

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



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

**Методичні вказівки
до лабораторних робіт з курсу
«МЕТОДОЛОГІЯ ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ»**

Ужгород - 2019

В основу даних методичних вказівок покладено основні положення програми з курсу «Методологія органічного синтезу» та методики лабораторних робіт згідно тематичного плану для студентів хімічного факультету.

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.

Рекомендовано

до друку на засіданні кафедри органічної хімії
хімічного факультету ДВНЗ УжНУ
протокол № 4 від «18» листопада 2019 року

© Фізер М.М., Кривов'яз А.О., Сливка М.В., Лендел В.Г., 2019. – 30 с.

© кафедра органічної хімії ДВНЗ «УжНУ», 2019. - 30 с.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
Тема 1. Методи утворення зв'язку Карбон-Гідроген	5
Тема 2. Утворення зв'язку Карбон-Галоген	20
Тема 3. Утворення зв'язку Карбон-Оксиген.	32
Тема 4. Утворення зв'язку Карбон-Сульфур.	40
Тема 5. Утворення зв'язку Карбон-Нітроген.	47
Тема 6. Утворення зв'язку Карбон-Карбон.	62
Тема 7. Перегрупування.	73
Тема 8. Елімінування.	81
Тема 9. Захист функціональних груп.	89
Список використаних джерел	94

ВСТУП

Формування знань використання стратегічних та тактичних прийомів сучасного препаративного синтезу, навиків застосування ретросинтетичних підходів для аналізу структури цільових молекул та вмінь пошуку оптимальних хімічних реакцій для отримання цільових органічних сполук різної будови, є метою курсу методологія органічного синтезу для студентів магістрів хімічного факультету УжНУ.

Основним компонентом змісту курсу методологія органічного синтезу є методи утворення хімічних зв'язків між різними типами атомів в органічних сполук. Процес свідомого вивчення складного формульного матеріалу потребує від сучасних студентів-хіміків вмінь визначати найпростіші компоненти цільових молекул; зв'язки, якими вони сполучені; їх функціональні групи; основи їхньої номенклатури та класифікації тощо.

Представлені на Ваш розсуд методичні вказівки до лабораторних робіт з курсу «Методологія органічного синтезу» у стислій формі містять основні методи якісного аналізу основних представників біологічно активних сполук. Зміст лабораторних робіт розподілено за розділами згідно робочої програми. Для більшості сполук наведені назви за міжнародною номенклатурою, дано опис методики ідентифікації та приведено основні хімічні реакції.

Вважаємо, що використання запропонованих методичних вказівок студентами-хіміками як під час аудиторних занять сприятиме формуванню важливих предметних умінь і розумінню складного формульного матеріалу, що є запорукою свідомого вивчення складних формул поліфункціональних органічних сполук та їх хімічних властивостей.

ТЕМА 1. МЕТОДИ УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ КАРБОН-ГІДРОГЕН

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

Вимоги програми:

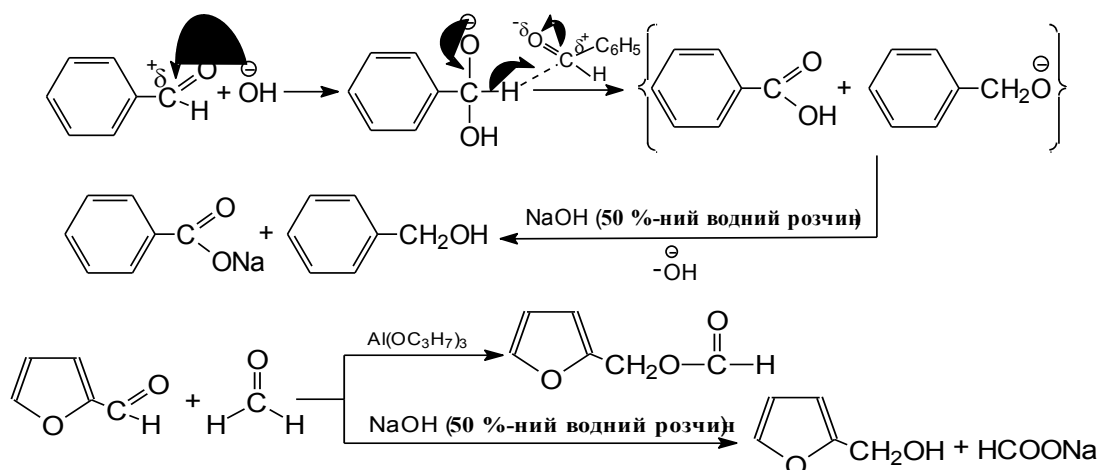
Органічний синтез, його основні етапи і методи. Короткі відомості про розвиток органічного синтезу. Вклад вітчизняних вчених в досягнення синтетичної органічної хімії.

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 лугу 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 Канніццаро реакція, а альдольна конденсація. Електроноакцепторні замісники в кільці ароматичних альдегідів прискорюють процес, а електронодонорні уповільнюють. Бензальдегіди із замісниками в *орто*-положеннях в Канніццаро реакцію не вступають; *о*- і *п*-гідроксибензальдегід реагують тільки у присутності. Аг. 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. Відновлення гідридами лужних металів.
4. Гідроборування алкенів.
5. Напишіть механізм реакції Кіжнера-Вольфа.
6. Напишіть механізм реакції Клеменсена.
7. Напишіть механізм реакції Буво-Блана.
8. Напишіть механізм реакції Меєрвейна-Пондорфа-Верлея.
9. Напишіть механізм реакції Тищенко.
10. Напишіть механізм реакції Канніццаро.

