

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ХІМІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ**



Практикум з курсу «Методологія органічного синтезу»

**М.М. ФІЗЕР, А.О. КРИВОВ'ЯЗ,
М.В. СЛИВКА, В.Г. ЛЕНДЄЛ**

**Рекомендовано Вченою радою хімічного факультету
ДВНЗ УжНУ, протокол № 3 від 24 «жовтня» 2019 року
як навчально-методичне видання
для студентів хімічних спеціальностей
вищих навчальних закладів**



Ужгород – 2019

Практикум являє собою практичне керівництво з методології органічного синтезу. Його завдання – допомогти студенту систематично вивчити основні прийоми експериментальної роботи в області методології органічного синтезу на конкретних прикладах.

В посібнику включені вимоги програми теоретичного курсу «Методологія органічного синтезу», роботи з синтетичного практикуму, вдосконалені методики синтезів органічних препаратів. Посібник розрахований для студентів хімічних факультетів.

Автори:

к.х.н. Фізер М.М.

к.х.н., доц. Кривов'яз А.О.

к.х.н., доц. Сливка М.В.

д.х.н., проф. Лендел В.Г.

Рецензенти:

Кохан Олександр Павлович

к.х.н, доцент кафедри неорганічної хімії ДВНЗ «УжНУ».

Онисько Михайло Юрійович

к.х.н., доц., завідувач кафедрою органічної хімії ДВНЗ «УжНУ».

Практикум з методології органічного синтезу: Матеріал прикладного характеру для студентів хімічних спеціальностей // Фізер М.М., Кривов'яз А.О., Сливка М.В., Лендел В.Г. – Ужгород: кафедра органічної хімії ДВНЗ «УжНУ», 2019. – 92 с.

© Фізер М.М., Кривов'яз А.О., Сливка М.В., Лендел В.Г., 2019. – 92 с.

© кафедра органічної хімії ДВНЗ «УжНУ», 2019. - 92 с.

ЗМІСТ

Передмова	4
Умовні скорочення	6
Правила роботи в лабораторії органічної хімії та техніка безпеки	7
Ліквідація наслідків нещасних випадків і надання першої допомоги	8
Організація робочого місця та порядок виконання студентами лабораторних робіт	10
Висушування органічних сполук	13
Тема 1. Методи утворення зв'язку Карбон-Гідроген	14
Тема 2. Утворення зв'язку Карбон-Галоген	18
Тема 3. Утворення зв'язку Карбон-Оксиген.	30
Тема 4. Утворення зв'язку Карбон-Сульфур.	38
Тема 5. Утворення зв'язку Карбон-Нітроген.	45
Тема 6. Утворення зв'язку Карбон-Карбон.	60
Тема 7. Перегрупування.	71
Тема 8. Елімінування.	79
Тема 9. Захист функціональних груп.	87
Список використаних джерел	92

Передмова

Лабораторний практикум з методології органічного синтезу займає важливе місце в навчальному процесі, адже найважливішим видом практичної діяльності з курсу «Методологія органічного синтезу» є лабораторні заняття. Вони допомагають студентам набути експериментальних навичок, які необхідні для подальшої успішної роботи в науково-дослідних закладах, навчальних закладах та на промисловому виробництві.

Даний посібник ставить завдання полегшити студенту, який приступив до лабораторного практикуму, засвоєння основних прийомів експериментальної роботи, тому з цією метою в нього включено опис основних методів виділення та очистки органічних речовин, якісний елементний аналіз, хроматографія, роботи з малого та великого (синтетичного) практикумів. Проведення двох видів практикумів (великого і малого) дає можливість охопити лабораторними заняттями майже всі теми теоретичного курсу «Органічна хімія», що допомагає студентам краще підготуватись до екзамену.

В методичну розробку включено як прописи лабораторних робіт, так і препаративні методи синтезу ряду органічних сполук. Опис синтезів розміщено в такій послідовності, яка передбачає засвоєння спочатку простих, а потім більш складних прийомів експериментальної роботи. Коротке описання хімізму процесів, що передують висвітленню методики експерименту, дає студенту можливість свідомо проводити органічні синтези. Для більш детального ознайомлення з хімізмом реакцій необхідно звертатися до підручників з органічної хімії, що наведені в розділі рекомендована література.

Оскільки безпечна робота в хімічній лабораторії студентів є основою проведення та успіху експерименту, то необхідно суворо дотримуватися правил організації роботи і техніки безпеки. Найбільш вірогідними джерелами нещасних випадків є: невміле поводження з хімічними речовинами (отруєння, хімічні опіки, пожежі, вибухи, алергії), з лабораторними приладами (ураження

електричним струмом, термічні опіки і травми), а також із скляними приладами і посудом (порізи). Тільки хороша організація та чітке дотримання правил роботи в лабораторії дозволяють повністю виключити можливість нещасних випадків і аварій в лабораторіях.

Запропонований посібник охоплює левову часту матеріалу, що вивчається на спецкурсі «Методологія органічного синтезу», та буде корисний значній кількості студентів, що цікавляться органічною хімією.

Посібник написаний колективом викладачів кафедри органічної хімії ДВНЗ «УжНУ».

Умовні скорочення

кат.	Каталізатор
конц.	Концентрований розчин
н-	Нормальний
надл.	Надлишок реагенту
розв.	Розведений розчин
<i>o</i> - (орто-)	<i>орто</i> - положення замісника
<i>m</i> - (мета-)	<i>мета</i> - положення замісника
<i>n</i> - (пара-)	<i>пара</i> - положення замісника
[H]	Відновлення
+ H ⁺	Дія мінеральної кислоти
[O]	Окиснення
<i>hν</i>	Квант світла
p	Тиск
Δ або t°	Нагрівання
ЦНС	Центральна нервова система

Правила роботи в лабораторії органічної хімії та техніка безпеки

Успішне виконання лабораторної роботи можливе тільки при дотриманні правил роботи в лабораторії, вимог техніки безпеки та гігієни праці.

1. При всіх роботах зберігати максимальну обережність, пам'ятаючи, що неакуратність, неуважність, недостатнє ознайомлення з приладами та властивостями речовин може привести до нещасного випадку.

2. Хімічні реакції необхідно проводити тільки з такими кількостями, в такому посуді і в таких умовах, як це вказано в методиці.

3. Під час роботи дотримуйтесь чистоти, тиші, порядку та правил техніки безпеки, не займайтесь сторонніми розмовами. Категорично забороняється відвідування студентів, які працюють в лабораторії, сторонніми особами. Після закінчення роботи, приведіть робоче місце в порядок і здайте його черговому.

4. Категорично забороняється виливати в раковини залишки лугів, кислот, неприємних на запах і вогненебезпечних рідин. Не кидайте в раковини папір, вату, сірники, осадки та інші тверді речовини. Для цього використовуйте спеціально призначені склянки.

5. При нагріванні та кип'ятінні рідин у пробірці, отвір її спрямовуйте як від себе, так і від сусідів. Не заглядайте в пробірку та не нагрівайте закупореними будь-які ємності.

6. Нагрівання легкогорючих рідин (етер, петролейний етер, ацетон, спирт) проводьте на водяній бані, а не на відкритому полум'ї. Не запалюйте вогонь у безпосередній близькості від них. Категорично забороняється ставити склянки з горючими та легкозаймистими речовинами поблизу запаленої спиртівки.

7. При роботі з кислотами пам'ятайте правила змішування кислот концентрованих з водою: **кислоту вливайте у воду невеликими порціями, а не навпаки.** Концентровані кислоти та луки ні в якому разі не засмокуйте піпетками, для цього користуйтеся гумовими грушами. Слідкуйте за тим, щоб не облили обличчя та одяг.

8. Щоб уникнути вибуху, залишки натрію та калію металічного не викидайте їх в раковини, адже їх необхідно збирати в спеціальні склянки з гасом і інформувати про це викладача або лаборанта.

9. Жодні речовини в лабораторії не пробуйте на смак. При визначенні запаху, не вдихайте глибоко пари, які виділяються, а спрямовуйте їх до себе помахом руки.

10. Категорично забороняється працювати в лабораторії одному, без лаборанта або викладача.

Ліквідація наслідків нещасних випадків і надання першої допомоги

При виникненні пожежі, негайно загасіть всі спиртівки, вимкніть електронагрівальні прилади, відсуньте або приберіть усі склянки з горючими речовинами. **Швидко засипте піском або накрийте вовняною ковдрою (кошмою) осередок пожежі. Використовувати вогнегасник в лабораторії органічної хімії не завжди дозволено.**

Водою можна гасити лабораторні меблі (столи, шафи, табуретки), а етер, бензен, натрій металічний заливати водою, в жодному випадку, не дозволяється. Обов'язково проінформувати викладача та лаборанта про пожежу та її наслідки.

Якщо на працюючому спалахне одяг, то поваливши потерпілого на підлогу, негайно накиньте на нього вовняну ковдру, пальто або халат, або сильно поливайте водою джерело пожежі.

У випадках термічного опіку, до обпеченого місця негайно прикладіть вату, змочену спиртом етиловим, 5 % водним розчином таніну, або 5 % водним розчином калій перманганату, а потім накладіть мокру пов'язку з того ж розчину. При дуже сильних опіках, обпечене місце охолоджують проточною водою, обробляють спиртом, а потім накладають пов'язку з льняною олією чи маззю від опіків і викликають швидку допомогу.

При опіках кислотами або їдкими лугами, залишки агресивної рідини

спочатку витирають фільтрувальним папером або ганчіркою, а потім добре промивають уражене місце великою кількістю води, а далі, у випадку дії кислоти на шкіру - промивають 3 % водним розчином соди, а у випадку лугу – 2 % розчином кислоти оцтової. При сильних опіках шкіри кислотами чи лугами, після промивання, накладають пов'язку, змочену розчином таніну чи калій перманганату, або змазують маззю від опіків чи вазеліном.

При попаданні кислоти в очі, їх промивають великою кількістю води, а потім 3 % водним розчином соди. При попаданні лугу в очі, їх промивають великою кількістю води, а потім насиченим розчином кислоти борної та закачують в очі краплю олії касторової.

При опіках шкіри бромом, уражене місце необхідно промити великою кількістю води чи спирту, а потім змазати обпечене місце маззю від опіків. Фенол із шкіри змивають спиртом або бенzenом.

При отруєнні газоподібним хлором чи бромом, необхідно вдихати пари спирту а етилового бо 5 % розчину амоніаку, а потім вийти на свіже повітря.

При порізах склом, обов'язково вийміть скло з рани, змажте це місце спиртовим розчином йоду, накладіть пов'язку та проінформуйте викладача та лаборанта про такий випадок. У всіх нещасних випадках, після надання першої допомоги, направте потерпілого в поліклініку або викличте швидку допомогу.

У лабораторії, на видному місці, повинна бути аптечка з бинтом, ватою, 3 % спиртовим розчином йоду, 1 % розчином кислоти оцтової, 3 % водним розчином соди, насиченим розчином кислоти борної, 5 % водним розчином калій перманганату, спиртом етиловим, вазеліном, маззю від опіків.

Організація робочого місця та порядок виконання студентами лабораторних робіт

Для проведення лабораторних робіт кожному студенту відводиться певне місце у лабораторії, яке для нього є постійним на час проходження всього практикуму.

Робоче місце повинно бути максимально вільним і чистим. На столі потрібно мати тільки необхідний хімічний посуд та реактиви. Поряд – робочий (лабораторний) журнал.

Студент повинен мати при собі рушник, мило й ганчірку для підтримання чистоти на робочому місці.

Слід користуватися тільки своїм хімічним посудом та приладами, і ні в якому разі не можна брати його без дозволу в свого товариша.

Розпочинати виконання лабораторних робіт можна тільки з дозволу викладача (після зданого колоквіуму). При цьому з'ясовується підготовленість студента до виконання лабораторної роботи. Окрім знання методики виконання роботи, студент повинен відповісти на ряд контрольних запитань, які охоплюють основні теоретичні розділи органічної хімії (в основному за темою роботи).

При виконанні лабораторної роботи студент має вести робочий журнал, записи в якому робить або в процесі виконання роботи, або відразу ж після її закінчення.

При оформленні роботи великого практикуму записи у журналі проводяться за такою формою:

Робота № _____

Синтез _____

Літературне джерело _____

Робота розпочата _____

Реакція основна:

Реакції побічні:

Розрахунок синтезу подається у вигляді таблиці:

Вихідні речовини			Необхідна кількість речовин			
Назва реактиву і хімічна формула	Молекулярна маса (г/моль)	Концентрації	в молях	в молях	в грамах	в мл даної
			(теорія)	(метода)	і 100 %	конц.

Всі розрахунки здійснюються в журналі (не на чорновиках), у зв'язку з чим записи в журналі проводяться лише з одного боку листа для того, щоб залишити місце для розрахунків на іншій сторінці.

Розрахунок синтезу представляється для перевірки і узгодження викладачу після здачі колоквіуму по даній темі. Після таблиці з розрахунками синтезу, подається план роботи на основі запропонованої методики синтезу. У плані детально записуються всі без винятку операції в тій послідовності, що передбачає методика. Після завершення синтезу, виділення речовини та встановлення її констант і практичного виходу заповнюється таблиця виходу продукту реакції.

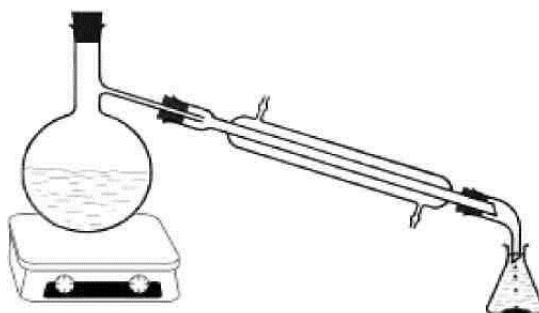
Наприклад: Схема оформлення синтезу етил броміду.

Синтез

Етил броміду

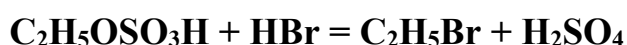
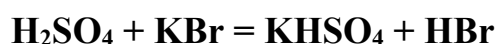
Літературне джерело Агрономов А.Е., Шабаров Ю.С. Лабораторные работы в органическом практикуме. - М., 1974. – С. 35.

Робота розпочата 23 лютого 2019 року.

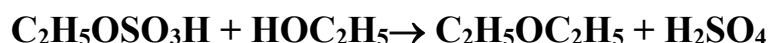


Схематичний вигляд установки для синтезу етил броміду

Реакція основна: $C_2H_5OH + HOSO_3H = C_2H_5OSO_3H + H_2O$



Реакції побічні: $C_2H_5OSO_3H \rightarrow CH_2=CH_2 + H_2SO_4$



Таблиця розрахунку синтезу матиме такий вигляд:

Вихідні речовини			Необхідна кількість речовин			
Назва і формула реактиву	Молекулярна маса (г/моль)	Концентрації				
			в молях (теорія)	в молях (метода)	в грамах і 100 %	в мл даної конц.
Етанол C_2H_5OH	46	95% $\rho=0,81$	0,1	0,14	6,2 г	6,5 г, 8,0 мл
Калій бромід KBr	119	100%	0,1	0,1	11,9 г	11,9 г
Кислота сульфатна H_2SO_4	98	100% $\rho=1,84$	0,1	0,28	27,4 г, 14,9 мл	27,4 г, 14,9 мл

Робота вважається виконаною, коли синтезований препарат здано, з дозволу викладача, лаборанту.

Висушування органічних сполук

В даний час, широко поширені методи висушування органічних рідин за допомогою дегідратуючих речовин. Осушувач повинен задовольняти таким вимогам:

- не повинен хімічно взаємодіяти як з розчинником, так і з розчиненою речовиною;
- не повинен каталітично сприяти самоокисненню, полімеризації і конденсації компонентів розчину;
- не повинен помітно розчинятися в органічній рідині;
- повинен зв'язувати воду швидко і ефективно;
- повинен бути доступною речовиною.

У таблиці наведені найбільш поширені осушувачі та їх застосування

Класи органічних сполук, що осушуються	Осушувачі
Алкани, циклоалкани, арени, етери	Кальцій хлорид, натрій сульфат, магній сульфат, натрій металевий, фосфор (V) оксид, натрій ацетат.
Галогенопохідні вуглеводнів	Кальцій хлорид, натрій сульфат, магній сульфат, фосфор (V) оксид.
Спирти	Калій карбонат, натрій сульфат, магній сульфат, купрум (II) сульфат, кальцій оксид, натрій ацетат.
Альдегіди та кетони	Натрій сульфат, магній сульфат.
Аміни	Калій (натрій) гідроксид, калій карбонат, натрій сульфат, кальцій оксид, барій оксид.
Органічні кислоти	Натрій сульфат, магній сульфат.
Естери	Натрій сульфат, магній сульфат.

Осушувачі використовують у вигляді плавлених або прожарених гранул діаметром 5-10 мм.

ТЕМА 1. МЕТОДИ УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ КАРБОН-ГІДРОГЕН

Кількість часу, що виділяється на вивчення теми – 10 год.

Вимоги програми:

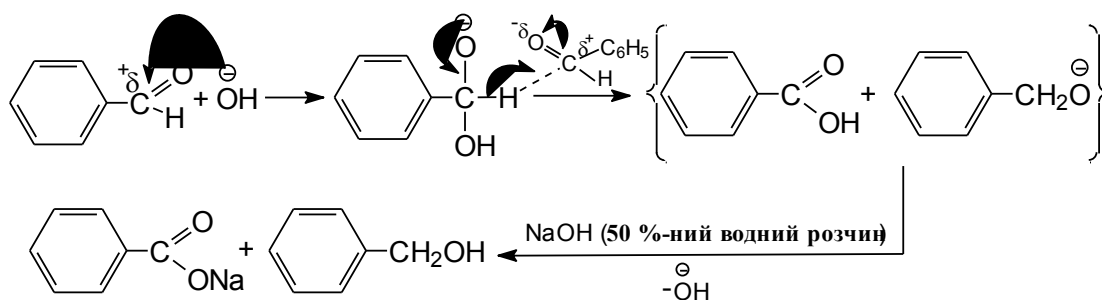
Органічний синтез, його основні етапи і методи. Короткі відомості про розвиток органічного синтезу. Вклад вітчизняних вчених в досягнення синтетичної органічної хімії.

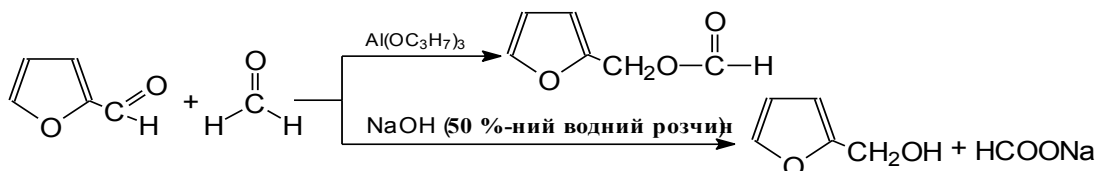
Утворення зв'язку Карбон-Гідроген. Перетворення молекул без зміни вуглеводневого скелету. Утворення зв'язку вуглець-водень електрофільним приєднанням водню до олефінових C=C зв'язків. Утворення зв'язку вуглець-водень нуклеофільним приєднанням до ненасиченого атому вуглецю.

Хімічні відновники: неблагородні метали, прості та комплексні гідриди металів, водень молекулярний і атомарний (в момент виділення) та інші. Каталітичне відновлення. Відновлення альдегідів і кетонів по Меєрвейну-Пондорфу. Реакція Тіщенко-Каніцаро. Приєднання водню по C≡C зв'язкам. Лужні метали в рідкому аміаку і LiAlH₄. Утворення зв'язку вуглець-водень нуклеофільним заміщенням біля насиченого і ненасиченого атому вуглецю.

Теоретичні відомості:

Канніцаро реакція – окислювально-відновне диспропорціонування альдегідів під дією лугу з утворенням первинних спиртів і карбонових кислот. Необхідною умовою є відсутність α-гідрогену в карбонільній сполуці.





Альдегід обробляють концентрованим водним або водно-спиртовим розчином луку при охолодженні або слабкому нагріванні. Каталізатори - метали (напр., Ag, Ni, Co, Cu) і їх оксиди. В р-цію вступають альдегіди, що не містять атом Н в *альфа*-положенні до карбонільної групи. В іншому випадку краще йде не Канниццаро реакція, а альдольна конденсація. Електроноакцепторні замісники в кільці ароматичних альдегідів прискорюють процес, а електронодонорні уповільнюють. Бензальдегіди із замісниками в *орто*-положеннях в Канниццаро реакцію не вступають; *о*- і *п*-гідроксибензальдегід реагують тільки у присутності. Ag. Р-цію з використанням двох різних альдегідів (так звана перехресна реакція Канніццаро) застосовують для отримання з великим виходом первинних спиртів з ароматичних альдегідів. В якості відновника при цьому зазвичай виступає формальдегід.

Перелік питань для контролю знань студентів:

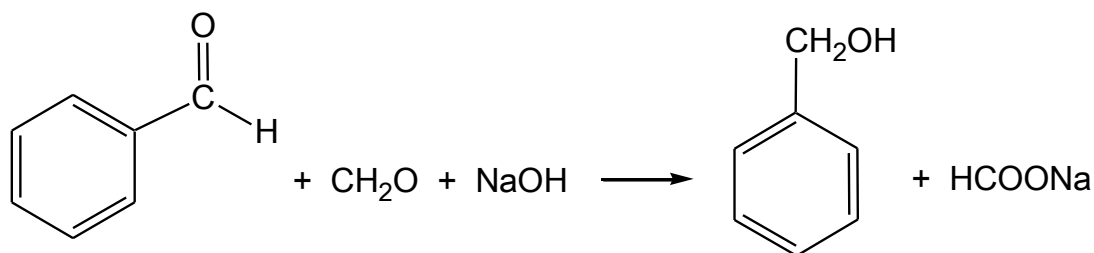
1. Охарактеризуйте гідрування, як метод утворення зв'язку С-Н.
2. Відновлення комплексними гідридами.
3. Розташуйте в ряд зростання реакційної здатності: LiAlH_4 , NaAlH_4 , LiBH_4 , NaBH_4 , ZnBH_5 , $\text{NaBH}_2(\text{OC}_3\text{H}_7)_2$.
4. Відновлення гідридами лужних металів.
5. Відновлення амідами лужних металів.
6. Гідроборування алкенів.
7. Реакція Кіжнера-Вольфа.
8. Реакція Клеменсена.
9. Реакція Буво-Блана.
10. Реакція Меєрвейна-Пондорфа-Верлея.
11. Реакція Тищенко.
12. Реакція Канніццаро.
13. Відновлення по Розенмунду-Зайцеву.

Експериментальна робота:**1.1. Реакція Канніцаро.**

Реактиви: бензальдегід – 1 мл
розчин лугу – 5 мл
соляна кислота (10%) – 5 мл

До 1мл бензойного альдегіду додають 5мл 10%-ного спиртового розчину їдкого калію і енергійно струшують. При цьому виділяється тепло:

У результаті реакції утворюється бензойна кислота у вигляді калієвої солі – продукт окиснення бензойного альдегіду і бензиловий спирт – продукт відновлення бензойного альдегіду. Утворені кристали бензоату калію відфільтровують і розчиняють у мінімальній кількості води. При додаванні до розчину близько 2 мл 10%-ної соляної кислоти випадає в осад вільна бензойна кислота у вигляді білих кристалів. Також утворення бензоату калію можна виявити за реакцією з водним розчином хлориду заліза (III) – утворюється бежевий осад бензоату заліза(III). Напишіть рівняння реакції.

1.2. Перехресна реакція Канніцаро для синтезу бензилового спирту.

Реактиви: бензальдегід – 5 г
формалін – 10 мл
розчин лугу – 100 мл

В круглодонну колбу на 100 мл із зворотнім холодильником поміщають бензальдегід, 25 мл води і формалін. При перемішуванні добавляють 10 мл 40 % розчину лугу. Температура при цьому підвищується до 70 °С. Реакційну масу залишають стояти на 10 годин. Поступово рідина ділиться на два шари. Верхній шар відділяють з допомогою ділильної лійки, позбавляють від залишкового бензальдегіда промиванням розчином 0,5 г гідросульфата натрію в малій кількості води. Промивають ще раз при хорошому збовтуванні і відділяють верхній шар бензилового спирту. Сушать над сульфатом натрію і переганяють при температурі 204–206 °С. Вихід 4,2г (63% від теоретичного).

