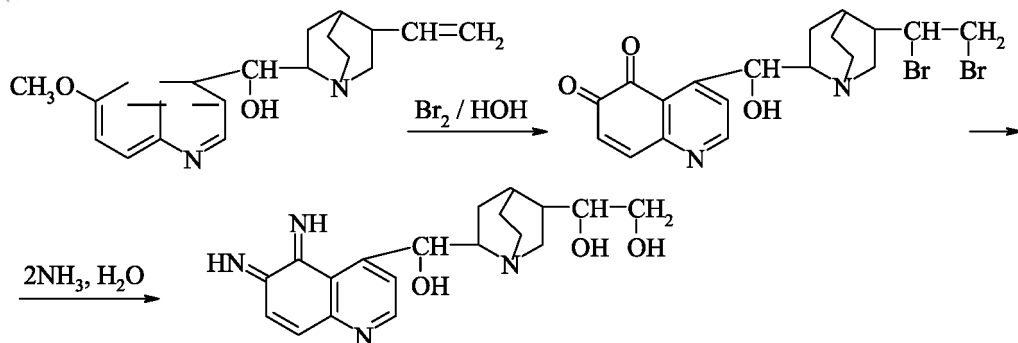
Молекула хинина кроме хинолинового фрагмента содержит остаток хинуклидина, представляющего собой 1,4-этиленпиперидин:



В хинолиновом фрагменте в положении 6 имеется метоксигруппа, а в хинуклидиновом ядре в положении 3 — винильный радикал. Два гетероциклических ядра соединены оксиметиленовой группой $-\text{CH}(\text{OH})-$. При окислении хинина образуются хининовая кислота и мерохинен:



Для растворов хинина сульфата характерна флюоресценция. Подлинность алкалоида определяют с помощью талейохинной пробы, которая заключается в окислении хинолинового ядра по С-5 и С-6 бромной водой до *орто*-хинона. Последующее прибавление в реакционную среду раствора аммиака приводит к образованию дииминопроизводного, окрашенного в изумрудный цвет:



Другой алкалоид, содержащийся вместе с хинином в хинной коре, называется *цинхонином*, в хинолиновом фрагменте которого отсутствует метоксигруппа.

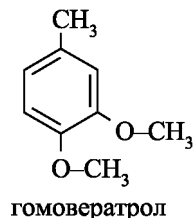
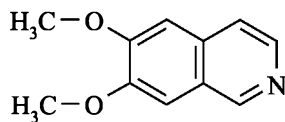
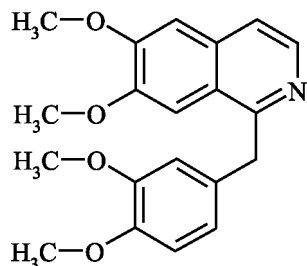
Основной особенностью хинина является его противомаларийное действие.

Алкалоиды группы изохинолина

Алкалоиды этой группы широко распространены в природе и характерны для растений семейств маковых (*Papaveraceae*), барбарисовых (*Berberidaceae*), дымяноквых (*Fumariaceae*), кактусовых (*Cactaceae*), амариллисовых (*Amaryllidaceae*), мареновых (*Rubiaceae*).

Алкалоиды изохинолинового ряда характеризуются большим структурным разнообразием и широким фармакологическим спектром.

Папаверин. Наряду с другими алкалоидами содержится в млечном соке коробочек мака снотворного (*Papaver somniferum* L.) семейства *Papaveraceae*. В изохинолиновом ядре в положениях 6,7, а также в бензильном остатке содержатся метоксигруппы. При сплавлении папаверина со щелочью образуются два продукта — 6,7-диметоксиизохинолин и гомовератрол (3,4-диметокситолуол):

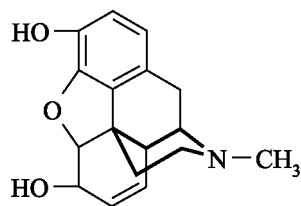


гомовератрол

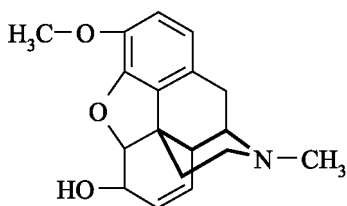
Папаверин характеризуется спазмолитическим действием. Аналогом по действию является лекарственный препарат но-шпа, который получают синтетически.

