Филиал Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова в г. Баку

Химический факультет

Алексеев Р.С., Ливанцов М.В., Ливанцова Л.И., Теренин В.И.

Контрольные работы, коллоквиумы и типовые экзаменационные задачи по органической химии

Учебно-методическое пособие
для студентов 3 курса

Часть I

г. Баку
2015 г.

Содержание

Список используемых сокращений 3
Введение 4
Глава 1. Основные понятия органической химии. 5
Глава 2. Алифатические углеводороды: алканы, алкены, алкины и алкадиены 8
Коллоквиум №1 16
Глава 3. Галогеналканы. Нуклеофильное замещение и элиминирование. Спирты. Простые эфиры и оксираны. Металлоорганические соединения 27
Коллоквиум №2 35
Глава 4. Карбонильные соединения 42
Коллоквиум №3 51
Глава 5. Карбоновые кислоты и их производные 62
Глава 6. Типовые экзаменационные задачи по органической химии (I семестр) 74
Ответы 80
Решение задач из главы 1 80
Решение задач из главы 2 84
Решения задач из главы 3 90
Решение задач из главы 4 99
Решение задач из главы 5 106
Решение экзаменационных задач из главы 6 113
Заключение 148

Список используемых сокращений

ДМФА	диметилформамид	$HC(O)N(CH_3)_2$
ДМСО	диметилсульфоксид	$(CH_3)_2SO$
ТГФ	тетрагидрофуран	$(CH_2)_4O$
AIBN	азобисизобутиронитрил	$NCC(CH_3)_2N{=}NC(CH_3)_2CN$
LDA	диизопропиламид лития	$[(CH_3)_2CH]_2N^-Li^+$
m-CPBA	*мета*-хлорпербензойная кислота	$3\text{-}ClC_6H_4C(O)OOH$
NBS	*N*-бромсукцинимид	$BrN[C(O)CH_2]_2$
$(Sia)_2BH$	дисиамилборан	$[(CH_3)_2CHCH(CH_3)]_2BH$
Ac	ацетил	$CH_3C(O)$
Bn	бензил	$C_6H_5CH_2$
Bz	бензоил	$C_6H_5C(O)$
Ph	фенил	C_6H_5
Py	пиридин	C_5H_5N
Ts	тозил (4-метилфенил)сульфонил	$4\text{-}CH_3C_6H_4SO_2$
hν	УФ облучение	
p	давление	
Δ или t °C	нагревание или кипячение	

Введение

Курс органической химии для студентов 3 курса в соответствии с учебным планом традиционно включает следующие формы проведения теоретических занятий: лекции, семинары, коллоквиумы и курсовые контрольные работы. В первом семестре студенты пишут 5 курсовых контрольных работ, сдают 3 коллоквиума и экзамен. Темы курсовых контрольных работ полностью соответствуют названиям первых пяти глав данного учебного пособия; темы коллоквиумов – названиям глав 2, 3 и 4. В главе 6 приведены задачи из экзаменационных билетов предыдущих лет. Многие задачи из гл. 1 и все задачи из гл. 6 снабжены подробными решениями. Материал методического пособия выстроен по принципу «от простого к сложному», начиная с более лёгких одностадийных задач и заканчивая более сложными (комбинированными) задачами. Такой принцип позволяет студенту получить правильный психологический настрой и постепенно «входить» в обширный учебный материал, включающий как теоретические основы, так и методы классической и современной органической химии.

Параллельно с аудиторными занятиями студенты выполняют практические работы в лаборатории, а также регулярные домашние задания по конкретным темам. Учебный план каждого семестра заканчивается зачётом и экзаменом. Экзаменационные билеты включают два теоретических вопроса из различных разделов учебной программы и задачу, успешное решение которой предполагает активное владение учебным материалом всего семестра. Для успешного усвоения учебного материала необходим постоянный «тренинг» по решению задач, который способствует запоминанию «сухого» материала лекций и учебников. Решение задач и упражнений способствует более глубокому, творческому усвоению теоретического материала, стимулирует самостоятельную работу и развивает логическое мышление.

В данном учебном пособии одинаковое внимание уделено как теоретическим основам органической химии, так и методам органической химии, что позволяет сформировать целостный взгляд на предмет и задачи органической химии. В первой части пособия предлагаются задачи и вопросы, знакомящие студентов с основными понятиями органической химии, с механизмами многих органических реакций и методами их доказательства. Подробно рассматриваются методы получения и химические свойства таких классов органических соединений, как алифатические углеводороды, галогеналканы, спирты, простые эфиры и оксираны, карбонильные соединения (альдегиды и кетоны), карбоновые кислоты и их производные.

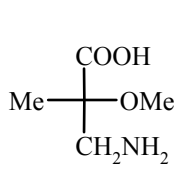
Авторы надеются, что данное учебно-методическое пособие поможет студентам, изучающим органическую химию, более основательно подготовиться к контрольным испытаниям различного уровня. В каждой главе в разделе «Задачи» представлены задания курсовых контрольных работ прошлых лет по конкретной теме, а в разделе «Коллоквиум» даны вопросы для коллоквиумов, на которые студенты должны уметь давать грамотные ответы, чтобы подтвердить высокий уровень овладения теоретическим материалом по конкретной теме.

Глава 1. Основные понятия органической химии.

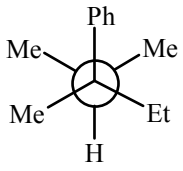
В данной главе представлены задачи, успешное решение которых предполагает наличие хороших знаний в следующих областях: номенклатура органических соединений*, электронные и пространственные эффекты заместителей, кислотность и основность органических соединений, стереохимия соединений с одним и несколькими стереохимическими центрами. Эти базовые знания необходимы для дальнейшего рассмотрения электронного и пространственного строения органических соединений, их химических свойств и механизмов реакций с их участием. Контроль знаний по вышеобозначенным разделам программы курса органической химии осуществляется в форме курсовой контрольной работы.

Задачи

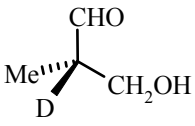
1.1. Назовите приведённые ниже соединения по заместительной номенклатуре IUPAC с учётом их стереохимического строения.



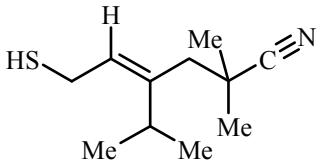
а)



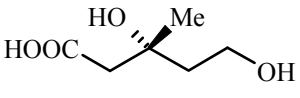
б)



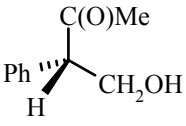
в)



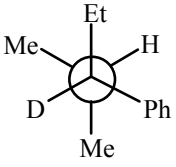
г)



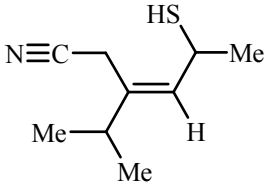
д)



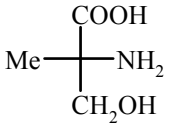
е)



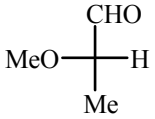
ж)



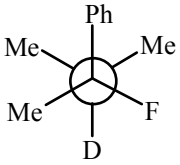
з)



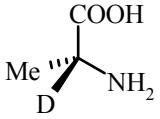
и)



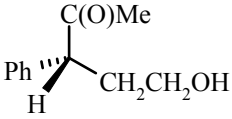
к)



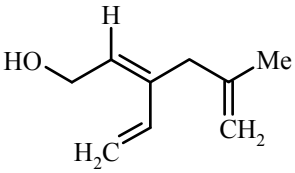
л)



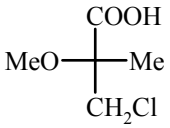
м)



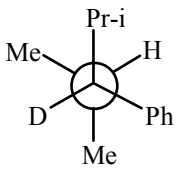
н)



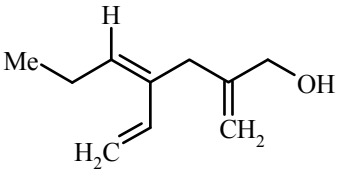
о)



п)



р)



с)

1.2. Изобразите клиновидные проекции и стандартные проекции Фишера для соединений, указанных ниже:

а) (*S*)- и (*R*)-бутан-2-олы;

б) (*S*)- и (*R*)-2-бромбутаны;

в) амиды (*S*)- и (*R*)-2-аминобутановых кислот;

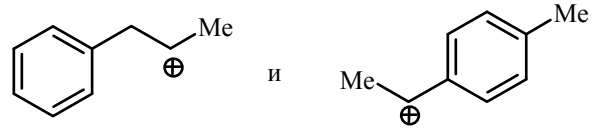
г) метиловые эфиры (*S*)- и (*R*)-2-метоксибутановых кислот.

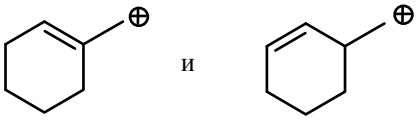
---

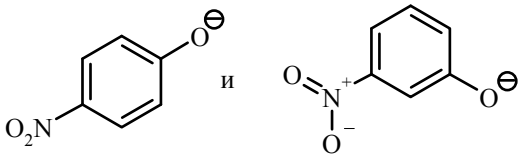
* В настоящее время получить название органического соединения в соответствии с номенклатурой IUPAC можно с помощью различных компьютерных программ, например, ChemSketch из комплекса приложений ACD/Labs.

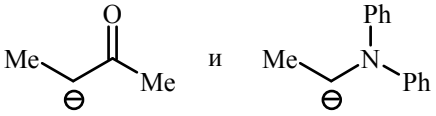
1.3. Сколько стереоизомеров имеют карбоновые кислоты, указанные ниже. Приведите для них стандартные проекции Фишера и дайте *R,S*-обозначения асимметрическим центрам.
а) 2,3-дихлорбутан-1,4-диовая кислота;
б) 2-метокси-3-хлорбутановая кислота;
в) 2-бром-3-метоксипентановая кислота;
г) 2-амино-3-гидроксипентановая кислота.

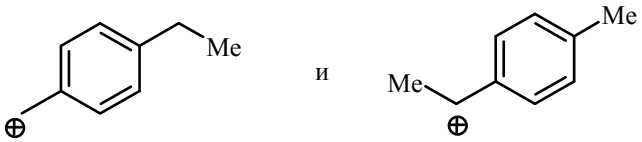
1.4. В следующих па́рах выберите наиболее стабильный интермедиат. Аргументируйте свой выбор.

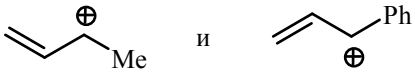
а) 

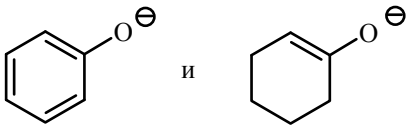
б) 

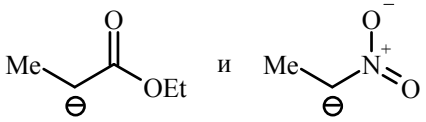
в) 

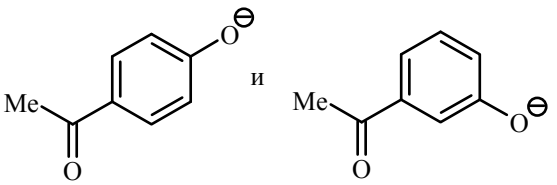
г) 

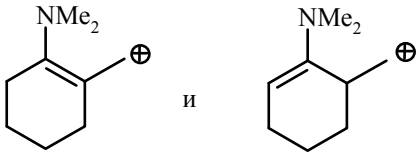
д) 

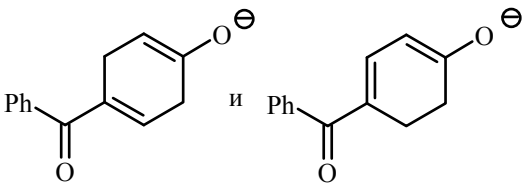
е) 

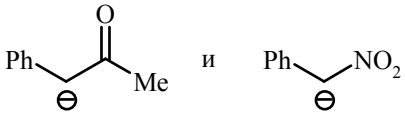
ж) 

з) 

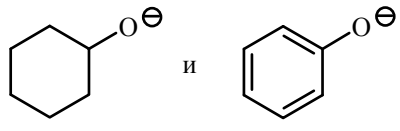
и) 

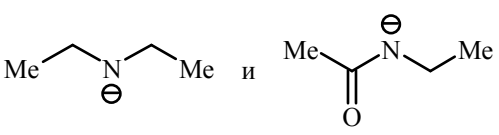
к) 

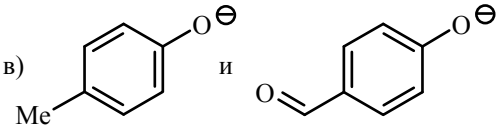
л) 

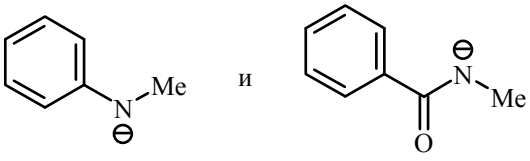
м) 

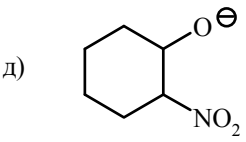
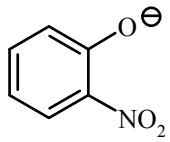
1.5. В каждой паре укажите наиболее сильное основание. Мотивируйте свой выбор.

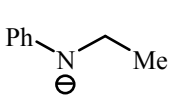
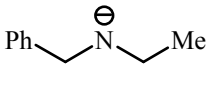
а) 

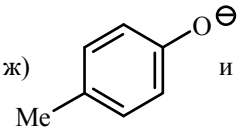
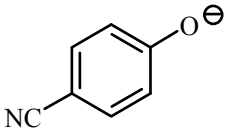
б) 

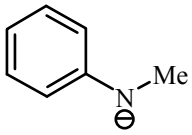
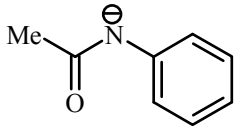
в) 

г) 

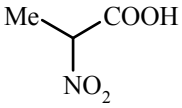
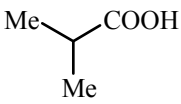
д)  и 

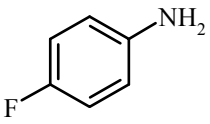
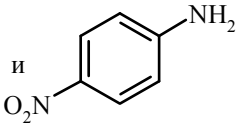
е)  и 

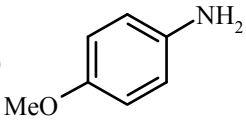
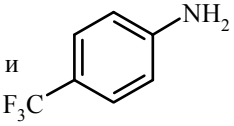
ж)  и 

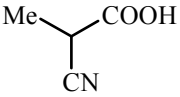
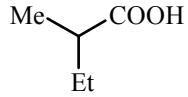
з)  и 

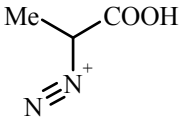
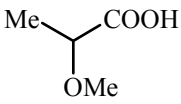
1.6. Объясните разницу в кислотности (основности) следующих пар соединений, указав среди них более сильную кислоту (сильное основание).

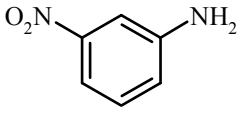
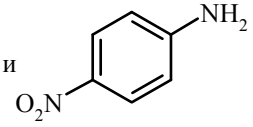
а)  и 

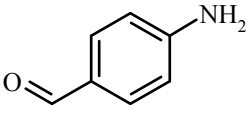
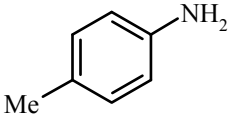
б)  и 

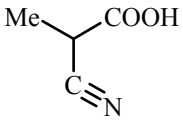
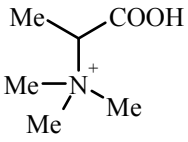
в)  и 

г)  и 

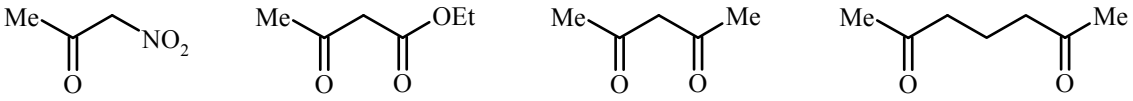
д)  и 

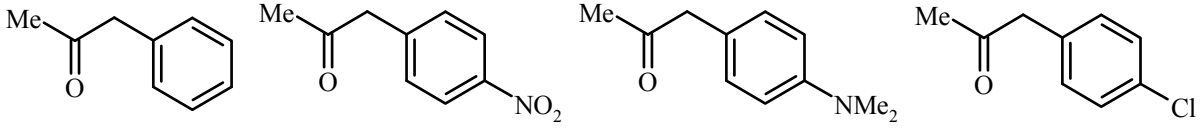
е)  и 

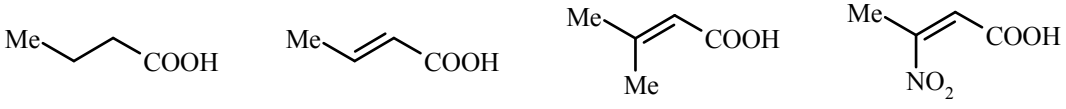
ж)  и 

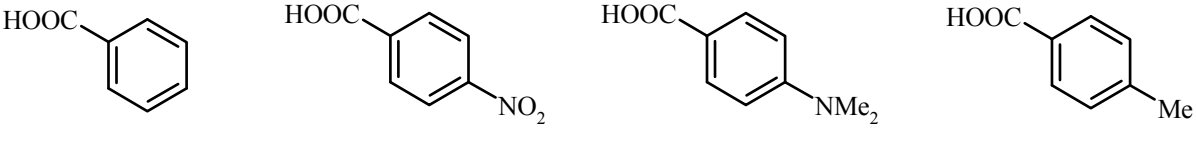
з)  и 

1.7. Среди приведённых ниже соединений выберите наиболее сильную CH-кислоту (OH-кислоту), назовите её по правилам IUPAC и напишите соответствующее ей сопряжённое основание. Аргументируйте свой выбор.