ТЕМА 2. МЕТОДИ УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ КАРБОН-ГАЛОГЕН

Кількість часу, що виділяється на вивчення теми – 12 (48 із ср) год.

Вимоги програми:

Загальні положення приєднання галогенів по кратним вуглецевим зв'язкам. Реакції електрофільного приєднання галогенів до подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку. Приєднання галогенів до ацетиленового зв'язку. Приєднання галогенів до ароматичних сполук. Галогенгетероциклізація ненасичених сполук, які містять γ -, чи δ -положеннях електронодонорну функціональну групу. Методика проведення синтезу.

Утворення зв'язку вуглець-галоген електрофільним приєднанням галогеноводнів до кратних вуглець-вуглецевих зв'язків. Правило Марковнікова-Зайцева-Вагнера. Аномальне приєднання бромоводню до олефінів в присутності пероксидних сполук.

Утворення зв'язку вуглець-галоген нуклеофільним приєднанням до ненасиченого атому вуглецю. приєднання галогеноводнів до кратних вуглець-вуглецевих зв'язків, з'єднаних із електроноакцепторними групами. Приєднання інших галогеновмісних сполук до алкенів та алкінів. Приєднання PCl_5 до альдегідів і кетонів.

Утворення зв'язку вуглець-галоген нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому вуглецю. Взаємодія спиртів із галогеноводневими кислотами та іншими галогенуючими агентами. Реакції тіонілу хлористого із спиртами, які проходять із збереженням і оберненням конфігурації. Заміщення гідроксильних груп у фенолах і гетероциклічних сполуках на галоген.

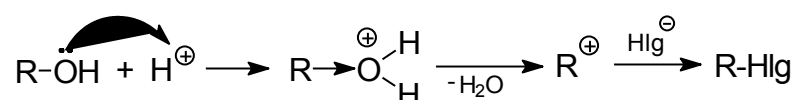
Утворення зв'язку вуглець-галоген заміщенням біля ненасиченого атому вуглецю. Заміна гідроксилу в карбоксильній групі на галоген. Добування галогенангідридів карбонових кислот. Заміна карбонільного кисню на хлор і бром. Заміщення водню галогеном в алканах, алкенах, алкінах. Заміщення водню біля насиченого атому вуглецю, зв'язаного з електроноакцепторною

групою. Заміна галогеном водню в аренах і в боковому ланцюгу. Утворення зв'язку вуглець-галоген гомолітичним заміщенням біля насиченого атому вуглецю. Реакції алільного бромовання.

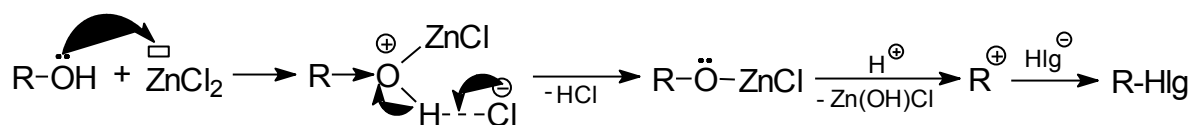
Теоретичні відомості:

Велике значення мають реакції взаємодії спиртів з галогеноводнями. Швидкість даного типу реакцій сильно залежить від природи вихідних спиртів. Так, третинні спирти є найбільш активними, далі по активності йдуть спирти алілового та бензилового типу, потім вторинні спирти і найменш активними є первинні спирти. Такий ряд активності спиртів пояснюється стійкістю карбокатиону, який утворюється на першій стадії процесу, загальний механізм якого є класичним механізмом нуклеофільного заміщення, яке активується такими каталізаторами, як мінеральні кислоти та кислоти Льюїса.

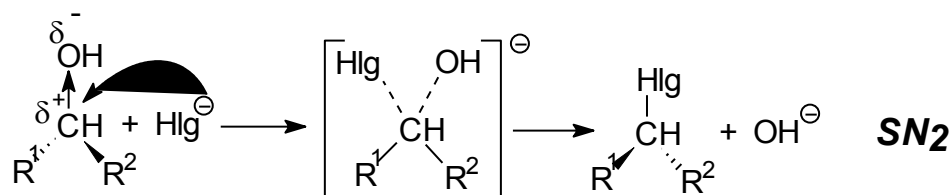
Так, при каталізі мінеральними кислотами на першій стадії відбувається протонування гідроксильного Оксигену з наступною генерацією карбокатиону, який далі при дії галогенід-аніону перетворюється в цільовий продукт заміщення.



При каталізі ж апротонними кислотами Льюїса спочатку відбувається дія *p*-електронів Оксигену на вакантну електронну комірку центрального атому кислоти Льюїса, внаслідок чого утворюється елементарноорганічна сполука, з якої на наступній стадії розкладається з утворенням карбокатиону, з якого потім отримують кінцеву галагенопохідну.

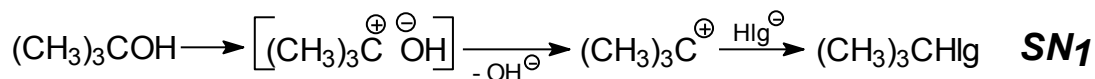


Взаємодію спиртів з галогеноводнями досліджували Інгольд і Хюз. Ними було встановлено, що первинні та вторинні спирти переважно реагують за механізмом нуклеофільного заміщення другого порядку S_N2 .



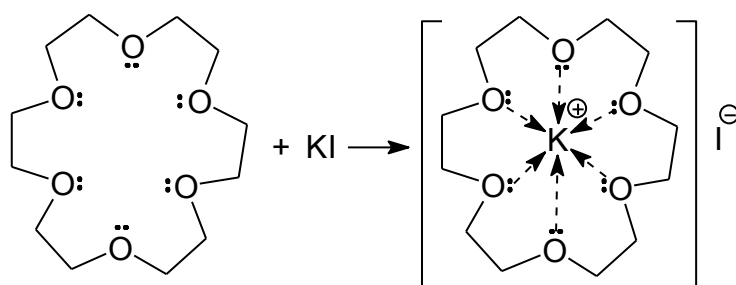
На першій лімітуючій стадії відбувається утворення аніонного комплексу; швидкість цієї стадії залежить від концентрації як спирту, так і галогенід-аніону. На другій стадії цей комплекс швидко розкладається до кінцевого продукту, який при наявності хірального центру змінює знак кута повороту площини поляризації (Вальденівське обертання), тобто, процес є стереоселективним.

У випадку третинних спиртів та спиртів алільного й бензилового типу процес проходить переважно по механізму нуклеофільного заміщення першого порядку S_N1 .

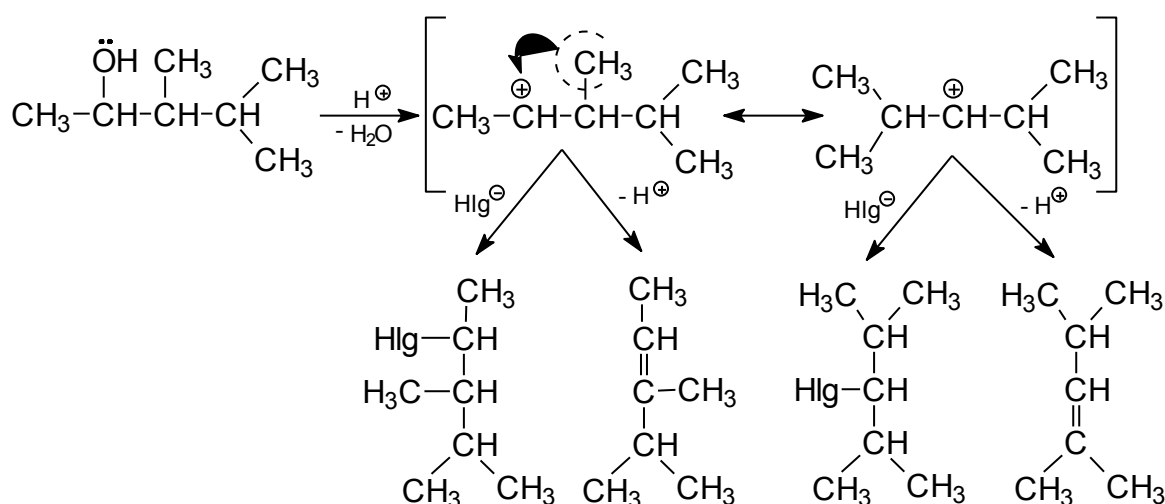


Швидкість реакції залежить лише від концентрації спирту, який зазнає дисоціацію на першій лімітуючій стадії з утворенням карбоаніону, який потім швидко перетворюється в кінцевий продукт. Слід відзначити, що процес в даному випадку являється нестереоселективним, тобто, утворюється суміш стереоізомерів.

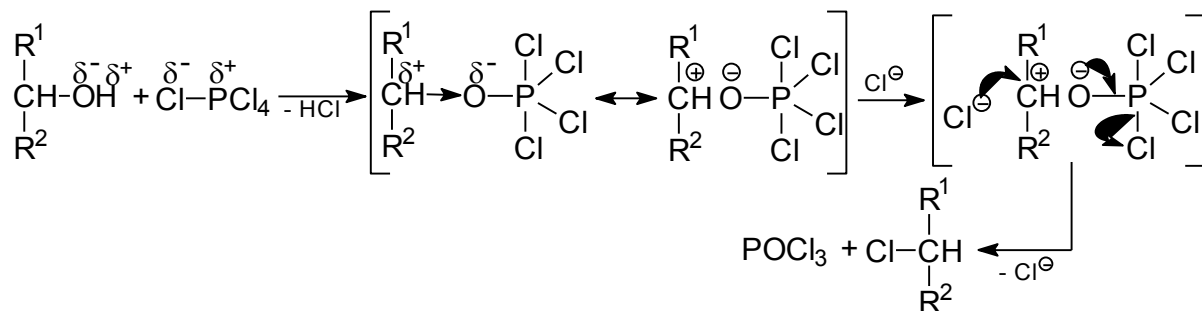
Якщо реакцію проводити в присутності галогенідів лужних металів та з використанням в якості каталізаторів краун-етерів (для ефективної генерації галогенід-аніону), то вихід цільового продукту суттєво зростає.



Якщо в реакцію вступають спирти із сильно розгалуженим карбоновим скелетом, то, крім основної моногалогенопохідної, можливе проходження конкуруючих процесів з утворенням продуктів скелетного перегрупування та елімінування.



Зв'язок «C-Hlg» також можна утворити при дії на спирти галогенідів сульфуру та фосфору (PI_3 , PCl_4 , PCl_3 , PBr_3 , SF_4 , SOCl_2 , SO_2Cl_2 , тощо). Механізм цих реакцій передбачає утворення іонних пар і в залежності від природи розчинника може реалізовуватись різними шляхами. Найбільш часто в якості розчинника (для різних галогенуючих агентів) використовують піридин та ДМФА. В цьому випадку процес реалізується за SN_2 механізмом з утворенням продукту з оберненою конфігурацією.



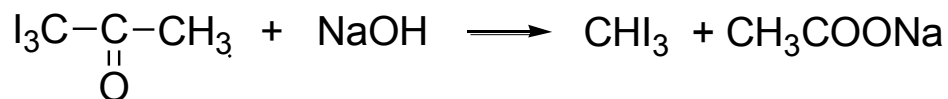
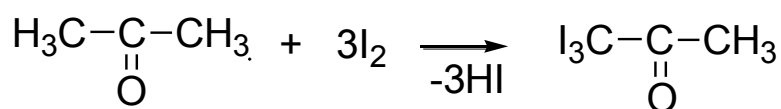
Перелік питань для контролю знань студентів:

1. Охарактеризуйте методи утворення зв'язку Карбон-Галоген.
2. Реакції електрофільного приєднання галогенів до подвійного зв'язку.
3. Реакції електрофільного приєднання галогенів до спряжених подвійних зв'язків.
4. Реакції електрофільного приєднання галогенів до ацетиленового зв'язку.
5. Гомолітичне приєднання галогенів. Приєднання галогенів до ароматичних сполук.
6. Галогенотетрациклізація ненасичених сполук, які містять в γ -, δ - та ε -положеннях електронодонорну функціональну групу.
7. Методика проведення синтезу на основі галогенотетрациклізація ненасичених сполук.
8. Добування галогеноводнів та їх властивості.
9. Електрофільне приєднання галогеноводнів до олефінів.
10. Правило Марковнікова-Зайцева-Вагнера.
11. Аномальне приєднання бромоводню до олефінів в присутності пероксидних сполук.
12. Приєднання галогеноводнів до ненасичених вуглеводнів з потрійним зв'язком.
13. Приєднання фтороводню. Фтористий вініл.
14. Приєднання хлористого водню. Хлористий вініл. Хлоропрен.
15. Нуклеофільне приєднання до ненасиченого атому Карбону. Приєднання галогеноводнів до кратних карбонових зв'язків, з'єднаних із електроноакцепторними групами.
16. Приєднання галогенідів Фосфору та Сульфуру (SF_4 , PCl_5 , $POCl_3$, PCl_3 , $POBr$, PBr_3) до алкенів та алкінів.
17. Нуклеофільне заміщення біля насиченого атому Карбону. Взаємодія спиртів із галогеноводневими кислотами та іншими галогенуючими агентами.

18. Заміщення гідроксильних груп у фенолах і гетероциклічних сполуках на галоген.
19. Нуклеофільне заміщення біля ненасиченого атому Карбону. Заміна гідроксильної групи в карбоксильній групі на галоген.
20. Добування галоген-ангідридів карбонових кислот. Заміна карбоксильного оксисену на галоген.
21. Заміщення гідрогену галогеном в алканах, алкенах, алкінах.
22. Заміщення Гідрогену біля насиченого атому Карбону, зв'язаного з електроноакцепторною групою.
23. Заміна галогеном водню в аренах і в боковому ланцюгу.
24. Утворення зв'язку Карбон-Галоген гомолітичним заміщенням біля насиченого атому карбону. Реакції алільного бромовання.
25. Заміна зв'язку Карбон-Нітроген на зв'язок Карбон-Галоген в аліфатичних амінах (дія пентагалогенідів фосфору).

Експериментальна робота:

2.1. Синтез йодоформу галоформною реакцією.



Реактиви: йод – 0,4 г (0,017 моль)

ацетон (або етанол) – 1,0 мл (0,014 моль)

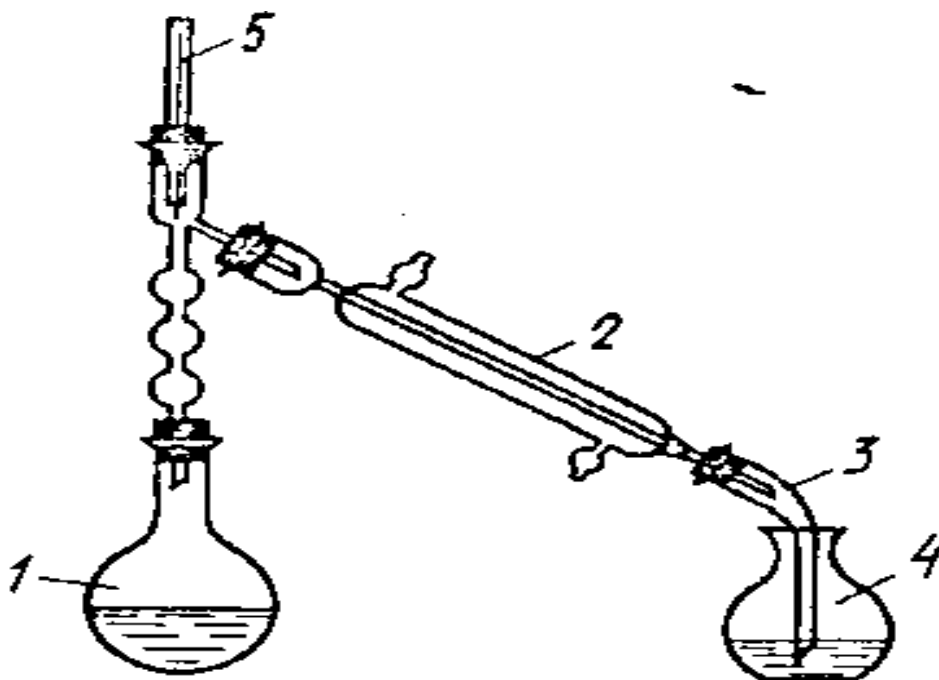
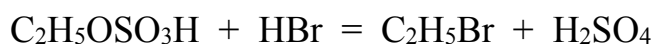
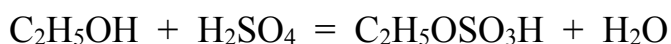
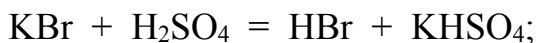
йодистий калій – 0,8 г

розчин гідроксиду натрію (10%) – 100 мл

У колбу Ерленмеєра, ємкістю 50 мл поміщують йодистий калій, наливають 3–5 мл води і після розчинення солі додають йод. Після повного розчинення йодиду додають води, з таким розрахунком, щоб загальний об'єм не перевищував 10–12 мл. Нарешті в колбу додають ацетон і краплями (з бюретки) приливають 10%-ний розчин луку до повного знебарвлення червонуватого кольору розчину.

Йодоформ, який при цьому випадає у вигляді жовтого кристалічного осаду після 30хв відстоювання на холоді відфільтровують на лійці Бюхнера, промивають невеликою кількістю води і висушують на повітрі. Вихід майже теоретичний. Тпл. 119 °С. Йодоформ аналогічним методом можна добути із етанолу.

2.2. Синтез бромистого етилу.

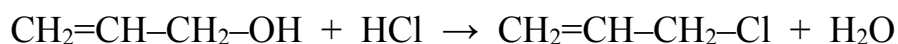


Прилад для добування бромистого етилу: 1 – круглодонна колба; 2 – водяний холодильник; 3 – алонж; 4 – плоскодонна колба; 5 – термометр.

Реактиви: спирт етиловий (95%) – 65 г (1,34 моль)
 бромід калію – 11,9 г (0,10 моль)
 сірчана кислота (d=1,84) – 27,4 г (0,28 моль)

Реакцію проводять у приладі, показаному на малюнку. В круглодонну колбу з дефлегматором (або колбу Вюрца) наливають спирт, добавляють 6 мл води і поступово, при постійному перемішуванні та охолодженні (водяна баня, струмінь проточної води з крана, тощо) добавляють концентровану сірчану кислоту. Після охолодження суміші до кімнатної температури в колбу додають дрібно розтертий KBr. Дефлегматор (колбу Вюрца) з'єднують з холодильником Лібіха і обережно нагрівають на водяній бані, поки в приймач, у який заздалегідь наливаєти холодної води, не перестануть надходити масляні краплі, що опускаються на дно. Після закінчення реакції, за допомогою ділильної лійки бромистий етил збирають у суху пробірку. Для його осушення добавляють кілька шматків безводного хлориду кальцію. Через 20 хвилин бромистий етил стає прозорим і його переганяють, збираючи фракцію в межах 36–40 °С. Вихід: 7,5 г (70% від теоретичного).

2.3. Синтез аліл хлориду з алілового спирту.



Реактиви: спирт аліловий (свіжо перегнаний) – 13,1 г.
 кислота хлоридна концентрована – 22,6 мл.
 купрум (I) хлорид – 0,5 г.
 кислота сульфатна концентрована – 4,5 мл.

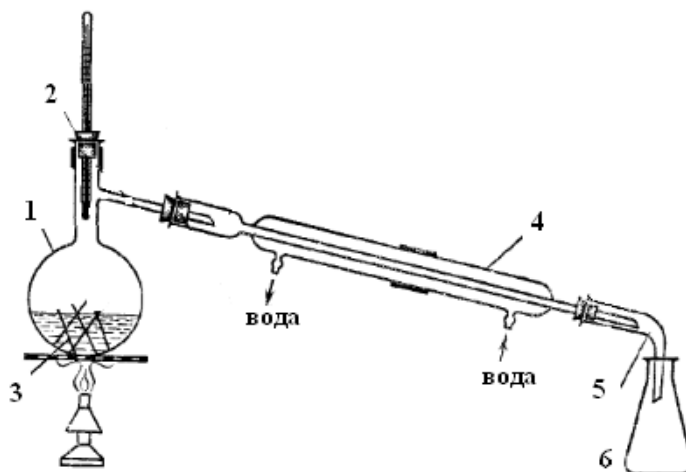
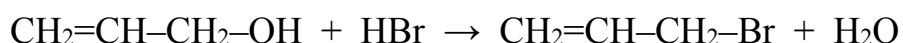


Схема установки для синтезу аліл хлориду.

1 – перегонна колба; 2 – термометр; 3 – «кипятильники»; 4- прямий холодильник; 5 – алонж; 6 – приймач.

В колбу Вюрца, що містить ділильну лійку та зворотній холодильник, поміщають 13,1 г алілового спирту, 22,6 мл кислоти хлоридної концентрованої та 0,5 г купрум (І) хлориду (витяжна шафа!). З ділильної лійки додають 4,5 мл сульфатної кислоти концентрованої: 1,0 мл вносять відразу, а іншу кількість кислоти – поступово, при нагріванні на водяній бані і обережному перемішуванні. Вміст колби переганяють, збираючи фракцію з температурою кипіння нижче 50 °С. Вихід 12,0 г (70 % від теоретичного). $T_{\text{кип.}} = 43\text{--}44\text{ }^{\circ}\text{C}$. Аліл хлорид – лакриматор, висушують над кальцій хлоридом і переганяють з колби з дефлегматором.

2.4. Синтез аліл броміду з алілового спирту.

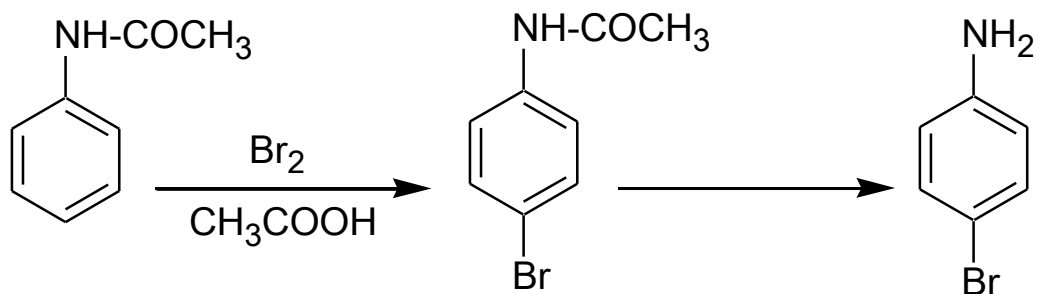


Реактиви: кислота бромоводнева (48 %) – 1,0 кг (5,9 моль).
спирт аліловий (свіжо перегнаний) – 385 мл.
кислота сульфатна концентрована – 600,0 г (324 мл).

В трьохлітрову круглодонну колбу Вюрца, що містить ділильну лійку та прямий холодильник, поміщають суміш 1,0 кг (5,9 моль) 48 % водного розчину кислоти бромоводневої з 300,0 г (162,0 мл) сульфатної кислоти концентрованої. Потім з ділильної лійки прикапують 385,0 мл спирту алілового. Утворену суміш нагрівають водяною банею 30 хв. і прикапують ще 300,0 г (162 мл) сульфатної кислоти концентрованої. При цьому відганяється аліл бромід протягом 40 хв. Сирий продукт промивають 40 мл 10 % водного розчину соди, сушать кальцій хлоридом та переганяють збираючи фракцію з температурою кипіння 69–72 °С.

Вихід 465,0 г (96,0 % від теоретичного).

2.5. Синтез *n*-бромоаніліну через бромовання ацетаніліду.