Алкалоиды группы изохинолинфенантрена

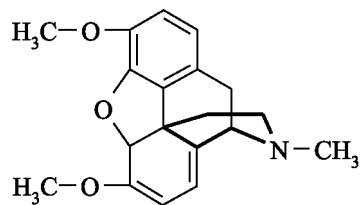
Кроме рассмотренного выше папаверина в маке снотворном содержится и ряд других алкалоидов, относящихся к производным изохинолинфенантрена, которые иначе называют *морфинановыми*:



морфин



кодеин



тебаин

Содержание суммы алкалоидов в млечном соке коробочек в период так называемой опийной зрелости достигает 3%.

Опиум называют высохший на воздухе млечный сок незрелых плодов мака снотворного. Из опия выделено более 20 алкалоидов изохинолинового ряда. Содержание морфина в пересчете на абсолютно сухую массу опия составляет 12–16%, папаверина — 0,5–1,5%, кодеина — 1–3%.

Из представленных структур видно, что в молекуле морфина содержатся две гидроксигруппы, одна из которых является фенольной (связана с ароматическим ядром), а вторая — вторичной спиртовой.

Третичный азот обуславливает основные свойства, а фенольный гидроксил — слабые кислотные: морфин растворяется в водных растворах щелочей с образованием фенолятов. Наличие фенольного гидроксила позволяет проводить реакцию азосочетания и этерификации. С хлоридом железа (III) раствор морфина приобретает синее окрашивание.

Морфин характеризуется обезболивающим действием, сочетающимся с наркотическим эффектом. Вызывает привыкание (наркозависимость).

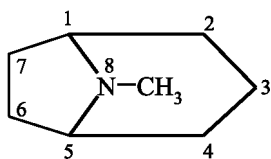
Кодеин представляет собой метиловый эфир морфина по фенольному гидроксилу.

В отличие от морфина кодеин характеризуется только основными свойствами. В связи с тем, что фенольный гидроксил метилирован, кодеин не дает характерного окрашивания с хлоридом железа (III).

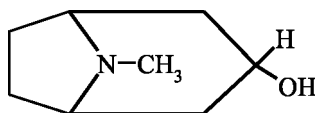
Является весьма эффективным противокашлевым средством, но, к сожалению, вызывает болезненное привыкание.

Алкалоиды группы тропана

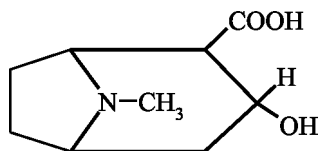
Тропан представляет собой бициклическую систему, в которой имеется общий для двух циклов гетероатом азота. Алкалоиды данной группы являются производными вторичного спирта тропина или же гидроксикислоты экгонина:



тропан

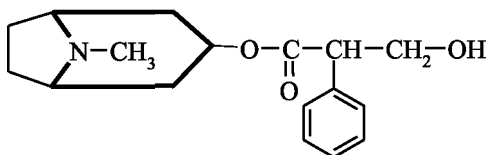


тропин



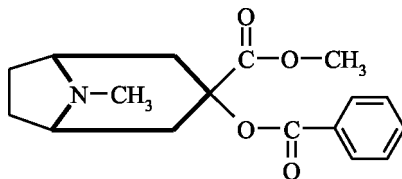
экгонин

Атропин — алкалоид, содержащийся в красавке (белладонне) обыкновенной (*Atropa belladonna* L.). Представляет собой сложный эфир спирта тропина и (\pm) троповой кислоты (α -фенил- β -гидроксипропионовой кислоты):



В виде атропина сульфата используется в качестве блокатора м-холинорецепторов. В глазной практике применяют для расширения зрачка с диагностической целью. Атропин оптически неактивен, поскольку представляет собой рацемическую смесь право- и левовращающего изомеров. Левовращающий изомер называется *гиосциамином*. Он содержится не только в красавке, но и в белене черной (*Hyoscyamus niger* L.), дурмане (*Datura stramonium* L.), скополии (*Scopolia carniolica* Jacq.).