Синтез бензилового спирту перехресною реакцією Канніццаро.



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

Методика виконання: в круглодонну колбу на 100 мл із зворотнім холодильником поміщають бензальдегід, 25 мл води і формалін. При перемішуванні додають 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.

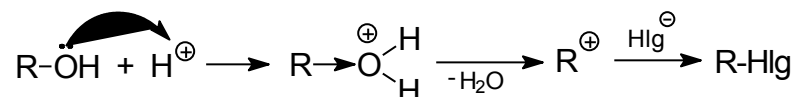
Утворення зв'язку вуглець-галоген заміщенням біля ненасиченого атому вуглецю. Заміна гідроксилу в карбоксильній групі на галоген. Добування галогенангідридів карбонових кислот. Заміна карбонільного кисню на хлор і бром. Заміщення водню галогеном в алканах, алкенах, алкінах. Заміщення водню біля насиченого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

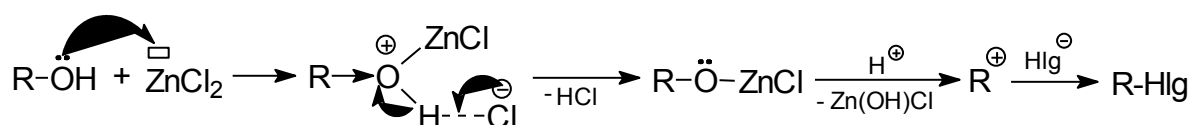
Велике значення мають реакції взаємодії спиртів з галогеноводнями. Швидкість даного типу реакцій сильно залежить від природи вихідних спиртів. Так, третинні спирти є найбільш активними, далі по активності йдуть спирти алілового та бензилового типу, потім вторинні спирти і найменш активними є

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.

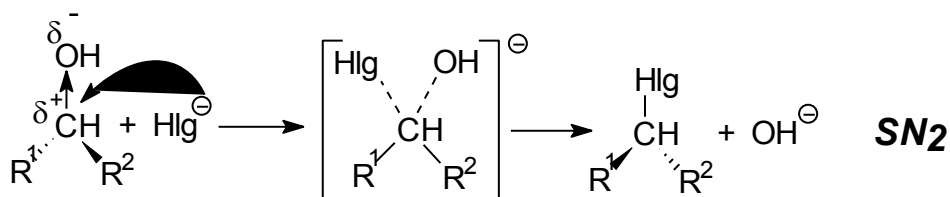
Так, при каталізі мінеральними кислотами на першій стадії відбувається протонування гідроксильного Оксигену з наступною генерацією карбокатиону, який далі при дії галогенід-аніону перетворюється в цільовий продукт заміщення.



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

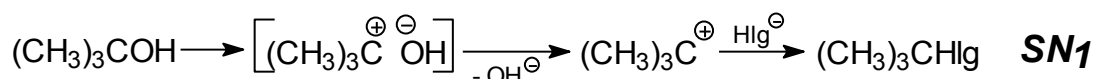


Взаємодію спиртів з галогеноводнями досліджували Інгольд і Хюз. Ними було встановлено, що первинні та вторинні спирти переважно реагують за механізмом нуклеофільного заміщення другого порядку S_N2 .



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.

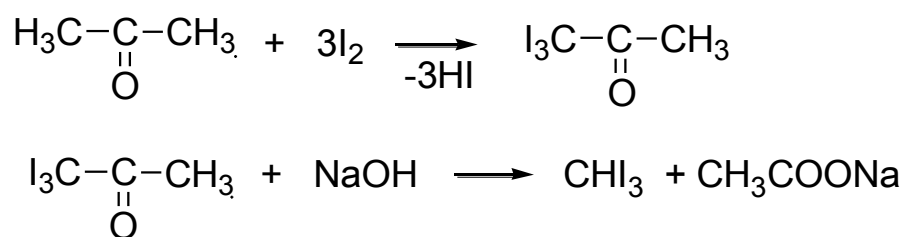
У випадку третинних спиртів та спиртів алільного й бензильного типу процес проходить переважно по механізму нуклеофільного заміщення першого порядку S_N1 .



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 ацетиленового зв'язку.
4. Добування галогеноводнів та їх властивості.
5. Електрофільне приєднання галогеноводнів до олефінів.
6. Правило Марковнікова-Зайцева-Вагнера.
7. Приєднання фтороводню. Фтористий вініл.
8. Приєднання хлористого водню. Хлористий вініл. Хлоропрен.
9. Приєднання галогенідів Фосфору та Сульфуру до алкенів та алкінів.
10. Заміщення гідрогену галогеном в алканах, алкенах, алкінах.

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.

Методика виконання: у колбу Ерленмеєра, ємкістю 50 мл поміщають 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 лугу до повного знебарвлення червонуватого кольору розчину.

Йодофом, 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.