Реактиви: ацетанілід – 3,5г (0,025 моль)

бром – 4 г (0,025 моль)

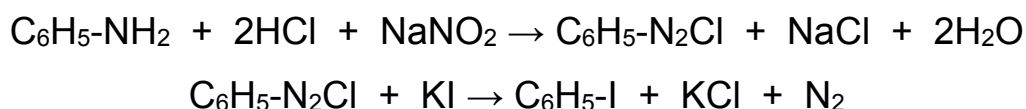
льодяна оцтова кислота CH₃ COOH

В колбу місткістю 50 мл вносять ацетанілід і 12 мл оцтової кислоти. Для повного розчинення суміш трохи підігрівують. Після цього при температурі, що не перевищує 40 °С, повільно при перемішуванні прибавляють бром у розчині 50 мл оцтової кислоти. Через кілька хвилин реакція завершується і реакційну суміш виливають у стакан, який містить 75 мл води. Білий осад *n*-бромацетніліду без очистки переносять у круглодонну колбу на 300 мл, добавляють 40 мл води, 15 мл конц. соляної кислоти і нагрівають до кипіння із

зворотнім холодильником 30 хв. Після охолодження, в колбу добавляють 20%-ний розчин гідроксид натрію до лужної реакції і відганяють *n*-броманілін з водяною парою.

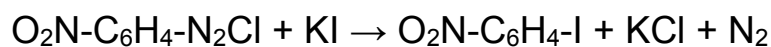
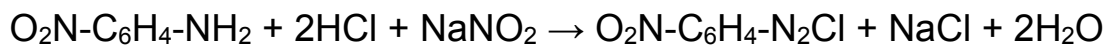
Фільтрують *n*-броманілін, який разом з водою переганяється в приймач, і сушать на повітрі між листами фільтрувального паперу. Вихід 2,5 г (60% від теоретичного). Тпл. 64–65 °С.

2.6. Синтез йодобензену через діазотування аніліну.



Реактиви: анілін – 3,1 г (0,033 моль)
 соляна кислота ($d=1,19$) – 8,3 мл
 нітрит натрію – 2,3 г (0,033 моль)
 йодид калію – 6,7 г (0,04 моль)

В стакані змішують соляну кислоту з 8,5 мл води і до розчину добавляють анілін. Розчин охолоджують (лід-вода) і поступово краплями добавляють при постійному перемішуванні розчин нітриту натрію у 6,5 мл води. Слідкують, щоб температура при цьому не підіймалась вище 5 °С. Одержаний розчин солі діазонію поступово, при перемішуванні, добавляють до розчину йодиду калію в 10 мл води. Суміш залишають стояти 2 год. Після цього нагрівають із зворотнім повітряним холодильником на водяній бані до припинення виділення азоту. До розчину добавляють луг до лужної реакції (щоб зв'язати фенол), а йодбензен відганяють з водяною парою. Одержаний продукт сушать безводним хлоридом кальцію. Вихід 5 г (83% від теоретичного).

2.7. Синтез 1-йодо-4-нітробензену через діазотування 4-нітроаніліну.

Реактиви: анілін – 1,25 г (0,009 моль)
сірчана кислота (d=1,84) – 1,0 мл
нітриг натрію – 0,7 г (0,010 моль)
йодид калію – 3,0 г (0,018 моль)

В стакані змішують 1 мл сірчаної кислоти з 10 мл води і до розчину додають 4-нітроанілін. Розчин нагрівають на плитці до повного розчинення порошку 4-нітроаніліну. Далі розчин охолоджують (лід-вода) до температури нижче 5 °С і поступово краплями додають при постійному перемішуванні розчин нітриту натрію у 2 мл води. Слідкують, щоб температура при цьому не підіймалась вище 5 °С. Одержаний розчин солі діазонію поступово, при перемішуванні, додають до розчину йодиду калію в 10 мл води. Реакційна суміш набуває коричневого забарвлення, а виділення великої кількості азоту обумовлює вспінювання розчину. Суміш залишають стояти 2 год. Продукт відфільтровують та перекристалізують із 50 мл етанолу. Вихід 1,5 г (45% від теоретичного).

ТЕМА 3. УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ КАРБОН-ОКСИГЕН

Кількість часу, що виділяється на вивчення теми – 8 год.

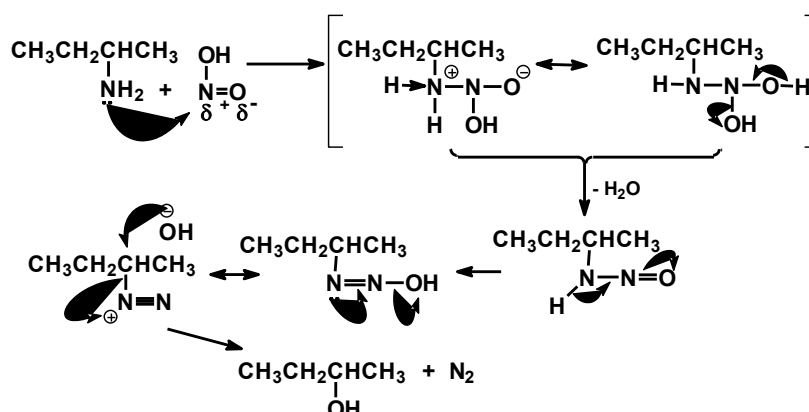
Вимоги програми:

Утворення зв'язку карбон-оксиген електрофільним приєднанням до ненасиченого атому карбону. Гомолітичне приєднання до ненасиченого атому вуглецю: реакції окиснення. Утворення зв'язку карбон-оксиген нуклеофільним приєднанням до ненасиченого атому карбону і до оксосполук. Полімеризація альдегідів. Приєднання до азінового зв'язку ($C=N$) та приєднання до нітрильної групи ($C\equiv N$).

Утворення зв'язку карбон-оксиген нуклеофільним заміщенням біля ненасиченого атому карбону. Утворення естерів (реакція естерифікації). Утворення зв'язку карбон-оксиген через окиснення атому карбону у різних гібридних станах.

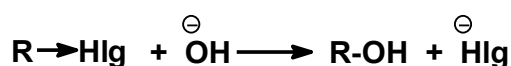
Теоретичні відомості:

Утворення зв'язку Карбон-Оксиген нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому Карбону. Формально до реакцій даного типу можна віднести взаємодію первинних амінів з нітратною кислотою в нейтральному середовищі – так як нуклеофільному заміщенню, яке реалізується на останній стадії, передують нуклеофільне приєднання, елімінування та скелетне перегрупування проміжних продуктів.



Слід зауважити, якщо аліфатичні аміни вже при нормальних умовах перетворюються у відповідні спирти (по цій причині такі реакції є якісними для визначення первинних аліфатичних амінів), то у випадку ароматичних амінів реакційну суміш необхідно прогріти для повного проходження процесу.

Класичним прикладом утворення зв'язку Карбон-Оксиген нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому Карбону являється процес омилення галогеноалканів. Ґрунтовно ці реакції дослідив та описав Інгольд, ним же і були сформульовані основні закономірності цього процесу.

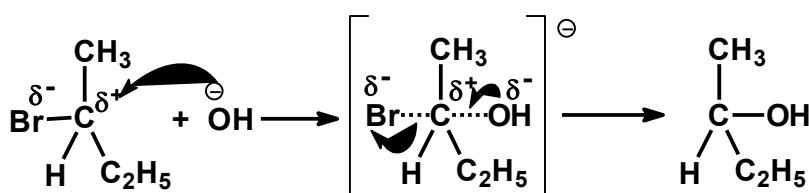


Досліджуючи кінетику вищеописаної реакції Інгольдом було встановлено, що процес може реалізовуватись двома шляхами, а саме: за нуклеофільним механізмом першого порядку S_N1 (швидкість реакції залежить від концентрації лише галагенопохідної) і за нуклеофільним механізмом другого порядку S_N2 (швидкість реакції залежить від концентрації як галагенопохідної, так і від концентрації O -нуклеофілу).

$$S_N1: V = k_1[\text{RHlg}]$$

$$S_N2: V = k_2[\text{RHlg}][\text{OH}^\ominus]$$

Виходячи з цього, Інгольд запропонував наступний механізм S_N2 -заміщення.

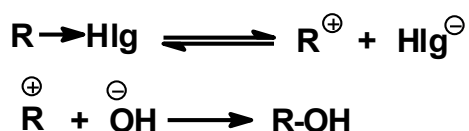


Цей механізм передбачає, що у випадку асиметричної галагенопохідної в процесі реакції відбувається зміна конфігурації кінцевого спирту. Рушійною силою реакції є енергія утворення зв'язку Карбон-гідроксил, яка потім витрачається на розрив зв'язку Карбон-галоген. Механізм передбачає участь в реакції на першій стадії (яка є лімітуючою) обох вихідних субстратів і тому перебіг процесу залежить як від сили O -нуклеофілу, так і від природи галагенопохідної. Ідеальним є випадок, коли замісники при електрофільному центрі в галагенопохідній розміщуються в просторі перпендикулярно до лінії

нуклеофільної атаки: Br.....C.....OH, тобто, коли можливою є атака гідроксил-аніоном електрофільного Карбону з діаметрально протилежного боку по відношенню до положення галогену. По цьому механізму як правило реагують первинні спирти і деякі вторинні вторинні спирти.

Слід відзначити, що згідно кінетичних даних, часто реакції цього типу відбуваються одночасно по двом механізмам S_N1 та S_N2 .

Так, чим полярніший зв'язок Карбон-галоген, тим активніше проходить нуклеофільне заміщення, але у випадку високої поляризації цього зв'язку при використанні полярного розчинника можлива дисоціація галагенопохідної з утворенням відповідного карбокатиону, на який потім відбувається нуклеофільна атака гідроксид-аніоном.



Саме випадок, коли наявні умови дисоціації галагенопохідної, і є в основі S_N1 -механізму. Тобто, в цьому випадку швидкість залежить лише від концентрації галагенопохідної, дисоціація якої і є лімітуючою стадією процесу.

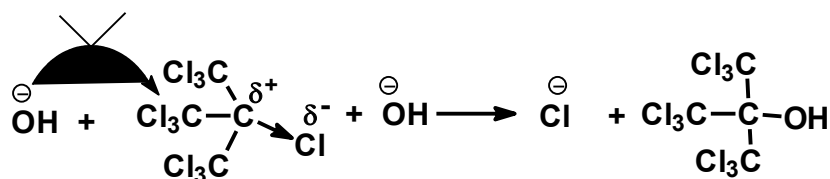
Основними умовами дисоціації є:

- а) наявність в молекулі галагенопохідної полярного зв'язку;
- б) наявність полярного середовища для максимальної поляризації зв'язку Карбон-галоген;
- в) стійкість утворюваних карбокатиону та нуклеофугу (галогенід-аніону).

Якщо реалізуються усі три вищенаведені умови, то відбувається дисоціація галагенопохідної і процес омилення останньої проходить за механізмом S_N1 . Класичним прикладом такого роду реакцій є омилення більшості третинних, бензилових, алілових та деяких вторинних галагенопохідних.

При цьому є випадки, коли при сильній дії стеричних факторів (у випадку третинних галагенопохідних) стійкість відповідного карбокатиону є низька – тобто, не виконується одна з умов дисоціації, а отже, у випадку третинної

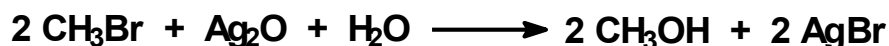
галогенопохідної механізм S_N1 не реалізується і процес проходить по механізму S_N2 в умовах дії стеричного фактору, яка унеможливорює діаметрально-протилежний підхід гідроксид-аніону.



В таких випадках S_N2 -механізм реалізується стереоселективно із збереженням конфігурації.

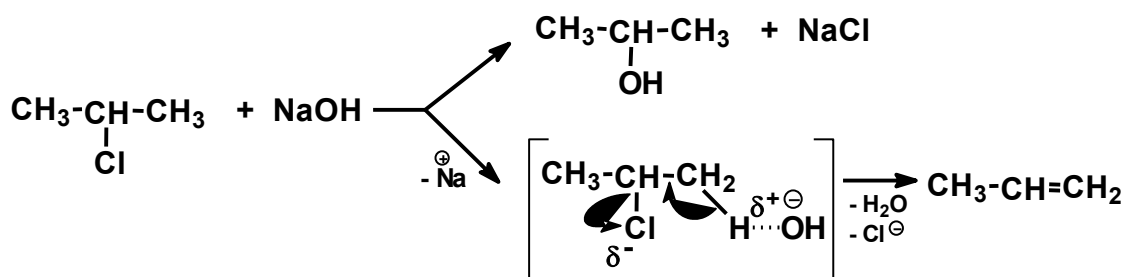
Щодо випадків проходження реакцій омилення по механізму S_N1 , то в результаті отримують суміш стереоізомерів (процес нестереоселективний), так як до утвореного на першій стадії карбокатиону гідроксид-аніон може підходити з будь-якого боку.

Досліджуючи вплив природи (OH)-нуклеофілу Інгольд встановив, що з найбільшим виходом та з максимальною стереоселективністю омилення галогенопохідних відбувається при дії аргентум оксиду в присутності вологи.



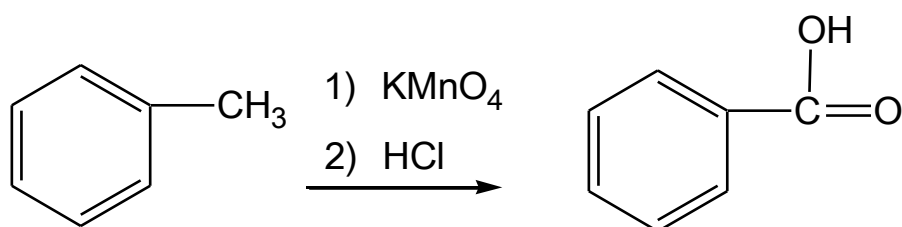
Недоліком цього реактиву є низька швидкість реакції (до кількох діб), а також його відносна дороговизна.

При використанні ж гідроксидів лужних металів швидкість процесу омилення значно збільшується, але суттєво втрачається селективність, внаслідок проходження конкуруючих реакцій елімінування, що призводить до зниження виходу цільового спирту.



Перелік питань для контролю знань студентів:

1. Охарактеризуйте методи утворення зв'язку Карбон-Оксиген.
2. Утворення зв'язку Карбон-Оксиген електрофільним приєднанням до ненасиченого атому карбону.
3. Утворення зв'язку Карбон-Оксиген нуклеофільним приєднанням до ненасиченого атому карбону і до оксосполук.
4. Полімеризація альдегідів.
5. Приєднання до азинового зв'язку (C=N) та приєднання до нітрильної групи (C≡N).
6. Утворення зв'язку Карбон-Оксиген нуклеофільним заміщенням біля ненасиченого атому карбону.
7. Утворення естерів із спиртів та карбонових кислот (реакція естерифікації).
8. Утворення зв'язку Карбон-Оксиген нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому Карбону.
9. Реакція етерифікації (реакція Вільямсона).
10. Гомолітичне приєднання до ненасиченого атому Карбону: реакції окиснення.

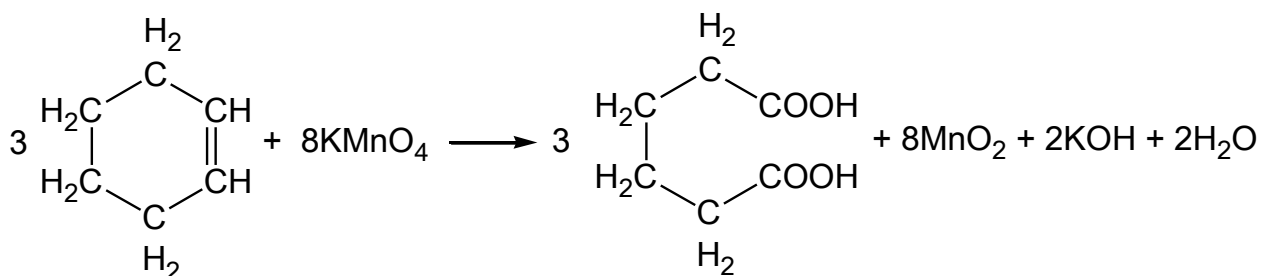
Експериментальна робота:**3.1. Синтез бензенової кислоти окисненням толуену.**

Реактиви: толуен – 1 г (0,011 моль)
 перманганат калію – 3,4 г (0,021 моль)
 соляна кислота конц. (густина 1,19 г/мл)

В круглодонній колбі з оберненим холодильником нагрівають на водяній бані толуен і 75мл води. Протягом 1 години в реакційну суміш частинами (порціями) вносять перманганат калію. Нагрівання продовжують при періодичному струшуванні реакційної суміші ще 4 години до знебарвлення перманганату калію. Якщо реакційна суміш залишається забарвленою, то добавляють кілька крапель спирту до повного знебарвлення. Відфільтровують осад діоксиду марганцю і двічі промивають гарячою водою (по 10–15 мл). Фільтрати об'єднують і випарюють на водяній бані до 10–15 мл. При необхідності, ще раз фільтрують, якщо знову випав осад діоксиду марганцю.

Із фільтрату бензенова кислота осаджується дією конц. соляної кислоти, яку додають краплями. Бензенову кислоту відфільтровують і сушать на повітрі. Вихід 1 г (75% від теоретичного). Т.пл. 120–121 °С.

3.2. Синтез адипінової кислоти окисненням циклогексену.



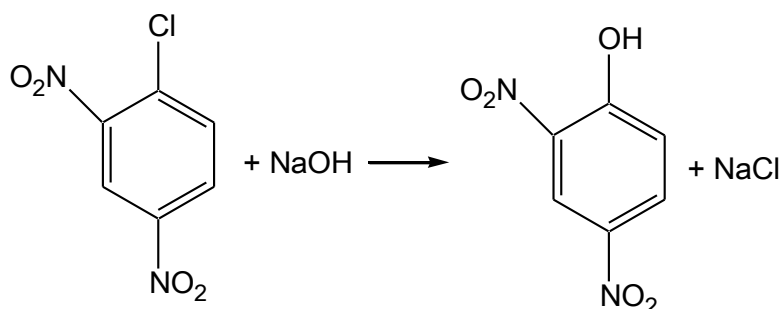
Реактиви: циклогексен – 1 г (0,01 моль)
 перманганат калію – 4,5 г (0,028 моль)
 карбонат натрію – 2 г

В трьохгорлій колбі ємкістю 50-100 мл з оберненим холодильником, і термометром розчиняють 2 г карбонату натрію в 10 мл води. До одержаного розчину додають циклогексен, а потім невеликими порціями при перемішуванні через боковий тубус вносять перманганат калію. Слідкують,

щоб температура при цьому не піднімалася вище 30 °С, для чого колбу періодично охолоджують на водяній бані.

Після закінчення реакції (зникнення забарвлення перманганату калію) випавший осад діоксиду марганцю відфільтровують і до фільтрату додають 4,7 мл 50%-ної сірчаної кислоти до кислої реакції (рН=1). Адипінову кислоту, що випадає можна перекристалізувати із води чи 50% спирту. Т.пл.151 °С. Вихід 1,2 г (68% від теоретичного).

3.3. Синтез 2,4-динітрофенолу через заміщення галогену.

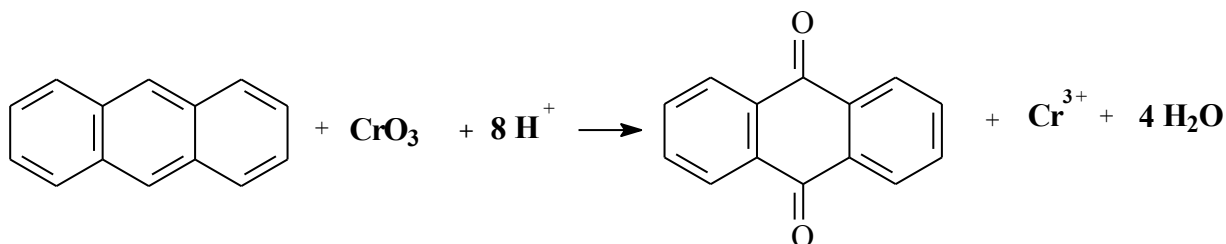


Реактиви: 2,4-динітро-1-хлоробензен – 2,5 г (0,012 моль)
 гідроксид натрію – 1,3 г (0,032 моль)
 соляна кислота (d=1,19)

В круглодонну колбу із зворотнім холодильником, поміщають луг в 50-ти мл води і в цей розчин вносять 2,4-динітрохлорбензен. Суміш кип'ятять до тих пір, поки розчин не стане прозорим (1,5 години).

Вміст колби виливають у стакан і після охолодження підкислюють соляною кислотою до кислої реакції (індикатор). 2,4-Динітрофенол, що виділився, відфільтровують на лійці Бюхнера, промивають водою і сушать на повітрі.

Вихід близько 1,7–2,0 г (80–90% від теоретичного). Перекристалізований із спирту продукт має Т.пл. 114 °С.

3.4. Синтез антрахінону окисненням антрацену

Реактиви: антрацен – 0,9 г (0,005 моль).

ангідрид хромовий – 0,25 г (0,025 моль).

В 50,0 мл нагрітої до кипіння кислоти оцтової льодяної розчиняють 0,9 г антрацену і до вказаного розчину обережно додають 0,25 г ангідриду хромового, розчиненого в 10,0 мл 60 % розчину кислоти оцтової. Суміш нагрівають до кипіння протягом двох годин, після чого охолоджують і поступово добавляють 10,0 мл води. Утворений продукт відфільтровують і промивають водою.

Вихід 0,8 г (80 % від теоретичного). $T_{\text{топл.}} = 295 \text{ }^\circ\text{C}$.

Кінцевий продукт викликає екзему та є сильно токсичним.

ТЕМА №4. УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ КАРБОН-СУЛЬФУР

Кількість часу, що виділяється на вивчення теми – 6 год.

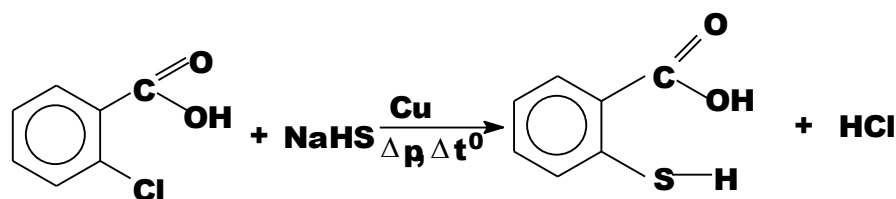
Вимоги програми:

Утворення зв'язку карбон-сульфур нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому карбону. Реакції електрофільної гетероциклізації. Методика проведення синтезу. Утворення зв'язку карбон-сульфур нуклеофільним та електрофільним приєднанням до ненасиченого атому карбону. Утворення зв'язку карбон-сульфур нуклеофільним заміщенням біля ненасиченого атому карбону. Утворення тіоцтової кислоти, тіолових і тіонтіолових кислот. Утворення зв'язку карбон-сульфур із елементарної сірки. Методика проведення синтезу.

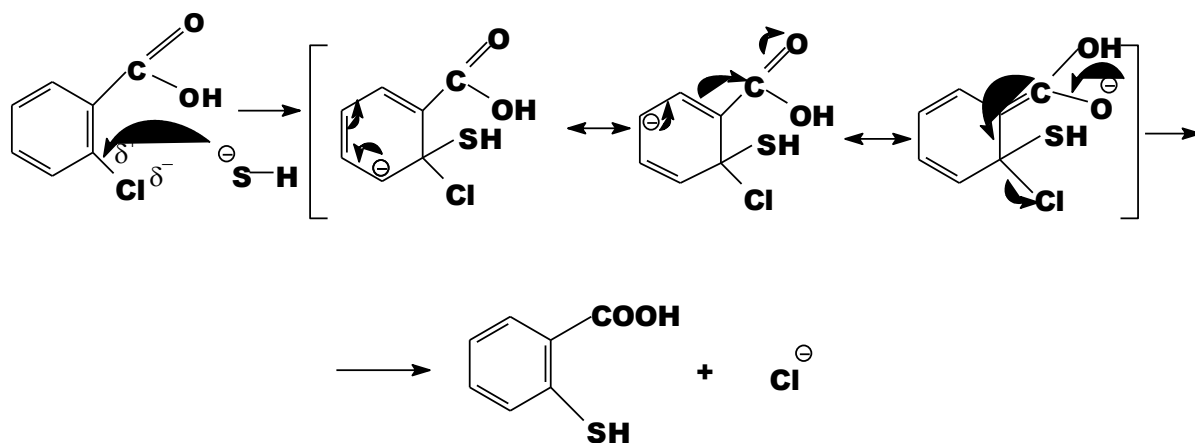
Утворення зв'язку карбон-сульфур електрофільним заміщенням біля насиченого і ненасиченого атому вуглецю. Сульфування аліфатичних і ароматичних сполук. Сульфуючі агенти. Введення сульфохлоридної групи.