Кокаин — алкалоид, содержащийся в кокаиновом кусте (*Erythroxylon coca* Lam.). Все растение содержит алкалоиды, но в наибольшем количестве (до 1,5%) они накапливаются в листьях. Доминирующим среди них алкалоидом является кокаин, представляющий собой дважды сложный эфир (по карбоксилу экгонина — метиловый эфир; по вторичному спиртовому гидроксилу — эфир бензойной кислоты):

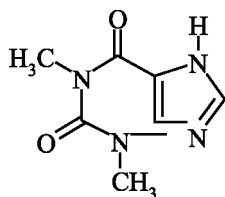


Обладает сильным местнообезболивающим действием. Неоднократное применение вызывает привыкание и развитие устойчивой наркозависимости.

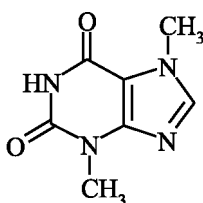
Синтетическим аналогом по действию является новокаин, который не обладает наркотическим действием.

Алкалоиды группы пурина

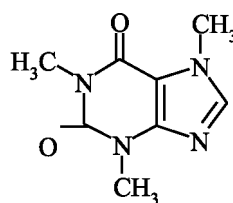
Структурную основу алкалоидов данной группы составляет пурин. Сюда относятся метилированные ксантины — *теофиллин*, *теобромин* и *кофеин*.



теофиллин
(1,3-диметилксантин
листья чая;
оказывает мочегонное
действие)

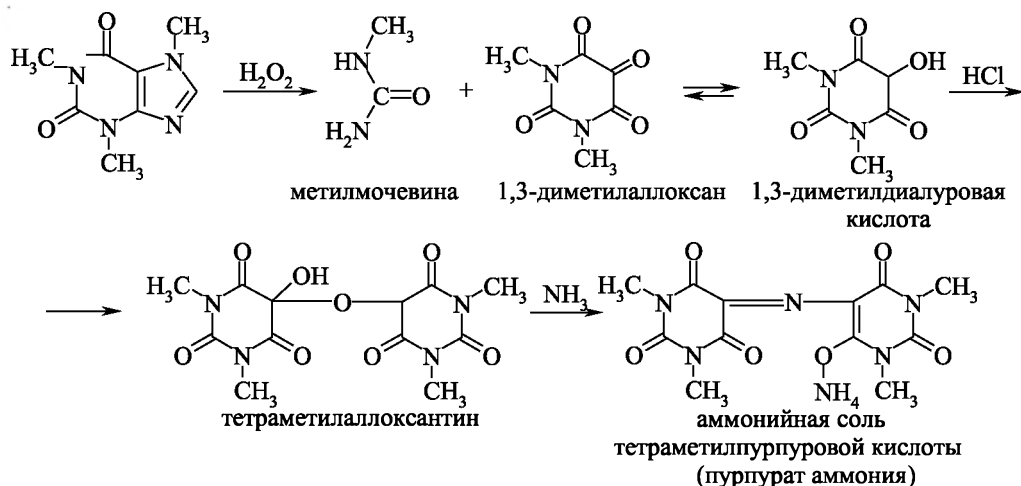


теобромин
(3,7-диметилксантин
какао бобы;
оказывает мочегонное
действие)



кофеин
(1,3,7-триметилксантин
зерна кофе;
стимулирует ЦНС, повы-
шает работоспособность)

Общей реакцией для испытания подлинности препаратов пуриновых алкалоидов является мурексидная проба. Она основана на разрушении молекулы пурина при нагревании с окислителем (пероксидом водорода, бромной водой, азотной кислотой и т.д.) до образования смеси метилированных производных аллоксана и его изомера диалуровой кислоты. Взаимодействуя между собой, они образуют метилированные производные аллоксантина, которые под действием избытка раствора аммиака приобретают пурпурно-красное окрашивание. Окраска обусловлена образованием аммонийной соли тетраметилпурпуровой кислоты:



Вопросы для самоподготовки

1. При нагревании кокаина с разбавленным раствором серной кислоты реакционная смесь приобретает характерный запах метилбензоата. Объясните этот факт и подтвердите уравнениями реакций.

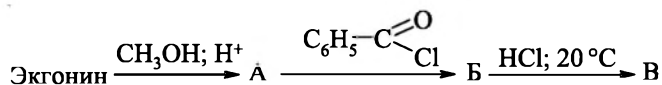
2. Приведите схему образования кодеина гидрохлорида из морфина. Укажите общие и отличительные реакции для морфина и кодеина, объясните причину различия свойств.