а) 

б) 

в) 

г) 

Глава 2. Алифатические углеводороды: алканы, алкены, алкины и алкадиены

Огромное количество органических соединений относится к классу алифатических углеводородов – соединений, состоящих исключительно из атомов углерода и водорода и имеющих достаточно простое строение. Замена одного или нескольких атомов водорода в молекуле углеводорода на функциональную группу приводит к другим классам органических соединений, химические свойства которых определяются природой самой функциональной группы (групп). Иными словами, алифатические углеводороды вследствие простоты их состава и строения можно рассматривать как родоначальные соединения в органической химии (генетическая связь между различными классами органических соединений). На примере алифатических углеводородов разных типов студенты впервые подробно знакомятся с механизмами органических реакций и методами их изучения (анализ химических данных, стереохимического результата и т.п.). В данной главе рассматриваются в основном реакции радикального замещения – S_R (*Substitution* – замещение, R – *Radical* – радикальный); реакции электрофильного присоединения – Ad_E (*Addition* – присоединение, E – *Electrophilic* – электрофильный) и реакции [2+1]- и [4+2]-циклоприсоединения. В последнем случае – это реакции циклопропанирования кратных связей и диеновый синтез (реакция Дильса-Альдера).

В алканах σ-связи C–C (83-85 ккал/моль) и C–H (95-102 ккал/моль) – прочные, неполярные и труднополяризуемые, что является следствием небольшой разницы в электроотрицательности углерода (2,5) и водорода (2,1). По этой причине для алканов наиболее характерны радикальные реакции, предполагающие гомолитический разрыв связей C–C и C–H. Такие реакции протекают в жёстких условиях: высокие температуры или УФ-облучение.

При переходе к алкенам спектр химических превращений углеводородов существенно расширяется, т.к. возникают два реакционных центра: кратная связь и C–H-связи у соседнего атома углерода (аллильное положение). Для этих соединений характерны как радикальные реакции по обоим реакционным центрам, так и реакции электрофильного присоединения по кратной связи, что обусловлено сравнительно небольшой прочностью π-связи (63-65 ккал/моль) и её высокой поляризуемостью.

Среди реакций электрофильного присоединения к алкенам и алкинам особое место занимает гидроборирование (Г. Браун, Нобелевская премия 1979 г.). Присоединение гидридов бора протекает как *син*-присоединение с высокой регио- и стереоселективностью, причём продукты расщепления связи C–B сохраняют пространственное строение исходных борорганических соединений.

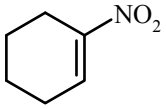
Дополнительный синтетический потенциал алкинов, по сравнению с алкенами, связан с их повышенной CH-кислотностью (HC≡CH, pK_a = 25) по сравнению с CH-кислотностью алкенов ($H_2C{=}CH_2$, pK_a = 42). Таким образом, в терминальных алкинах имеются три реакционных центра: тройная связь, пропаргильное положение и связь C_{sp}–H.

Если в молекуле непредельного алифатического углеводорода кратные связи разделены σ-связью (1,3-диены или 1,3-енины), то такие непредельные углеводороды называются сопряжёнными (энергия сопряжения в бутадиене-1,3 составляет 3,5 ккал/моль). В зависимости от природы заместителей и условий проведения реакций для сопряжённых 1,3-диенов могут протекать реакции как 1,2-присоединения (двойные связи формально изолированы друг от друга), так и 1,4-присоединения (1,3-диены реагируют как сопряжённые системы). Важнейшие реакции 1,4-присоединения для сопряжённых 1,3-диенов – это диеновый синтез (реакция Дильса-Альдера, Нобелевская премия 1950 г.) и их полимеризация (радикальная или ионная).

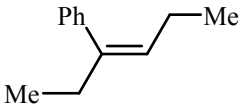
Задачи

2.1. Какое строение имеют соединения, являющиеся основными продуктами следующих превращений?

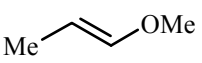
а)



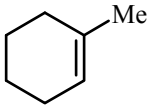
HBr → **A**



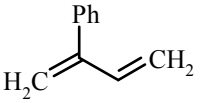
1. O_3
2. H_2O_2, CH_3COOH → **B + C**



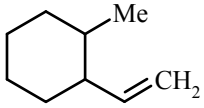
Br_2, LiCl (изб.) → **D**



1. $BH_3 \cdot ТГФ$
2. H_2O_2, NaOH, H_2O → **E**

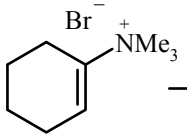


HBr (1 экв.), -78°C → **F**

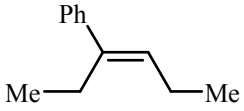


1. NBS, $(PhCOO)_2$, t°C
2. KOH, EtOH, t°C → **G**

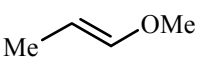
б)



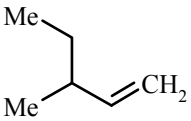
HBr → **A**



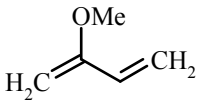
1. O_3
2. Zn, CH_3COOH → **B + C**



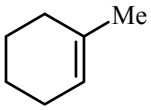
Br_2, LiBr* (изб.) → **D**



1. NBS, $(PhCOO)_2$, t°C
2. KOH, EtOH, t°C → **E**

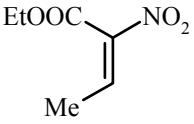


HCl (1 экв.), -78°C → **F**

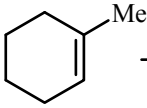


1. $BH_3 \cdot ТГФ$
2. CH_3COOD → **G**

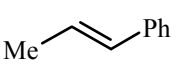
в)



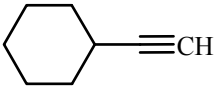
HBr → **A**



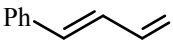
1. O_3
2. H_2O_2, CH_3COOH → **B**



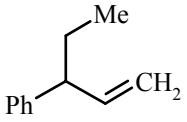
Br_2, LiCl (изб.) → **C**



1. $BH_3 \cdot ТГФ$
2. H_2O_2, NaOH, H_2O → **D**

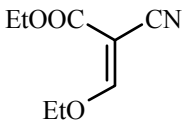


HBr (1 экв.), 20°C → **E**

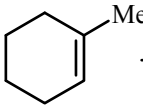


1. NBS, $(PhCOO)_2$, t°C
2. KOH, EtOH, t°C → **F**

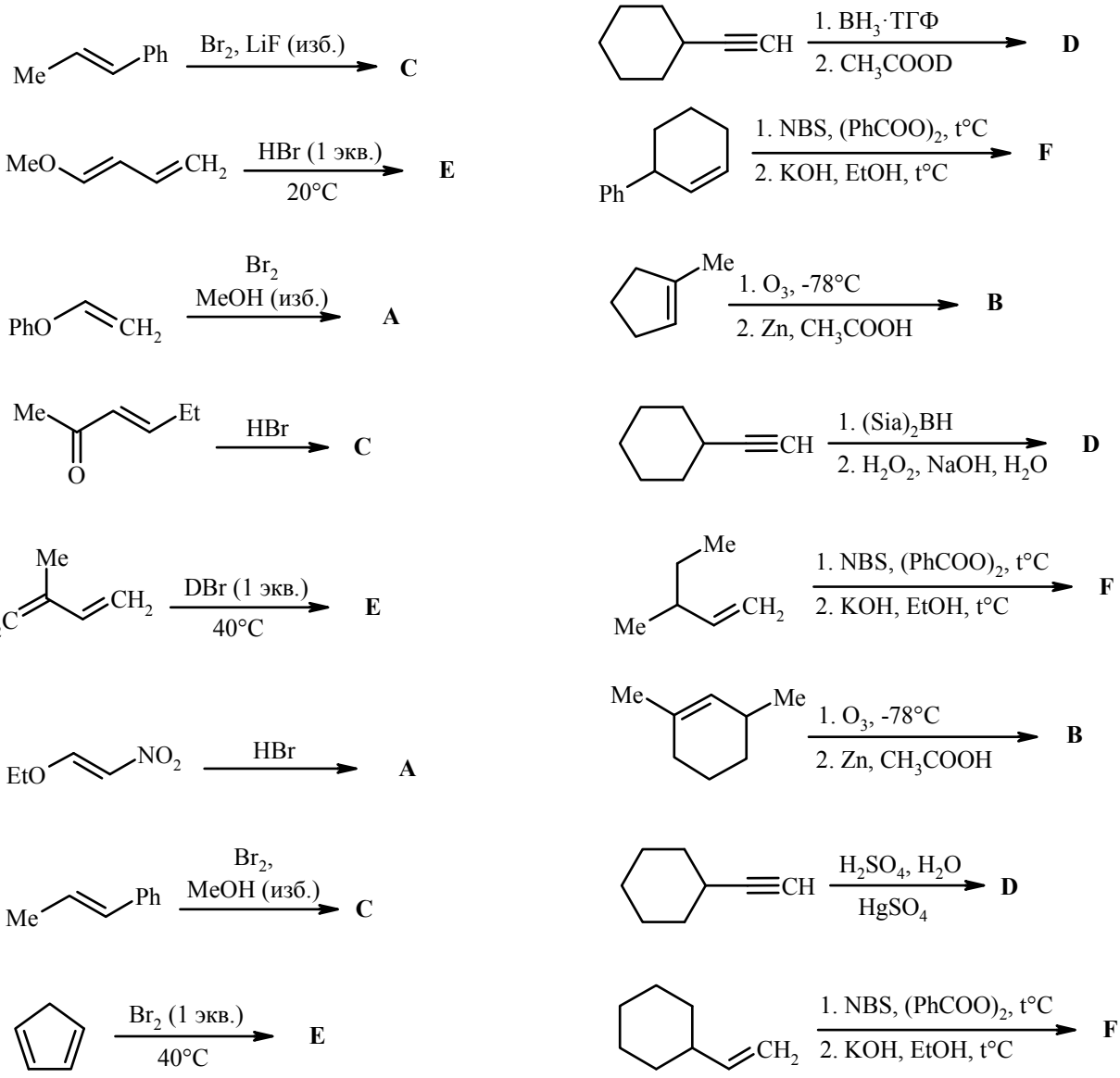
г)



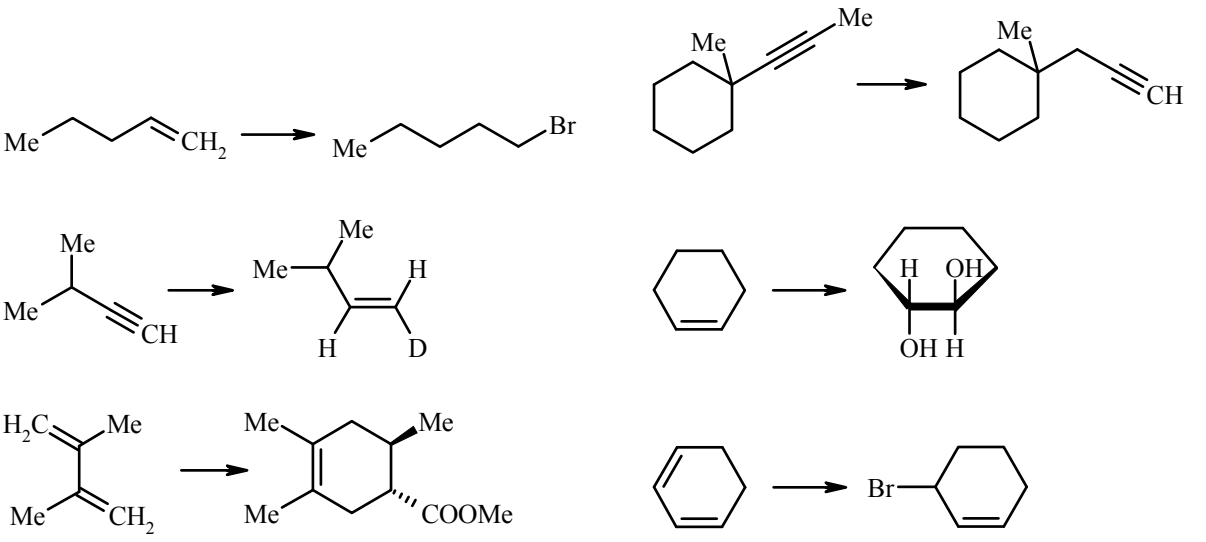
HBr → **A**



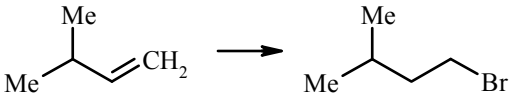
1. O_3
2. Zn, CH_3COOH → **B**

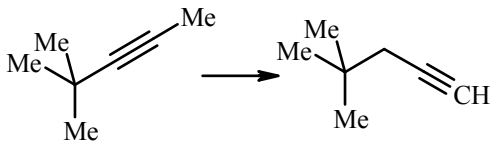


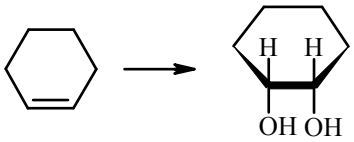
2.2. Предложите реагенты для осуществления следующих превращений.

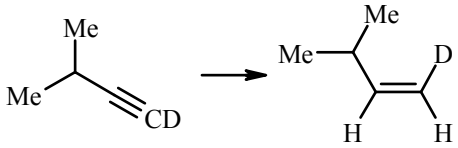


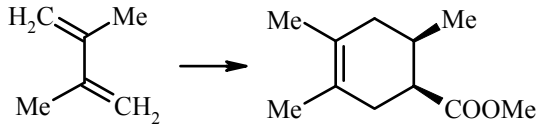
б)



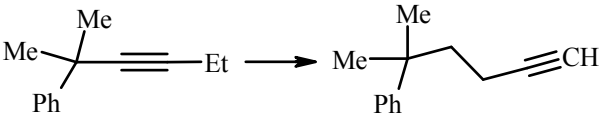


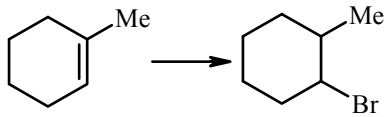


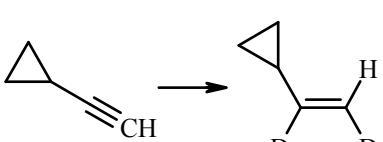


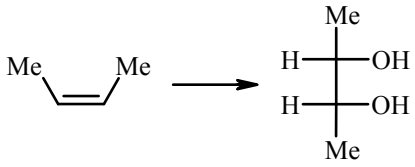


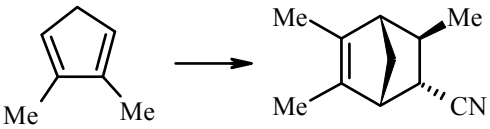
в)



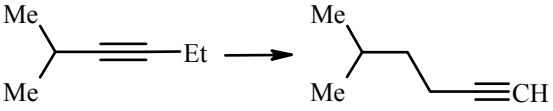


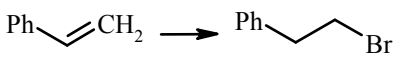


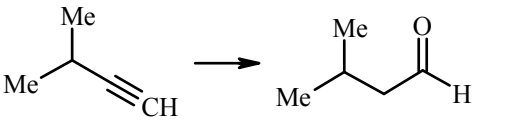


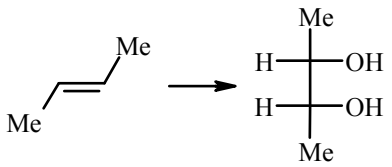


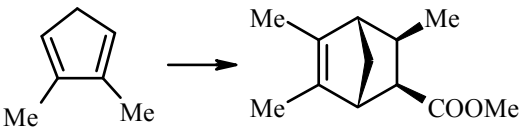
г)



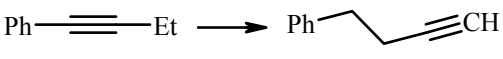


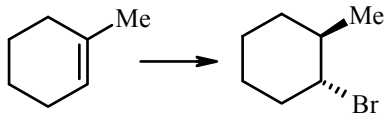


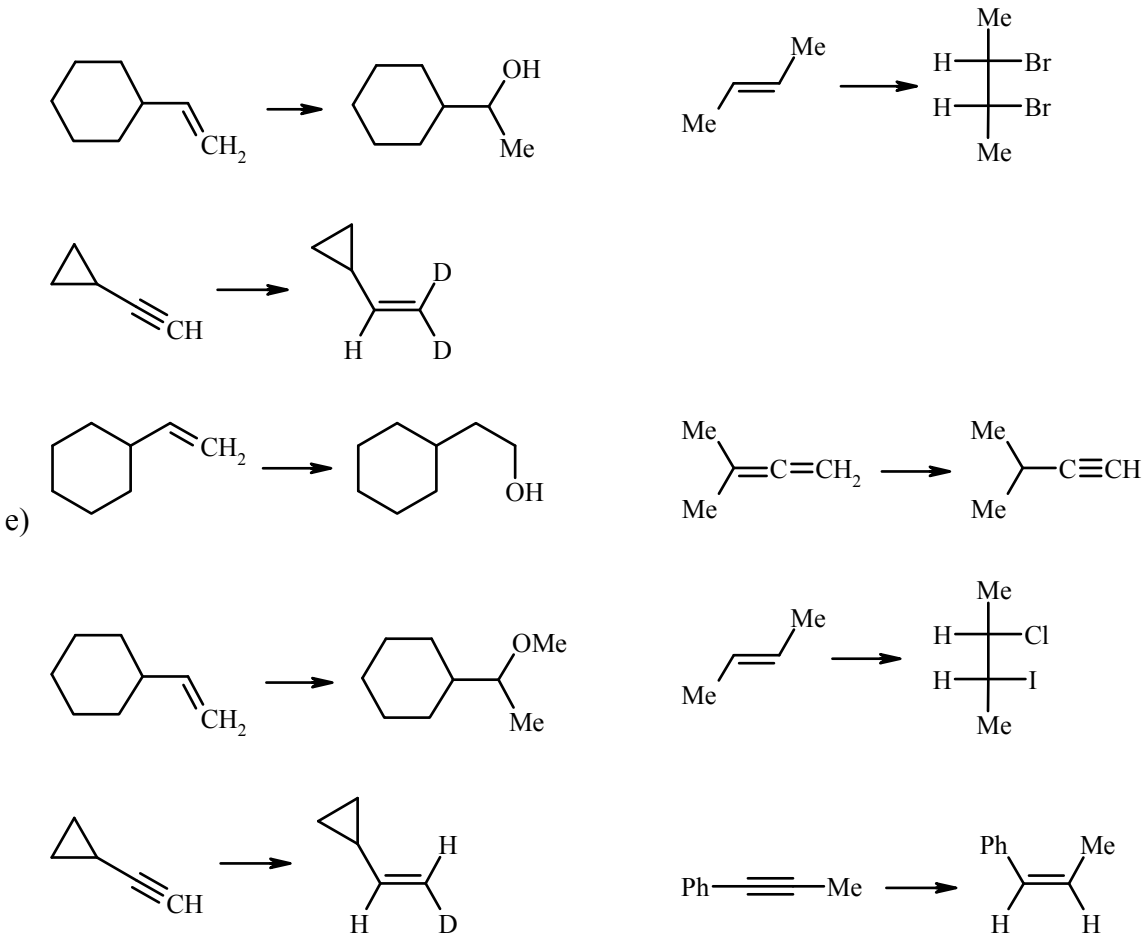




д)

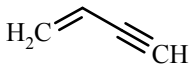


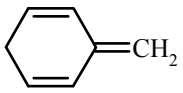


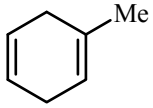


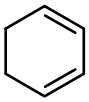
2.3. Среди приведённых ниже непредельных соединений выберите те, которые можно использовать в качестве диенов в диеновом синтезе (реакция Дильса-Альдера). Выбранные Вами соединения введите в реакцию диенового синтеза: а) с малеиновым ангидридом; б) с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты. Какие соединения при этом образуются? Приведите их структурные формулы.