Теоретичні відомості:

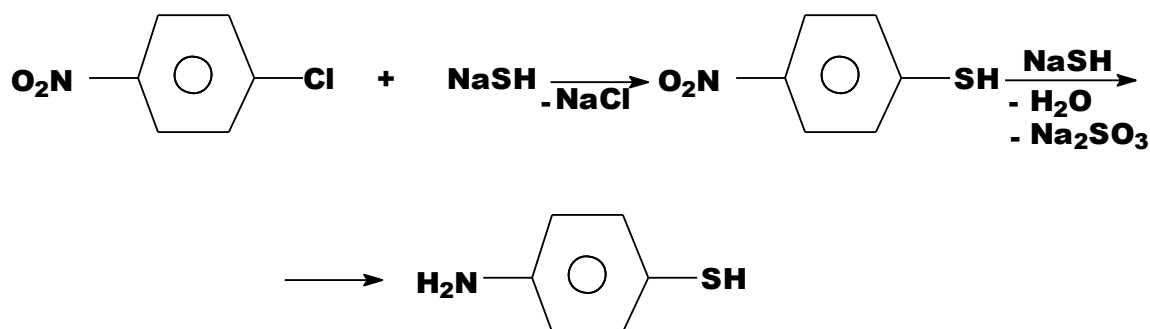
Утворення зв'язку C-S нуклеофільним заміщенням біля ненасиченого атому карбону. До реакцій даного типу відносять реакції нуклеофільного заміщення в ароматичному ядрі. Слід відзначити, що в ароматичних сполуках зв'язок S-C утворюється досить важко. Пряме нуклеофільне заміщення можливе лише при наявності *орто*- чи *пара*- акцепторних замісників по відношенню до нуклеофуга:



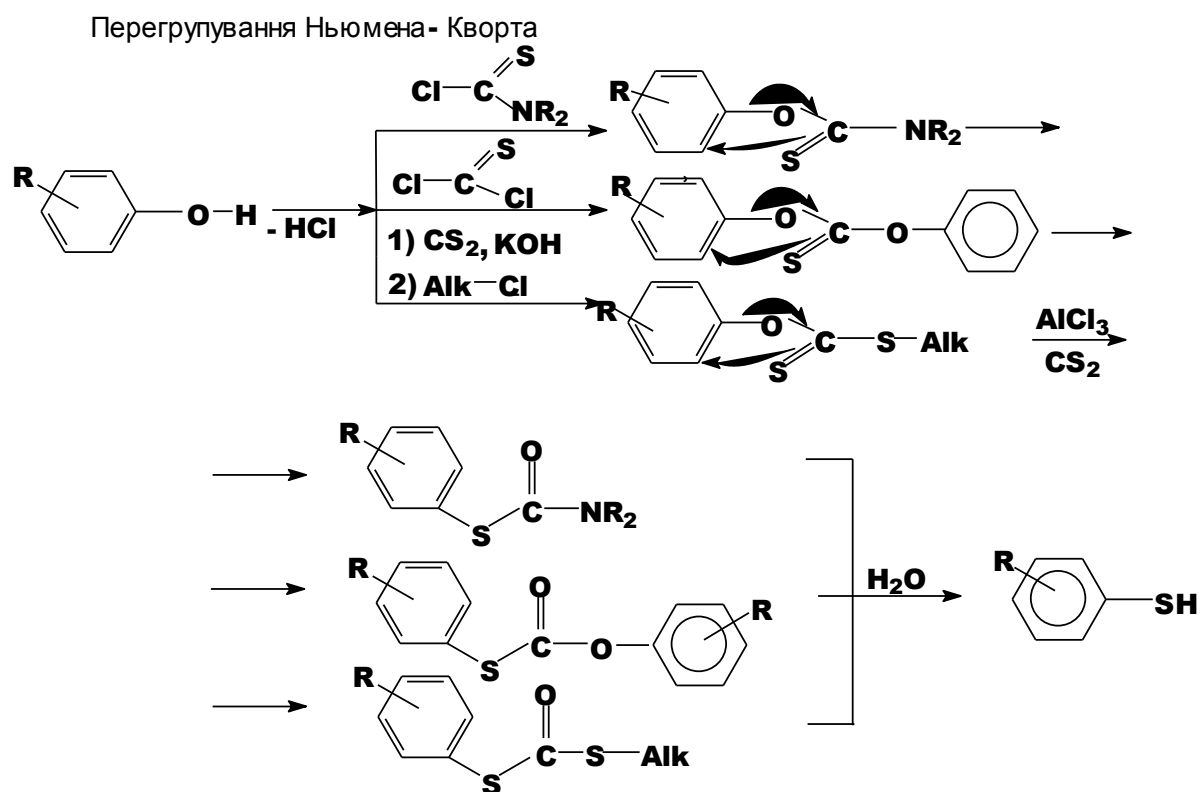
Процес заміщення галогену на SH-групу каталізується порошком металічної міді і проводиться при підвищених тиску і температурі. Механізм процесу є класичним нуклеофільним заміщенням для ароматичних сполук:



Аналогічно в реакцію даного типу може вступати *m*-хлорнітробензен. Але в умовах проведення синтезу, паралельно відбувається і відновлення нітрогрупи:

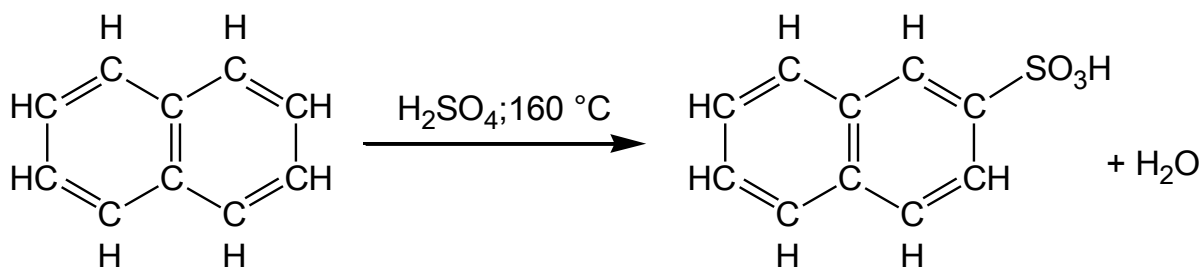


Введення SH-групи в ароматичне ядро можливе і непрямими методами. Класичним випадком є перегрупування Ньюмене-Кворта.



Перелік питань для контролю знань студентів:

1. Напишіть реакцію утворення зв'язку Карбон-Сульфур нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому Карбону.
2. Напишіть приклад утворення зв'язку C-S в реакціях електрофільної циклізації.
3. Напишіть приклад утворення зв'язку C-S нуклеофільним приєднанням до ненасиченого атому карбону.
4. Напишіть приклад утворення зв'язку C-S електрофільним приєднанням до ненасиченого атому карбону.
5. Напишіть приклад утворення зв'язку C-S нуклеофільним заміщенням біля ненасиченого атому карбону.

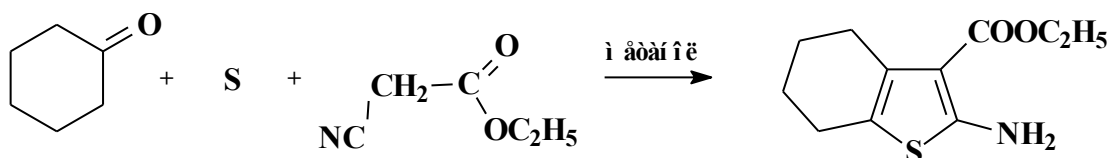
Експериментальна робота:**4.1. Одержання β -нафталінсульфоїкислоти (моногідрату) через сульфування нафталену.**

Реактиви: нафталін – 2,5 г

конц. сірчана кислота ($d=1,84$) – 2,5 мл

У двогорлу круглодонну колбу на 50 мл, із зворотнім повітряним холодильником і термометром поміщають нафталін і сірчану кислоту. При постійному перемішуванні нагрівають суміш до $160\text{ }^\circ\text{C}$. Витримують реакційну масу при цій температурі не менше 15 хвилин. Після охолодження виливають продукт в стакан з невеликою кількістю холодної води (4 мл) і охолоджують до $0\text{ }^\circ\text{C}$. Випадає тригідрат β -нафталінсульфоїкислоти, який відфільтровують на лійці Бюхнера. Вихід сирого продукту біля 3 г, $T_{\text{пл.}} 124\text{ }^\circ\text{C}$.

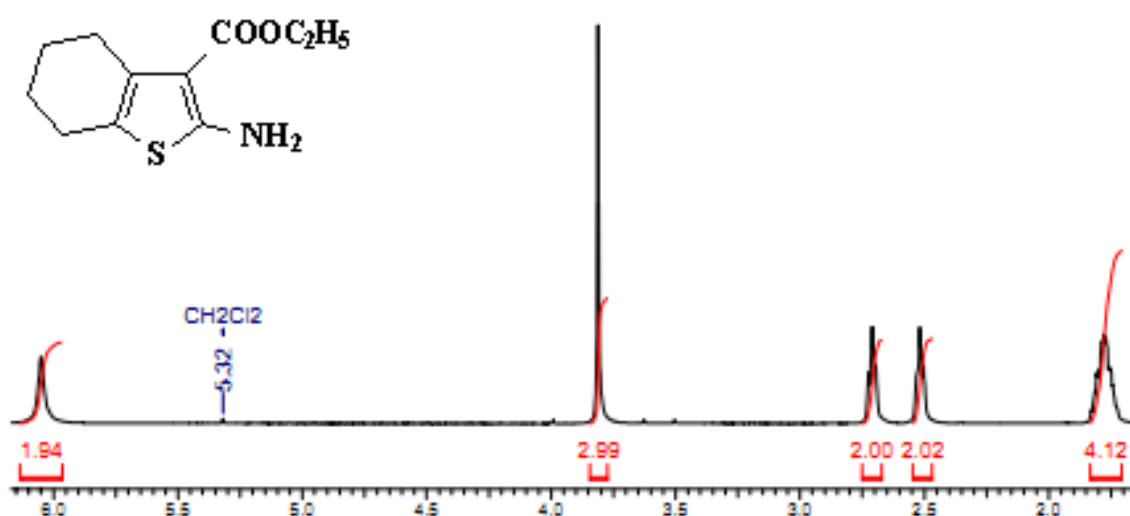
Виділений тригідрат очищують перекристалізацією із 2 мл води, 1 мл конц. HCl (при цьому він втрачає дві молекули води). Вихід 2 г (64% від теоретичного). $T_{\text{пл.}} 113\text{ }^\circ\text{C}$.

4.2. Реакція Гевальда – синтез етил 2-аміно-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксилату

Реактиви: циклогексанон – 9,8 г.
 етилціаноацетат – 9,9 г.
 метанол – 30,0 мл.
 розтерта сірка – 3,2 г.
 діетиламін – 4,0 мл.

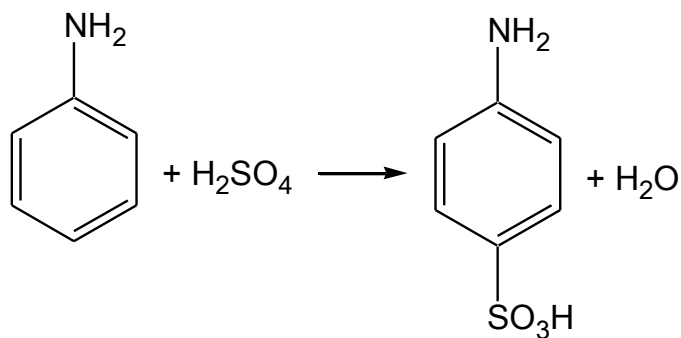
Робота виконується у витяжній шафі.

У трьохгорлій колбі об'ємом 100 мл, що містить зворотній холодильник, ділильну лійку, термометр та магнітну мішалку, готують розчин 9,8 г циклогексанону і 9,9 г етилціаноацетату в 30,0 мл метанолу (обережно, метанол і його пари отруйні!). До отриманого розчину додають 3,2 г розтертої сірки. При перемішуванні до отриманої суміші додають по краплях 4,0 мл діетиламіну, стежачи за тим, щоб реакційна суміш не перегрівалася. Після закінчення екзотермічної реакції суміш нагрівають на водяній бані до повного розчинення сірки (іноді додатковий нагрів не потрібно). Після охолодження до 0 °С з розчину випадає етиловий естер 2-аміно-4,5-тетраметилентіофен-3-карбонової кислоти у вигляді жовтих кристалів. Отриманий продукт відфільтровують і перекристалізують з метанолу. Вихід 75 %.



ЯМР ¹Н спектр продукту реакції Гевальда.

4.3. Одержання сульфанілової кислоти через сульфування аніліну.



Реактиви: анілін – 1,9 г (0,02 моль)

сірчана кислота ($d=1,84$) – 3,5 мл

В круглодонну колбу, місткістю 50 мл, поміщають анілін і поступово при постійному струшуванні додають концентровану сірчану кислоту. Одержану суміш нагрівають на масляній бані в межах 180-190 °С (термометр знаходиться в маслі).

Приблизно через 4 години роблять пробу на закінчення реакції. З цією метою кілька крапель реакційної суміші додають в пробірку з холодною водою і додають розчин NaOH. Якщо при цьому з'являються масляні краплі аніліну, то реакційну суміш продовжують нагрівати. Відсутність краплинок аніліну при пробі на закінчення реакції означає, що процес завершено. Охолоджену реакційну суміш виливають при постійному перемішуванні в стакан з невеликою кількістю води. Кристалічний осад (сульфанілова кислота) фільтрують на лійці Бюхнера і промивають водою. Перекристалізують з гарячої води. Одержані блискучі пластинчасті кристали сульфанілової кислоти, складу $n\text{-H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{H}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, промивають невеликою кількістю води і висушують між листами фільтрувального паперу. Кристалізаційна вода втрачається при вивітрюванні на повітрі.

4.4. Одержання бензенсульфокислоти. У пробірку з повітряним холодильником (вставленою у пробірку скляною трубкою) наливають 3,0 мл сульфатної кислоти концентрованої і по каплям додають 2,0 мл бензену. Відбувається розігрів реакційної суміші і бензен поступово розчиняється. Реакційну суміш обережно підігривають на водяній бані протягом 3 хв. Після охолодження розчин виливають у заздалегідь підготовлений стаканчик з 30-40 мл насиченого розчину кухонної солі. При цьому викристалізовується натрієва сіль бензенсульфокислоти.

4.5. Одержання толуенсульфокислоти. У пробірку з повітряним холодильником (вставленою у пробірку скляною трубкою) наливають 2,0 мл толуену і додають 3,0 мл сульфатної кислоти концентрованої. Реакція протікає з виділенням тепла, і толуен поступово розчиняється в реакційній суміші. Для закінчення реакції, суміш обережно нагрівають на водяній бані протягом 10 хв, час від часу струшуючи вміст пробірки. Нагрівання закінчують, коли рідина стане однорідною. Охолоджену реакційну суміш виливають у склянку з 10-15 мл насиченого розчину кухонної солі. З охолодженого розчину випадають кристали натрієвої солі *n*-толуенсульфокислоти з домішкою *o*-ізомеру.

ТЕМА №5. УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ КАРБОН-НІТРОГЕН

Кількість часу, що виділяється на вивчення теми – 6 год.

Вимоги програми:

Утворення зв'язку вуглець-азот (III) нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому вуглецю. Реакція Гофмана. Синтез Габрієля. Взаємодія аміаку із алкіленоксидами. Реакції галогенопохідних із гідроксиламіном, азідами, гідразинами. Взаємодія α -галогенопохідних карбонових кислот із азідами металів.

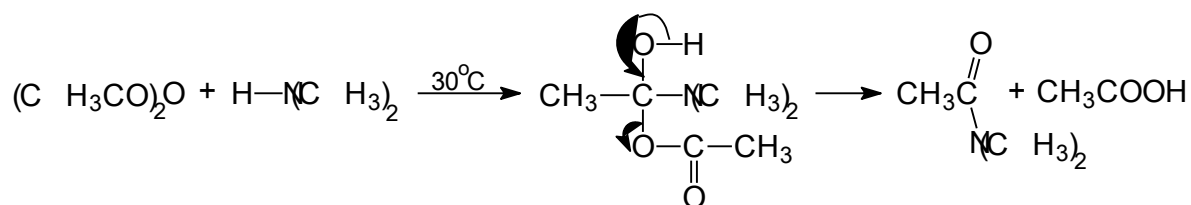
Утворення зв'язку вуглець-азот (III) нуклеофільним заміщенням біля ненасиченого атому вуглецю. Утворення амідів карбонових кислот, гідразидів карбонових кислот, гідроксамових кислот. Реакції карбонільних сполук із азотовмісними сполуками: добування основ Шифа, оксимів, гідразонів, семикарбазонів, тіосемикарбазонів. Реакція Чічібабіна.

Утворення зв'язку вуглець-азот (III) нуклеофільним приєднанням до ненасиченого атому вуглецю. Приєднання аміаку і амінів до альдегідів, кетонів, кетенів, ізоціанатів, ізотіоціанатів. Добування уротропіну, гексогену (циклоніту).

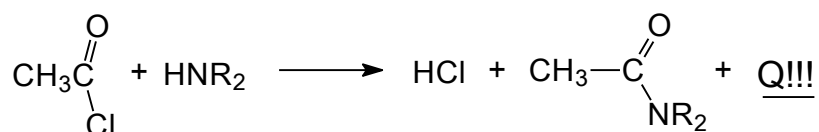
Приєднання аміаку і амінів до $\langle C=C \rangle$ зв'язку, активованого електроноакцепторними групами. Реакції електрофільної гетероциклізації. Методика проведення синтезу.

Утворення зв'язку вуглець-азот (V) електрофільним приєднанням до ненасиченого атому вуглецю. Приєднання концентрованої азотної кислоти до етиленових вуглеводнів, циклогексену. Утворення зв'язку вуглець-азот (V) електрофільним заміщенням біля ненасиченого атому вуглецю. Реакції нітрування ароматичних і гетероциклічних сполук.

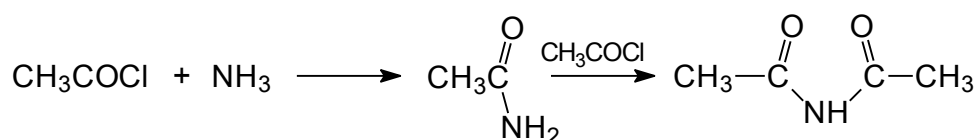
Утворення зв'язку вуглець-азот (V) нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому вуглецю. Реакції нітрит-іону із алкілгалогенідами. Реакція Меєра. Модифікація Корнблюма. Механізм реакції утворення нітропарафінів та



При використанні галогенангідридів карбонових кислот реакцію амінолізу, як правило, ведуть при охолодженні або в умовах сильного розведення в неполярному розчиннику. При цьому виділяється велика кількість тепла, що необхідно враховувати при проведенні синтезу:



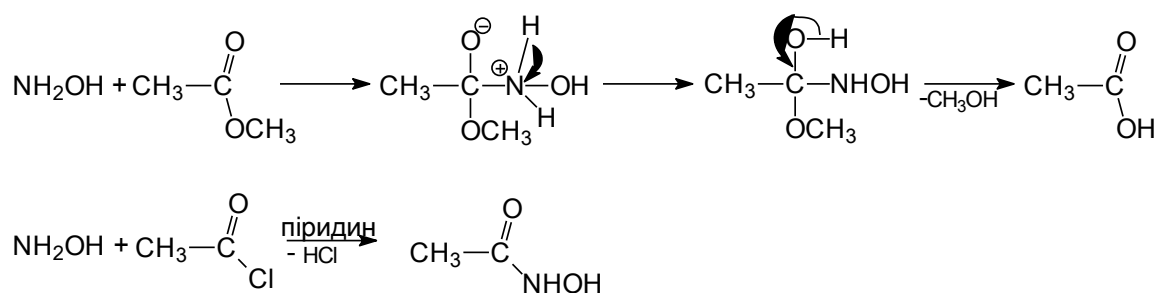
Якщо не запобігати бурхливому протіканню процесу, то можлива подальша взаємодія утвореного амідю з вихідним галогенідом:



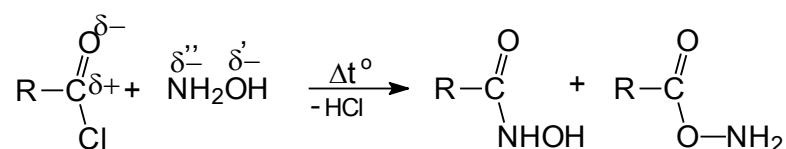
Швидкість реакції також залежить від будови вихідних речовин. Амідвищих карбонових кислот синтезують при нагріванні їх хлорангідридів з відповідними амінами в сухих неполярних розчинниках при помірному розведенні. Контроль проходження реакції ведуть по виділенню хлороводню – періодично до зворотнього холодильника підносять скляну паличку, змочену концентрованим розчином аміаку: утворення білого диму (NH_4Cl) засвідчує наявність хлороводню в системі.

Ефективними також є методики, які передбачають розчинення аміаку і еквівалентної кількості третинної основи (піридин, триетиламін, тощо) в ацетонітрилі і прикапуванні до цього розчину при постійному перемішуванні хлорангідриду карбонової кислоти в ацетонітрилі. Синтез ведуть при сильному охолодженні.

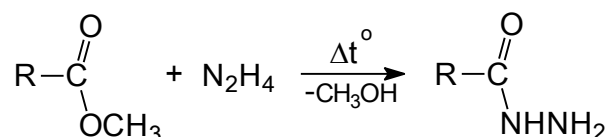
Утворення гідроксамових кислот. Синтез гідроксамових кислот проводять за аналогічними методиками, але в жорсткіших умовах:



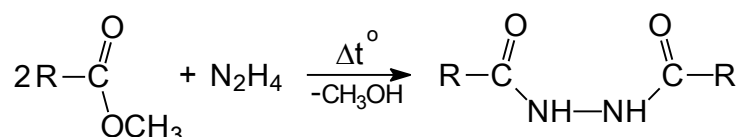
Слід відзначити, що при використанні хлорангідридів карбонових кислот, при перегріві реакційної маси, можливе утворення побічного продукту, внаслідок амбідентності гідроксиламіну, а саме:



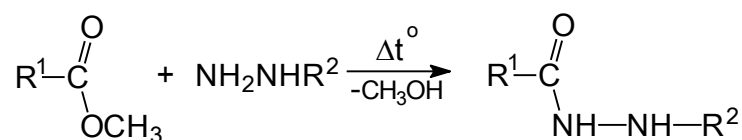
Утворення гідразидів карбонових кислот. Похідні гідразину володіють більшою нуклеофільністю в порівнянні з амінами і по цій причині вищеописані ацилюючі агенти легше вступають в реакції з гідразинами. Так, при нагріванні естерів карбонових кислот з невеликим надлишком гідразину в середовищі етанолу приводить до утворення з високим виходом відповідного гідразиду:



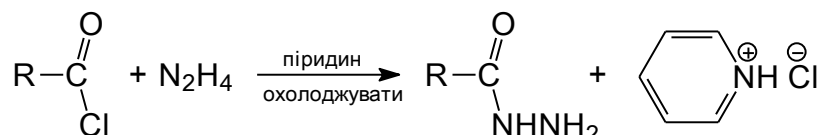
За умови двократного надлишку естеру отримують діацил похідні гідразину, що і обумовлює необхідність використання невеликого надлишку гідразину у вищенаведеній реакції:



Слід відзначити, що у випадку заміщених гідразинів утворення діацилпохідних із естерів є стерично утрудненим, тому, в більшості випадків будуть утворюватися моноацилгідразини:

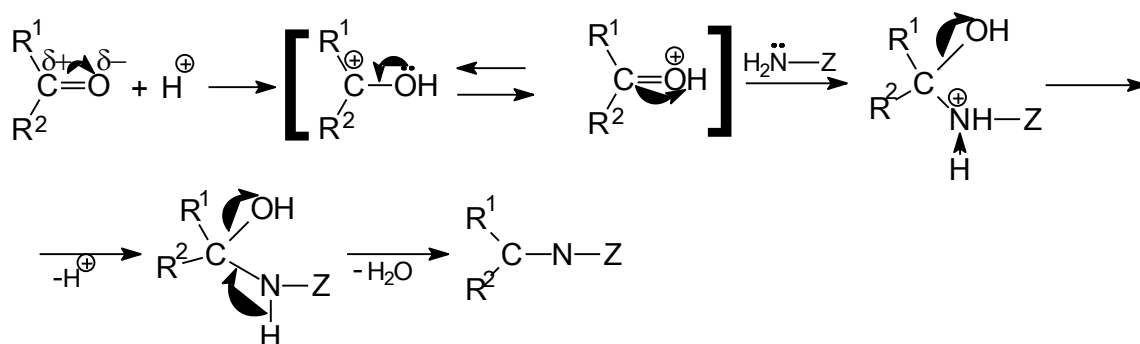


З галогенангідридами карбонових кислот похідні гідразину взаємодіють вже при понижених температурах. Реакцію проводять в присутності третинних органічних основ в середовищі ароматичних вуглеводнів:



Слід відзначити, що гідразиди карбонових кислот знайшли своє широке використання в синтезах багатьох гетероциклічних азотовмісних систем.