3. Объясните, почему никотин и хинин являются двухкислотными основаниями. Обоснуйте разницу в основных свойствах гетероатомов азота. Приведите уравнения реакций этих алкалоидов с эквимолекулярным количеством соляной кислоты и ее избытком.

4. Проанализировав строение морфина, объясните почему он реагирует со щелочами, кислотами, а также может использоваться как азосоставляющая в реакциях азосочетания. Ответ подтвердите уравнениями реакций.

5. Проанализировав строение теофиллина, теобромина и кофеина, объясните, для каких из этих соединений возможна: а) лактим-лактазная таутомерия; б) прототропная изомеризация. Приведите схемы таутомерных превращений.

6. Запишите уравнениями реакций схему превращений, назовите конечный продукт. Объясните, будет ли он обладать оптической активностью.



Предметный указатель

- Абсолютная конфигурация — 73
Агар — 312
Агликон — 300
Аденин — 380
Аденозин — 381
Азосоединения — 246, 247, 248 и сл.
Азосочетание — 246
Алифатические соединения — 12
Аллильное положение — 91
Алкадиены — 94 и сл.
Алкалоиды — 386 и сл.
Алканы — 16, 78 и сл.
Алкены — 18, 85 и сл.
Алкины — 18, 100 и сл.
О-Алкилирование — 157
Алкоголят — 146
Алкоксигруппа — 142 и сл.
Альгиновые кислоты — 311
Альдегиды — 23, 176 и сл.
Альдиты — 293, 303
Альдозы — 284
Альдоли — 187, 188
Альдольная конденсация — 187
Амиды кислот — 201, 209
Амилоза — 309
Амилопектин — 310
Аминобензойные кислоты — 276
Аминокислоты — 266 и сл.
Аминокислоты заменимые — 275
Аминокислоты незаменимые — 275
Аминосакхара — 303
Аминоспирты — 239 и сл.
Аминофенолы — 163
Амины — 230 и сл.
 π -Амфотерность — 339
Анабазин — 389
Ангидриды карбоновых кислот — 200, 201, 214 и сл.
Андрогенные гормоны — 330
Аномеры — 287
Антиподы оптические — 67, 68
Арены — 20, 112 и сл.
Арил — 112
Аровые кислоты — 292
Ароматический π -секстет — 46
Ароматические углеводороды — 20
Ароматичность — 44 и сл., 335–339
Асимметрический атом — 66
Аспирин — 259
Атропин — 392
Ацеталь — 182
Ацетилен — 33
Ацетоуксусная кислота — 262
О-Ацилирование — 157
Ациклические соединения — 12
Ацидофобность — 341
Барбитуровая кислота — 373, 375, 376
Белки — 277 и сл.
Бензол — см. арены
Бензопиран — 368
Бетаин — 271
Биурет — 213
Борнеол — 321
Бренстеда — Лоури теория — 58, 59
Бутадиен-1,3 — 42, 43, 94
Воски — 220
Вюрца реакция — 140
Галогенирование — 88
Галоформ — 135, 191
Гексозы — 302
Гем-диол — 178
Геометрическая изомерия — 75
Гетероатом — 12, 335 и сл.
Гетеролитический разрыв связи — 54
Гетерофункциональные соединения — 14, 26
Гетероциклы — 13, 26, 334 и сл.
Гепарин — 313
Гибридизация — 32
Гидразон — 187
Гидратация — 90
Гидрирование (гидрогенизация) — 87
Гидрогалогенирование — 88
Гидрогенизация жира — 217
Гидроксикислоты — 251 и сл.
Гипоксантин — 380