ТЕМА 3. УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ КАРБОН-ОКСИГЕН

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

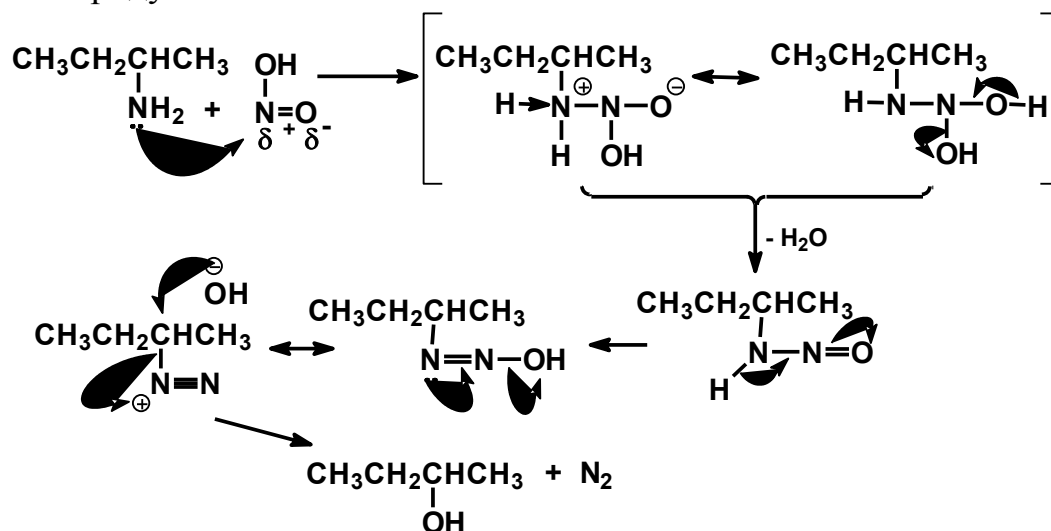
Вимоги програми:

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:

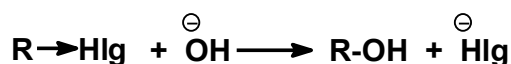
Утворення зв'язку Карбон-Оксиген нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому Карбону. Формально до реакцій даного типу можна віднести взаємодію первинних амінів з нітратною кислотою в нейтральному середовищі – так як нуклеофільному заміщенню, яке реалізується на останній стадії, передують нуклеофільне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



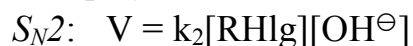
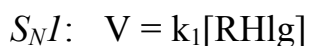
Слід зауважити, якщо аліфатичні аміни вже при нормальних умовах перетворюються у відповідні спирти (по цій причині такі реакції є якісними для визначення первинних аліфатичних амінів), то у випадку ароматичних амінів реакційну суміш необхідно прогріти для повного проходження процесу.

Класичним прикладом утворення зв'язку Карбон-Оксиген нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому Карбону являється процес омилення

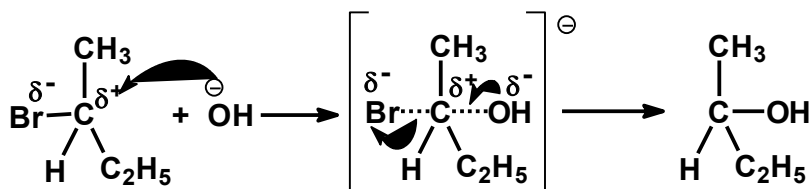
галогеноалканів. Ґрунтовно ці реакції дослідив та описав Інгольд, ним же і були сформульовані основні закономірності цього процесу.



Досліджуючи кінетику вищеприписаної 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).

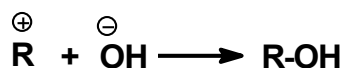
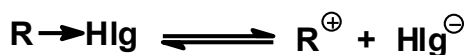


Виходячи з цього, Інгольд запропонував наступний механізм S_N2 -заміщення.



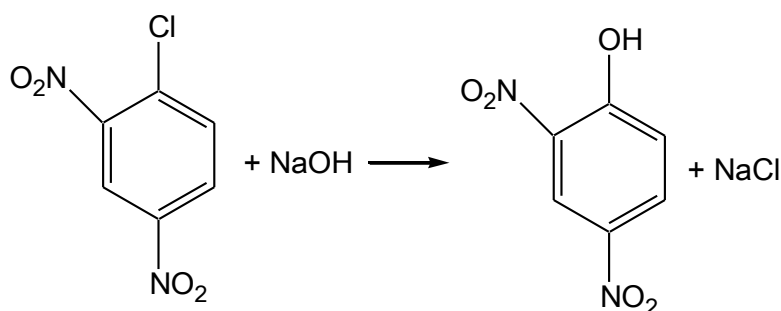
Цей механізм передбачає, що у випадку асиметричної галагенопохідної в процесі реакції відбувається зміна конфігурації кінцевого спирту. Рушійною силою реакції є енергія утворення зв'язку Карбон-гідроксил, яка потім витрачається на розрив зв'язку Карбон-галоген. Механізм передбачає участь в реакції на 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: $\text{Br} \dots \text{C} \dots \text{OH}$, 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.



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.
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 С-О нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому Карбону.
9. Реакція етерифікації (реакція Вільямсона).
10. Гомолітичне приєднання до ненасиченого атому Карбону: реакції окиснення.

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).

Методика виконання: 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.