Реакції карбонільних сполук із аміно-вмісними сполуками: добування основ Шиффа, оксимів, гідразонів, семикарбазонів, тіосемикарбазонів. До цієї групи реакцій відносять взаємодію альдегідів і кетонів із аміно-вмісними сполуками по загальній схемі:



$\text{R}^1 = \text{Alk, Ar}; \text{R}^2 = \text{H, Alk, Ar}; \text{Z} = \text{N-імін); Alk-азометін);}$
 $\text{Ar-основа Шифа; OH-оксим); N}_2\text{-гідразон);}$
 $\text{NHCNH}_2\text{-тіосемикарбазон); N}_2\text{HCNH}_2\text{-семикарбазид);}$

Реакція, як правило проводиться в етанолі чи в нейтральному розчиннику в присутності оцтової кислоти (каталізатор) чи без неї. У випадку аліфатичних альдегідів і кетонів реакція проходить енергійно. У випадку утворення основ Шифа реакція є зворотною і кількісний вихід продукту досягається постійною

відгонкою води. Ароматичні і жирно-ароматичні кетони важко вступають в такого роду реакції, і в цих випадках, використовують наступні каталізатори: $ZnCl_2$, BF_3 в діетиловому етері, SbF_5 , тощо.

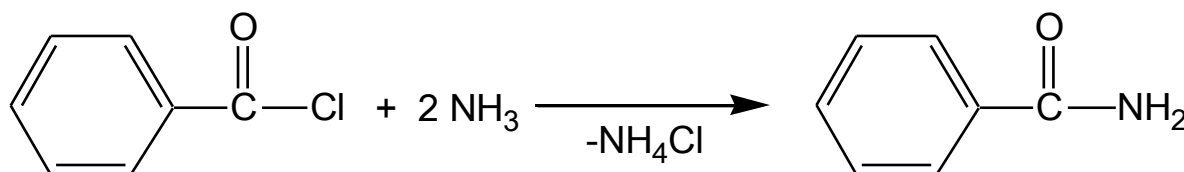
Питання для контролю знань студентів:

1. Утворення зв'язку Карбон-Нітроген(III) нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому карбону.
2. Напишіть приклад синтезу Габріеля.
3. Напишіть приклад реакції Серенсена-Гофмана.
4. Реакція взаємодії аміаку з алкіленоксидами.
5. Реакції галогенопохідних із гідроксиламіном і гідразинами.
6. Взаємодія α -галогенопохідних карбонових кислот з азидами металів.
7. Утворення зв'язку C-N(III) нуклеофільним заміщенням біля ненасиченого атому карбону.
8. Утворення амідів карбонових кислот. Синтез бензаміду.
9. Утворення гідроксамових кислот. Взаємодія етил пентаноату з гідроксиламіном.
10. Утворення гідразидів карбонових кислот. Синтез ізоніазиду.
11. Реакції карбонільних сполук із аміно-вмісними сполуками – добування основ Шиффа, оксимів, гідразонів, семикарбазонів, тіосемикарбазонів.
12. Реакція Чічібабіна.
13. Утворення зв'язку C-N(III) нуклеофільним приєднанням до ненасиченого атому Карбону. Приєднання амоніаку та амінів до альдегідів, кетонів, кетенів та ізоціанатів.
14. Реакції добування уротропіну та гексогену(циклоніту).
15. Приєднання амоніаку і амінів до $C=C$ зв'язку, активованого електроноакцепторними групами.
16. Утворення зв'язку C-N(III) в реакціях електрофільної гетероциклізації.

17. Утворення зв'язку C-N(V) електрофільним приєднанням до ненасиченого вуглецю. Приєднання концентрованої азотної кислоти до етиленових вуглеводнів.
18. Утворення зв'язку C-N(V) електрофільним заміщенням біля ненасиченого атому карбону. Реакції нітрування ароматичних і гетероциклічних сполук.
19. Приклади утворення зв'язку C-N(V) нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому вуглецю.
20. Реакції нітрит-іону з алкілгалогенідами. Приклад реакції Маєра.
21. Напишіть механізм реакції утворення нітропарафінів та алкілнітрилів.
21. Реакції нітрит-іону з пара- заміщеними бензилбромідами і естерами α -заміщених галогенкарбонових кислот.
22. Напишіть схему утворення нітрометану за реакцією Кольбе.
23. Утворення зв'язку C-N(V) гомолітичним заміщенням біля насиченого атому вуглецю. Нітрування вуглеводнів по Коновалову і концентрованою азотною кислотою, на прикладі пропану.
24. Механізм реакції нітрування на прикладі бутану (Топчієв А.В., Тітов А.М.)

Експериментальна робота:

5.1. Амоноліз бензоїл хлориду – синтез бензаміду.

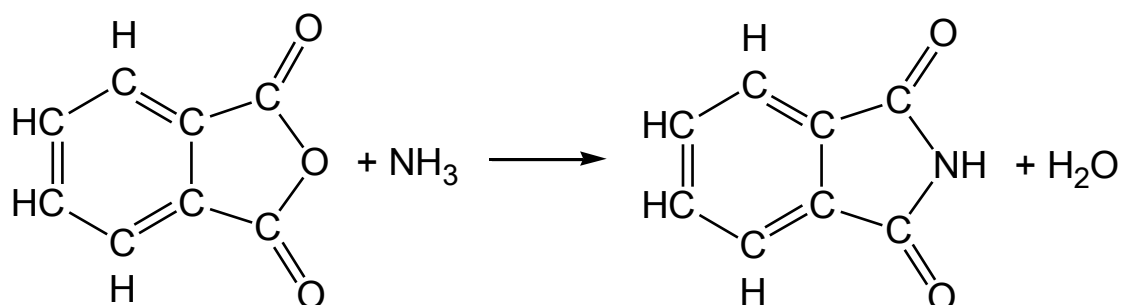


Реактиви: хлористий бензоїл – 1,3 г (0,0013 моль)
карбонат амонію – 2,5 г

У фарфоровій чашці змішують 2,5 г добре розтертого карбонату амонію і 1,3 г хлористого бензоїлу, перемішують скляною паличкою і нагрівають на водяній бані протягом 30 хв. (Витяжна шафа).

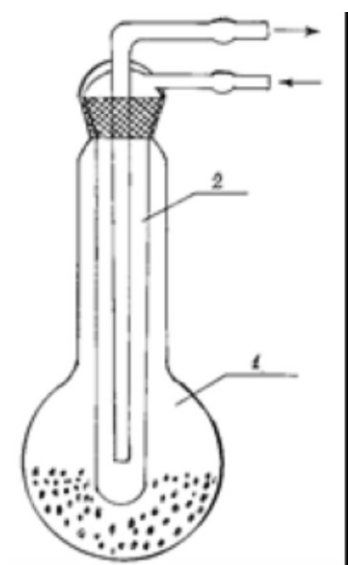
До реакційної маси, що стала твердою, додають трохи води і нагрівають на водяній бані. При цьому сліди хлористого амонію відходять з водяною парою. Після охолодження, кристали бензаміду, які випали фільтрують і сушать на повітрі. Перекристалізацію проводять із води. Вихід 0,8 г (70% від теоретичного) Т.пл. 130 °С.

5.2. Амоноліз фталевого ангідриду – синтез фталыміду.



Реактиви: фталевий ангідрид – 0,5 г (0,003 моль)

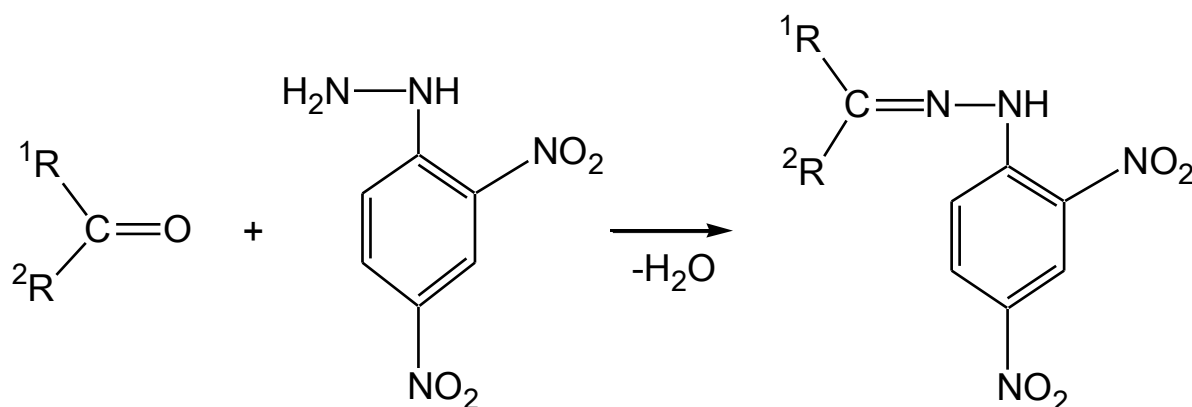
аміак (28%-ний розчин) – 4,4 мл



Синтез здійснюють у приладі, який зображений на малюнку: складається з реакційної пробірки (або невеликої колби) (1) та пальчикового зворотнього холодильника (2). В реакційній пробірці змішують фталевий ангідрид і водний аміак. Суміш повільно нагрівають у пробірці з пальчиковим холодильником. Сублімат, що збирається на холодильнику, з допомогою скляної палички скидають знову у пробірку.

Гарячу реакційну масу виливають у фарфорову чашку. Після охолодження, продукт перекристалізують із води. Вихід 0,44 г (88% від теоретичного), Т.пл. 232–235 °С.

5.3. Реакція оксосполук із 2,4-динітрофенілгідразином.



Реактиви: оксосполука (кетон) – 2,5 моль
2,4-ДНФГ – 10 мл (реактиву)

Приготування реактиву 2,4-ДНФГ: розчиняють 0,5 г (2,5 моль) 2,4-ДНФГ в 1 мл конц. НСІ і додають 9 мл метанолу.

До одержаного розчину 2,4-ДНФГ прикапують 2,5 моль оксосполуки. У випадку, коли оксосполука тверда речовина, її розчиняють в дихлорметані. Кристалічний продукт реакції відфільтровують, промивають 1 мл метанолу і після висушування визначають точку плавлення.

Нижче наводяться точки плавлення 2,4-динітрофенілгідразонів деяких кетонів:

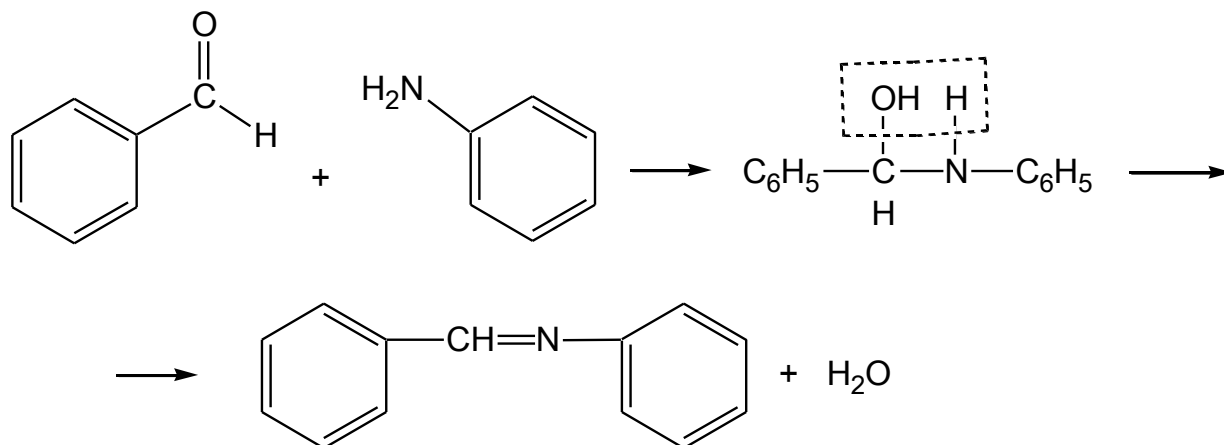
ацетон – 128 °С

циклогексанон – 162 °С

метиетилкетон – 117 °С

диетилкетон – 156 °С

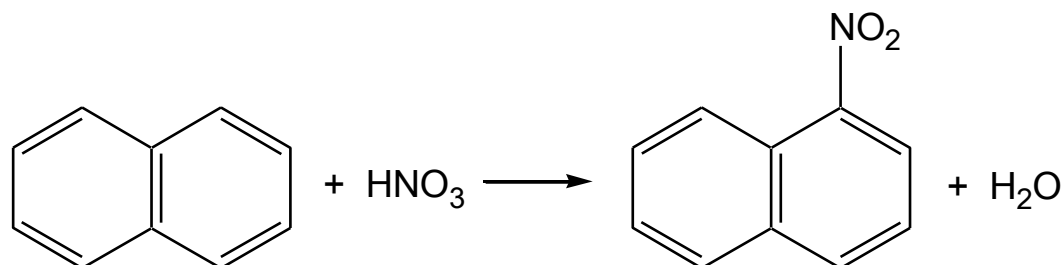
ацетофенон – 238 °С

5.4. Синтез бензальніну.

Реактиви: бензальдегід – 1 г (0,009 моль)
анілін(свіжоперегнаний) – 0,9 г(0,01 моль)

У пробірці змішують бензальдегід із аніліном постійно перемішуючи суміш скляною паличкою. Через кілька секунд розпочинається реакція, яка протікає з виділенням тепла.

Реакційній масі дають відстоятись протягом 10-15 хв і при хорошому перемішуванні додають 3-4 мл етилового спирту. Розчин залишають на 10 хв при кімнатній температурі, після чого, протягом 30 хв охолоджують льодяною водою. Після цього відфільтровують кристали кінцевого продукту, які сушать на повітрі. Вихід 1,5 г (83% від теоретичного), Т.пл. 54 °С.

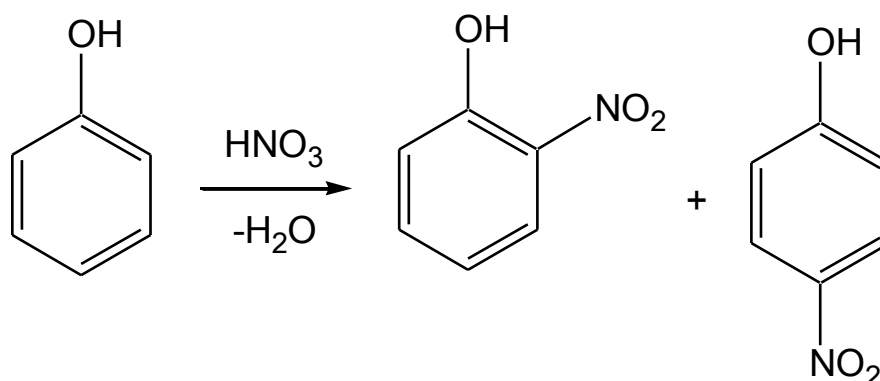
5.5. Нітрування нафталену – синтез α -нітронафталену.

Реактиви: нафтален – 2 г (0,016 моль.)
азотна кислота (d=1,4) – 10 мл

В конічну колбу на 50 мл, поміщають 10 мл концентрованої азотної кислоти і при механічному перемішуванні вносять 2 г добре розтертого нафталену. Продовжують перемішувати протягом години, після чого залишають реакційну суміш стояти при кімнатній температурі протягом кількох днів. Потім у колбу добавляють 20 мл води і після інтенсивного перемішування відсмоктують осад на лійці Бюхнера, добре промивають водою, віджимають і сушать на повітрі.

Для очистки, продукт кристалізують із мінімальної кількості метилового спирту. Вихід 2 г (70% від теорії). Жовті голчасті кристали, Т.пл. 60–61 °С.

5.6. Нітрування фенолу – синтез *o*- і *p*-нітрофенолів.



Реактиви: фенол - 5,6(0,06моль)

азотна кислота ($d=1,11$) – 33,3мл

В конічну колбу місткістю 100мл поміщають фенол і добавляють 1–2 мл води. Розплавляють фенол слабким нагріванням колби і до нього поступово, при постійному перемішуванні і охолодженні прибавляють азотну кислоту. Реакційну суміш залишають при охолодженні в льодяній воді на кілька години (3–4 год). Після цього кислотний шар зливають з темної маслянистої маси і промивають її декілька разів водою, методом декантації. Маслянисту масу переносять в круглодонну колбу і піддають перегонці з водяною парою. При цьому *o*-нітрофенол відганяють у вигляді жовтого масла,

що швидко кристалізується. Якщо *o*-нітрофенол розпочне кристалізуватися в холодильнику, потрібно тимчасово припинити подачу холодної води.

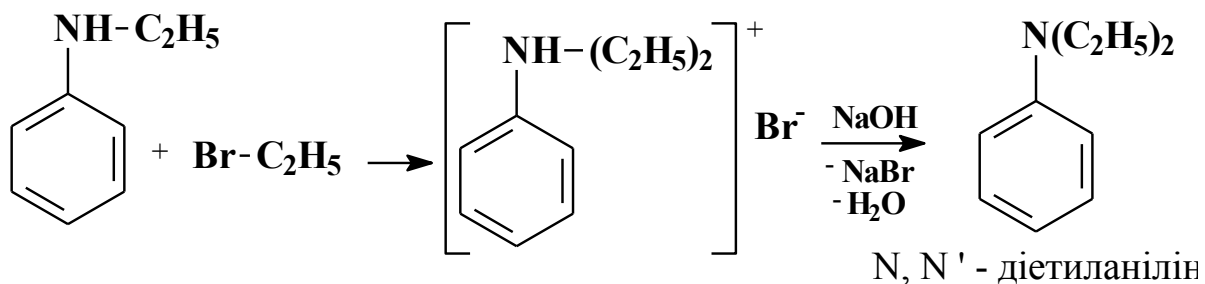
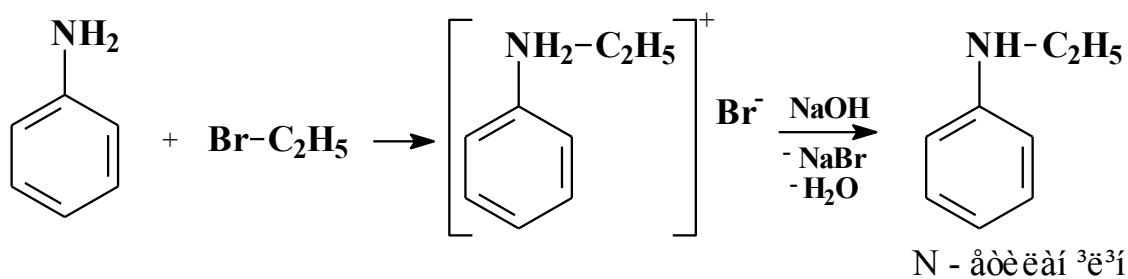
Вихід 1,6 г. Т.пл. 45 °С. Перекристалізовують із спирту.

Для виділення *n*-нітрофенолу смоляну масу, яка залишилася після відгонки *o*-нітрофенолу, кип'яють із 3–5 мл 10%-ного розчину лугу і невеликою кількістю активованого вугілля. Ще гарячим фільтрують і упарюють, поки крапля розчину після охолодження не буде кристалізуватися. Розчин охолоджують, *n*-нітрофенолят, який виділився, відфільтровують промивають невеликими порціями 10%-ного розчину лугу, переносять у стакан і при нагріванні розкладають 10%-ною соляною кислотою. Безбарвні кристали *n*-нітрофенолу, що випали, перекристалізовують із 1–2 %-ної соляної кислоти.

Вихід 0,6–0,8 г. Т.пл. 114 °С.

Увага! Слідкувати, щоб фенол не потрапив на незахищені руки. Опіки!

5.7. Алкілювання аніліну – синтез N,N'-діетиланіліну



Реактиви: анілін ($\rho = 1,022$ г/мл) – 0,11 моль.
етил бромід ($\rho = 1,460$ г/мл) – 0,28 моль.
натрій гідроксид (25 % водний розчин) – 40,0 мл.
калій гідроксид – 15,0 г.

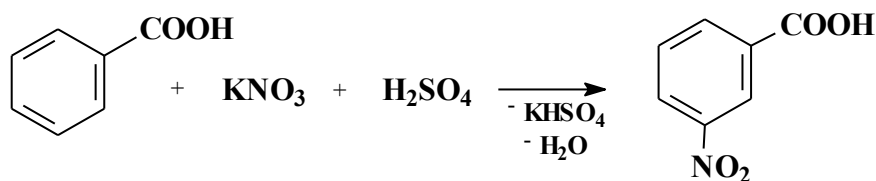
Методика синтезу. В круглодонній колбі об'ємом 100 мл, обладнаній зворотнім холодильником, кип'ятять 0,11 моль перегнаного аніліну з 0,14 моль етил броміду протягом 2 год (до затвердіння реакційної маси). Електричну плитку замінюють на водяну баню для охолодження реакційної маси. До охолодженої реакційної суміші, при постійному перемішуванні, додають 20,0 мл 25 % водного розчину натрій гідроксиду. Утворений N-етиланілін відділяють за допомогою ділильної лійки (верхній шар) і знову переносять в реакційну колбу. Додають 0,14 моль етил броміду і кип'ятять на електричній плитці з азбестовою сіткою до затвердіння реакційної маси. Отриману сіль розчиняють в 35,0 мл води, розчин переливають в стакан і кип'ятять впродовж кількох хвилин для видалення надлишку етил броміду. Потім розчин охолоджують до кімнатної температури і при перемішуванні додають до нього 20,0 мл 25 % водного розчину натрій гідроксиду.

Виділення продукту. Отриманий N,N'-діетиланілін відділяють за допомогою ділильної лійки (верхній шар) і переносять в конічну колбу об'ємом 100 мл, висушують за допомогою твердого калій гідроксиду, фільтрують через складчастий фільтр в колбу Вюрца і переганяють, відбирають фракцію з $T_{\text{кип.}} = 214\text{--}216$ °C

Характеристика кінцевого продукту. N,N'-діетиланілін - масляниста рідина світло-жовтого кольору. Розчиняється в спирті, діетиловому етері, нерозчинна у воді, $T_{\text{топл.}} = 38,8$ °C, $T_{\text{кип.}} = 215,5$ °C, $d_{4}^{20} = 0,935$, $n_{D}^{20} = 1,5411$.

Токсичність. $LD_{50} = 290$ мг/кг (для білих пацюків), $LD_{50} = 500$ мг/кг (для білих мишей). Використовується у виробництві трифенілметанових барвників, для отримання діетиламіну.