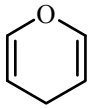
1)

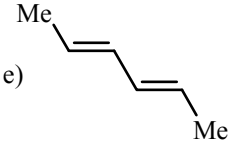
а) 

б) 

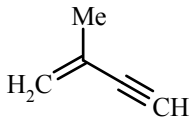
в) 

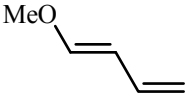
г) 

д) 

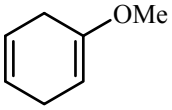
е) 

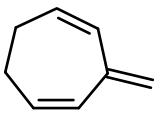
2)

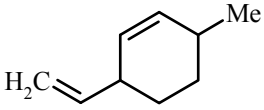
а) 

б) 

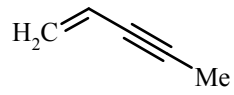
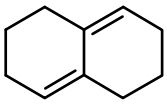
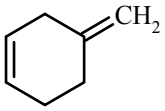
в)

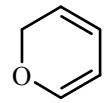
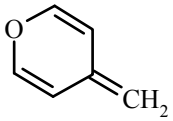
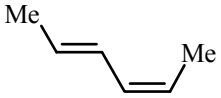
г) 

д) 

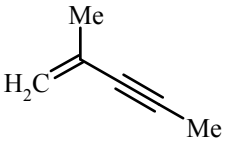
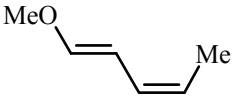
е) 

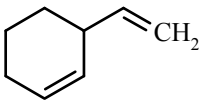
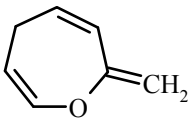
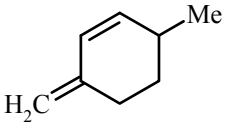
3)

а)  б)  в) 

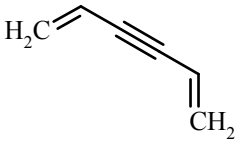
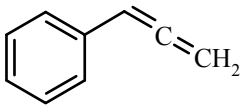
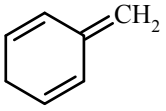
г)  д)  е) 

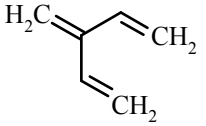
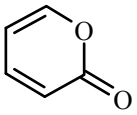
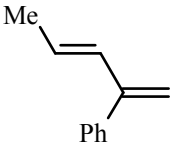
4)

а)  б)  в)

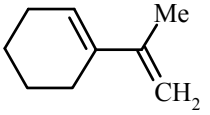
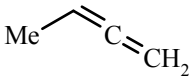
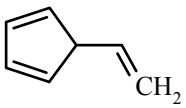
г)  д)  е) 

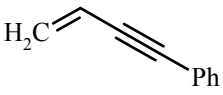
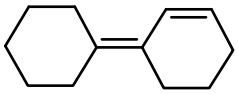
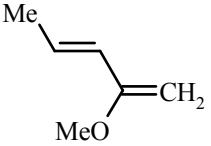
5)

а)  б)  в) 

г)  д)  е) 

6)

а)  б)  в) 

г)  д)  е) 

2.4. Из ацетилена и любых других необходимых реагентов получите *транс*-гексен-3 и обработайте его разбавленным раствором перманганата калия ($KMnO_4$) при 10°С и *p*H 6,5. Какое соединение при этом образуется? Какой стереоизомерный состав оно имеет? Для всех стереоизомеров приведите клиновидные проекции, проекции Фишера и дайте *R*,*S*-обозначения асимметрическим центрам. Укажите в каких стереохимических отношениях находятся полученные стереоизомеры: они представляют собой *мезо*-форму, являются диастереомерами, представляют собой смесь энантиомеров *эритро*- или *трео*-формы.

2.5. Из ацетилена и любых других необходимых реагентов получите *цис*-гексен-3 и обработайте его пероксидом водорода (H_2O_2) в муравьиной кислоте (HOOCH). Какое соединение при этом образуется? Какой стереоизомерный состав оно имеет? Для всех стереоизомеров приведите клиновидные проекции, проекции Фишера и дайте *R*,*S*-обозначения асимметрическим центрам. Укажите в каких стереохимических отношениях находятся полученные стереоизомеры: они представляют собой *мезо*-форму, являются диастереомерами, представляют собой смесь энантиомеров *эритро*- или *трео*-формы.

2.6. Углеводород **А**, имеющий брутто-формулу C_6H_{12}, проявляет следующие химические свойства: а) при восстановительном озонолизе образуется только один альдегид состава

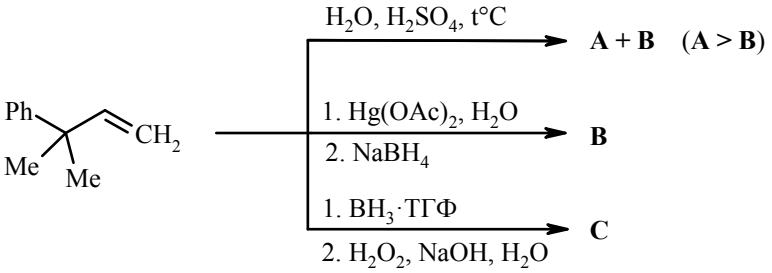
C_3H_6O; б) присоединение брома приводит к образованию *мезо*-дибромида; в) в результате *син*-гидроксилирования во Вагнеру образуется *трео*-форма соответствующего гликоля. Какое строение имеет исходный углеводород **А**? Приведите строение всех соединений, указанных в условии задачи (для всех стереоизомеров приведите клиновидные проекции, проекции Фишера и дайте *R*,*S*-обозначения асимметрическим центрам). Получите исходный углеводород **А** из ацетилена и любых других необходимых неорганических реагентов.

2.7. Углеводород **А**, имеющий брутто-формулу C_6H_{12}, проявляет следующие химические свойства: а) при окислительном озонолизе образуется только одна кислота состава $C_3H_6O_2$; б) присоединение брома приводит к образованию *трео*-формы дибромида; в) в результате *син*-гидроксилирования во Вагнеру образуется *мезо*-форма соответствующего гликоля. Какое строение имеет исходный углеводород **А**? Приведите строение всех соединений, указанных в условии задачи (для всех стереоизомеров приведите клиновидные проекции, проекции Фишера и дайте *R*,*S*-обозначения асимметрическим центрам). Получите исходный углеводород **А** из ацетилена и любых других необходимых неорганических реагентов.

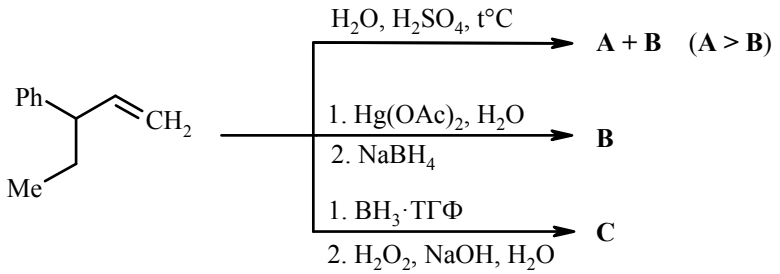
2.8. Углеводород **А**, имеющий брутто-формулу C_5H_{10}, проявляет следующие химические свойства: а) при восстановительном озонолизе образуются **два** альдегида: состава C_3H_6O и C_2H_4O; б) в результате *анти*-гидроксилирования во Прилежаеву образуется *трео*-форма соответствующего гликоля (рацемат). Какое строение имеет исходный углеводород **А**? Приведите строение всех соединений, указанных в условии задачи (для всех стереоизомеров приведите клиновидные проекции, проекции Фишера и дайте *R*,*S*-обозначения асимметрическим центрам). Получите исходный углеводород **А** из ацетилена, метилйодида, этилбромида и любых других необходимых неорганических реагентов.

2.9. Углеводород **А**, имеющий брутто-формулу C_5H_{10}, проявляет следующие химические свойства: а) при окислительном озонолизе образуются **две** кислоты: состава $C_3H_6O_2$ и $C_2H_4O_2$; б) в результате *син*-гидроксилирования во Вагнеру образуется *трео*-форма соответствующего гликоля (рацемат). Какое строение имеет исходный углеводород **А**? Приведите строение всех соединений, указанных в условии задачи (для всех стереоизомеров приведите клиновидные проекции, проекции Фишера и дайте *R*,*S*-обозначения асимметрическим центрам). Получите исходный углеводород **А** из ацетилена, метилйодида, этилбромида и любых других необходимых неорганических реагентов.

2.10. В результате осуществления приведённых ниже превращений образуются три изомерных спирта **А-С** состава $C_{11}H_{16}O$. Какое строение они имеют? Назовите их по номенклатуре IUPAC.

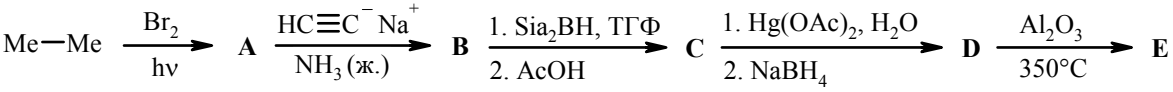


2.11. В результате осуществления приведённых ниже превращений образуются три изомерных спирта **А-С** состава $C_{11}H_{16}O$. Какое строение они имеют? Назовите их по номенклатуре IUPAC.

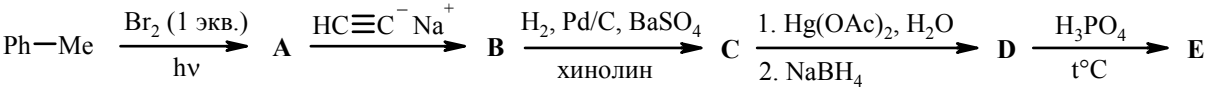


2.12. Расшифруйте цепочку превращений и приведите строение соединений **A–E**.

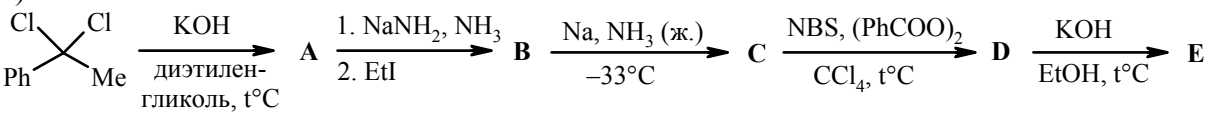
1)



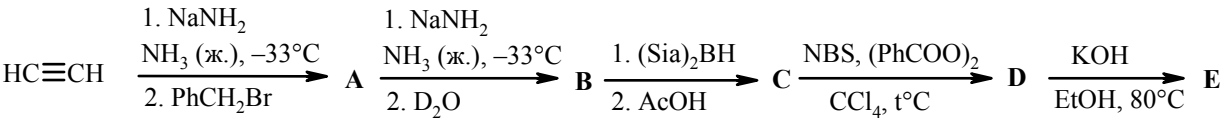
2)



3)

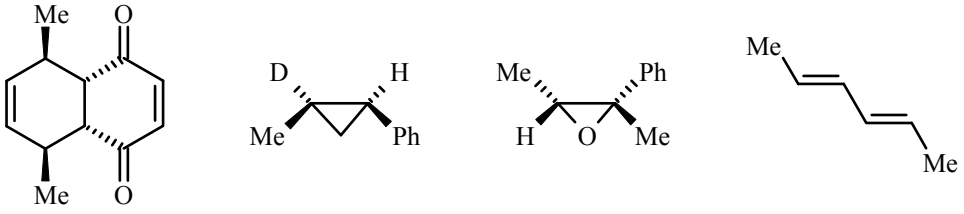


4)

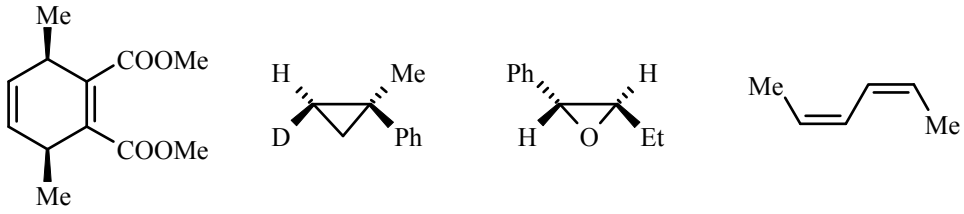


2.13. Приведённые ниже соединения можно получить в одну стадию из подходящих реагентов. Укажите эти реагенты и условия их взаимодействия.

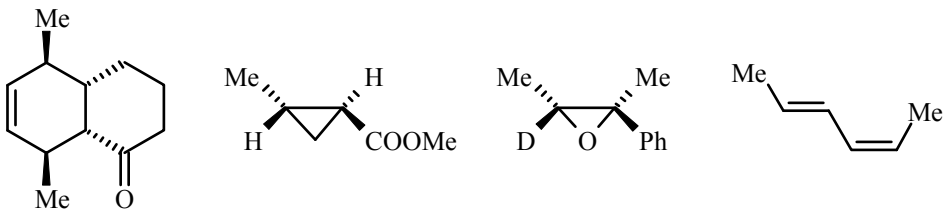
а)



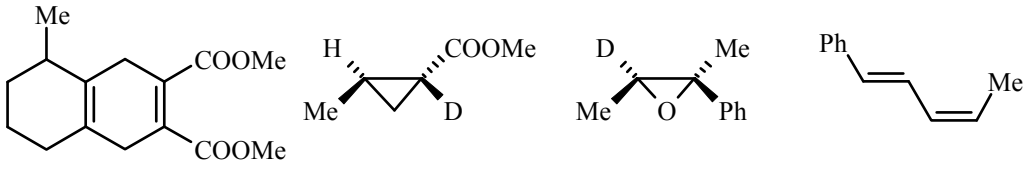
б)



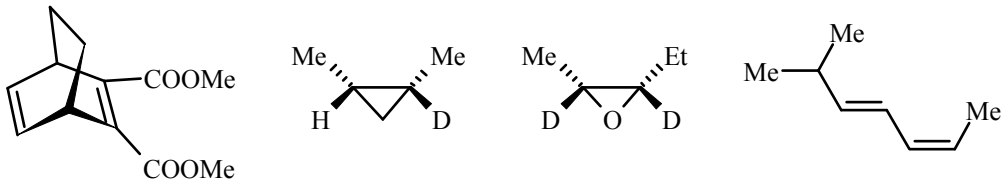
в)



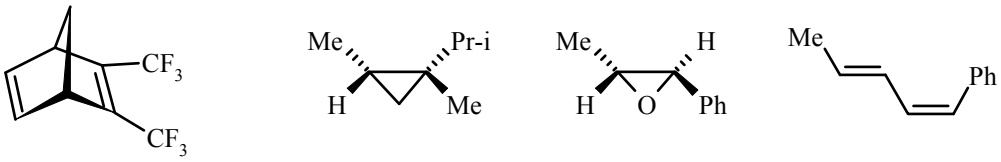
г)



д)



е)



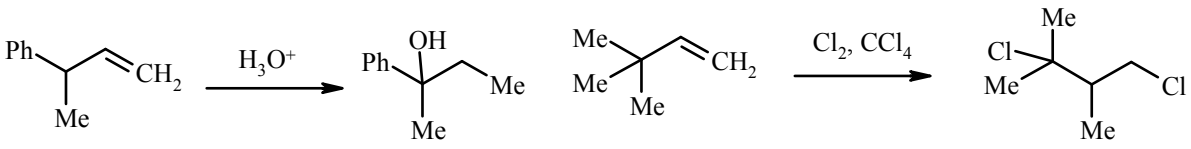
Коллоквиум №1

Алифатические углеводороды: алканы, алкены, алкины и алкадиены

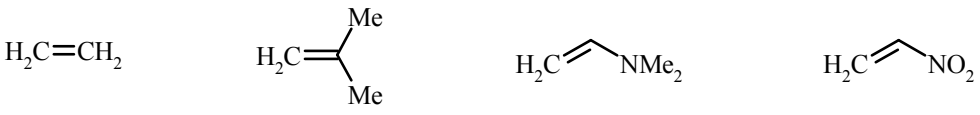
Коллоквиумы по органической химии принимаются в устно-письменной форме: накануне студент получает домашнее задание, состоящее из большого числа небольших задач и вопросов, охватывающих основные положения программы курса по данной теме. Решения, предложенные студентом, должны быть рациональными и соответствовать по уровню обсуждаемым проблемам (принцип «бумага стерпит всё» не приветствуется). В устной беседе с преподавателем студент должен продемонстрировать знание не только фактического материала, но и понимание механизмов базовых органических реакций. Главная цель коллоквиумов – структурировать знания студента и устранить трудности и вопросы перед написанием курсовой контрольной работой.