ТЕМА №4. УТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ КАРБОН-СУЛЬФУР

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

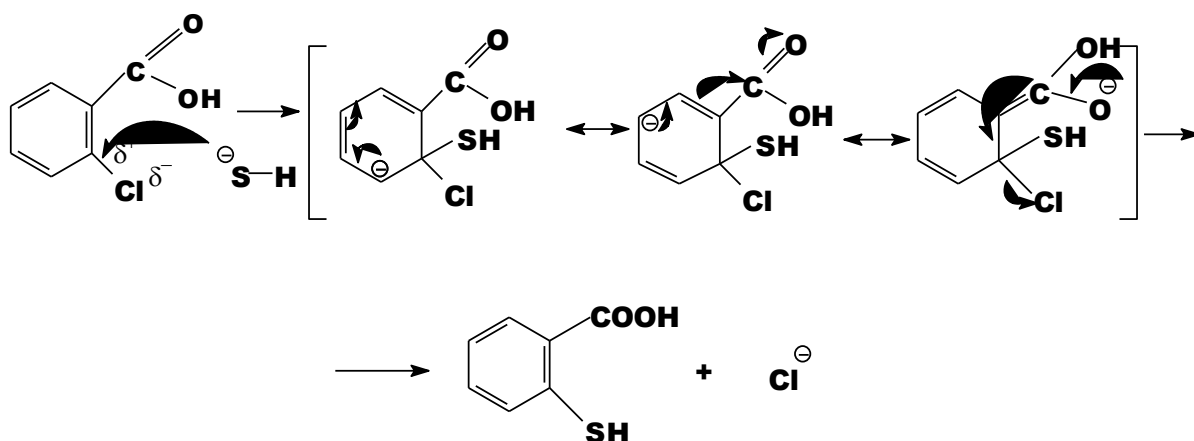
Вимоги програми:

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:

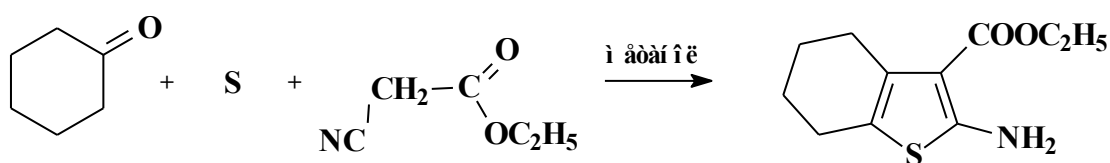
Утворення зв'язку C-S нуклеофільним заміщенням біля ненасиченого атому карбону. До реакцій даного типу відносять реакції нуклеофільного заміщення в ароматичному ядрі. Слід відзначити, що в ароматичних сполуках зв'язок S-C утворюється досить важко. Пряме нуклеофільне заміщення можливе лише при наявності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

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.

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.

Методика виконання (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 %.

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.

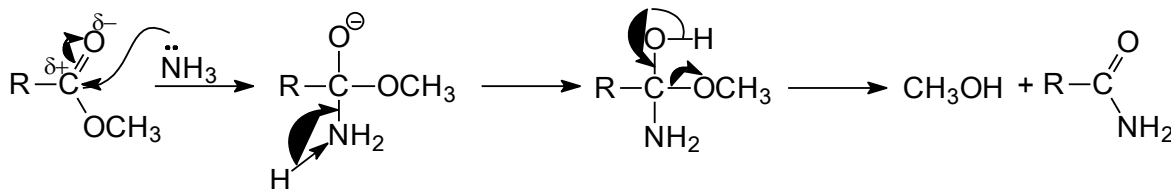
Утворення зв'язку вуглець-азот (V) електрофільним приєднанням до ненасиченого атому вуглецю. Приєднання концентрованої азотної кислоти до етиленових вуглеводнів, циклогексену. Утворення зв'язку вуглець-азот (V) електрофільним заміщенням біля ненасиченого атому вуглецю. Реакції нітрування ароматичних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

Утворення зв'язку вуглець-азот (V) нуклеофільним заміщенням біля насиченого атому вуглецю. Реакції нітрит-іону із алкілгалогенідами. Реакція Меєра. Модифікація Корнблума. Механізм реакції утворення нітропарафінів та алкілнітритів. Реакції нітрит-іону із пара-заміщеними бензилбромідами і естерами α -заміщених галогенокарбонових кислот. Утворення нітрометану. Реакція Кольбе.

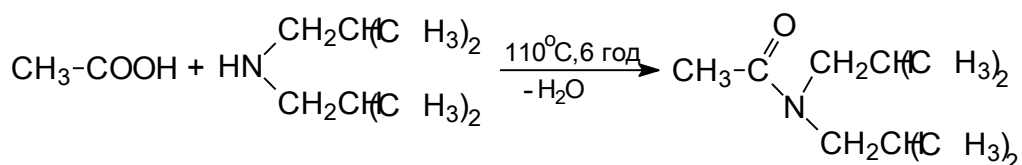
Утворення зв'язку вуглець-азот (V) гомолітичним заміщенням біля насиченого атому вуглецю. Нітрування вуглеводнів по Коновалову і концентрованою азотною кислотою. Механізм реакції нітрування (Топчієв А.В., Тітов М.Г.).

Теоретичні відомості:

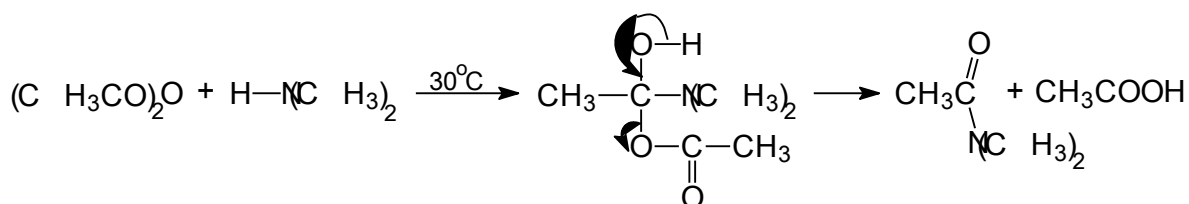
Утворення амідів карбонових кислот. Амідні карбонових кислот утворюються при взаємодії аміаку з такими функціональними похідними карбонових кислот, як естери, ангідриди, галогенангідриди. Найважче відбувається аміноліз естерів:



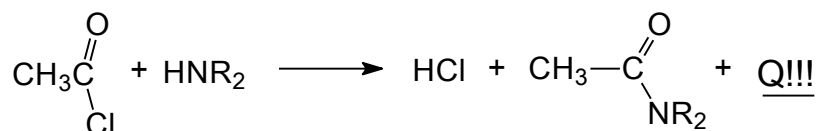
Реакцію проводять при нагріванні в середовищі спирту при невеликому надлишку аміаку. Відмічено, що при сильному нагріванні, при використанні сильних амінів відбувається утворення амідів безпосередньо із нижчих карбонових кислот (оцтової та мурашиної):



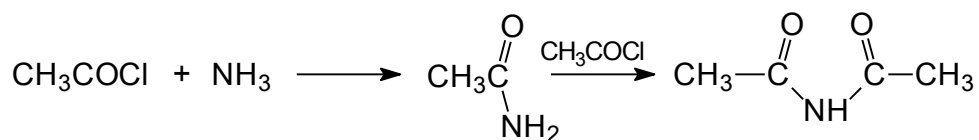
При використанні в якості ацилюючих агентів ангідридів карбонових кислот, синтез потрібно проводити при помітно м'якших умовах, і в деяких випадках реакція проходить при кімнатній температурі, чи при нагріванні до 50 °С. В якості розчинника використовують сам ангідрид кислоти чи неполярний ароматичний вуглеводень:



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 амиду з вихідним галогенідом:



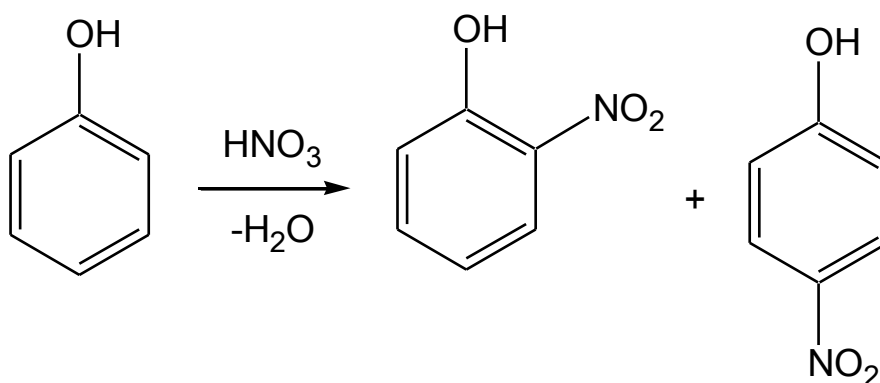
Швидкість реакції також залежить від будови вихідних речовин. Амідвищих карбонових кислот синтезують при нагріванні їх хлорангідридів з відповідними амінами в сухих неполярних розчинниках при помірному розведенні. Контроль проходження реакції ведуть по виділенню хлороводню – періодично до зворотнього 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.

Питання для контролю знань студентів:

1. Напишіть приклад синтезу Габріеля.
2. Напишіть приклад реакції Серенсена-Гофмана.
3. Реакція взаємодії аміаку з алкіленоксидами.
4. Реакції галогенопохідних із гідроксиламіном і гідразинами.
5. Взаємодія α -галогенопохідних карбонових кислот з азидами металів.
6. Утворення амідів карбонових кислот. Синтез бензаміду.
7. Утворення гідразидів карбонових кислот. Синтез ізоніазиду.
8. Добування основ Шиффа, оксимів, гідразонів, семикарбазонів.
9. Реакція Чічібабіна.
10. Реакції добування уротропіну та гексогену(циклоніту).

Синтез *o*- і *p*-нітрофенолів через нітрування фенолу



Реактиви: фенол – 5,6(0,06моль); азотна кислота (d=1,11) – 33,3мл.

Методика виконання: 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. Перекристалізують із спирту.

Для виділення *n*-нітрофенолу смоляну масу, яка залишилася після відгонки *o*-нітрофенолу, кипятять 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, перекристалізують 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!

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).

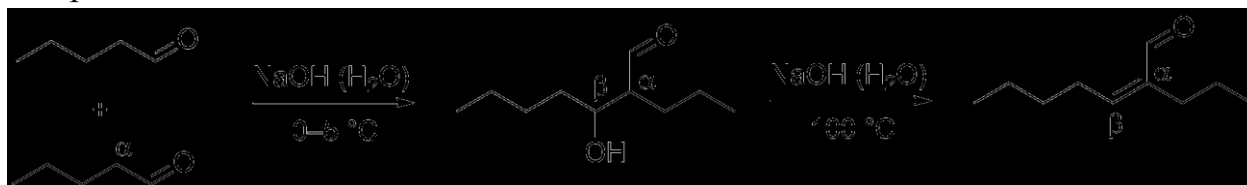
Гомолітичне утворення С–С зв'язку. Добування дікетонів.

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: $-CN$; $-C\equiv CH$. Алкілування енолят-іонів. Алкілування малонового і ацетооцтового естеру.

Теоретичні відомості:

Альдольна конденсація (альдольно-критонова 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, в якій є 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.