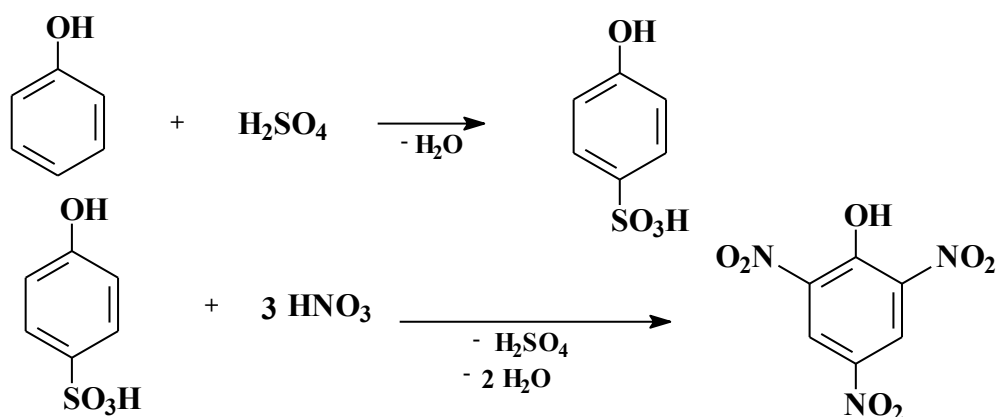
5.8. Нітрування бензенової кислоти – синтез кислоти м-нітробензенової



У фарфоровий стакан або трьохгорлу колбу на 50 мл наливають 15,6 мл сульфатної кислоти концентрованої, нагрівають на водяній бані до 70 °С (термометр у склянці). Припиняють нагрівання і при постійному перемішуванні поступово додають до кислоти дрібнорозтерту суміш 6,0 г кислоти бензенової та 12,0 г калій нітрату. Суміш додають таким чином, щоб температура реакційної маси не була вище 80 °С. У разі необхідності її охолоджують льодяною банею. Після присипання всієї суміші, реакційну масу нагрівають на водяній бані при 80-90 °С до тих пір, поки на поверхні не утвориться масляний шар кислоти м-нітробензенової, який після охолодження твердне. Нижній шар, що містить суміш калій гідросульфату і кислоту сульфатну відокремлюють, а утворений осад промивають холодною водою і двічі киплячою водою. Для відділення непрореагованої кислоти бензенової, продукт переганяють з водяною парою.

Очищають кислоту м-нітробензенову у вигляді барієвої солі, яка малорозчинна у холодній воді. Для цього, синтезовану кислоту м-нітробензенову розчиняють у 20-кратній (за вагою) кількості води і обробляють гарячим розчином барій гідроксиду до слаболужної реакції (проба лакмусом). Потім додають 250 мл води і кип'ятять суміш до повного розчинення осаду. Гарячий розчин фільтрують і після охолодження фільтрують барієву сіль кислоти м-нітробензенової. Для отримання вільної кислоти м-нітробензенової, барієву сіль нагрівають з 10 % розчином хлоридної кислоти. Після охолодження, відфільтровують кислоту м-нітробензенову, промивають холодною водою і перекристалізують з гарячої води. $T_{\text{топл.}} = 141 \text{ }^\circ\text{C}$.

5.9. Синтез пікринової кислоти



В фарфоровому стакані змішують 13,0 г фенолу (0,14 моля) з 34,0 мл сульфатної кислоти концентрованої і нагрівають на водяній бані, поки не зникне запах фенолу (приблизно 30 хв.). Утворений розчин охолоджують і виливають в колбу об'ємом 500 мл, в якій знаходиться 5,0 мл води, а потім в колбу прикапують з ділильної лійки 25,0 мл кислоти нітратної концентрованої. При цьому, розчин забарвлюється в темно-червоний колір, зростає температура реакційного середовища і виділяються Нітроген (IV) оксиди (охолодження реакційної колби під тягою). При перемішуванні, прикапують ще 10,0 мл концентрованої нітратної кислоти і утворену суміш нагрівають на водяній бані до припинення виділення Нітроген (IV) оксидів. Після охолодження колби водяною банею, в реакційне середовище додають 50,0 мл води і утворена пікринова кислота виділяється у вигляді жовтої кристалічної маси, яку відфільтровують, промивають 10,0 мл води і перекристалізують з води.

Вихід 14,0 г. $T_{\text{топл.}} = 122 \text{ }^\circ\text{C}$.

ТЕМА №6. УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ КАРБОН-КАРБОН

Кількість часу, що виділяється на вивчення теми – 6 год.

Вимоги програми:

Утворення С–С зв'язку нуклеофільним приєднанням до ненасиченого атома вуглецю. Приєднання синильної кислоти до альдегідів та кетонів. Альдольні та подібні конденсації. Конденсації алкінів із альдегідами і кетонами. Реакція Клайзена. Реакція Перкіна. Бензоїнова конденсація. Конденсація кетонів під впливом кислот. Діацетоновий спирт. Окис мезитила. Форон. 1,3,5-Триметилбензен (мезитилен). Конденсація Штоббе.

Приєднання до С=C зв'язку, який активований електронівідтягуючими групами малонового естеру, синильної кислоти, аліфатичних нітросполук та кетонів. Приєднання магнійорганічних сполук до карбонільної групи. Утворення первинних, вторинних, третинних спиртів.

Відщеплення води, що супроводжується утворенням С–С зв'язку: алкілування спиртами, хлорометилування, амінометилування (реакція Манніха).

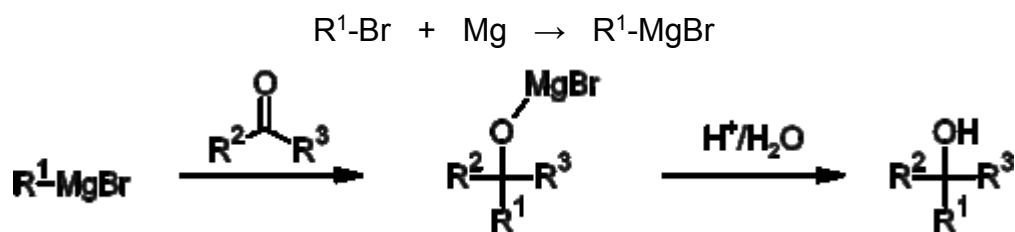
Гомолітичне утворення С–С зв'язку. Добування дікетонів.

Утворення С–С зв'язку електрофільним приєднанням до ненасиченого атома вуглецю. Димеризація ізобутилену і утворення ізооктану. Приєднання окису вуглецю до подвійного і потрійного зв'язку. Утворення циклопентілформальдегіда і етилового естеру акрилової кислоти. Алкілування і ацилювання алкенів.

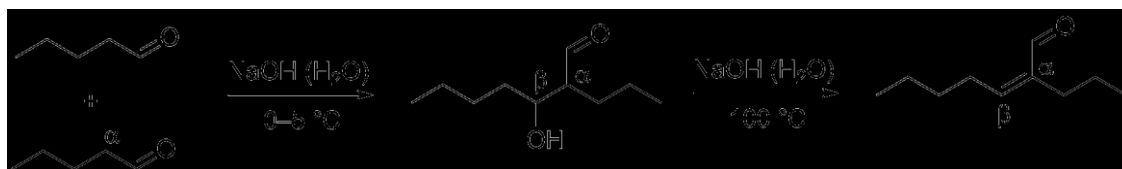
Утворення С–С зв'язку нуклеофільним заміщенням біля насиченого атома вуглецю. Реакції галогенопохідних із нуклеофілами: $-\text{CN}$; $-\text{C}=\text{CH}$. Алкілування енолят-іонів. Алкілування малонового і ацетооцтового естеру.

Теоретичні відомості:

До реакцій Грін'єра належить цілий ряд хімічних реакцій, в яких, в якості ключового реагенту використовують металоорганічні алкіл- чи арилмагнійгалогеніди (ці сполуки ще називають *реактивами Грін'єра*). Магнійорганічні сполуки діють як нуклеофіли, атакуючи електрофільні атоми Карбону з утворенням Карбон-Карбонового зв'язку. Реакція Грін'єра – важливий синтетичний метод для утворення Карбон-Карбонових зв'язків.



Альдольна конденсація (альдольно-кетонова конденсація, альдольна реакція) – реакція між двома молекулами альдегіда чи кетона в присутності кислоти або основи, яка веде до утворення альдоля (β-гідроксиальдегіда чи β-гідроксикетона). В деяких випадках, в якості основного продукту реакції утворюється кротон (α,β-ненасичений альдегід або кетон), в наслідок дегідратації альдоля.



Реагуючі речовини, за формою участі в даній реакції, розділюють на *карбонільну компоненту* (альдегід або кетон, який вступає в реакцію за карбонільною групою) та на *метиленову компоненту* (сполуку, що бере участь в реакції за α-метиленовою групою). В якості метиленової компоненти, може виступати лише сполука, що містить хоча б один α-гідроген.

Карбонільні компоненти розрізняють за реакційною здатністю, яка визначається величиною часткового позитивно заряду на атомі Карбону

карбонільної групи. Таким чином, активність карбонільних сполук спадає в ряді: формальдегід > альдегіди > кетони.

Формальдегід є найбільш реакційноздатним альдегідом, тому часто саме його використовують як карбонільну компоненту в реакціях з іншими альдегідами, при чому не утворюються продукти взаємної конденсації альдегіду-субстрату. У випадку використання надлишку формальдегіду, реакція не зупиняється на стадії утворення альдолю, а протікає по всім α -гідрогенах *метиленової компоненти*. Дана реакція використовується в синтезі пентаеритриту –альдольна конденсація між формальдегідом і ацетальдегідом.

Як *метиленові компоненти*, в реакції можуть вступати не тільки карбонільні сполуки (альдегіди і кетони), але, в загальному, будь-які СН-кислоти. Наявність акцепторних груп в альдегіді (кетоні) підвищує кислотність і тим самим полегшує відщеплення α -протону.

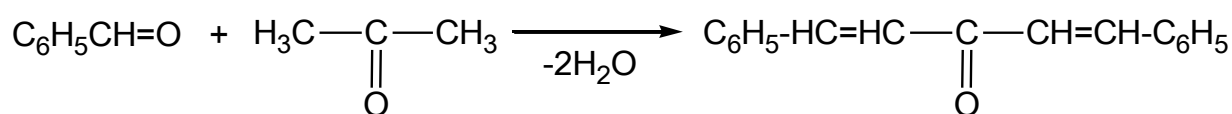
Питання для контролю знань студентів:

- 1) Напишіть приклад утворення С–С зв'язку нуклеофільним приєднанням до ненасиченого атома вуглецю.
- 2) Приєднання синильної кислоти до бензальдегіду з наступним гідролізом.
- 3) Механізм альдольної конденсації у випадку пентаналу (H^+ -, OH^- -каталіз).
- 4) Приклад реакції конденсації ацетилену з альдегідом та кетоном.
- 5) Приклад реакції Кляйзена.
- 6) Приклад реакції Перкіна.
- 7) Напишіть механізм бензоїнової конденсації.
- 8) Альдольна конденсація кетонів під впливом кислоти.
- 9) Синтез окису мезитила із ацетону. Умови реакції.
- 10) Отримання форону із ацетону. Умови реакції.
- 11) Умови синтезу 1,3,5-триметилбензену із ацетону.
- 12) Напишіть приклад конденсації Штоббе.
- 13) Приєднання фенілмагнійброміду до циклопентанону.
- 14) Приклад синтезу первинного спирту із фенілмагнійброміду.

- 15) Приклад синтезу вторинного спирту із метилмагніййодиду.
- 16) Приклад синтезу третинного спирту із бутилмагнійхлориду.
- 17) Приклад реакції хлорометилування ароматичних сполук.
- 18) Приклад реакції амінометилування (реакція Манніха) ароматичних сполук.
- 19) Димеризація ізобутилену із утворенням ізооктану.
- 20) Синтез кислот через приєднання окису вуглецю до подвійного зв'язку.
- 21) Умови проведення реакції алкілування і ацилювання алкінів.
- 22) Реакції галогенопохідних із нуклеофілами: CN^- ; $\text{HC}\equiv\text{C}^-$.
- 23) Приклад реакції алкілування енолят-іонів.
- 24) Синтези на основі алкілування малонового і ацетооцтового естеру.

Експериментальна робота:

6.1. Синтез дибензальацетону (1,5-Дифеніл-1,4-пентадієн-3-он).

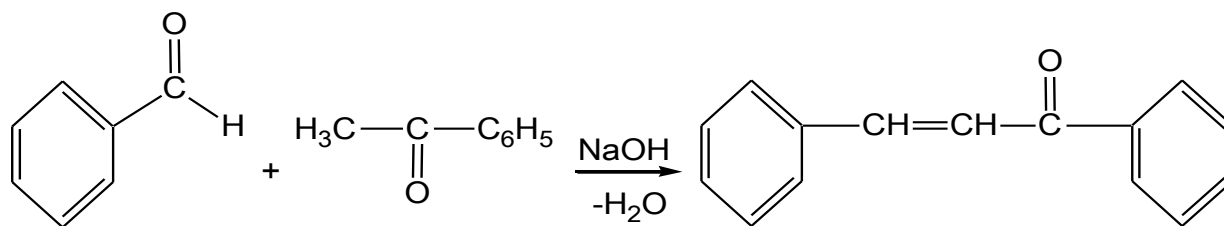


Реактиви: бензальдегід – 0,4 мл (3,96 моль)

ацетон – 0,15мл (2,04 моль)

лужний каталізатор

У пробірці змішують бензальдегід і ацетон. Потім до суміші додають 5 мл раніше приготованого розчину каталізатора (0,25 г NaOH розчиняють в 3 мл води із додаванням після розчинення 2 мл 96 % етанолу). Реакційну суміш добре струшують і перемішують скляною паличкою витримують 30 хв, при кімнатній температурі. Кристали жовтого кольору відфільтровують на вакуумному фільтрі і промивають 2 мл води. Осад висушують на повітрі при кімнатній температурі. Вихід 0,4 г (40 % від теоретичного) Т.пл. 112 °С.

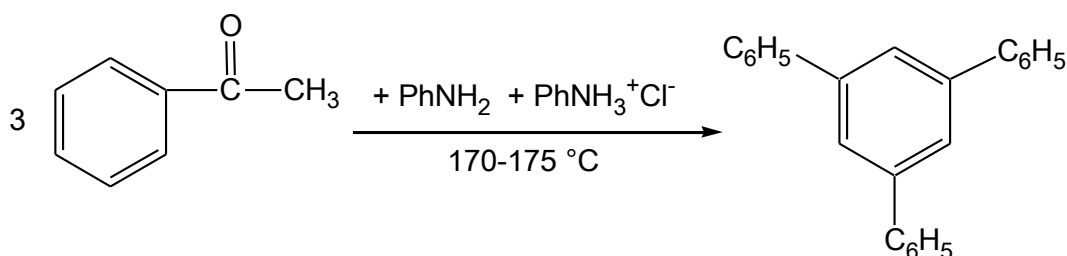
6.2. Синтез бензальацетофенону.

Реактиви: ацетофенон – 1,30 г (0,01 моль)
 бензальдегід – 1,14 г (0,01 моль)
 гідроксиду натрію – 0,60 г
 етанол – 3 мл

У стакані, який розміщений у водяній бані з льодом, розчиняють луг в 5 мл води і додають 3 мл етилового спирту.

При енергійному перемішуванні до розчину приливають ацетофенон і бензальдегід. Під час реакції температуру підтримують в інтервалі 20-30 °С. Вміст стакану перемішують 2 години. За цей час вся маса загусне і її залишають ще на 1,5 години. Жовтий осад відділяють на лійці Бюхнера, промивають водою до нейтральної реакції на лакмус, а потім перекристалізують із етилового спирту.

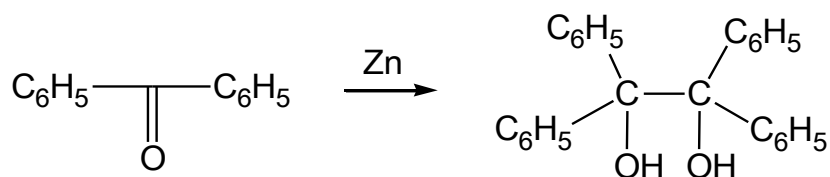
Вихід 1,8 г (80 % від теоретичног) Т.пл. 2 °С.

6.3. Синтез 1,3,5-трифенілбензену.

Реактиви: ацетофенон – 3 г
 анілін – 3 г
 анілін солянокислий – 2 г

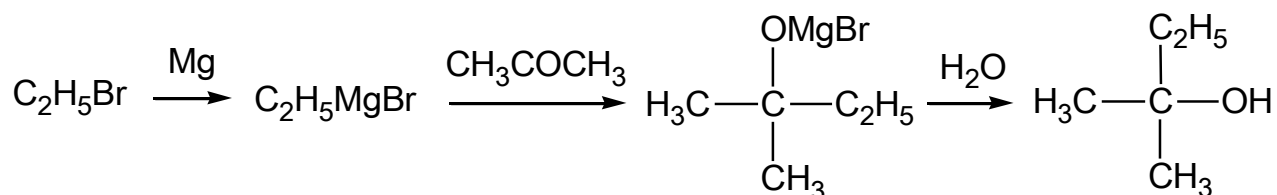
В двогорлу колбу 100–150 мл із зворотнім холодильником і термометром вміщують ацетофенон, анілін, солянокислий анілін і нагрівають одержану масу на масляній бані до 170–175 °С (термометр у реакційній масі) 1 годину. Після цього зворотній холодильник замінюють на прямий і відганяють основну масу аніліну (2,5 г). До залишеного добавляють 3 мл льодяної оцтової кислоти і знову встановлюють зворотній холодильник, нагрівають вміст колби до кипіння ще 30 хв. Гарячий розчин виливають у стакан і після охолодження поміщають у баню з льодяною водою. Відфільтровують осад 1,3,5-трифенілбензену і перекристалізують із оцтової кислоти. Вихід 1,2 г (50% від теоретичного) Т.пл. 172–174 °С.

6.4. Пінаконова конденсація – синтез бензпінакону.



Реактиви: бензофенон – 0,1 г
цинк(порошок) – 0,5 г
льодяна оцтова кислота – 15 мл.

В круглодонну колбу на 50 мл вміщують бензофенон, цинковий порошок, добавляють оцтову кислоту і нагрівають із зворотнім холодильником до кипіння протягом 2 годин. Після охолодження із реакційної суміші випадає бензпінакон, який висушують і перекристалізують із льодяної оцтової кислоти. Одержують 0,6 г препарату з Т.пл. 185–186 °С (з розкладом).

6.5. Синтез 2-метилбутан-2-олу.

Примітка: Всі реактиви і скляна апаратура (колба, холодильник, крапельна лійка) повинні бути сухими!

Реактиви: етил бромід – 15 г (0,135 моль)

ацетон – 7 г (0,12 моль)

магній(стружка) – 3 г (0,125 моль)

етер – 40 мл

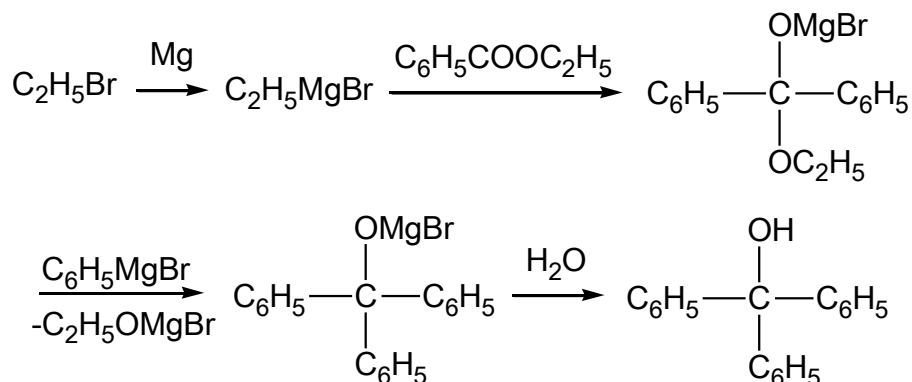
У круглодонну колбу із зворотнім холодильником і краплинною лійкою вміщують магній і наливають 10 мл етера. Через крапельну лійку в колбу прикапують бромистий етил в розчині із 20 мл етеру. Коли реакція розпочнеться, швидкість додавання регулюють так, щоб етер кипів повільно. У випадку бурхливого кипіння припиняють прикапування бромистого етилу і охолоджують колбу холодною водою (баня). Після додавання всього бромистого етилу, колбу охолоджують льодяною водою і краплинами добавляють ацетон в 10-ти мл етеру. Після закінчення прикапування ацетону, рекомендується колбу нагрівати на водяній бані 10–15 хв. Охолодивши колбу, розкладають реакційну суміш в колбі розчином хлориду амонію (13 г NH₄Cl у 50 мл води). Відділяють ефірний шар, водний розчин екстрагують 2–3 рази невеликою (по 10 мл) кількістю етеру, ефірні витяжки приливають до відділеного ефірного шару і сушать безводним поташем. Етер відганяють на водяній бані, після чого збирають три фракції:

I – 70–95 °С;

II – 95–105 °С;

III – 105–110 °С

При повторній перегонці другої і третьої фракції, збирають основну фракцію в межах 100–104 °С. Вихід 5,5 г (50 %).

6.6. Синтез трифенілкарбінолу.

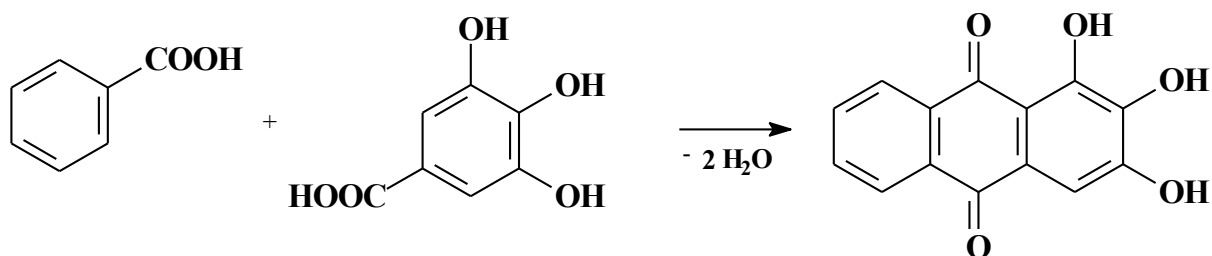
Реактиви: бромбензен – 8 г (0,05 моль)

бензеноетиловий естер – 3,2 г (0,02 моль)

магній – 1,2 г (0,05 моль)

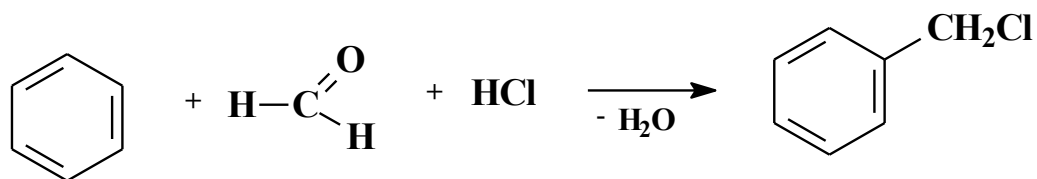
Роботу проводять за методикою, яку викладено при попередньому синтезі диметилетил-карбінолу (попередній синтез).

Після завершення стадії одержання комплексу Гріньяра (в даному випадку $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$), в колбу до одержаного комплексу при охолодженні, добавляють краплинами бензеноетиловий естер в суміші з абсолютним етером. Випадає білий осад. Вміст колби нагрівають на водяній бані 10–15хв. Після цього колбу охолоджують льодом і поступово вносять 30 г льоду і краплями розчин 3 г H_2SO_4 в 10 мл води. Потім відганяють етер і переганяють з водяною парою бромбензен, який не прореагував. В колбі залишається трифеніл-карбінол у вигляді жовтої кристалічної маси, яку перекристалізують із спирту. Вихід 4,3 г (80 %), Т.пл. 162 °С.

6.7. Антраценовий коричневий (1,2,3-триоксіантрахінон)

Реактиви: кислота галова – 14,0 г.
 кислота бензенова – 10,0 г.
 кислота сульфатна концентрована 60,0 мл.

У конічній колбі, встановленій на масляній бані та обладнаній магнітною мішалкою, розчиняють при перемішуванні 10,0 г кислоти бензенової в 60,0 мл сульфатної кислоти концентрованої, поступово підвищуючи температуру до 90 °С. Потім маленькими порціями вносять 14,0 г кислоти галової і температуру реакційної маси підвищують до 117-120 °С. За цієї температури та при постійному перемішуванні, реакційну масу витримують 3,5 год. Гарячу масу обережно виливають у стакан з киплячою водою (близько 300-350 мл), при цьому випадає коричневий осад барвника. Утворений осад в гарячому вигляді відфільтровують, промивають його на фільтрі гарячою водою для видалення залишків кислот. Барвник сушать при температурі 95–100 °С. Вихід 15,0 г.