Вопросы и задачи

1. Приведите механизмы следующих превращений:



2. Какой из приведённых ниже алкенов быстрее других присоединяет HBr (эфир, 20°C)?

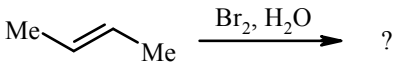


3. Какие продукты получаются при взаимодействии циклогексадиена-1,3 со следующими реагентами: а) HBr (эфир, 20°C); б) Br_2 (1 экв., CCl_4, 20°C); в) малеиновый ангидрид, t°; г) $(Sia)_2BD$, затем CH_3COOD.

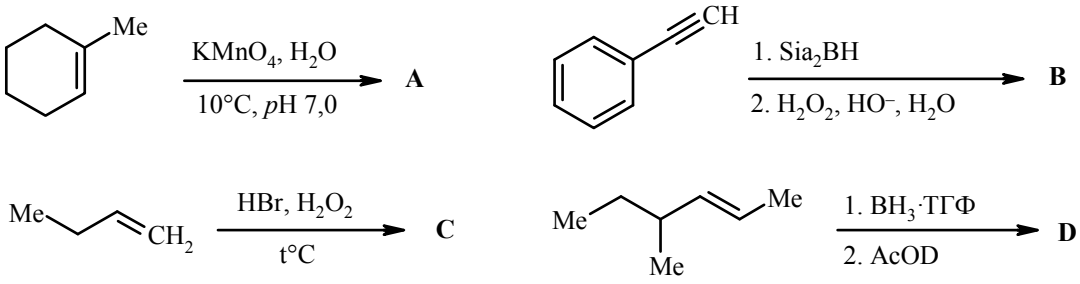
4. Каким будет стереохимический результат *син*-гидроксилирования *цис*-1,2-дифенил-этилена? Приведите условия и механизм реакции *син*-гидроксилирования данного алкена

и объясните её стереохимический результат с привлечением стереохимических формул (клиновидные проекции, проекции Фишера, *R,S*-обозначения асимметрических центров).

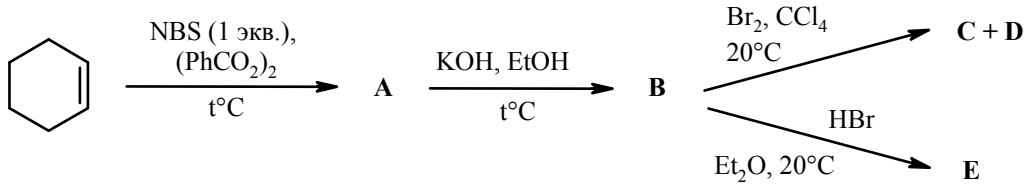
5. Какие продукты и с какой стереохимией образуются в приведённом ниже случае (клиновидные проекции, формулы Фишера, *R,S*-обозначения, *эритро*/*трео*-номенклатура)?



6. Какие соединения образуются в результате следующих превращений?



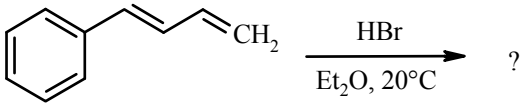
7. Расшифруйте цепочку превращений:



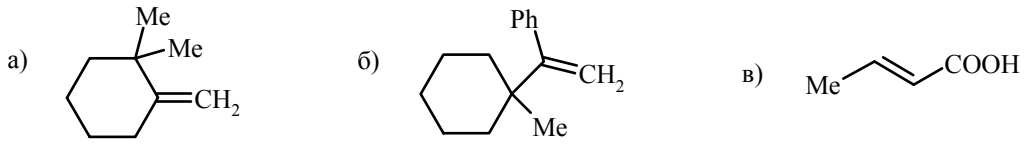
8. Превратите 3-фенилбутен-1 в изомерные спирты: а) 3-фенилбутанол-2; б) 2-фенилбутанол-1; в) 3-фенилбутанол-1; г) 2-фенилбутанол-2.

9. Приведённые ниже алкены расположите в ряд по увеличению скорости присоединения HBr. Какие продукты образуются в каждом случае и почему?

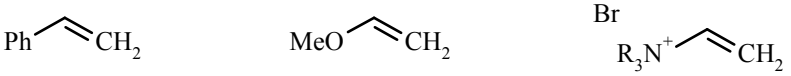
10. Предложите возможные продукты данной реакции:



11. Какой из приведённых ниже алкенов быстрее других реагирует с присоединением HBr?

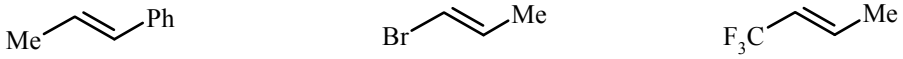


12. Какой из приведённых ниже алкенов медленнее других реагирует с HBr и почему?

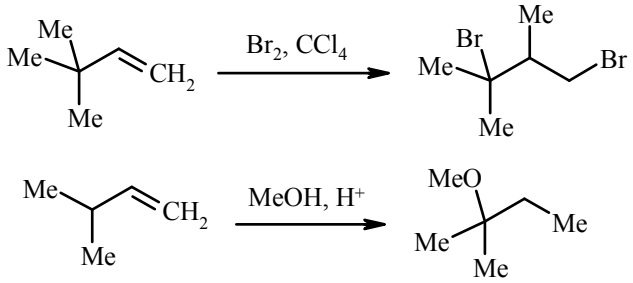


13. Расположите следующие замещённые алкены в ряд по увеличению скорости присоединения HBr (эфир, 20°C). Какие продукты образуются в каждом случае и почему?

14. Какой из этих алкенов легче присоединяет HBr (эфир, 20°C) и почему? Какие продукты образуются в каждом случае?

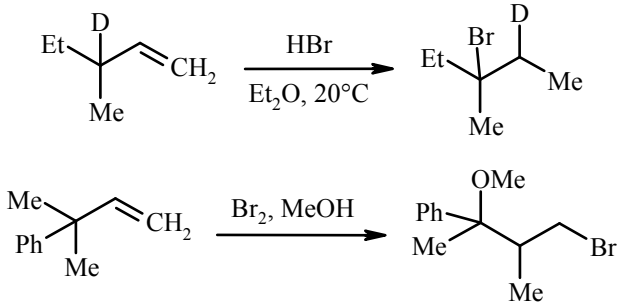


15. Объясните результат следующих превращений.

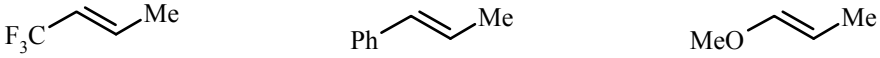


16. Из бутина-2 и других необходимых реагентов получите

17. Объясните результат данных реакций (механизм).



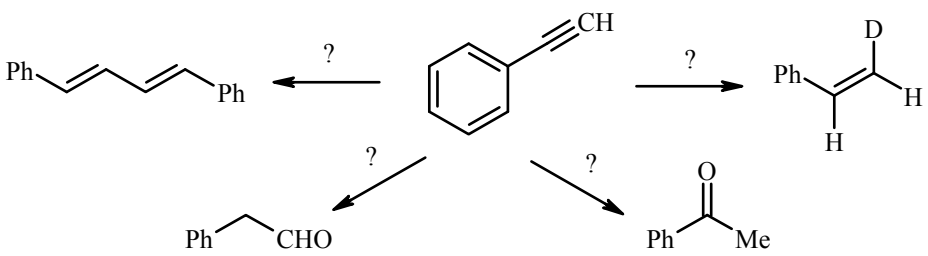
18. Какой из приведённых ниже алкенов быстрее других присоединяет HBr?



19. Из пропина-1 получите *цис*-1-дейтеропропен-1. Обработайте его последовательно: а) ацетатом ртути (II) в метаноле; б) борогидридом натрия. Будет ли конечный продукт оптически активным?

20. Из *н*-пропилбензола и других необходимых реагентов получите:

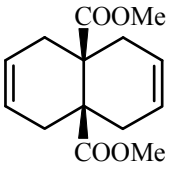
21. Предложите реагенты и условия для осуществления следующих превращений.



22. *транс*-Бутен-2 обрабатывают бромом в метаноле. Какие соединения при этом образуются, и каким будет стереохимический результат реакции? Ответ обоснуйте с использованием стереохимических формул (клиновидные проекции и проекции Фишера, *R,S*-обозначения асимметрических центров, *эритро*/*трео*-формы).

23. *цис*-Бутен-2 взаимодействует с бромом в воде. Какие соединения при этом образуются, и каким будет стереохимический результат реакции? Ответ обоснуйте с использованием стереохимических формул (клиновидные проекции и проекции Фишера, *R,S*-обозначения асимметрических центров, *эритро*/*трео*-формы).

24. Соединение **A** получено диеновым синтезом. Какое строение имеют исходные диен и диенофил? Получите их, исходя из ацетилена, метанола, формальдегида и других необходимых реагентов.

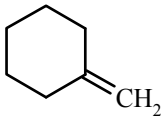


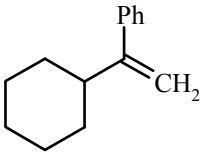
A

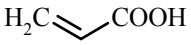
25. Соединение **A** образуется в результате реакции Дильса-Альдера с выходом 80% при 20°C и давлении 30 атм. Приведите строение исходных диена и диенофила.

A

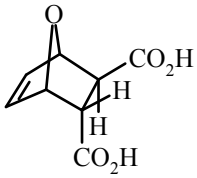
26. Какой из этих алкенов легче присоединяет HBr (эфир, 20°C) и почему?

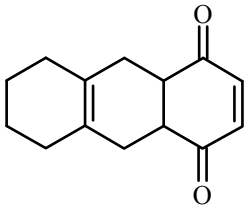


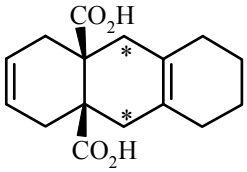




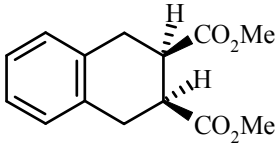
27. Получите приведённые ниже соединения диеновым синтезом (реакция Дильса-Альдера).

а)


б)


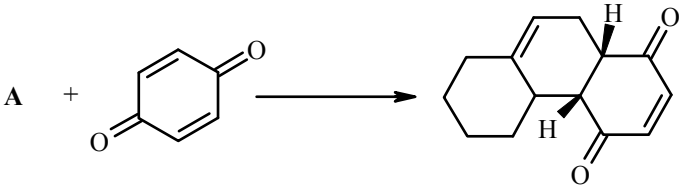
в)


28. Соединение **A** получено по реакции Дильса-Альдера. Приведите строение исходных диена и диенофила.

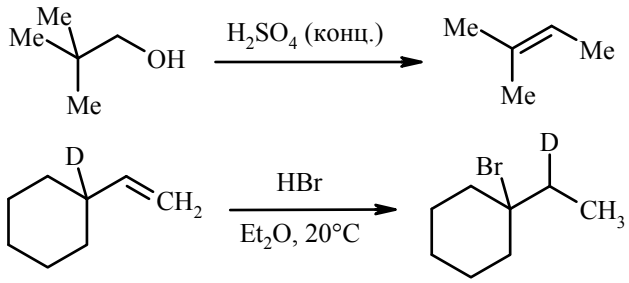


A

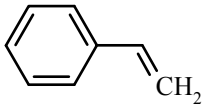
29. Какое строение имеет диен **A**? Получите его из ацетилена и циклогексанона?

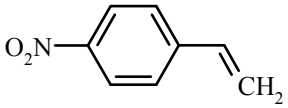


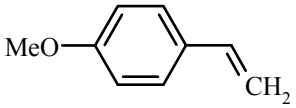
30. Предложите механизмы следующих превращений:



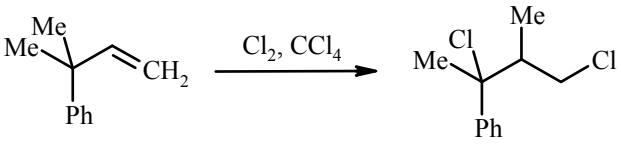
31. Какой из приведённых ниже алкенов медленнее других реагирует с присоединением HBr?

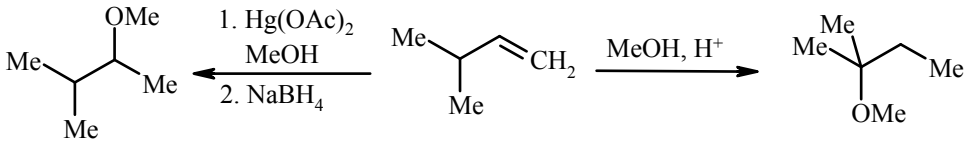
а) 

б) 

в) 

32. Объясните результаты следующих превращений.



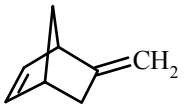


33. Какие продукты образуются при взаимодействии циклопентадиена соследующими реагентами: а) HBr (1 экв.), эфир, 20°C; б) Br_2 (1 экв.), эфир, 20°C; в) малеиновый ангидрид, t°C; г) Br_2 (1 экв.), метанол (изб.)?

34. При дегидратации неопентилового спирта (2,2-диметилпропанола) в присутствии H_2SO_4 при нагревании образуется только один алкен. Какое строение он имеет? Приведите механизм его образования.

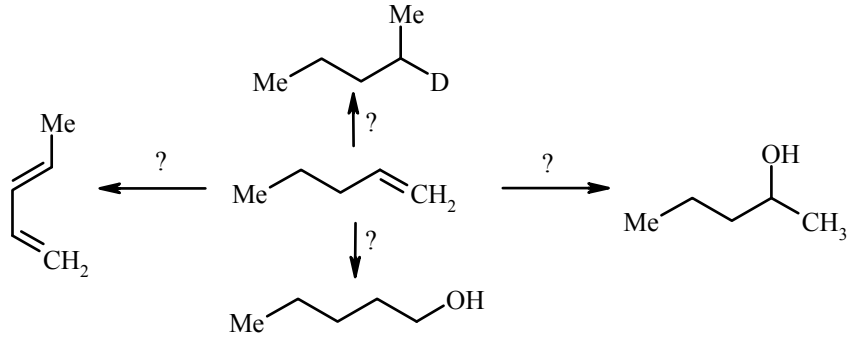
35. При взаимодействии 3-метилпентена-1 с HBr в эфире образуются два изомерных алкилбромида. Какое строение они имеют? Приведите механизмы их образования.

36. При взаимодействии соответствующих диена и диенофила при 200°C с выходом 50% образуется соединение **A**. Приведите строение исходных соединений.

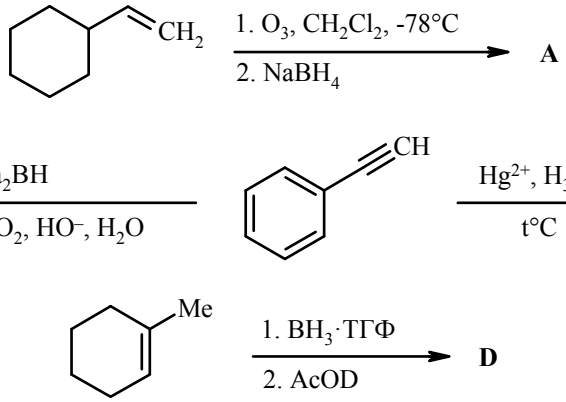


A

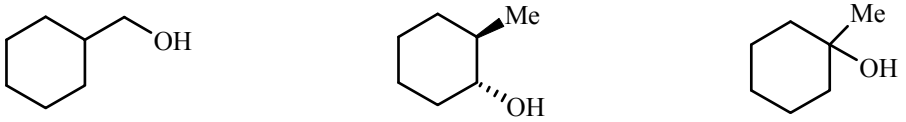
37. Предложите реагенты и условия для осуществления следующих превращений:



38. Какое строение имеют продукты **A-D**, образующиеся в результате следующих превращений?

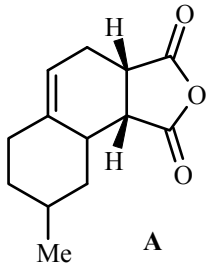


39. Исходя из метиленциклогексана, получите изомерные спирты:



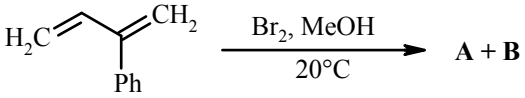
40. Из ацетилена получите *цис*- и *транс*-гексены-3. Каким будет стереохимический результат присоединения Br_2 в метаноле к *цис*-изомеру? Ответ обоснуйте с использованием стереохимических формул (клиновидные проекции и проекции Фишера, *R,S*-обозначения асимметрических центров).

41. Соединение **A** является продуктом диенового синтеза. Какое строение имеют исходные диен и диенофил? Получите диен из ацетилена и 4-метилциклогексанона.

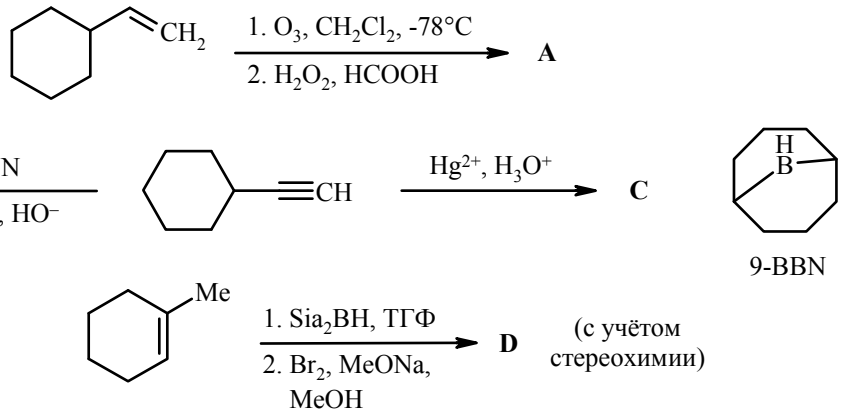


A

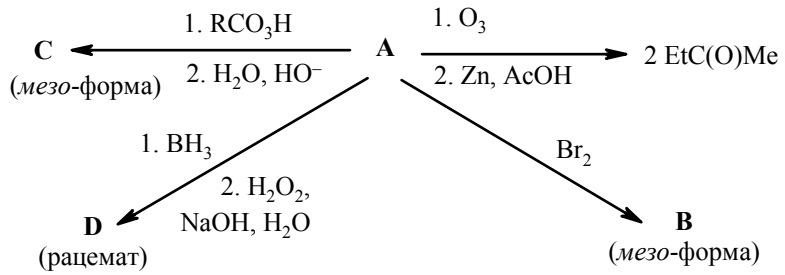
42. Какое строение имеют продукты **A** и **B**? Как они образуются?