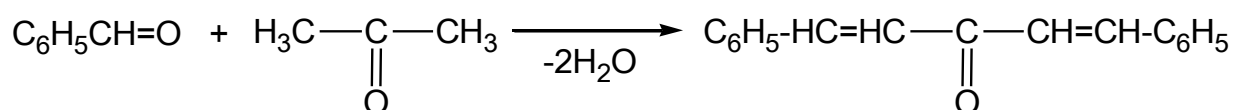
Формальдегід є найбільш реакційноздатним альдегідом, тому часто саме його використовують як карбонільну компоненту в реакціях з іншими альдегідами, при чому не утворюються продукти взаємної конденсації альдегіду-субстрату. У випадку використання надлишку формальдегіду, реакція не зупиняється на стадії 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. Приєднання синильної кислоти до бензальдегіду з наступним гідролізом.
2. Механізм альдольної конденсації у випадку пентаналю (H^+ -, OH^- -каталіз).
3. Приклад реакції конденсації ацетилену з альдегідом та кетоном.
4. Приклад реакції Кляйзена.
5. Приклад реакції Перкіна.
6. Напишіть механізм бензоїнової конденсації.
7. Альдольна конденсація кетонів під впливом кислоти.
8. Синтез окису мезитила із ацетону. Умови реакції.
9. Отримання форону із ацетону. Умови реакції.
10. Умови синтезу 1,3,5-триметилбензену із ацетону.

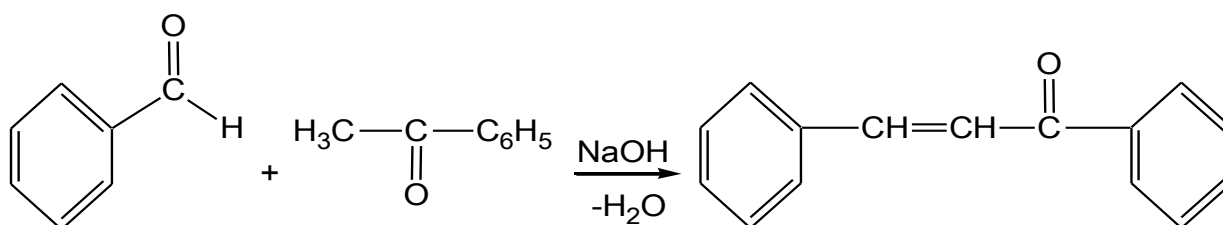
1. Синтез дибензальацетону



Реактиви: бензальдегід – 0,4 мл (3,96 моль); ацетон – 0,15мл (2,04 моль); лужний каталізатор.

Методика виконання: 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.

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.

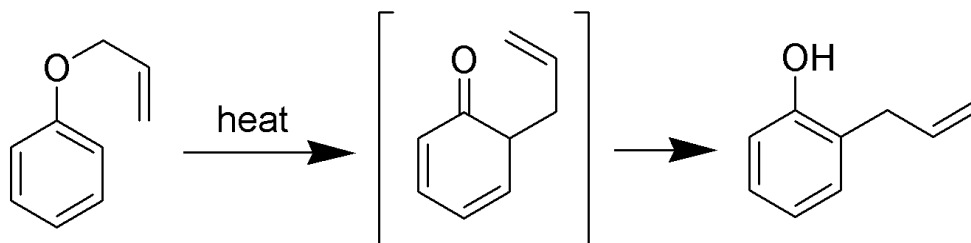
Методика виконання: У стакані, який розміщений у водяній бані з льодом, розчиняють луг в 5 мл води і додають 3 мл етилового спирту.

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.

алілгалогенідів. В препаративних цілях, дане перегрупування використовують для синтезу ізотіоціанатів із тіоціанатів (органічних роданідів).

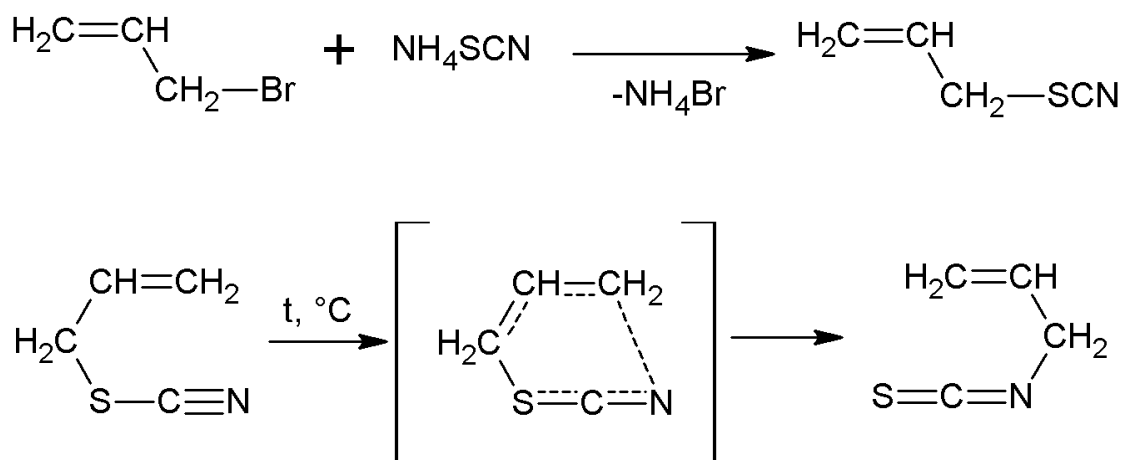
Перегрупування Кляйзена – це реакція перегрупування О-алілових етерів фенолів під дією високої температури. Реакція відкрита у 1912 році, і є першим виявленим прикладом [3,3]-сігматропного зсуву:



Питання для контролю знань студентів:

1. Напишіть приклад секстетного перегрупування.
2. Напишіть приклад пінаколінового перегрупування
3. Ретропінаколінове перегрупування для 2,3-диметилбутандіолу-2,3.
4. Перегрупування Вагнера-Меєрвейна для ізоборнеолу.
5. Приклад перегрупування діазокетонів (перегрупування Вольфа).
6. Окислення по Баєру-Вілігеру для циклогексанону.
7. Приклад перегрупування від азоту до вуглецю – перегрупування Стівена.
8. Приклад перегрупування від азоту до вуглецю – перегрупування Віттіга.
9. Приклад перегрупування від азоту до вуглецю – перегрупування Сомле.
10. Бензидинове перегрупування для N,N'-дифенілгідразину.