6.8. Хлорометилювання – синтез бензил хлориду.

Реактиви: бензен – 11,4 мл.
 формалін (40 %) – 2,5 г.
 цинку хлорид (безв.) – 2,5 г.
 хлороводень – 2,0 л.

Реакцію проводять в трьохгорлій круглодонній колбі, із магнітною мішалкою, зворотнім холодильником і газопідводящою трубкою (трубка повинна доходити до дна колби, цю трубку через ряд запобіжних і промивних склянок з'єднують з джерелом хлороводню).

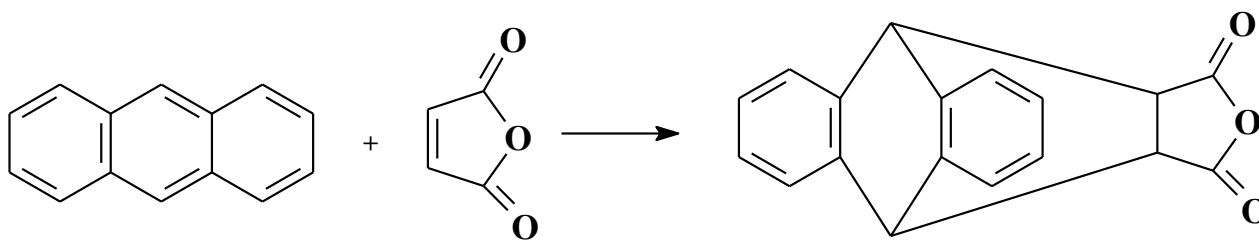
У колбу поміщають 2,5 г (0,03 моль) 40 % розчину формаліну, 11,4 мл (0,128 моль) бензену і 2,5 г (0,018 моль) порошкоподібного цинк хлориду. Колбу занурюють у водяну баню і нагрівають до 70 °С, включають мішалку (енергійне перемішування) і пропускають через суміш сильний струмінь хлороводню до тих пір, поки він не перестане поглинатися (близько 40 хвилин).

По закінченні реакції, охолоджений продукт переливають у ділильну лійку і, після відділення водного шару, промивають 50,0 мл холодної води, потім два рази насиченим розчином натрій карбонату (порціями по 25,0 мл) і ще раз 20,0 мл води (стежити за повним видаленням цинк хлориду). Після сушіння продукту реакції безводним кальцій хлоридом, надлишок бензену відганяють, а залишок переганяють у вакуумі.

Вихід: 25–29 г. (60–69 %), $T_{\text{кип.}} = 63\text{--}65\text{ }^\circ\text{C} / 12\text{ мм рт.ст.}$

Увага! Бензил хлорид має сльозогінну дію!

6.9. Аддукт антрацену з малеїновим ангідридом – синтез ангідриду 2,3,5,6-добензобіцикло[2,2,2]октадієн-2,5-дикарбонової-7,8-кислоти



Реактиви: антрацен – 2,0 г (0,012 моль).

ангідрид малеїновий – 1,5 г (0,016 моль).

бензен (розчинник) – 20,0 мл.

У круглодонній колбі на 50 мл із зворотнім холодильником протягом 3 годин нагрівають до кипіння суміші 2,0 г антрацену та 1,5 г ангідриду малеїнового. Після охолодження випадає аддукт з виходом близьким до кількісного (2,7 г).

$T_{\text{топл.}} = 258\text{-}259\text{ }^{\circ}\text{C}$. (із ксилену).

ТЕМА №7. ПЕРЕГРУПУВАННЯ

Кількість часу, що виділяється на вивчення теми – 6 год.

Вимоги програми:

Перебудова із збереженням вуглецевого скелету.

Секстетне перегрупування. Утворення атомів із секстетом електронів при електрофільному приєднанні до алкенів. Пінаколінове перегрупування, утворення пінаколіну. Перегрупування дициклонолів. Перегрупування гліколів з арильними замісниками. Утворення кетонів при перегрупуванні третинно-вторинних гліколів. Перегрупування симетрично заміщених двовторинних гліколів із утворенням альдегідів. Ретропінаколінове перегрупування. Перегрупування Вагнера-Меєрвейна.

Утворення камфена із 2,3-дигідропірана. Перегрупування Вольфа. Утворення α,β -ненасичених кетонів, кетенів, похідних карбонових кислот. Утворення кислот, естерів, амідів.

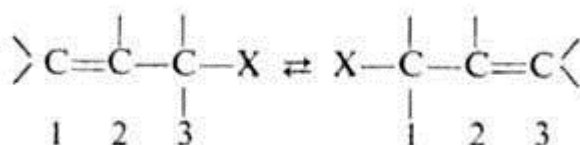
Міграція від атому вуглецю до атому кисню.

Роботи Кріге. Розщеплення кислотами гідроперекису кумолу на фенол і ацетон. Перегрупування гідроперекису метил-тетраліну в 1-(2-оксифеніл)-пентанон-4. Утворення із ізооктану ацетону і неопентилового спирту (2,2-диметилпропанола-1 або третбутилкарбінолу). Окислення по Баєру-Вілігеру.

Перегрупування від азоту до вуглецю – перегрупування Стівена, Віттіга, Сомле. Бензидинове перегрупування. Семідинове перегрупування. Індольний синтез по Фішеру. Перегрупування Фаворського. Бензенове перегрупування. Перегрупування від атому кисню до атому вуглецю. Перегрупування Клайзена. Ізомеризація алілфенілового етеру в 2-алілфенол. Перегрупування алілового етеру гваяколу в *орто*-євгенол. Перегрупування кротил-фенілового етеру.

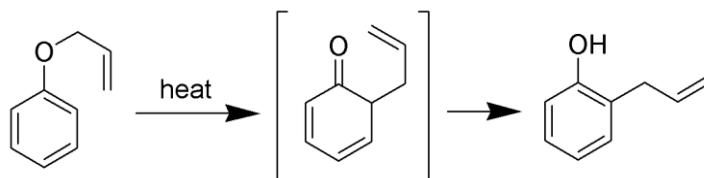
Теоретична частина:

Алільне перегрупування – ізомеризація ненасичених сполук із переміщенням подвійного зв'язку із положення 1 в положення 2 при одночасному переміщенні атома чи групи атомів X від третього атома Карбону (алільне положення) до першого.



Алільне перегрупування часто спостерігається при алільному заміщенні. За цією реакцією отримують ізомерні спирти, етери, естери із відповідних алілгалогенідів. В препаративних цілях, дане перегрупування використовують для синтезу ізотіоціанатів із тіоціанатів (органічних роданідів).

Перегрупування Кляйзена – це реакція перегрупування О-алілових етерів фенолів під дією високої температури. Реакція відкрита у 1912 році, і є першим виявленим прикладом [3,3]-сігматропного зсуву:

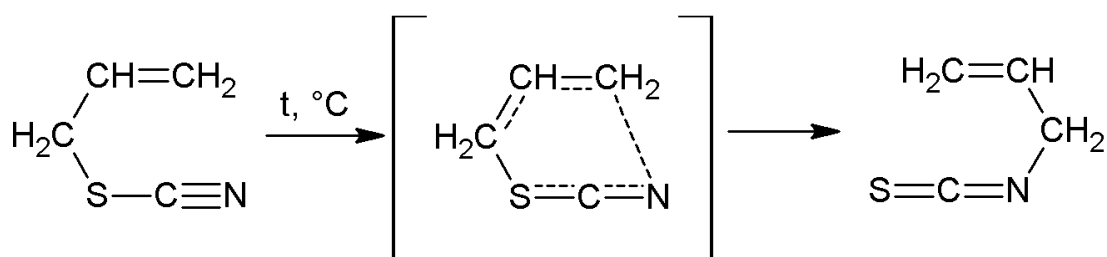
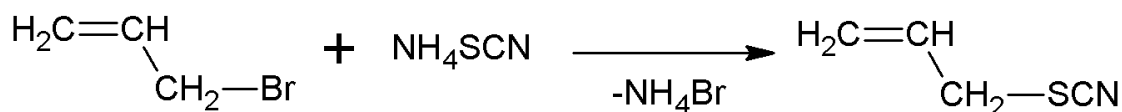
**Питання для контролю знань студентів:**

- 1) Напишіть приклад секстетного перегрупування.
- 2) Напишіть приклад пінаколінового перегрупування
- 3) Напишіть приклад утворення кетонів при перегрупуванні третинно-вторинних гліколів.
- 4) Ретропінаколінове перегрупування для 2,3-диметилбутандіолу-2,3.
- 5) Перегрупування Вагнера-Меєрвейна для ізоборнеолу.
- 6) Приклад перегрупування діазокетонів (перегрупування Вольфа).
- 7) Окислення по Баєру-Вілігеру для циклогексанону.

- 8) Приклад перегрупування від азоту до вуглецю – перегрупування Стівена.
- 9) Приклад перегрупування від азоту до вуглецю – перегрупування Віттіга.
- 10) Приклад перегрупування від азоту до вуглецю – перегрупування Сомле.
- 11) Бензидинове перегрупування для N,N'-дифеніл гідазину.
- 12) Синтез індолів по Фішеру – отримання 2,3-диметиліндолу.
- 13) Приклад перегрупування Фаворського.
- 14) Перегрупування Клайзена для синтезу *орто*-евгенолу.
- 15) Перегрупування кротил-фенілового етеру під дією високої температури.

Експериментальна робота:

7.1. Синтез аліл ізотіоціанату – алільне перегрупування.



Реактиви: аліл бромід – 95,0 мл(1,1 моль)
сухий роданід амонію – 103,0 г
ацетон (або етанол чи метанол) – 300 мл

В двохгорлій коблі із ділильною лійкою, об'ємом 1,0 л розчиняють при нагріванні 103,0 г амоній роданіду (попередньо просушений в сушильній шафі) в 300,0 мл ацетону. З ділильної лійки прикачують 95,0 мл (1,1 моль) аліл броміду енергійно перемішуючи вміст реакційної колби. Після випадання осаду

амоній броміду, реакційну колбу прогрівають водяною банею протягом 30 хв. Після охолодження, у колбу приливають 400 мл води і утворене масло, яке в основному складається з аліл роданіду та містить невелику кількість аліл ізотіоціанату відділяють ділильною лійкою і сушать кальцій хлоридом.

Далі складують установку для простої перегонки, як представлено на рисунку. Аліл роданід наливають у перегонну колбу і починають перегонку. В При температурі понад 130 °С проходить алільне перегрупування аліл роданіду з утворенням більш термодинамічно стійкого ізотіоціанату, який і відганяється в колбу-приймач. Фракції до 140 °С відкидають, збираючи фракцію в межах 140–155 °С. Отриманий аліл ізотіоціанат є прийнятно чистим для більшості синтезів, але при потребі, речовину можна додатково очистити, перегнавши ще один раз. При повторній перегонці збирають фракцію в межах 148–152 °С. Вихід 47,5 г. (72 % від теоретичного). $T_{\text{кип.}} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

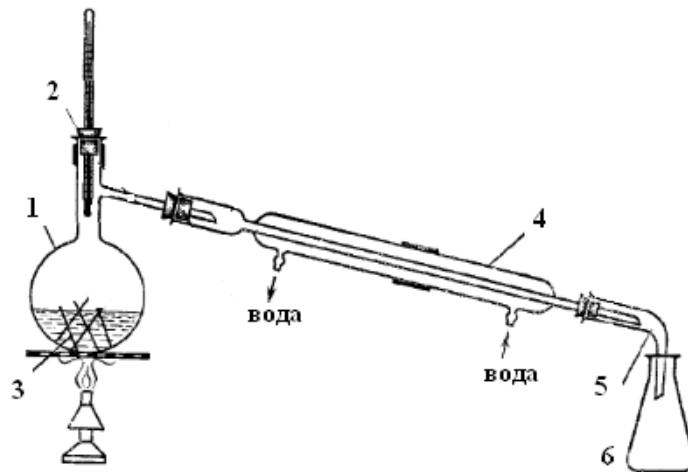
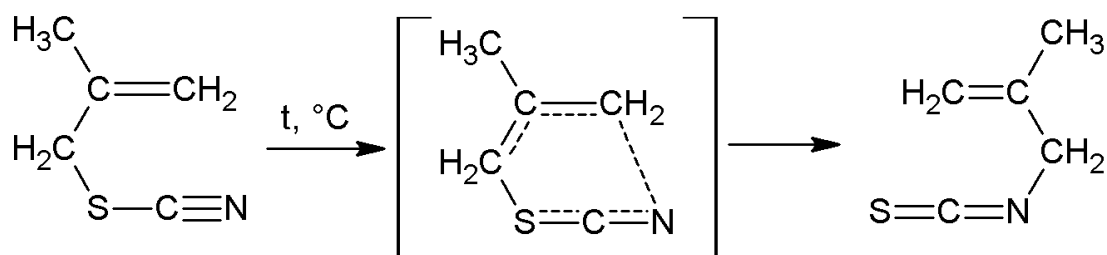
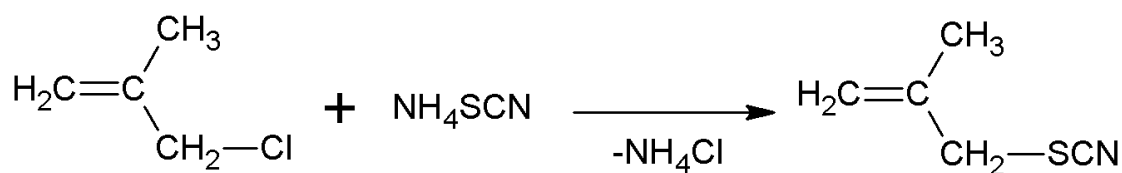


Схема установки для перегонки аліл роданіду.

1 – перегонна колба; 2 – термометр; 3 – «кипятильники»; 4 – прямий холодильник; 5 – алонж; 6 – приймач.

7.2. Синтез металілізотіоціанату – алільне перегрупування.



Реактиви: металіл хлорид (90%) – 120,0 мл (1,1 моль)

сухий роданід амонію – 100,0 г

диметилсульфоксид (ДМСО) – 150 мл

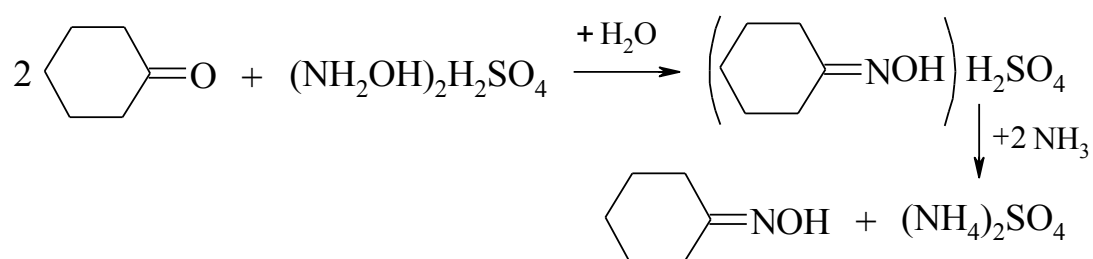
В двохгорлій коблі, об'ємом 1,0 л розчиняють при невеликому нагріванні 100,0 г амоній роданіду (попередньо просушений в сушильній шафі) в 150,0 мл диметилсульфоксиду, суміш охолоджують. З ділильної лійки прикапують 120,0 мл (1,1 моль) металіл хлориду енергійно перемішуючи вміст реакційної колби. Після випадання осаду амоній хлориду, у колбу приливають 500 мл води і утворену суміш переганяють. При 95–98 °С, з водою відганяється масло, яке в основному складається з металіл роданіду та містить невелику кількість металілізотіоціанату. Масло відділяють ділильною лійкою і сушать кальцій хлоридом.

Далі складують установку для простої перегонки, як представлено на попередньому рисунку. Металіл роданід наливають у перегонну колбу і починають перегонку. В При температурі понад 130 °С проходить алільне перегрупування металіл роданіду з утворенням більш термодинамічно стійкого ізотіоціанату, який і відганяється в колбу-приймач. Фракції до 160 °С відкидають, збираючи фракцію в межах 160–175 °С. Отриманий металілізотіоціанат

ізотіоціанат є прийнятно чистим для більшості синтезів, але при потребі, речовину можна додатково очистити, перегнавши ще один раз. При повторній перегонці збирають фракцію в межах 165–172 °С. Вихід 102,0 г. (82 % від теоретичного). $T_{\text{кип.}} = 168\text{--}170\text{ }^{\circ}\text{C}$.

7.3. Синтез капролактаму – перегрупування Бекмана

Перша стадія синтезу – отримання оксиму циклогексанону:



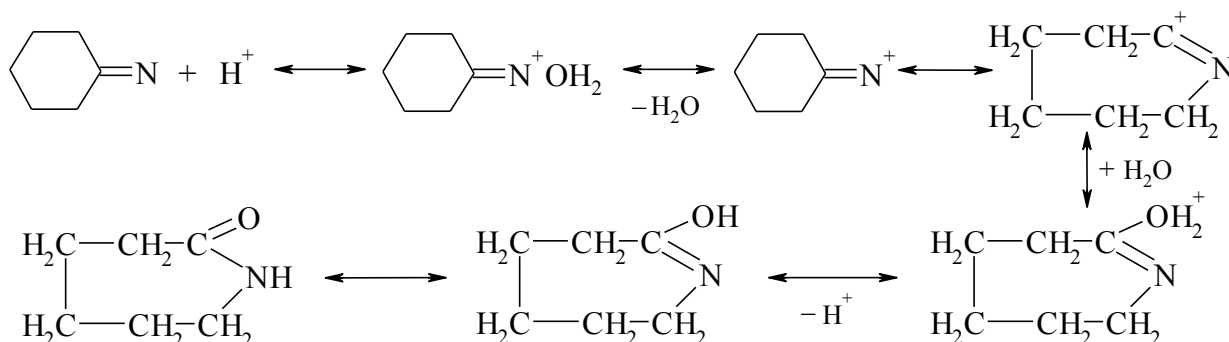
Реактиви: циклогексанон – 32 г (0,33 моль)
 сульфат гідроксиламіну – 56 г
 карбонат натрію – 60 г

В круглодонну тригорлу колбу вносять 56 г розтертого сульфату гідроксиламіну і приливають 150 мл дистильованої води. При швидкому перемішуванні прикапують 32 г циклогексанону.

Під час прикапування, температуру реакційної суміші підтримують близько 40 °С, для цього використовують водяну баню. Далі реакційну суміш обережно нейтралізують до рН = 4 за допомогою водного розчину карбонату натрію (20 %).

Під час нейтралізації, в осад випадає оксим циклогексанону, який відфільтровують на лійці Бюхнера. Осад оксиму сушать на повітрі або в сушильній шафі при 40 °С. Після висушування продукт зважують і визначають температуру топлення. Вихід 30 г (81%), $T_{\text{пл.}} = 88\text{--}89\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Друга стадія – ізомеризація оксиму циклогексанону в капролактам:



Реактиви: оксим циклогексанону – 20 г
 сірчана кислота (98 %) – 40 мл (густина 1,84 г/мл)
 хлороформ – 120 мл
 водний розчин амоніаку
 лід

В хімічний стакан, об'ємом 100 мл, наливають 20 мл сірчаної кислоти, стакан занурюють в льодяну баню і невеликими порціями, при постійному перемішуванні, дуже обережно додають 20 г оксиму циклогексанону.

ОБЕРЕЖНО! Можливий викид реакційної маси із стакану внаслідок перегріву!

В результаті отримують суспензію циклогексаноноксиму в сірчаній кислоті, яку переносять у ділильну лійку.

В тригорлу колбу додають 20 мл концентрованої сірчаної кислоти і нагрівають на масляній бані, при постійному перемішуванні до 120 °С. Підтримуючи цей температурний режим, із ділильної лійки, протягом 60 хв, у колбу прикачують суспензію циклогексаноноксима в сірчаній кислоті.

У випадку пониження температури реакційної маси менше 115 °С, прикапування суспензії циклогексаноноксима зупиняють до тих пір, поки температура в колбі не підніметься до 120 °С!

Після того як додано весь циклогексаноноксим, при постійному перемішуванні витримують реакційну суміш при 120–130 °С протягом ще 20 хв, після чого охолоджують. Холодну реакційну масу виливають у стакан із 100 г льоду. Стакан поміщають в баню заповнену сумішшю льоду і кухонної солі. Реакційну суміш нейтралізують до рН=7 додаючи концентрований водний розчин амоніаку, слідкуючи аби температура суміші не перевищувала 20 °С. В результаті, із отриманого водного розчину капролактаму, його екстагують хлороформом (4 рази по 30 мл хлороформа). Хлороформні витяжки сушать хлоридом кальцію, а далі хлороформ відганяють під вакуумом. Отриманий капролактаму можна очистити перегонкою при 12 мм рт.ст. і температурі 140 °С. Вихід 16 г (80% від теоретичного).

Каполактаму – лактаму ϵ -амінокапронової (6-аміногексанової) кислоти, представляє собою безбарвну кристалічну сполуку, яка масляниста на дотик. Практично весь капролактаму, який виробляє промисловість використовується для синтезу поліаміда-6, який в свою чергу використовується для отримання капронових волокон.

Таким чином, реакція проходить в одну стадію і характеризується кінетикою другого порядку: першим по субстрату і першим по основі:

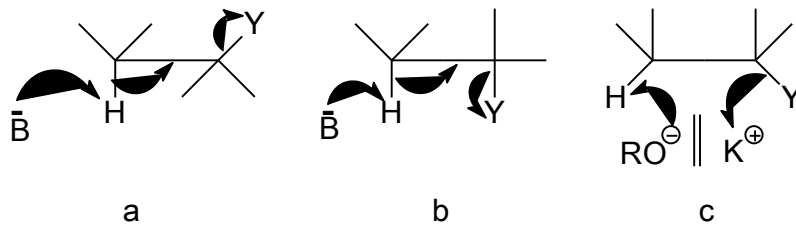
$$U_{E2} = k[\text{Substr.}] [\bar{B}]$$

Ця реакція аналогічна процесам, які реалізуються через S_N2 -механізм, і часто ці реакції конкурують. **Механізм $E2$** був підтверджений наступним:

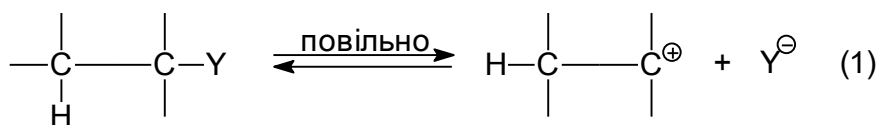
1) реакція проявляє властивості, характерні для кінетики другого порядку;

2) при заміні атому гідрогену (який є уходячою групою при $E2$) на дейтерій – спостерігається ізотопний ефект (співвідношення констант швидкостей: k_H/k_D), з величиною від 3 до 8, що узгоджується з розривом цього зв'язку на лімітуючій стадії;

3) стереохімія елімінування – реакція строго стереоспецифічна: усі п'ять атомів, які беруть участь у реакції (включаючи атом основи) в перехідному стані мають лежати в одній площині. Причому для реакції $E2$, як правило, вигідне анти елімінування (а), але за рахунок утворення іонної пари (с), стеричних факторів, конфірмаційних та інших факторів може виникати, а деколи і переважати процес син-елімінування (b):



Механізм $E1$ представляє собою двостадійний процес, в якому лімітуючою стадією є іонізація субстрату з утворенням карбокатиону; останній швидко віддає β -протон основі, якою часто є розчинник:



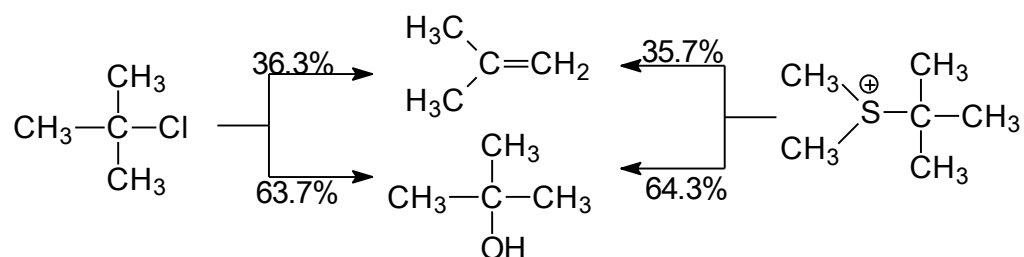
Як правило реакція йде по механізму *E1* без додавання основи. Реакції *E1* конкурують з реакціями *S_N1*, які мають таку ж першу стадію, яка є лімітуючою і визначає кінетику реакцій *E1*:

$$v_{E1} = k[\text{Substrat}]$$

Якщо реакція реалізується по механізму *E1*, то очевидно, що утворення продукту має бути не стереоспецифічним, так як, перед тим, як віддати протон, карбокатион може вільно прийняти найбільш стійку конформацію. Для доказу механізму *E1* можуть бути наведені ще такі фактори:

1. Реакція відбувається згідно кінетики першого порядку по відношенню до субстрату (тобто, додавання в реакцію розчинника з більшою основністю не має призводити до зміни швидкості реакції).