43. Какие продукты образуются в результате следующих превращений?

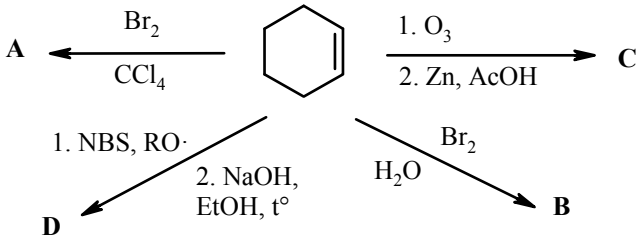


44. Углеводород **A** состава C_8H_{16} вступает в следующие превращения:

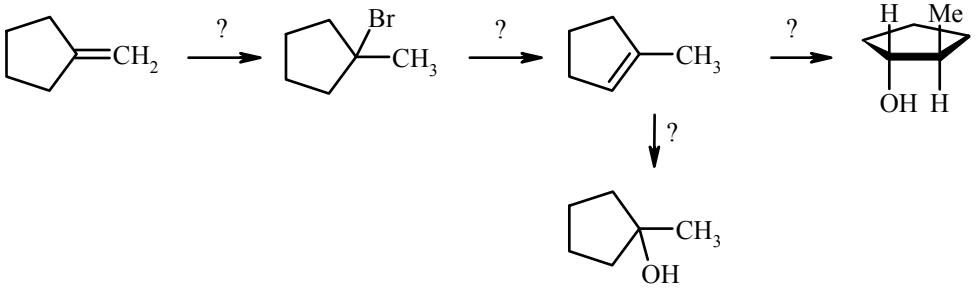


Напишите уравнения реакций и определите строение соединений **A-D** с учётом их стереохимии (проекции Фишера и клиновидные проекции, *R,S*-обозначения асимметрических центров).

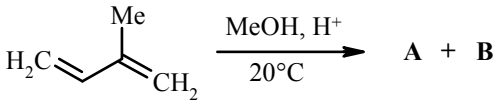
45. Приведите строение соединений **A-D**, образующихся в результате следующих превращений:



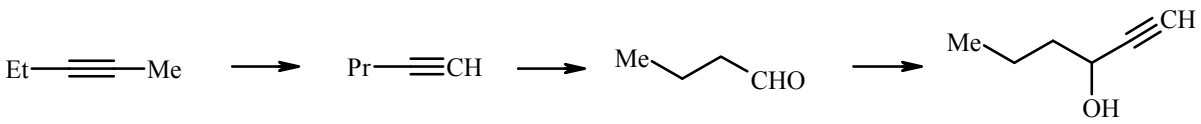
46. Приведите условия следующих превращений:



47. Приведите строение соединений **A** и **B** и механизмы их образования.



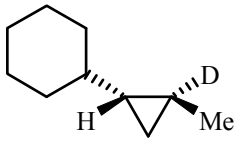
48. Предложите реагенты для осуществления следующих превращений:

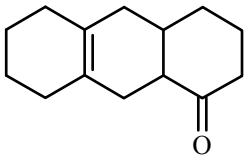


49. Из бутена-1 получите пентин-1 с использованием любых реагентов и превратите его в а) пентанон-2 и б) пентаналь.

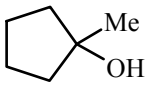
50. Из ацетилена получите *цис*- и *транс*-гексены-3. Каким будет стереохимический результат присоединения Br_2 в метаноле к *транс*-изомеру? Приведите клиновидные проекции, проекции Фишера, дайте *R,S*-обозначения асимметрическим центрам.

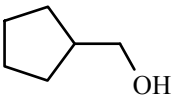
51. Получите в одну стадию из подходящих реагентов.

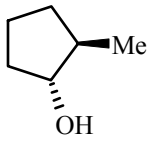




52. Из метиленциклопентана получите следующие изомерные спирты.





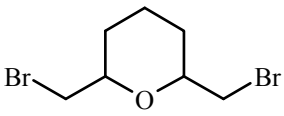


53. Соединения **X** и **Y** являются стереоизомерами, из которых могут быть синтезированы соединения **A** и **B**. Получите **все** указанные соединения **A, B, X** и **Y** на основе бутина-2.

A

B

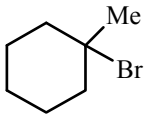
54. При обработке гептадиена-1,6 бромной водой образуется соединение **X**. Предложите механизм данной реакции.



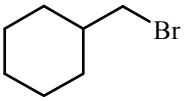
X

55. Метиленциклогексан превратите в изомерные спирты **A-C**.

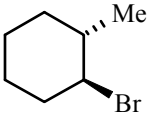
A



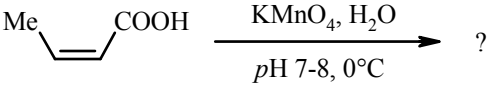
B



C



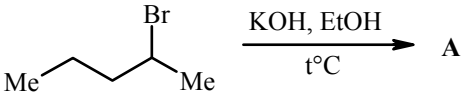
56. Приведите структуру соединения, образующегося в результате следующего превращения, с учётом стереохимии. Приведите клиновидные проекции, проекции Фишера, дайте *R,S*-обозначения асимметрическим центрам.



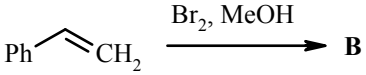
57. Циклопентадиен при комнатной температуре самопроизвольно димеризуется с образованием соединения **A**. Приведите строение соединения **A** и продукта, образующегося при его нагревании при 160°C.

58. 2-Фенилбутадиен-1,3 обработайте Br_2 (1 экв.) в избытке метанола (20°C). Какие основные продукты образуются в указанных условиях и почему?

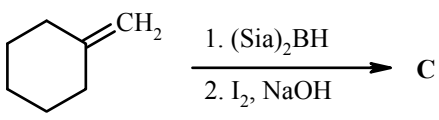
59. Какие продукты образуются в результате следующих превращений?



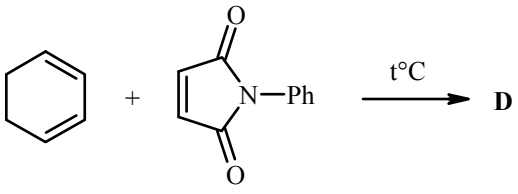
A



B



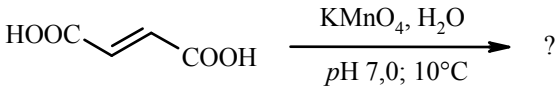
C



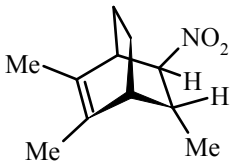
D

60. Из ацетилена получите *цис*-гексен-3. Каким будет стереохимический результат *анти*-гидроксилирования этого соединения по Прилежаеву (HCOOH, H_2O_2, t°C)? Ответ обоснуйте с использованием стереохимических формул (клиновидные проекции и проекции Фишера, *R,S*-обозначения асимметрических центров, *эритро*/*трео*-формы).

61. Каким будет стереохимический результат приведённой ниже реакции? Ответ обоснуйте с использованием стереохимических формул (клиновидные проекции и проекции Фишера, *R,S*-обозначения асимметрических центров, *эритро*/*трео*-формы):

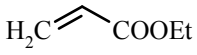


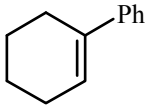
62. Соединение **X** получено диеновым синтезом. Приведите строение исходных диена и диенофила.



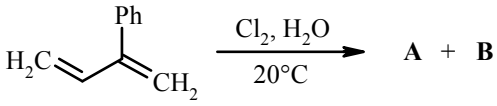
X

63. Какие продукты образуются при присоединении: а) ICl (1 экв.); б) $Hg(OAc)_2$ в метаноле к следующим соединениям:



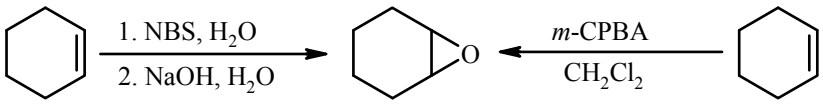


64. Приведите строение соединений **A** и **B** и механизмы их образования.



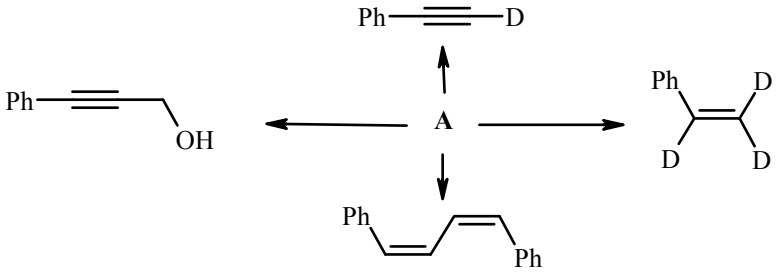
65. Какие продукты образуются при взаимодействии циклогексадиена-1,3 со следующими реагентами: а) HBr (эфир, 20°C); б) Br_2 (1 экв.), эфир, 20°C; в) (*E*)-бутен-2-диовая (фумаровая) кислота; г) Br_2 (1 экв.), метанол (избыток), 20°C?

66. Циклогексеноксид **A** может быть получена двумя приведёнными ниже способами:



Приведите механизмы всех протекающих в обоих случаях процессах.

67. Из этилбензола получите фенилацетилен (**A**) и превратите его в следующие соединения.

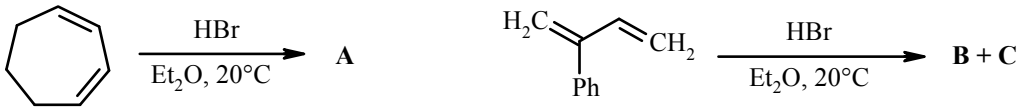


68. Каким будет стереохимический результат *син*-гидроксилирования *транс*-1,2-дифенилэтилена (*транс*-стильбена)? Приведите условия реакции и объясните её

стереохимический результат с привлечением клиновидных проекций, формул Фишера (*R,S*-обозначения асимметрических центров).

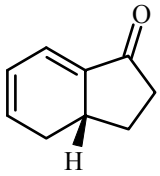
69. Каким будет стереохимический результат присоединения D_2 к *цис*-пентену-2 в присутствии катализатора Уилкинсона $(Ph_3P)_3RhCl$? Ответ обоснуйте с привлечением клиновидных проекций, формул Фишера (*R,S*-обозначения асимметрических центров).

70. Какие продукты образуются в следующих реакциях?



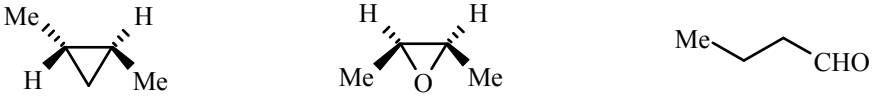
71. При гидратации 3,3-диметилциклогексена-1 вместо ожидаемого 2,2-диметилциклогексанола-1 образуется 1,2-диметилциклогексанол-1. Объясните этот результат с приведением механизма превращения.

72. Соединение **X** получено внутримолекулярным диеновым синтезом. Приведите строение исходного соединения, проявляющего одновременно свойства диена и диенофила.



X

73. Из бутина-2 и других необходимых реагентов получите следующие соединениия.

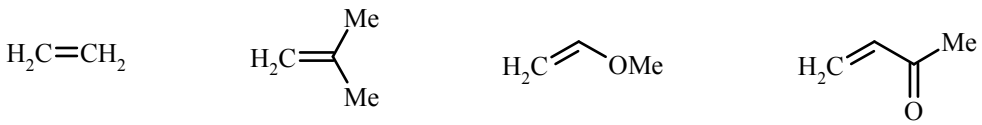


74. Из ацетилена и любых необходимых реагентов получите изомерные пентин-1 и пентин-2. Как их различить: а) химическим путём; б) спектрально (ИК, ЯМР ^1H)? Как превратить пентин-2 в пентин-1? Для пентина-1 напишите реакции со следующими реагентами: а) Hg^{2+}, H_3O^+; б) $(Sia)_2BH$, затем H_2O_2, NaOH – H_2O.

75. Какие продукты образуются в следующих реакциях?

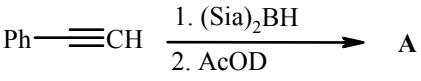
76. 1-Метилциклогексен обработайте следующими реагентами: а) Br_2, MeOH; б) NBS, H_2O; в) NBS, $(PhCOO)_2$, t°C; г) Br_2, CCl_4; д) HBr, Et_2O; е) HBr, H_2O_2, t°C.

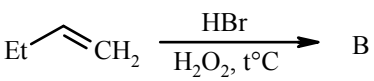
77. Какой из приведённых ниже алкенов быстрее других присоединяет HBr и почему?

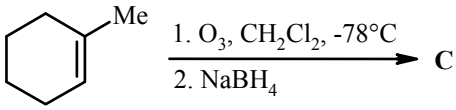


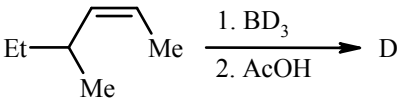
78. Исходя из винилциклогексана получите следующие соединения.

79. Какие соединения образуются в результате следующих превращений?









Глава 3. Галогеналканы. Нуклеофильное замещение и элиминирование. Спирты. Простые эфиры и оксираны. Металлоорганические соединения

Реакции нуклеофильного замещения у насыщенного sp^3-гибридизованного атома углерода являются мощным инструментом в руках химиков-синтетиков, так как они позволяют осуществлять синтез многих важных классов органических соединений алифатического ряда. Схематически нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода можно представить следующим образом:

$$\mathbf{Nu:} + \mathbf{R{-}X} \longrightarrow \mathbf{R{-}Nu} + \mathbf{X:}$$

Nu: – нуклеофил, предоставляющий пару электронов для создания связи C–Nu; X: – уходящая группа (нуклеофуг), которая уходит вместе с парой электронов связи R–X субстрата. В качестве нуклеофилов могут выступать как отрицательно заряженные ионы (анионы), так и нейтральные молекулы, обладающие неподелённой парой электронов. Уходящая группа (нуклеофуг) также может быть анионом или нейтральной молекулой, однако она должна быть более стабильной (иметь меньшую энергию, а также более сильную сопряжённую кислоту), и, следовательно, иметь меньшую реакционную способность по сравнению с атакующим нуклеофилом. Таким образом, в отличие от реакций S_R, в реакциях S_N осуществляется гетеролитический разрыв связи C–X в исходном субстрате и многие реакции S_N осуществляются с участием ионов.

В зависимости от строения субстрата, природы нуклеофила, уходящей группы и растворителя реализуются два основных механизма нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода: S_N1 (мономолекулярный двухстадийный) и S_N2 (бимолекулярный синхронный) механизмы. Несмотря на то, что в настоящее время особенности реакций нуклеофильного замещения у sp^3-гибридизованного атома углерода детально изучены и достаточно подробно обсуждаются в учебниках, на лекциях и семинарах, первое знакомство с теоретическими основами этого химического процесса у многих студентов вызывает определённые трудности. Это связано, по-видимому, с анализом большого числа разноплановых экспериментальных данных. Веские доказательства в пользу того или иного механизма нуклеофильного замещения дают кинетические исследования, а также анализ стереохимического результата процесса с участием оптически активных субстратов. Наибольшее значение в органическом синтезе имеют S_N2-реакции и конкурентные им реакции $E2$ (бимолекулярное β-элиминирование), для которых существуют строгие стерео-электронные требования.

Впервые с реакциями нуклеофильного замещения студенты знакомятся при изучении химических свойств галогеналканов. В качестве нуклеофилов обычно используются органические и неорганические анионы и нейтральные молекулы: HO^-, RO^-, RS^-, HS^-, S^{2-}, PhO^-, $RC(O)O^-$, $N{\equiv}C^-$, Hal^-, N_3^-, NO_2^-, H_2O, ROH, RCO_2H, R_2S, R_3P, R_3N, NH_3 и др. Реакция алкилгалогенидов с цианид-анионом с последующим гидролизм или восстановлением – это один из способов удлинения углеродной цепи исходного субстрата на один атом углерода.

На самом деле круг нуклеофилов и нуклеофугов существенно шире. Например, использование в качестве C-нуклеофилов енолятов разной природы позволяет решать сразу две задачи: создание новой C–C-связи и введение одной или нескольких функциональных групп. Уходящая группа X (нуклеофуг) – это, как правило, электронно-акцепторная группировка, которая за счёт сильного $-I$-эффекта обеспечивает высокую полярность C–X-связи в исходном субстрате.

X = –Hal (Cl, Br, I), $–OSO_3H$, $–OSO_3R$, $–OSO_2C_6H_4Me$-4, $–OSO_2CF_3$, $–^+OH_2$, $–^+OHR$, $–^+SR_2$, $–^+NR_3$, $–N_2^+$ и др.

Формальное правило: хорошая уходящая группа должна быть слабым основанием и слабым нуклеофилом, то есть ей должна соответствовать сильная сопряжённая кислота. Согласно этому правилу, прямое нуклеофильное замещение HO-группы в спиртах практически невозможно, так как она является очень плохой уходящей группой. Этот «запрет» можно обойти, превратив HO-группу в хорошую уходящую группу протонированием или превращением в эфиры серосодержащих кислот (сульфаты и сульфонаты – тозилаты или трифлаты)

Аналогичная ситуация возникает при проведении реакций нуклеофильного замещения с участием простых эфиров в качестве исходных субстратов. Плохая уходящая RO-группа может быть превращена в хорошую уходящую группу протонированием сильными кислотами (H_2SO_4, HI или HBr) или комплексообразованием с кислотами Льюиса (BCl_3, BBr_3 и т.п.).