- Гистамин — 354
Гистидин — 354
Гликоген — 310
Гликозидный гидроксил — 294
Гликозиды — 299
Гликолипиды — 221, 223
Глицерин — 150, 151, 152
Глюкоза — 282 и сл.
Гомолитические реакции — 54
Гомолитический разрыв связи — 54
Гомологический ряд — 13, 16, 78, 85
Гофмана реакция — 211
Гриньяра реактив — 140, 184, 196
Гуанин — 380
Дегалогенирование — 86
Дегидратация — 86, 148
Дегидрирование — 86
Дегидрогалогенирование — 86
Декарбоксилирование — 202
Декстраны — 310
Делокализация — 45
Денатурация — 281
Диазосоединения — 240 и сл.
Диазины — 372
Диазотирование — 241
Диастереомеры — 73
Диеновые углеводороды (алкадиены) — 94 и сл.
Диеновый синтез — 97
Диоксоланы — 183
Дисахариды — 305 и сл.
Дифенилметан — 126
Длина связи — 40
Желчные кислоты — 328
Живица (терпентин) — 320
Жиры — 204, 216 и сл.
Зайцева правило — 85
Заместитель — 13, 118
Заместители I рода — 118
Заместители II рода — 119
Зинина реакция — 229
цис, транс-Декалиновая изомерия — 325
π-Дефицитность — 339
π-Избыточность — 339
Изомерия структурная — 11, 27
Изонитрил — 236
Изопреноиды — 315 и сл.
Изохинолин — 362
Имидазол — 349, 354
Инверсия — 308
Индол — 347
Индуктивный эффект ($\pm I$) — 48
Ион карбония — 56
Йодное число — 220
Камфора — 320
Канницаро реакция — 191
Карбанион — 55, 56
Карбкатион — 55, 56
Карбоксил — 196
Карбонилирование — 195
Карбоновые кислоты — 25, 195 и сл.
Карбоциклические соединения — 12
Каротиноиды — 322
Кетоны — 23, 176 и сл.
Кефалины — 222
Кислота по Аррениусу — 58
Кислота по Бренстеду — Лоури — 58
Кислота по Льюису — 60
Кислотное число — 220
СН-кислотность — 103
Клетчатка — 308
Ковалентная связь — 31
Кодеин — 392
Кокаин — 392
π-Комплекс — 115, 116, 117, 118
σ-Комплекс — 115, 116, 117, 118
Комплементарность — 383, 385
Конденсация сложнэфирная — 191
Кониин — 389
Конформация — 70, 291
Конфигурация — 70
Кортикостероиды — 329
Кофеин — 393
Крахмал — 309
Крекинг — 28, 78
Ксантин — 380
Кумарин — 368, 369
Кумулированные двойные связи — 94
Кучерова реакция — 101
Лактоза — 307
Линолевая кислота — 204, 217

- Линоленовая кислота — 204, 217
Липиды — 216
Льюиса теория — 60
Малоновая кислота — 205
Мальтоза — 307
Марковникова правило — 89
Масла растительные — 203 и сл.
Мезомерный эффект (эффект сопряжения) — 49
Ментан — 317
Ментол — 318
Меркаптаны — 171
Мерохинен — 390
Метод валентных связей — 37
Метод молекулярных орбиталей — 36
Метамеры — 164
Метан — 33
Метиленовый синий — 378
Метилоранж — 246
Механизм реакции — 54
Молекулярность реакции — 57
Моносахариды — 282, 283 и сл.
Морфин — 391
Мочевая кислота — 380
Мочевина — 212
Мыла — 216
Мукополисахариды — 312
Мурексидная проба — 393
Мутаротация — 290
Насыщенные соединения — 78
Насыщаемость связи — 41
Нафталин — 130
Ненасыщенные соединения — 85, 94, 100
Никотин — 389
Никотиновые кислоты — 360, 361
Нитросоединения — 226 и сл.
Норсульфазол — 356
Нуклеиновые кислоты — 383
Нуклеиновые основания — 381
Нуклеозиды — 381 и сл.
Нуклеотиды — 381 и сл.
Нуклеофилы — 54
Нуклеофильные реакции — 55
Озонолиз — 92
Оксазины — 372
Оксимы — 187
Оксокислоты — 251, 260 и сл.
Оксосинтез — 177
Олеиновая кислота — 204
Олигосахариды — 305
Омыления число — 220
Оптическая активность — 68
Орбиталь атомная — 30
Основание по Аррениусу — 58
Основание по Бренстеду — Лоури — 58
Основание по Льюису — 60
Относительная конфигурация — 71
Пальмитиновая кислота — 204
Папаверин — 391
Пектин — 314
Пентозы — 302
Пептиды — 274
Пептидная связь — 274
Пенициллин — 355, 356
 α -Пинен — 320
Пиразол — 349, 352
Пираноза — 286
Пираны — 366
Пиридин — 338, 339, 356
Пиридоксин — 361
Пиримидин — 372, 373, 374, 375
Пироны — 367
Пиррол — 338, 339, 345
Пирсона теория — 60
Полимеризация — 92
Полисахариды — 308 и сл.
Полуацеталь — 285
Полуацетальный гидроксил — 286
Полукеталь — 182
Поляризуемость связи — 42
Полярность связи — 41
Порядок реакции — 57
Порядок связи — 37
Правила ориентации — 118 и сл.
Проекционные формулы Фишера — 66
Промедол — 362
Простетическая группа — 277
Протеид — 277
Протеин — 277
Пурин — 379
Радикал — 54
Радикальные реакции — 54