2. При порівнянні двох сполук, які відрізняються лише уходячою групою, наприклад, *tert*-C₄H₉Cl та C₄H₉S⁺(CH₃)₂ – очевидно, що швидкості їх мають бути різними, так як константа швидкості залежить від іонізуючої здатності молекули. Однак, згідно механізму *E1*, якщо карбокатион вже утворився, то при умові однакових розчинника і температури, в обох випадках карбокатион має зазнавати однакових перетворень, так як природа уходячої групи вже не впливає на другу стадію реакції:



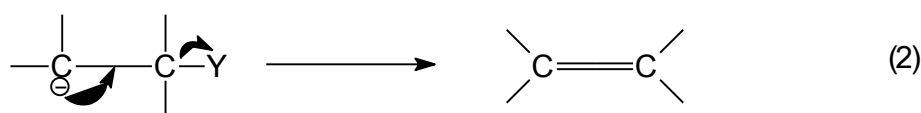
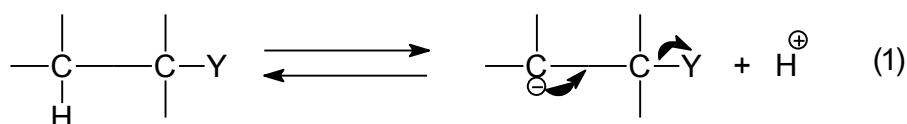
Тобто відношення конкуруючих процесів елімінування (*E1*) та заміщення (*S_N1*) має бути однаковим, що і було експериментально доведено на прикладі сольволізу *tert*-бутилхлориду та *tert*-бутилдиметилсульфонію у водному етанолі (50%) при 65°C.

Тобто, іншими словами, якби мав би місце механізм *E2*, то відношення ступеня атаки нуклеофілом β-гідрогену у нейтральному хлориді та у позитивно

зарядженій солі сульфонію має відрізнятись в значній мірі, що мало б призводити до різного співвідношення продуктів елімінування та заміщення.

3. Якщо в якості інтермедіату утворюється карбокатион, то у випадку підходящих субстратів можна очікувати перегрупування – що часто і спостерігається в реакціях елімінування, які проводяться в умовах *E1*.

Механізм E1cB характеризується тим, що першим в молекулі субстрату відщеплюється протон а потім елімінується нуклеофуг:



В такого роду реакції як правило вступають сполуки в яких β -шідроген активований сильно акцепторними групами, а також містять слабкий нуклеофуг. В цьому плані слід відзначити, що даний механізм більш характерний для реакцій елімінування, які призводять до утворення потрійного, а не подвійного зв'язку (протон в $\text{Csp}^2\text{-H}$ є кислотніший, ніж у випадку $\text{Csp}^3\text{-H}$).

Це є двостадійний процес, який ще називають «карбаніонним», так як інтермедіатом є карбаніон. Позначення механізму символом *E1cB* відображає участь у реакції спряженої субстрату основи, яка виштовхує уходящу групу.

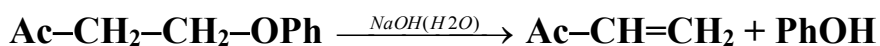
На користь існування механізму *E1cB* говорять наступні факти:

1. Якщо перша стадія процесу, яка по суті заключається в обміні протонами між субстратами та розчинником (основою), є зворотною, то у випадку використання дейтерованих основ (розчинників) на першій стадії має відбуватись дейтерообмін, і якщо зупинити реакцію до її завершення, то у вихідному субстраті можна виявити атоми дейтерію.

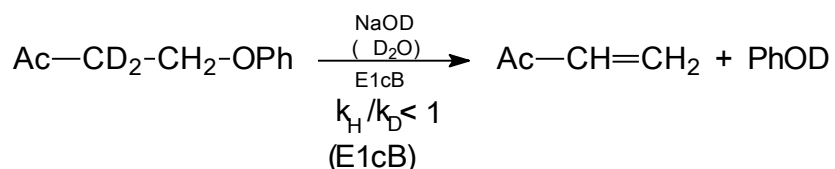
2. Доказом того, що перша стадія елімінування протону не є цілком визначальною, є наявність дуже сильного зворотного ізотопного ефекту при заміні води (як розчинника) на дейтеровану воду – швидкість утворення продукту різко зростає (так як проміжковий карбоаніон може або

перетворюватись у кінцевий продукт, або у вихідний субстрат за рахунок прийняття протону від розчинника – у випадку дейтероводи зв'язок **D-O** є сильнішим за **H-O** у воді, тому зворотній процес утворення вихідного субстрату сповільнюється, а за рахунок цього зростає швидкість утворення кінцевого продукту елімінування).

3. У випадку вивчення класичних для механізму **E1cB** субстратів типу:



було виявлено відсутність ізотопного ефекту при заміні β -гідрогену на β -дейтерій, має мати місце при реалізації механізму **E2**:



Слід відзначити, що розглянутих трьох механізмах більше подібності, ніж різниці. Єдина різниця полягає в порядку стадій. На сьогоднішній день існує загальноприйняте уявлення про спектр механізму елімінування який захоплює область від одного крайнього випадку, при якому уходяча група легко елімінується раніше протону («чистий» **E1** механізм), до другого крайнього випадку, в якому перший уходить протон («чистий» **E1cB** механізм). В середині спектру має бути «чистий» **E2** механізм, при якому обидві групи уходять одночасно. Ці уявлення є особливо корисні при аналізі природи вихідного субстрату для того, щоб вибрати умови проведення елімінування по найбільш оптимальному механізму.

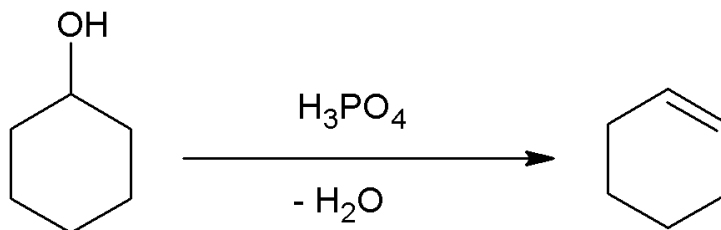
Перелік питань для контролю знань студентів:

1. Опишіть в загальному типі реакцій елімінування.
2. Напишіть приклад реакції α -елімінування
3. Напишіть приклад реакції β -елімінування
4. Напишіть приклад реакції γ -, δ -, ϵ -, ξ -, η -елімінування

5. Напишіть приклад реакції екструзії.
6. Опишіть механізм E1 елімінування.
7. Опишіть механізм E1cB елімінування.
8. β -Альдольне розщеплення.
9. Відщеплення галогеноводнів від галогенозаміщеного пентану. Умови реакції.
10. Правило Зайцева на прикладі 2-хлорогексану.
11. Правило Гофмана на прикладі N-гептил-N,N,N-триметиламоній броміді.
12. Вичерпне метилування бензиламіну.
13. Приклад розкладу гідроксиду Сульфонію.
14. Декарбоксилування адипінової кислоти.
15. Дегалогенування 2-бromo-1-фенілбутану.
16. Приклад реакції деалкоксигалогенування.
17. Реакція дегідратації для циклопентанолу.

Експериментальна робота:

8.1. Синтез циклогексену – елімінування води від циклогексанолу.

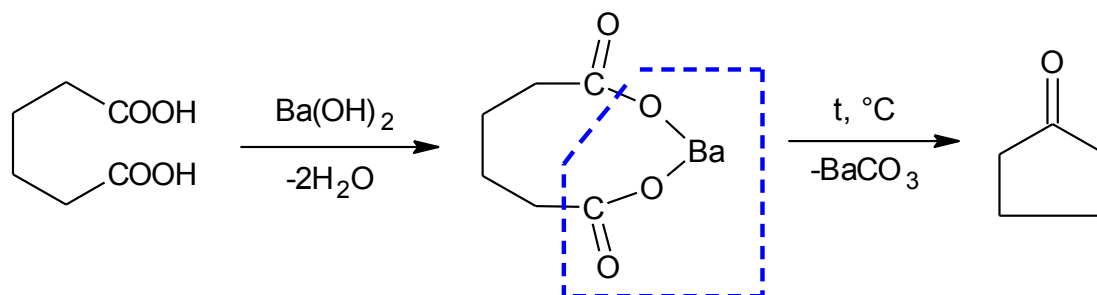


Реактиви: циклогексанол – 104 мл (1,0 моль)
фосфорна кислота (85 %) – 50 г

Синтез проводити у витяжній шафі! В колбі на 250 мл з насадкою Вюрца для перегонки, поміщають 104 мл циклогексанолу і 50 г 85%-ної фосфорної кислоти. Суміш нагрівають до 120–160 °С, відганяючи при цьому циклогексен і воду, що утворилися, в приймач. Після завершення процесу, циклогексен відділяють за допомогою ділільноїлійки, сушать над хлоридом кальцію і переганяють, збираючи фракцію 80–85 °С.

Вихід 65,8 г (80% від теоретичного) продукту, у вигляді безбарвної рідини із різким неприємним запахом. Т. кип. 83 °С при 760 мм. рт. ст. ПМР(CDCl₃): 5,60 (м; 2H, C=CH), 2,2-1,8 (м; 4 H, CH₂-C=C), 1,8-1,4 (м; 4 H, CH₂).

8.2. Синтез циклопентанону через декарбоксілювання адипінової кислоти.



Реактиви: кислота адипінова – 20,0 г
гідроксид барію – 1,0 г

Збирають установку, схема якої представлена на рисунку, використовуючи для цього колбу об'ємом 50 мл. Під час роботи слід використовувати повітряний холодильник. Термометр встановлюють таким чином, щоб його ртутний кінець на 5 мм не доходив до дна колби. У колбу засипають подрібнену суміш із 20,0 г кислоти адипінової та 1,0 г барій гідроксиду.

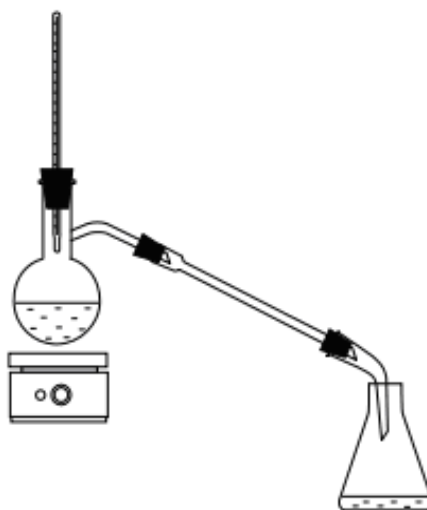
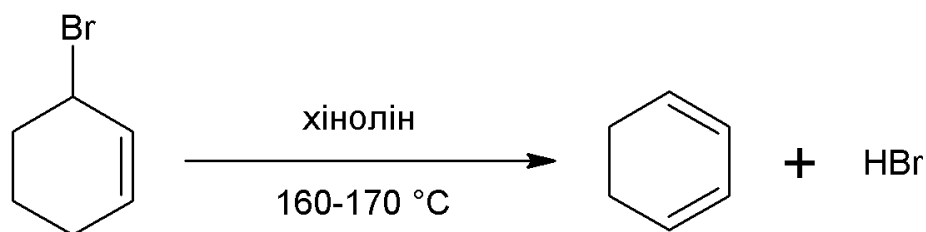


Рисунок. Схематичне зображення установки для синтезу циклопентанону.

Утворену реакційну суміш поступово, протягом 1,5 год, нагрівають на електричній плитці до 285-295 °С (не вище, адже можлива перегонка кислоти адипінової). Цю температуру підтримують до тих пір, поки в колбі не залишиться лише незначна кількість запеченої сухої маси, на що потрібно ще

близько 2 год. Циклопентанон повільно відганяється під час нагрівання разом з невеликою кількістю кислоти адипінової. Утворений циклічний кетон відокремлюють від води після насичення водної фази твердим поташем, сушать безводним кальцій хлоридом і переганяють, збираючи фракцію, киплячу при 128-131 °С. Вихід приблизно 4,5 мл (80 %).

8.3. Синтез циклогекса-1,3-дієну елімінуванням гідроген броміду.



Реактиви: 3-бромциклогексен – 16,1 г
хінолін – 38,7 г

В перегонну колбу установки для прямої перегонки поміщають 3-бромциклогексен та осушений свіжоперегнаний хінолін. Установку захищають від вологи повітря використовуючи кальцій хлоридні трубки. Перегонну колбу нагрівають на масляній бані до 160–170 °С, при цьому починає відганятися цільовий циклогекса-1,3-дієн з температурою кипіння 80–82 °С. Протягом 30 хв реакція проходить до кінця.

Отриманий рідкий безбарвний продукт містить 99% циклогекса-1,3-дієну. Вихід складає близько 5,4 г (68% від теоретичного).

ТЕМА №9. ЗАХИСТ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГРУП

Кількість часу, що виділяється на вивчення теми – 6 год.

Вимоги програми:

Вимоги до захисних груп. Умови коли захист функціональних груп є обов'язковим у складних синтезах. Ортогональні захисні групи.

Функціональні групи, які найчастіше потребують захисту. Захист гідроксильної групи. Захист альдегідної групи. Захист кетонної групи. Захист аміно групи. Захист карбоксильної групи.

Захисні групи стійкі до дії кислот. Захисні групи стійкі до дії основ.

Стратегії захисту. Зняття захисту. Групи, що знімаються за допомогою ензимів. Зняття за допомогою комплексів перехідних металів. Чутливі до окиснення захисні групи. “Двоступеневі” групи.

Теоретичні відомості:

Захисна група – це функціональна група, яку тимчасово вводять в молекули субстрату для забезпечення регіоселективності проведення певної хімічної реакції, після проведення якої, захисну функціональну групу знімають.

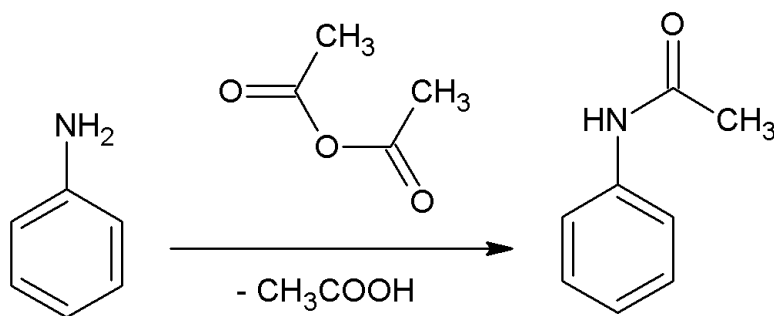
Захисну групу вводять з метою запобігання перебігу небажаної реакції на певному визначеному реакційному центрі, який може конкурентно вступати в реакцію, що проводиться. Обов'язковою вимогою до захисної групи, є можливість легко знімати дану захисну групу після проведення реакції, залишаючи іншу частину молекули незмінною.

Поширені приклади захисних груп:

- 1) захист гідроксильних груп – ацетильна, бензоїльна, бензильна;
- 2) захист аміно груп – карбобензоксильна, трет-бутилоксиксильна, ацетильна, бензильна;
- 3) захист карбонільних груп – переведення в ацеталі або кеталі, переведення в дитіани.

Перелік питань для контролю знань студентів:

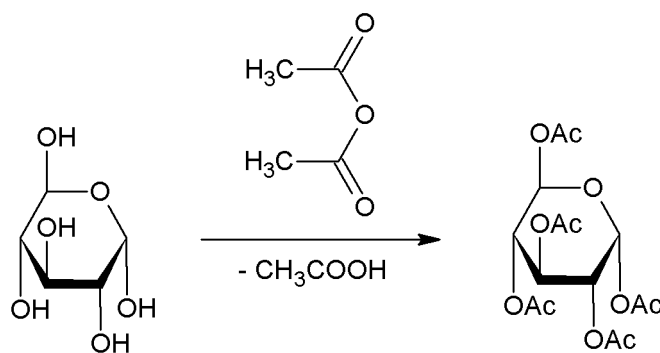
- 1) Основні вимоги, що ставляться до захисних груп.
- 2) Основні умови, коли захист функціональних груп є обов'язковим у багатостадійних синтезах.
- 3) Перелік функціональних груп, які найчастіше потребують захисту.
- 4) Методи захисту гідроксильної групи. Приклади реакцій.
- 5) Методи захисту альдегідної групи. Приклади реакцій.
- 6) Методи захисту кетонної групи. Приклади реакцій.
- 7) Методи захисту аміно групи. Приклади реакцій.
- 8) Методи захисту карбоксильної групи. Приклади реакцій.
- 9) Перелік захисних груп, які стійкі до дії кислот.
- 10) Перелік захисних груп, які стійкі до дії основ.
- 11) Основні стратегії захисту. Зняття захисту.
- 12) Перелік захисних груп, що знімаються за допомогою ензимів.
- 13) Перелік захисних груп, що знімаються за допомогою комплексів перехідних металів.
- 14) Перелік захисних груп, які чутливі до окиснення.

Експериментальна робота:**9.1. Синтез ацетаніліду – захист ароматичної аміно-групи.**

Реактиви: анілін (свіжо перегнаний) – 0,23 г (0,0025 моль)
 оцтовий ангідрид – 0,3 мл (0,003 моль)
 ацетат натрію – 0,38 г
 соляна кислота – 0,2 мл (густина 1,19 г/мл)

В стакані ємкістю 100 мл, до 6 мл води додають 0,2 мл соляної кислоти і при перемішуванні додають анілін. Якщо розчин забарвлений, додають 0,05г активованого вугілля, перемішують 5хв. і фільтрують. Безбарвний розчин нагрівають до 50 °С, добавляють до нього оцтовий ангідрид і перемішують до повного розчинення. Після цього, негайно приливають розчин ацетату натрію в 2мл води, добре перемішують і охолоджують водою. Кристали ацетаніліду, які випали, фільтрують і промивають невеликою кількістю холодної води. Кристалізують із води. Вихід 0,27 г (80% від теоретичного) Т.пл. 114 °С.

9.2. Глюкопіранози пентаацетат – захист спиртової гідрокси-групи.



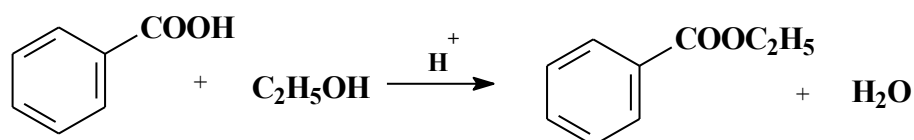
Ac = CH₃CO-

Реактиви: α -глюкоза – 2,5 г (0,014 моль)
 оцтовий ангідрид – 13,5 г (0,13 моль)
 безводний хлорид цинку – 0,5 г

В круглодонну колбу на 100 мл поміщають 0,5 г безводного хлориду цинку та оцтовий ангідрид (12,5 мл). Під'єднують холодильник Лібіха та суміш нагрівають на водяній бані близько 5 хв, до повного розчинення хлориду цинку.

Після розчинення каталізатору, невеликими порціями присипають дрібно розтертий порошок глюкози, не допускаючи перегріву реакційної суміші. Після додавання всієї кількості глюкози, отриману суміш додатково нагрівають 1 год на водяній бані. Реакційну суміш виливають у плоскодонну колбу із 125 мл крижаної води і енергійно перемішують магнітною мішалкою до повного гідролізу оцтового ангідриду. Через близько 30 хв перемішування, масло яке випало на початку затвердне. Його відфільтровують, добре промивають крижаною водою і декілька разів перекримсталізують із спирту до постійної точки топлення. Чистий продукт має $T_{пл.} = 110-111\text{ }^{\circ}\text{C}$. Вихід близько 3,5 г (63% від теоретичного).

9.3. Синтез етилбензоату – захист карбоксильної групи бензенової кислоти.



Реактиви: кислота бензенова – 15,0 г
 етанол – 39,0 г (50,0 мл)
 кислота сульфатна концентрована ($d = 1,84$) – 2,8 мл
 діетиловий етер – 30,0 мл
 натрій карбонат (5 %-ний розчин)
 натрій сульфат (безводний)

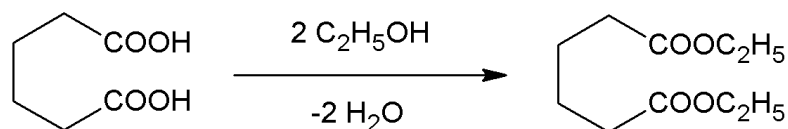
У круглодонну колбу поміщають 15,0 г кислоти бензенової, 50,0 мл етанолу, 1,5 мл сульфатної кислоти концентрованої. Колбу закривають пробкою із зворотнім холодильником, до якого приєднана хлорокальцієва трубка, і кип'ячать на водяній бані протягом 4 годин.

Після закінчення реакції, надлишок етанолу відганяють, залишок переносять в ділительну лійку з 100 мл води. Етиловий естер кислоти бензенової екстрагують трьома порціями етеру по 10,0 мл. Етерний екстракт промивають 5 % водним розчином натрій карбонату для видалення залишків кислоти бензенової, а потім водою і сушать безводним натрій сульфатом. Етер відганяють на водяній бані з колби Вюрца.

Залишок після відділення діетилового етеру піддають фракційній перегонці на пісочній бані, збираючи фракцію з температурою кипіння 210–212 °С.

Кінцевий продукт розчиняється в етанолі, діетиловому етері, хлороформі, мало розчинний у воді (0,08 г в 100 мл). Очікуваний вихід: – 15,0 г.

9.4. Діетиловий естер адипінової кислоти – захист карбоксильних груп.



Реактиви: адипінова кислота – 5,0 г
 етанол (95%) – 15 мл
 хлороформ – 30 мл
n-толуенсульфо кислота – 0,4 г

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл, засипають 5,0 г кислоти адипінової, 15,0 мл етанолу, 30,0 мл хлороформу та 0,4 г *n*-толуенсульфо кислоти. Суміш кип'ятять на водяній бані (обов'язково внести «кип'ятильники») протягом 4 год. Після закінчення реакції, хлороформ та непрореагований етанол відганяють, а залишок переганяють у вакуумі і отримують близько 4,8–5,5 г (70–80 %) діетилового естеру кислоти адипінової у вигляді безбарвної рідини з $T_{\text{кип.}} = 137\text{--}138\text{ }^\circ\text{C} / 20\text{ мм рт. ст.}$

Список використаних джерел

- Агрономов А.Е., Шабаров Ю.С. Лабораторные работы в органическом практикуме. - М., 1974.
- Васильев Н.В., Смолина Т.А., Тимофеева В.К., Куплетская Н.Б., Птицына О.А. Органический синтез. - М., 1986.
- Гитис С.С., Глаз А.И., Иванов А.В. Практикум по органической химии. - М., 1991.
- Захаров Л.Н. Техника безопасности в химических лабораториях. - Л., 1991.
- Левина Р.Я., Скварченко В.Р., Шабаров Ю.С. Практические работы по органической химии. - М., 1987. - Вып. 5.
- Лернер И.М., Берлин А.И., Славачевская Н.М. Указатель препаратных синтезов органических соединений. - Л., 1982.
- Органикум. Практикум по органической химии. В 2т. - М., 1992.
- Потапов В.М., Кочетова Э.К. Химическая информация. Что, где и как искать химику в литературе. - М., 1979.
- Росси Р.А., Де Росси Р.Х. Ароматическое замещение по механизму $S_{RN}1$. - М., 1986.
- Шарл Дж., Госни И., Роули А. Практикум по органической химии. - М., 1993.
- Юрьев Ю.К., Левина Р.Я., Шабаров Ю.С. Практические работы по органической химии. М., 1969. - Вып. 4.