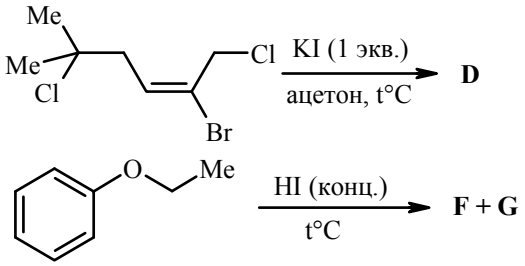
Интересная ситуация возникает в случае циклических простых эфиров с малым размером цикла – оксиранов (эпоксидов) и оксетанов – насыщенных трёх- и четырёхчленных гетероциклов. В отличие от ациклических простых эфиров, оксираны легко раскрываются широким кругом нуклеофильных реагентов с соблюдением всех закономерностей нуклеофильного замещения (кинетика, стереохимия). Оксетаны менее реакционноспособны по сравнению с оксиранами и раскрываются под действием сильных C-нуклеофилов, какими являются литий- и магнийорганические соединения. Движущей силой нуклеофильного раскрытия малых циклов в циклических простых эфирах является снятие углового напряжения. Реакции оксиранов и оксетанов с металлоорганическими соединениями позволяют увеличивать длину углеродной цепи субстрата сразу на два и три атома углерода соответственно.

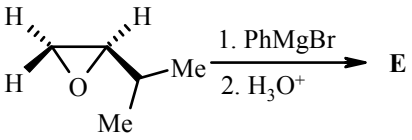
Важнейшую роль в тонком органическом синтезе играют металлорганические соединения: цинк-, магний-, литийорганические соединения и органические купраты разной природы. Реакции металлоорганических соединений с широким кругом электрофильных реагентов позволяют синтезировать различные классы органических соединений с усложнённым углеродным скелетом. Например, реакции литий- и магнийорганических соединений с оксидом углерода (IV) и формальдегидом позволяют синтезировать карбоновые кислоты и спирты, углеродная цепь которых увеличена на один атом углерода по сравнению с исходным галогеналканом. Литий- и магнийорганические центры (сильные основания и нуклеофилы) несовместимы в одной молекуле с незащищёнными (открытыми) гидроксильными и карбонильными группами. Для защиты обеих функциональных групп широко используются защитные группы ацетальной природы: тетрагидропиранильная для спиртов и 1,3-диоксолановая (на основе этиленгликоля) для альдегидов и кетонов. Для защиты 1,2-диолов применяют изопропилиденовую (на основе ацетона) и бензилиденовую (на основе бензальдегида). Удаление обеих защитных групп происходит посредством кислотного гидролиза, а бензилиденовая группа также может быть удалена в нейтральной среде гидрогенолизом.

Задачи

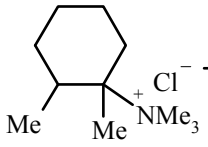
3.1. Какое строение имеют соединения **A-G**, образующиеся в результате следующих превращений?

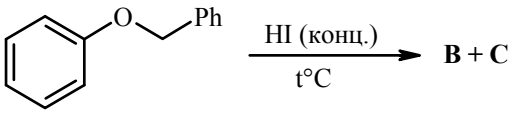
а)

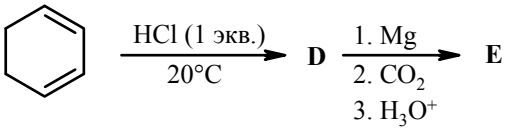


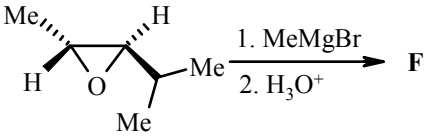


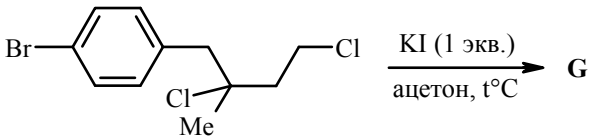
б)



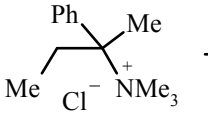


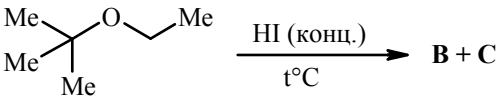


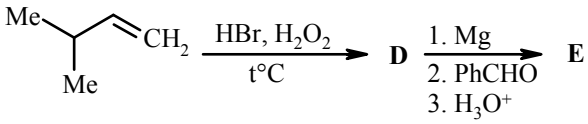


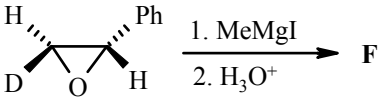


в)

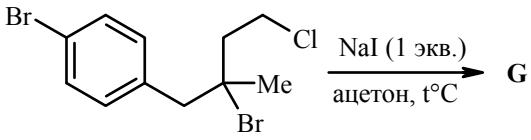




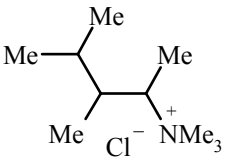


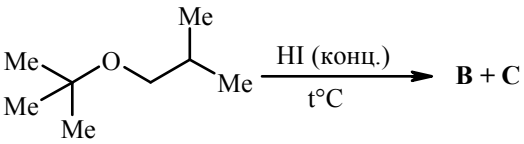


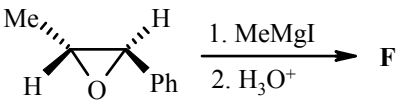
Дайте *R,S*-обозначения асимметрическим центрам



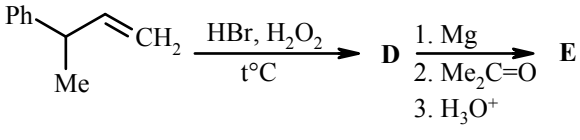
г)

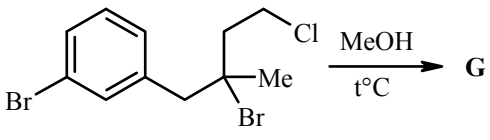




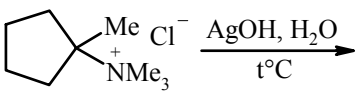


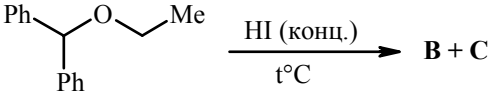
Дайте *R,S*-обозначения асимметрическим центрам

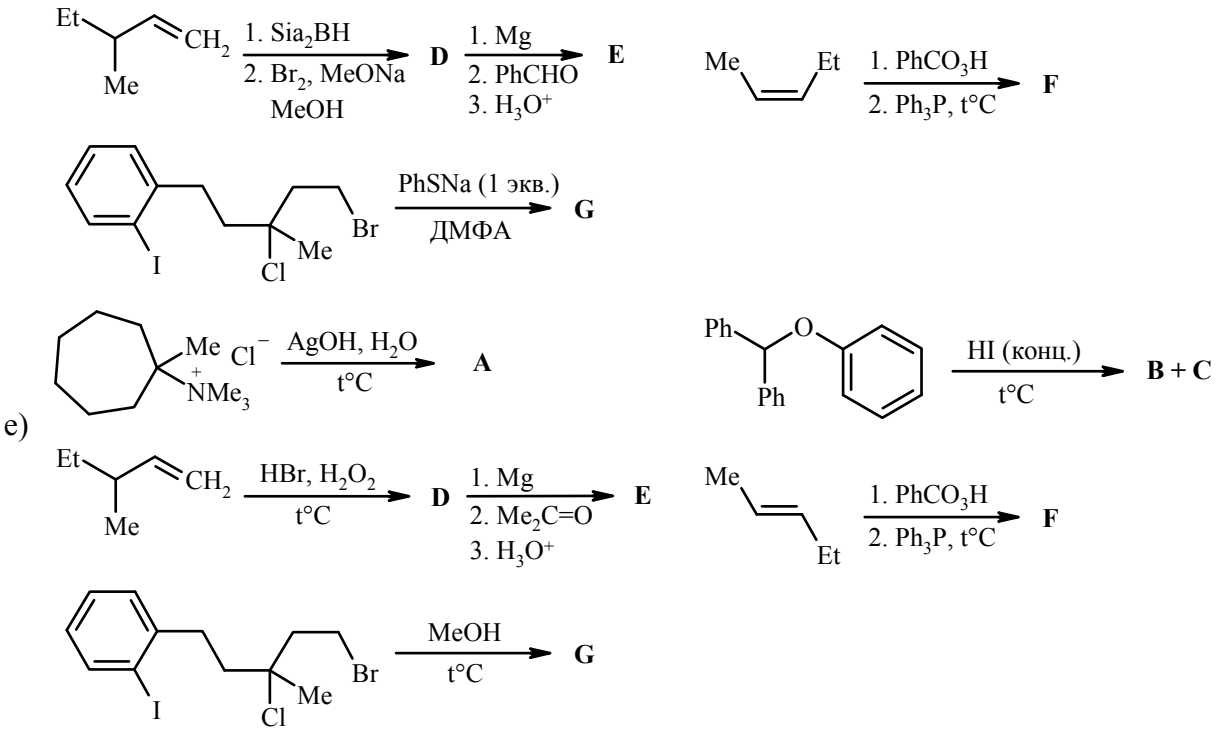




д)



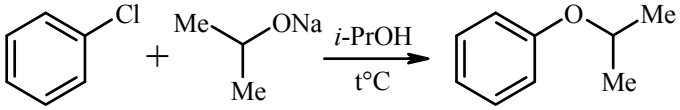


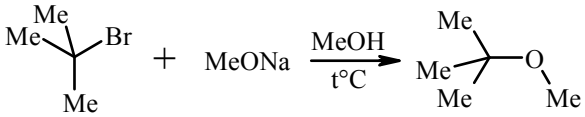


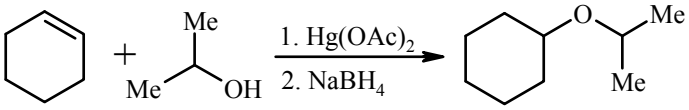
е)

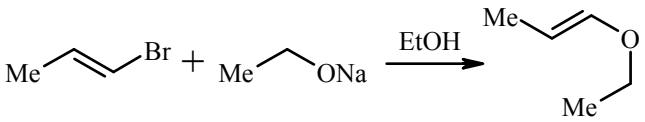
3.2. Среди приведённых ниже способов получения простых эфиров выберите правильные. В каких случаях реакция не идёт вообще, а в каких образуются продукты, не являющиеся простыми эфирами? Кратко обоснуйте свой выбор.

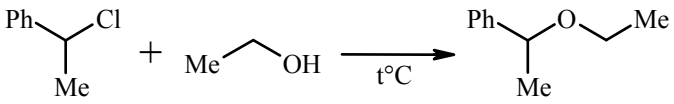
а)

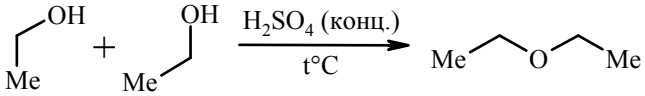


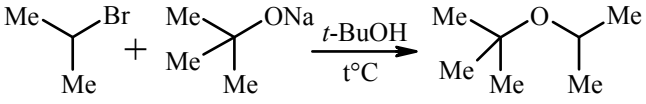




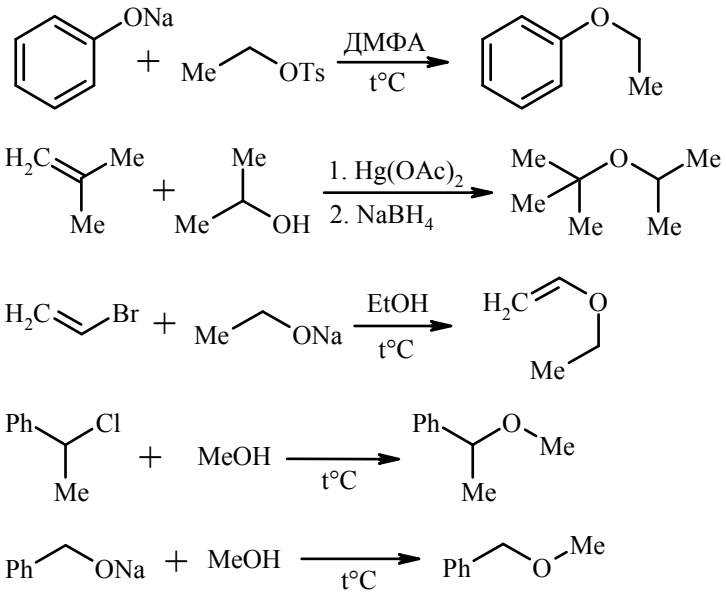




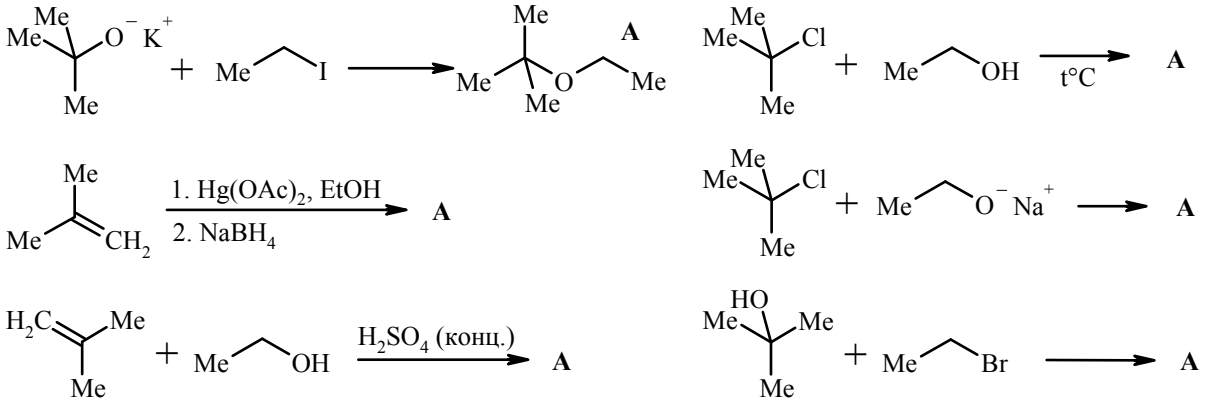




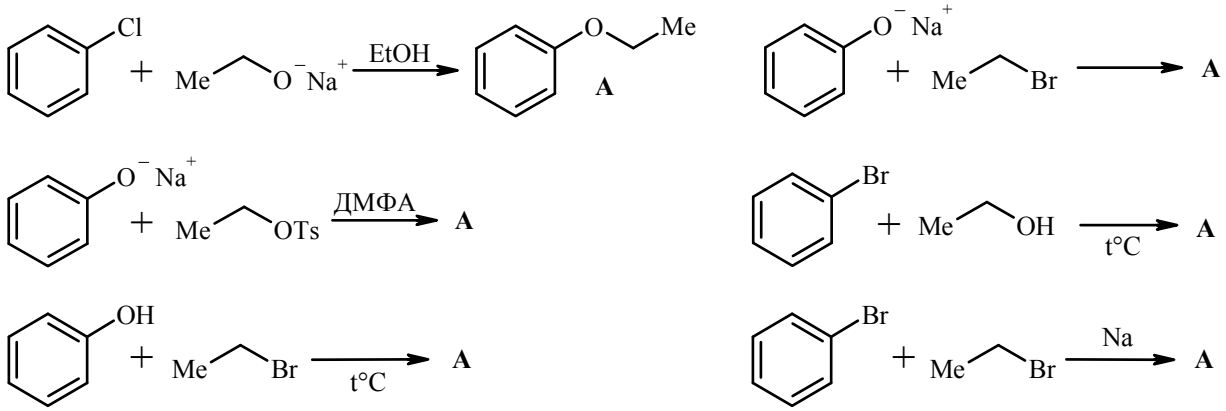
б)



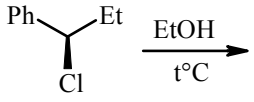
3.3. Среди приведённых ниже способов получения *трет*-бутилэтилового эфира (**A**) выберите правильные. Кратко обоснуйте свой выбор.

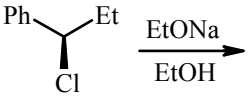


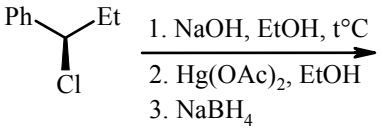
3.4. Среди приведённых ниже способов получения фенилэтилового эфира (**A**) выберите правильные. Кратко обоснуйте свой выбор.

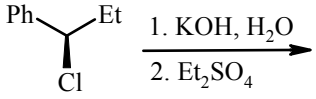


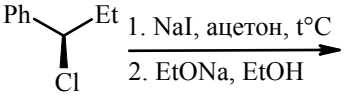
3.5. Какие реагенты следует использовать для превращения (*R*)-1-фенил-1-хлорпропана в (*S*)-1-фенил-1-этоксипропан? Ответ мотивируйте, приведя результат каждого превращения.

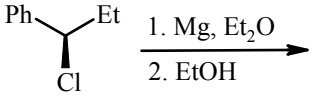
а) 

б) 

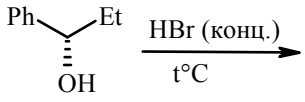
в) 

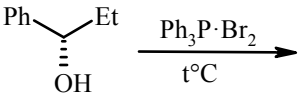
г) 

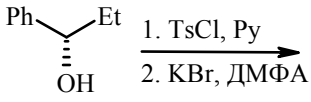
д) 

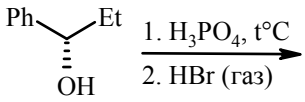
е) 

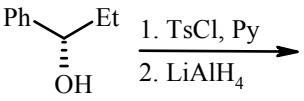
3.6. Какие реагенты следует использовать для превращения (*S*)-1-фенилпропанола-1 в (*R*)-1-бром-1-фенилпропан? Ответ мотивируйте, приведя результат каждого превращения.

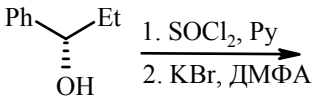
а) 

б) 

в) 

г) 

д) 

е) 

3.7. Из (*S*)-бутанола-2 и любых других необходимых реагентов в несколько стадий получите оптически чистые:

а) (*R*)- и (*S*)-(*втор*-бутил)фенилсульфиды;
б) (*R*)- и (*S*)-2-азидобутаны;
в) (*R*)- и (*S*)-2-цианобутаны;
г) (*R*)- и (*S*)-*втор*-бутиловые эфиры бензойной кислоты.