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.

Методика виконання: 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 прикапують 95,0 мл (1,1 моль) аліл броміду енергійно перемішуючи вміст реакційної колби. Після випадання осаду амоній броміду, реакційну колбу прогривають 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 ізотіюціанату 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 ізотіюціанату, який і відганяється в колбу-приймач. Фракції до 140 °С відкидають, збираючи фракцію в межах 140–155 °С. Отриманий аліл ізотіюціанат 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). $T_{\text{кип.}} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

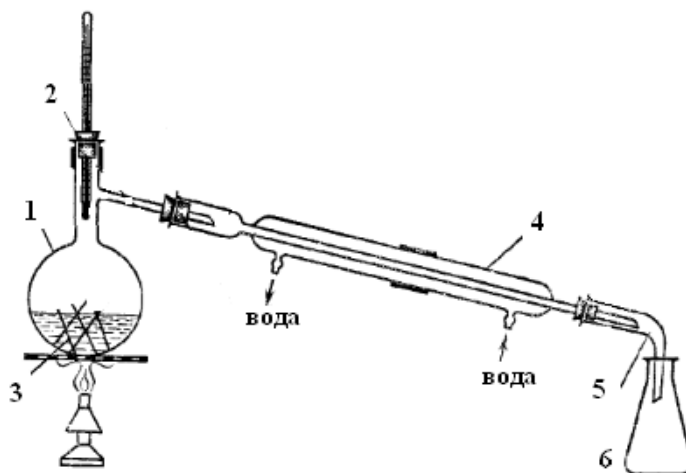


Схема установки для перегонки аліл роданіду.

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

ТЕМА №8. ЕЛІМІНУВАННЯ

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

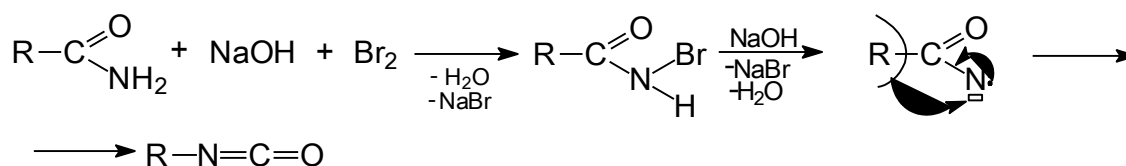
Вимоги програми:

Типи реакцій елімінування. Реакції екструзії. α -Елімінування. β -Елімінування. Механізм реакцій E1, E2, E1cB. Альдольне розщеплення. Відщеплення галогеноводнів. Правило Зайцева. Правило Гофмана. Вичерпне метилування. Розклад гідроксиду сульфону. Декарбоксилювання, дегалогенування, деалкоксигалогенування, дегідратація.

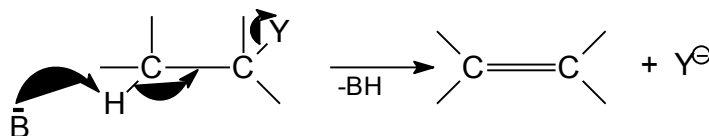
Теоретичні відомості:

α -Елімінування. Реакції α -елімінування призводять до утворення таких реакційно здатних частинок, як карбони чи нітрени, які при можливості відразу вступають в подальші перетворення.

Класичним випадком утворення нітренив є дія на аміді карбонових кислот гідроксиду натрію та бромю, тобто, перегрупування Гофмана, на проміжковій стадії якого утворюється нітрен карбонової кислоти:



β -Елімінування. Найбільш вивчені реакції β -елімінування. Для них можливі три механізми – E2, E1 та E1cB. В реакціях бімолекулярного елімінування (механізм E2) дві групи відщеплюються одночасно, при цьому протон «виштовхується» основою:



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

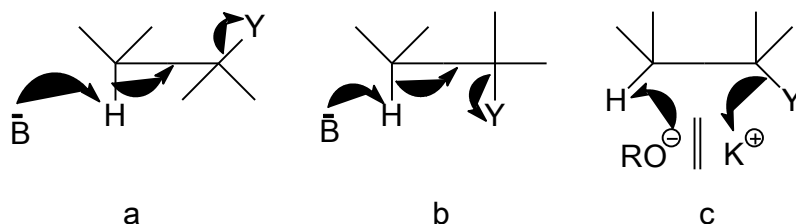
$$v_{E2} = k[\text{Substr.}] [\text{B}^-]$$

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;