- Реакция замещения — 52
Реакции перегруппировки — 53
Реакции присоединения — 53
Реакции циклоприсоединения — 54
Реакции элиминирования — 53
Ретинол — 322
Рибоза — 302
Родоначальная структура — 14
Сахароза — 308
Связь химическая — 30
 π -Связь — 31
 σ -Связь — 31
 π -Связь (банановая связь) — 106, 107
Семикарбазон — 187
«Серебряное зеркало» — 189
Сердечные гликозиды — 332
Скраупа синтез — 363
Сопряженные системы — 42, 43, 44, 95
Спирты — 21, 142 и сл.
Спиртовая гидроксигруппа — 142
Стерины — 326
Сtereохимические формулы — 64
Стероиды — 325
Строение химическое — 10
Сульфаниламиды — 239, 276
Сульфиды органические — 171
Талейохинная проба — 390
Таутомерия — 263, 290
Тебаин — 391
Теобромин — 393
Теофиллин — 393
Терпены, терпеноиды — 315
Терпин — 319
Тиазины — 372, 377
Тиазол — 355
Тиамин — 377
Тимин — 375
Тиолы — 171 и сл.
Тиофен — 340, 341
Тиоэфиры — 171 и сл.
Токоферол — 368
Толленса реактив — 189
Терпены — 323
Трифенилметан — 127
Тропан — 392
Тропин — 392
Углеводы — 282 и сл.
Урацил — 375
Уреиды — 214
Уретаны — 211
Уроновые кислоты — 296, 304
Фелинга реактив — 189
Фенил — 112
Фенолкарбоновые кислоты — 258
Фенолы — 21, 154 и сл.
Фенольная гидроксигруппа — 154
Феноляты — 156
Флаван — 370
Флакон — 370
Фосфолипиды — 221
Фриделя — Крафта реакция — 117, 118
Фруктоза — 282 и сл.
Фтивазид — 361
Функциональная группа — 13
Функциональные производные карбоновых кислот — 195 и сл.
Фуран — 339, 340, 344
Фураноза — 286
Характеристическая группа — 14
Хеурса формулы — 287
Хинин — 390
Хитин — 311
Хинолин — 362
Хиральность — 68
Холестерин — 326
Хромон — 368
Хюккеля правило — 46
Цианидин — 371
Циклоалканы — 19, 106
Цитозин — 375
Цитраль — 316
Цефалоспорины — 378
Цепные реакции — 80, 81
Циклогексан — 108
Экгонин — 392
Электронная конфигурация атома углерода — 33, 34, 35
Электронные эффекты — 48
Электрофил — 54
Электрофильные реакции — 55
Элиминирование — 53
Энантиомеры — 68

Энергия связи — 40
Эпимеры — 285, 297
Эргостерин — 327
Эстрогенные гормоны — 331
Этиленгликоль — 150, 151, 152
Этерификация — 200

Этилен — 18, 33, 85
Эфираты — 167
Эффект сопряжения — 50
Эфиры простые — 164 и сл.
Эфиры сложные — 199, 200, 206, 220
Янтарная кислота — 9, 205



Учебное издание

Оганесян Эдуард Тоникович

Органическая химия

Ответственный редактор *М. Басовская*
Выпускающий редактор *Г. Логвинова*

Импортер на территории ЕАЭС: ООО «Феникс»
344011, Россия, Ростовская обл., г. Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, 150
Тел./факс: (863) 261-89-50, 261-89-59