Изобразите все соединения клиновидными проекциями. Дайте *R,S*-обозначения всем асимметрическим атомам углерода.

3.8. Из (*R*)-бутанола-2 и любых других необходимых реагентов в несколько стадий получите оптически чистые:

а) (*R*)- и (*S*)-2-фторбутаны;
б) (*R*)- и (*S*)-2-йодбутаны;
в) (*R*)- и (*S*)-2-метоксибутаны (*втор*-бутилметиловые эфиры);
г) (*R*)- и (*S*)-*втор*-бутиловые эфиры уксусной кислоты.

Изобразите все соединения клиновидными проекциями. Дайте *R,S*-обозначения всем асимметрическим атомам углерода.

3.9. Из этилбензола и любых других необходимых реагентов получите следующие соединения:

а) 1-фенилэтанол;
б) 2-фенилэтанол;
в) 1-фенилэтандиол-1,2.

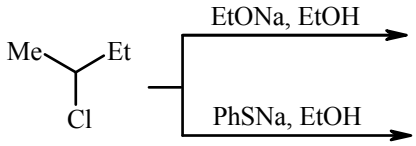
3.10. Из толуола и любых других необходимых реагентов получите следующие соединения:

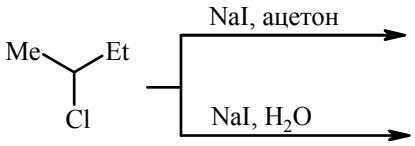
а) бензиловый спирт;
б) 2-фенилэтанол и превратите его в 1-фенилэтанол.

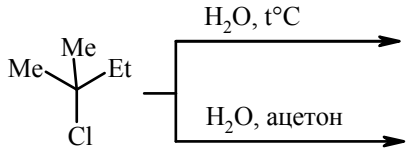
3.11. Используя любые необходимые реагенты, превратите метиленциклогексан в следующие изомерные спирты: а) 2-метиленциклогексанол-1; б) 1-метилциклогексанол-1; в) циклогексилметанол; г) 1-(аминометил)циклогексанол-1.

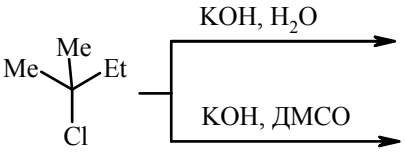
3.12. Используя любые необходимые реагенты, превратите 2-метилпропен (изобутилен) в следующие изомерные спирты: а) 2-метилпропен-2-ол-1; б) 2-метилпропанол-1; в) 2-метилпропанол-2; г) 1-амино-2-метилпропанол-2.

3.13. В каждой из приведённых ниже пар превращений выберите то, которое протекает с большей скоростью. Приведите строение продуктов и механизм их образования.

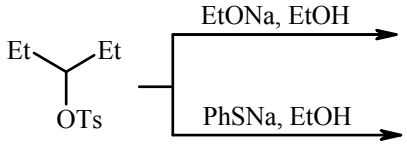
а) 

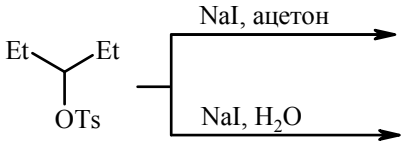
б) 

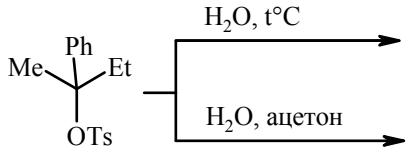
в) 

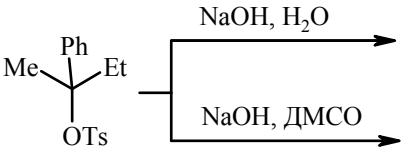
г) 

3.14. В каждой из приведённых ниже пар превращений выберите то, которое протекает с большей скоростью. Приведите строение продуктов и механизм их образования.

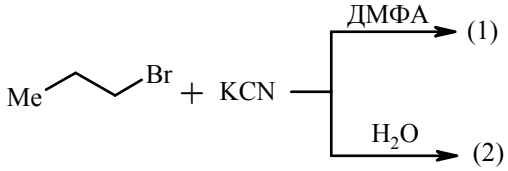
а) 

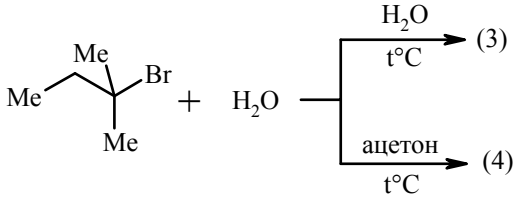
б) 

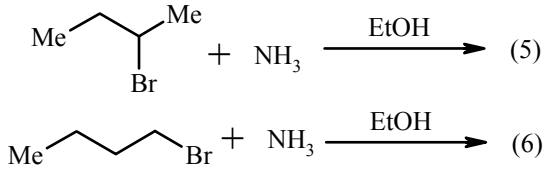
в) 

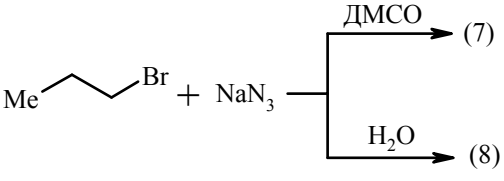
г) 

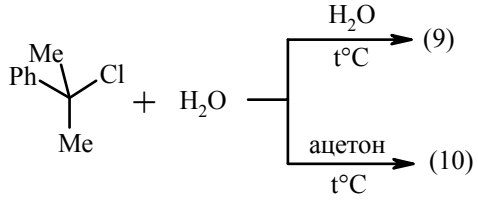
3.15. Какая из реакций в следующих па́рах будет протекать быстрее? Какие продукты образуются, и какой механизм реализуется в каждом случае?

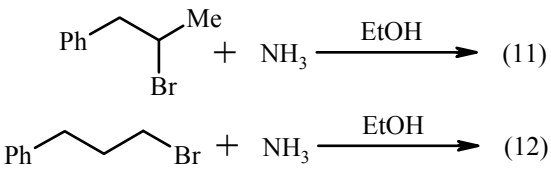
а) 

б) 

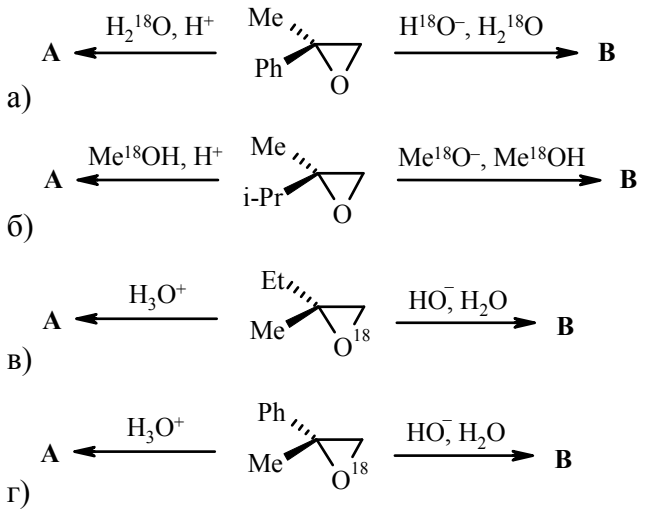
в) 

г) 

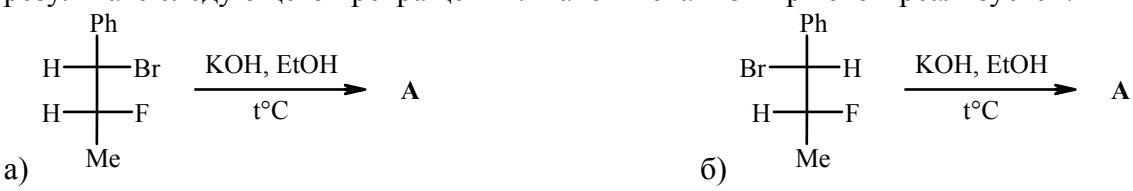
д) 

е) 

3.16. Приведите строение изомерных соединений **A** и **B**, полученных в результате следующих превращений из оптически активного оксирана. Сделайте вывод об оптической чистоте соединений **A** и **B**. Дайте *R,S*-обозначения для <u>всех</u> соединений.



3.17. Какое строение (с учётом стереохимии) имеет соединение **A**, образующееся в результате следующего превращения? Какой механизм при этом реализуется?



3.18. Гидролиз 1-хлорбутана водной щёлочью резко ускоряется при добавлении каталитических количеств KI. Приведите механизм катализа. Каким будет стереохимический результат щелочного гидролиза (*R*)-1-дейтеро-1-хлорбутана:

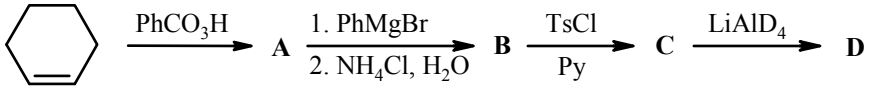
а) без добавления KI;
б) в присутствии KI?

3.19. При обработке 2-бромэтанола разбавленной водной щёлочью образуется окись этилена. Приведите механизм этой реакции. Какой эпоксид (с учётом стереохимии) образуется в этих условиях из (*S*)-1-бром-2-метилбутанола-2? Обработайте его последовательно EtMgBr, а затем разбавленной соляной кислотой. Приведите строение всех промежуточных и конечного продуктов.

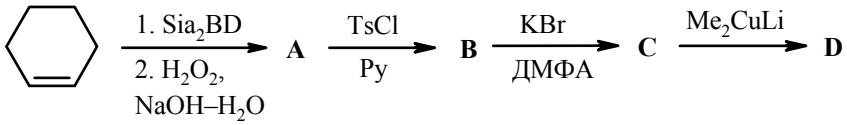
3.20. Сколько соединений образуется в результате следующих превращений? Какой механизм при этом реализуется?

3.21. Гидролиз 3-метил-1-хлорбут-2-ена и 3-метил-3-хлорбут-1-ена приводит к смеси двух изомерных аллиловых спиртов, причём их соотношение в обоих случаях одинаковое. Приведите их строение и механизм образования.

3.22. . Осуществите следующую цепочку превращений.



3.23. Осуществите следующую цепочку превращений.

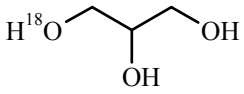


Коллоквиум №2

Галогеналканы. Нуклеофильное замещение и элиминирование. Спирты. Простые эфиры и оксираны. Металлоорганические соединения

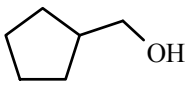
Вопросы и задачи

1. Из пропанола-1 получите триол **А**. Можно использовать любые необходимые реагенты и любые защитные группы. Источники метки ^{18}O – вода $H_2{}^{18}O$ или $K^{18}OH$:

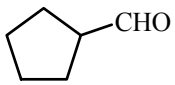


A

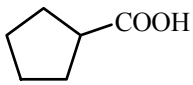
2. Из циклопентанола получите соединения **A-D**. Используйте любые реагенты.



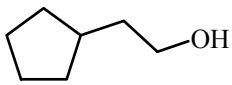
A



B

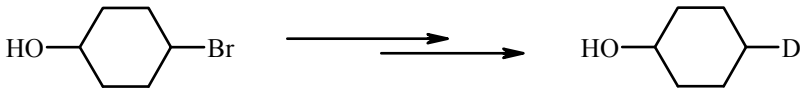


C



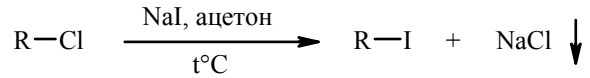
D

3. Используя метод защитных групп, осуществите следующее превращение.



4. Из ацетона получите 2,3-диметилбутадиен-1,3 и обработайте его Br_2 в воде при 40°C.

5. Отнесите значения скоростей обмена галоида к конкретному заместителю. Какой механизм нуклеофильного замещения при этом реализуется?

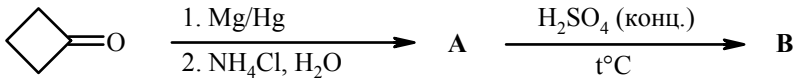


R = *n*-Bu *i*-Bu *t*-Bu *t*-BuCH$_2$ $v_{отн}$ = 1 : 0,04 : 1,5 x 10^{-5} : 0

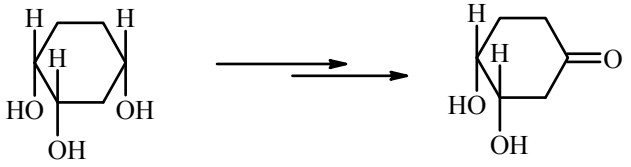
6. Превратите (*S*)-бутанол-2 в (*S*)- и (*R*)-*втор*-бутилфениловые эфиры.

7. Используя метод защитных групп, превратите 3-бромпропанол-1 в 3-дейтеропропанол-1.

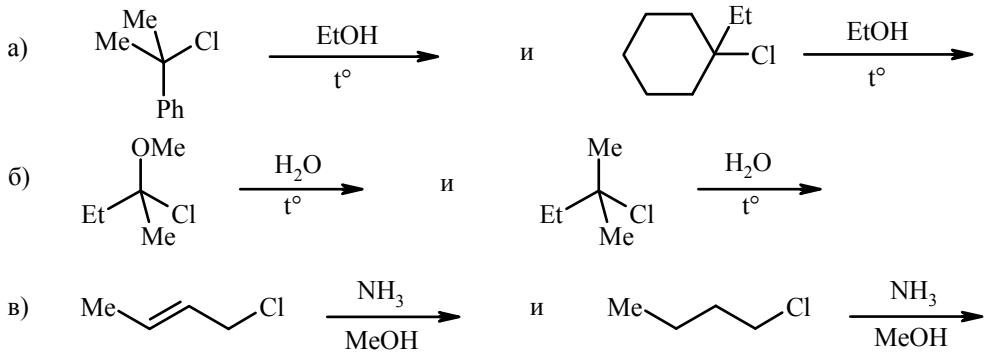
8. Осуществите следующие превращения. Приведите строение продуктов и механизмы реакций:



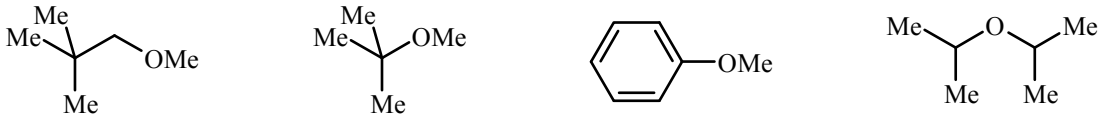
9. Используя метод защитных групп, осуществите следующее превращение.



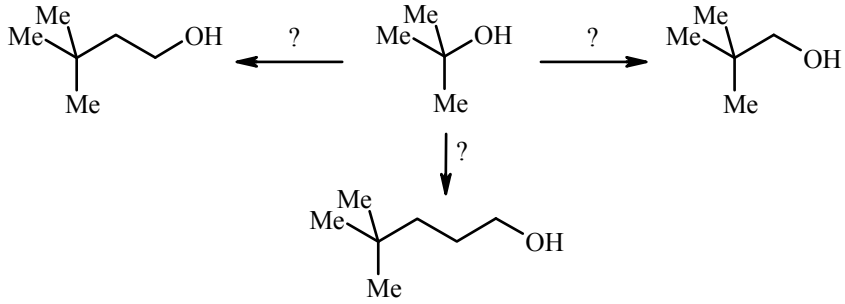
10. Какие реакции в указанных ниже пáрах протекают быстрее и почему?



11. Получите следующие простые эфиры из любых подходящих реагентов и обработайте их конц. HI при нагревании.

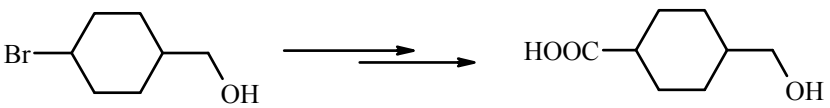


12. Осуществите следующие превращения.

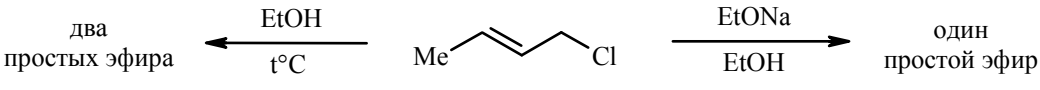


13. Из подходящих реагентов получите следующие простые эфиры и обработайте их конц. HI при нагревании.

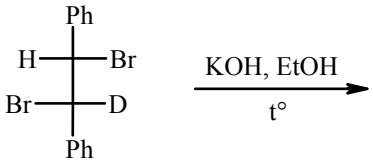
14. Используя метод защитных групп, осуществите следующее превращение.



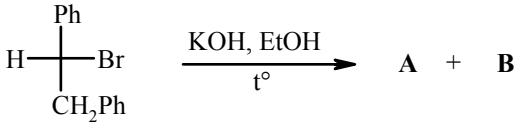
15. Объясните следующие факты. Какое строение имеют эти простые эфиры? Как они образуются?



16. Используя клиновидные проекции, предскажите, сколько алкенов образуется, укажите их стереохимию и объясните результат.

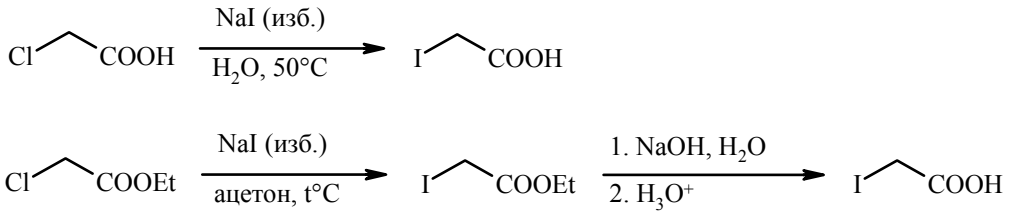


17. Используя клиновидные проекции или проекции Ньюмена, предскажите, какое строение имеют алкены **A** и **B**. Каково их соотношение (больше-меньше)?



18. Из ацетона получите 3,3-диметилбутанол-2 (пинаколиновый спирт). Обработайте его конц. H_2SO_4. Какой алкен при этом образуется и почему? Предложите другой метод синтеза пинаколинового спирта из любых реагентов.