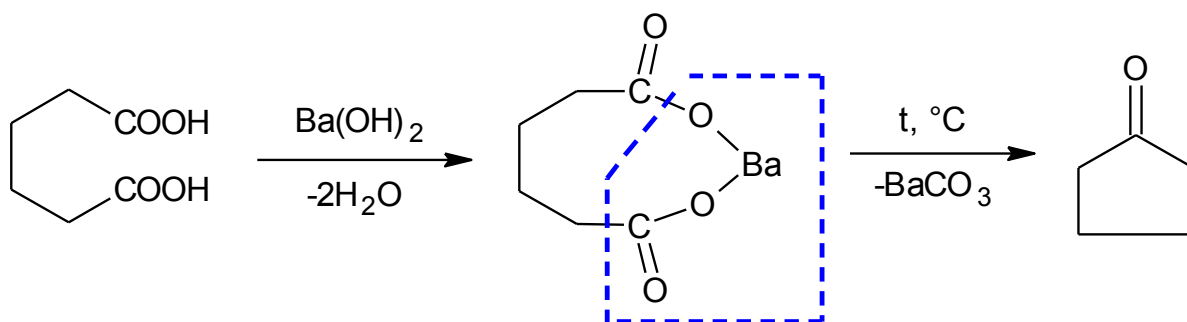
3) стереохімія елімінування – реакція строго стереоспецифічна: усі п'ять атомів, які беруть участь у реакції (включаючи атом основи) в перехідному стані мають лежати в одній площині. Причому для реакції $E2$, як правило, вигідне анти елімінування (а), але за рахунок утворення іонної пари (с), стеричних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



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.

Синтез циклопентанону через декарбоксилювання адипінової кислоти



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

Методика виконання: 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.

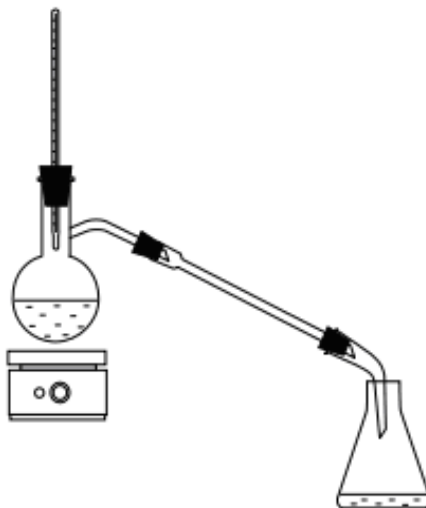


Рисунок. Схематичне зображення установки для синтезу циклопентанону.

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 %).

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:

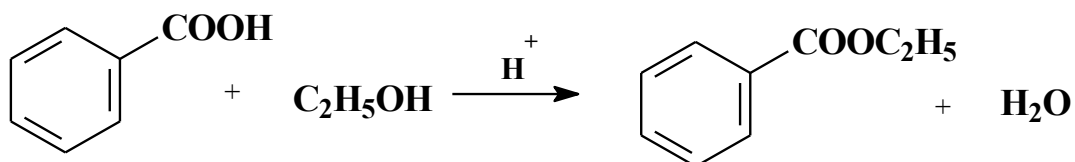
- 1) захист гідроксильних груп – ацетильна, бензоїльна, бензильна;
- 2) захист аміно груп – карбобензоксильна, трет-бутилоксиксильна, ацетильна, бензильна;
- 3) захист карбонільних груп – переведення в ацеталі або кеталі, переведення в дитіани.

Перелік питань для контролю знань студентів:

1. Основні вимоги, що ставляться до захисних груп.
2. Перелік функціональних груп, які найчастіше потребують захисту.
3. Методи захисту гідроксильної групи. Приклади реакцій.
4. Методи захисту альдегідної групи. Приклади реакцій.
5. Методи захисту кетонної групи. Приклади реакцій.
6. Методи захисту аміно групи. Приклади реакцій.
7. Методи захисту карбоксильної групи. Приклади реакцій.

8. Перелік захисних груп, які стійкі до дії кислот.
9. Перелік захисних груп, які стійкі до дії основ.
10. Основні стратегії захисту. Зняття захисту.

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).

Методика виконання: 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'яють на водяній бані протягом 4 годин.

Після закінчення реакції, надлишок етанолу відганяють, залишок переносять в ділильну 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.

Список використаних джерел

1. Кривов'яз А.О., Онисько М.Ю., Сливка М.В., Лендел В.Г. Навчальний посібник «Збірник завдань з курсу «Біоорганічна хімія»». – Ужгород: кафедра органічної хімії ДВНЗ «УжНУ», 2013. – 290 с.
2. Кривов'яз А.О., Онисько М.Ю., Сливка М.В., Лендел В.Г. Практикум з курсу «Біоорганічна хімія» для студентів спеціальності «хімія». Ужгород- 2013. – 56 с.
3. Кривов'яз А.О., Лендел В.Г. Навчальний посібник «Лекції з біоорганічної хімії»»: Матеріал теоретичного характеру для студентів хімічних спеціальностей // Кривов'яз А.О., Лендел В.Г. – Ужгород: кафедра органічної хімії ДВНЗ «УжНУ», 2015. – 120 с.
4. Кривов'яз А.О., Онисько М.Ю., Сливка М.В., Лендел В.Г. Навчальний посібник «Збірник завдань з курсу «Біоорганічна хімія»»: Матеріал прикладного характеру для студентів хімічних спеціальностей. – Ужгород: кафедра органічної хімії ДВНЗ «УжНУ», 2015. – 193 с.
5. Ластухін Ю.О. Хімія природних органічних сполук / Ю.О. Ластухін / Львів. «Інтелект +». - 560 с.
6. Ліцман Ю. В., Манжос О. П. Методичні вказівки з дисципліни «[Біологічна та біоорганічна хімія](#)» (в таблицях і схемах). – Суми : Сумський державний університет, 2015. – 112 с.
7. Сливка М.В., Онисько М.Ю., Сливка М.В., Усенко Р.М., Русин І.Ф., Лендел В.Г. Навчально-методичні матеріали до лабораторного практикуму «фармацевтична хімія» для студентів спеціальності «фармація». Частина 3. Фармацевтична хімія лікарських препаратів гетероциклічної природи. – Ужгород, Ужгородський національний університет, 2008. – 60 с.