19. Объясните причину, по которой происходит замещение атома Cl на атом I в следующих реакциях.

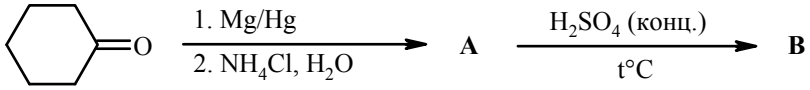


20. Из (*R*)-пентанола-2 получите (*R*)- и (*S*)-2-азидопентаны.

21. Из (*S*)-бутанола-2 получите (*R*)- и (*S*)-*втор*-бутилпропаноаты.

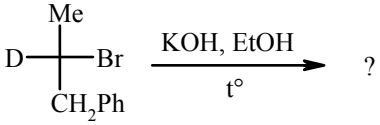
22. Из (*R*)-бутанола-2 получите (*R*)- и (*S*)-2-метилтиобутаны.

23. Осуществите следующие превращения:



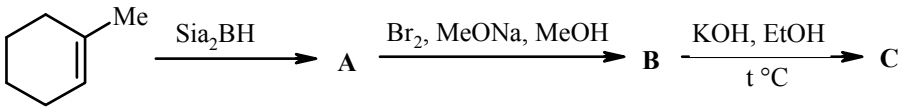
24. Из (*R*)-1-фенилтанола-1 получите (*R*)- и (*S*)-1-азидо-1-фенилэтаны.

25. Используя клиновидные проекции или проекции Ньюмена, предскажите, какое количество алкенов образуется и какое строение они имеют. Каково их соотношение (больше-меньше)?

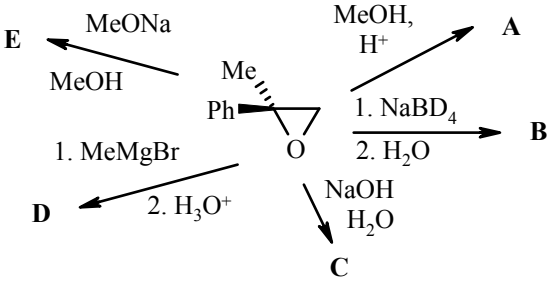


26. Как будет меняться соотношение продуктов Зайцева и Гофмана при переходе от одного основания ($\mathbf{B}^-$) к другому: а) MeONa в MeOH; б) *i*-PrONa в *i*-PrOH; в) *t*-BuONa в *t*-BuOH; г) *t*-$BuCH_2ONa$ в *t*-$BuCH_2OH$? Ответ мотивируйте.

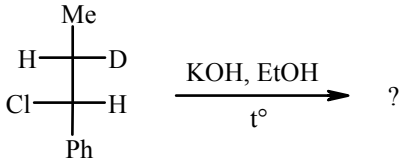
27. Осуществите следующую цепочку превращений:



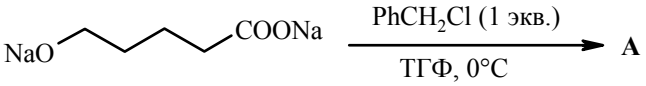
28. Приведите строение соединений **A-E** с учётом стереохимии (используйте клиновидные проекции).

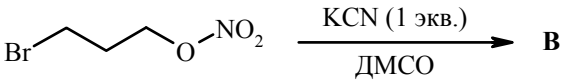


29. Используя клиновидные проекции или проекции Ньюмена, предскажите, какое количество алкенов образуется и какое строение они имеют. Каково их соотношение (больше-меньше)?

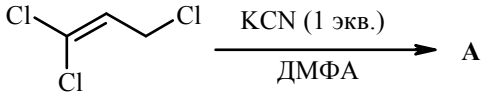


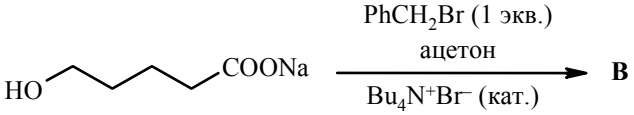
30. Укажите продукты следующих реакций.



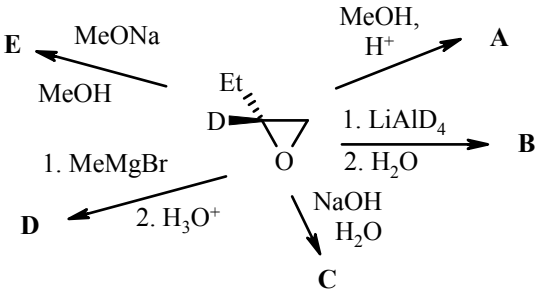


31. Укажите продукты следующих превращений:

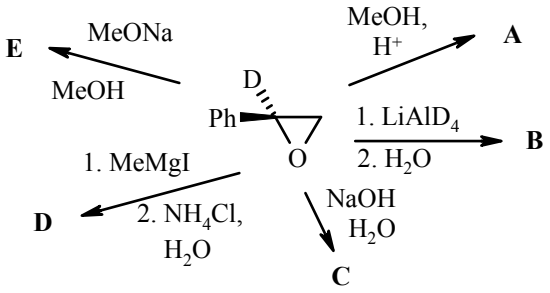




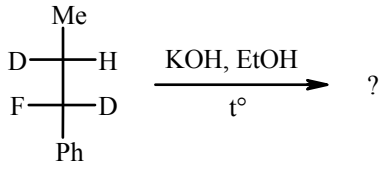
32. Приведите строение соединений **A-E** с учётом стереохимии (используйте клиновидные проекции).



33. Приведите строение соединений **A-E** с учётом стереохимии (используйте клиновидные проекции).

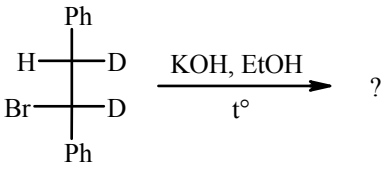


34. Используя клиновидные проекции или проекции Ньюмена, предскажите, какое количество алкенов образуется и какое строение они имеют. Каково их соотношение (больше-меньше)?



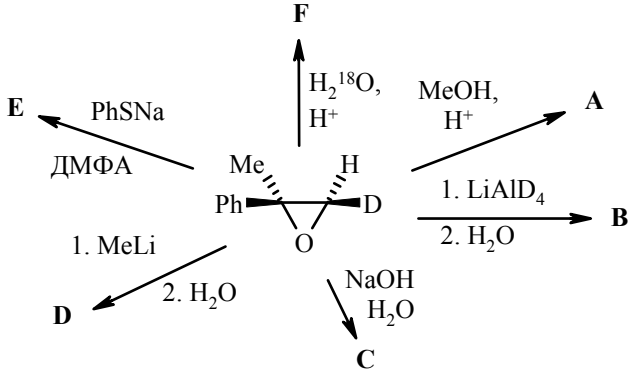
35. Используя метод защитных групп, получите пентандиол-1,5 из 3-бромпропанола.

36. Используя клиновидные проекции или проекции Ньюмена, предскажите, какое количество алкенов образуется и какое строение они имеют. Каково их соотношение (больше-меньше)?

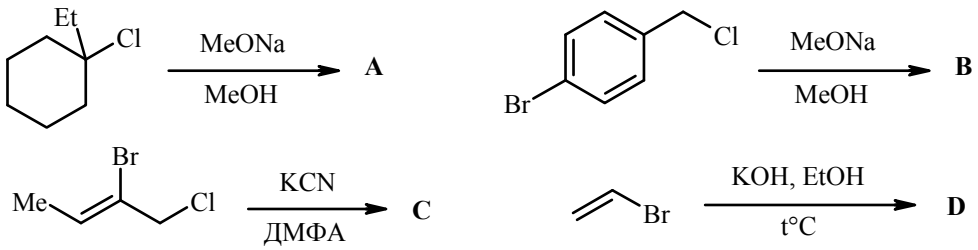


37. Из (*R*)-бутанола-2 получите (*R*)- и (*S*)-*втор*-бутилфениловые тиоэфиры.

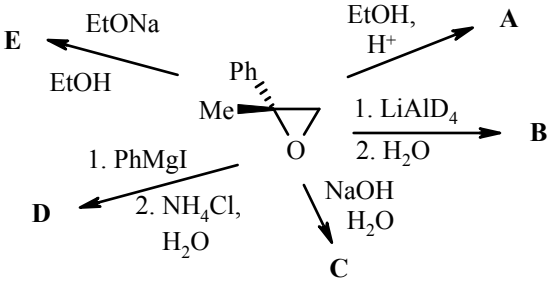
38. Приведите строение соединений **A-F** с учётом стереохимии (используйте клиновидные проекции).



39. Какие продукты образуются в результате следующих превращений?

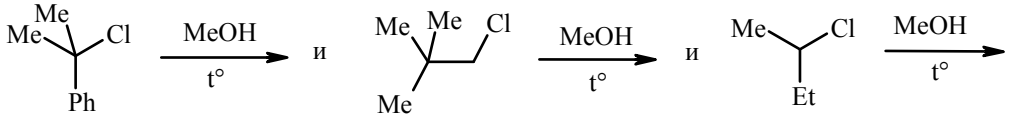


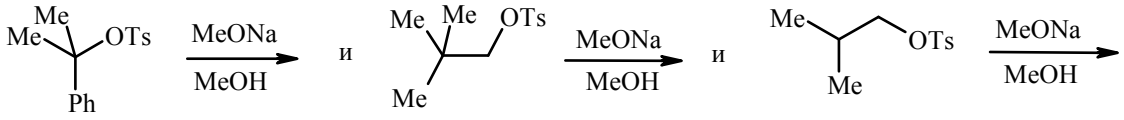
40. Приведите строение соединений **A-E** с учётом стереохимии (используйте клиновидные проекции).



41. Используя метод защитных групп, из 3-бромпропанола получите 4-гидроксибутановую кислоту.

42. Какие из приведённых ниже реакций протекают с наибольшей скоростью?

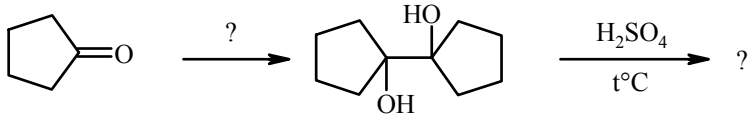
а) 

б) 

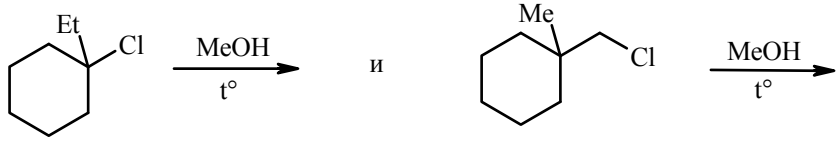
43. Из (*R*)-бутанола-2 получите (*R*)- и *N*-[(*S*)-*втор*-бутил]фталимид.

44. Расположите в ряд по уменьшению нуклеофильности: а) EtO^-; б) AcO^-; в) EtS^-; г) Et_2O; д) $MeCH_2^-$.

47. Приведите условия, реагенты, продукты превращений и механизмы реакций?

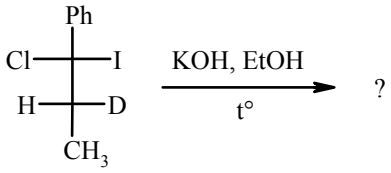


48. Какие из приведённых ниже реакций протекают с наибольшей скоростью?

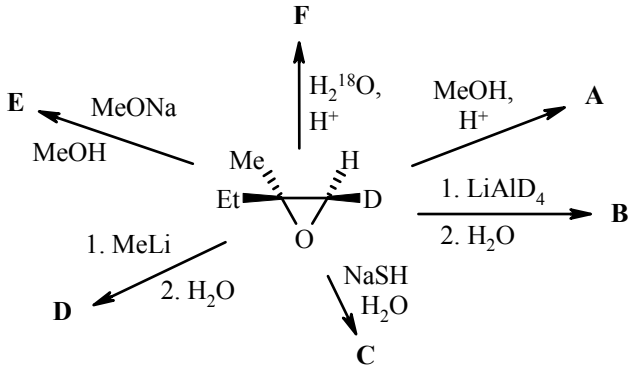
а) 

б)

49. Используя клиновидные проекции или проекции Ньюмена, предскажите, какое количество алкенов образуется и какое строение они имеют. Каково их соотношение (больше-меньше)?



50. Приведите строение соединений **A-F** с учётом стереохимии (используйте клиновидные проекции).



Глава 4. Карбонильные соединения

Карбонильные соединения широко используются в органическом синтезе как для введения новых функциональных групп, так и для усложнения углеродного скелета в исходном субстрате. Широкий спектр химических превращений карбонильных соединений обусловлен особенностями строения карбонильной группы, которая отличается высокой полярностью и представляет собой диполь, положительным концом которого является карбонильный атом углерода. Следствием высокой полярности карбонильной группы является наличие у неё сильных *–I-* и *–M*-электронных эффектов, действующих в одном направлении и стабилизирующих отрицательный заряд на соседнем углеродном атоме (в α-положении).

Для карбонильных соединений характерны три основных типа реакций:

1. нуклеофильное присоединение по карбонильной группе;
2. реакции замещения при α-углеродном атоме;
3. реакции конденсации.

Для осуществления реакций первого типа в настоящее время используется широкий ассортимент нуклеофильных реагентов, позволяющих превратить карбонильную группу в другие функциональные группы и синтезировать различные моно- и дифункциональные целевые органические соединения. К данному типу реакций следует отнести также и восстановление карбонильной группы до спиртовой действием комплексных гидридов: натрийборгидрида и литийалюминийгидрида.

Реакции второго типа – это реакции енолов и енолятов с различными электрофильными реагентами, а также реакции α-галогенкарбонильных соединений с нуклеофильными реагентами разной природы.

Третий тип реакций карбонильных соединений – это многочисленные реакции конденсации: альдольно-кротоновая (прямая, перекрёстная и направленная), перекрёстная конденсация кетонов и сложных эфиров, а также конденсация альдегидов и кетонов с соединениями, содержащими активированную метиленовую группу (реакция Кнёвенагеля). Две первые реакции могут быть осуществлены как в линейном, так и в циклическом вариантах. В результате альдольно-кротоновой конденсации образуются α,β-ненасыщенные карбонильные соединения, являющиеся сопряжёнными системами. Для них известны региоселективные реакции 1,2-присоединения (по карбонильной группе), сопряжённого 1,4-присоединения (присоединение по Михаэлю) и реакции присоединения по двойной связи (диеновый синтез). Мягкое окисление β-гидроксиальдегидов (продуктов альдольной конденсации) и α,β-непредельных альдегидов (продуктов кротоновой конденсации) – путь к синтезу соответствующих карбоновых кислот. Реакция Кнёвенагеля позволяет получать α,β-непредельные функциональные соединения разнообразного строения: кетоны, карбоновые кислоты, нитрилы, нитросоединения и т.п.

Перекрёстная конденсация кетонов и сложных эфиров – отличный метод синтеза 1,3-дикарбонильных соединений. В конденсациях этого типа кетон (pK_a ~19) выступает в роли метиленовой компоненты, а сложный эфир (pK_a ~25) – в роли карбонильной компоненты.

В синтезах с участием карбонильных соединений широко используется метод защитных групп. Современные химики-органики работают, как правило, с полифункциональными соединениями и сталкиваются с необходимостью сохранения определённых функциональных групп в условиях планируемого превращения молекулы, что является актуальной задачей. Для этой цели в молекулу полифункционального соединения вводятся защитные группы, временно блокирующие определённые реакционные центры, изменение которых в ходе планируемых превращений нежелательно. Защитные группы должны вводиться селективно и подвергаться удалению без изменения остальной части молекулы субстрата. На практике наиболее часто используют ацетальную защиту

карбонильной группы: диалкилацетальную или циклическую 1,3-диоксолановую, получаемую на основе этиленгликоля. Обе защитные группы удаляются в кислой среде.

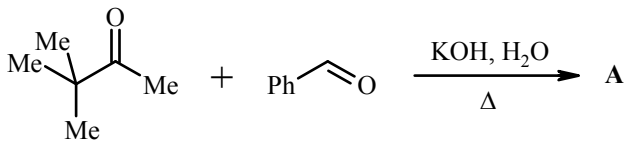
Особый интерес представляют серосодержащие (тиоацетальные) защитные группы: 1,3-диолановая и 1,3-дитиановая – удаление которых возможно в нейтральной среде ($HgCl_2$, H_2O–MeOH). Восстановительная десульфуризация этой защитной группы с помощью никеля Ренея – это удобный способ восстановления карбонильных соединений до углеводородов в нейтральной среде. 1,3-Дитиановая защита альдегидной группы не только защищает её от действия многих нуклеофильных реагентов, но и может выступать в роли CH-кислоты (pK_a ~31) при действии сильных оснований (например, *n*-BuLi, ТГФ, -78 °C). Полученный карбанион обладает ярко выраженными нуклеофильными свойствами и, подобно енолят-анионам, может алкилироваться и ацилироваться нуклеофильными реагентами различной природы (дитиановый синтез). Например, таким способом альдегид можно превратить в кетон. В дитиановом синтезе карбанион, генерируемый *in situ*, выступает в роли синтетического эквивалента ацилий-аниона $RC(O)^-$, который невозможно напрямую генерировать из альдегидов действием сильных (нуклеофильных) оснований, т.к. при этом образуются исключительно енолят-анионы. Другими словами, в дитиановом синтезе происходит превращение электрофильного карбонильного атома углерода в нуклеофильный центр карбаниона 1,3-дитиана («обращение полярности» карбонильной группы).

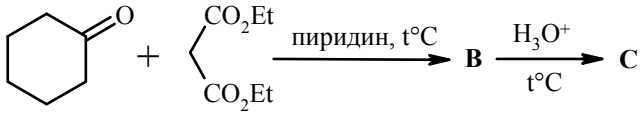
Одним из лучших методов регио- и стереоселективного синтеза алкенов является реакция Виттига, заключающаяся во взаимодействии карбонильного соединения с илидами фосфора. Стереохимический результат реакции Виттига определяется природой илида и условиями её проведения. С помощью реакции Виттига можно получать терминальные (концевые) алкены, интернальные алкены с определённой геометрией двойной связи, диены, непредельные простые и сложные эфиры и т.д.

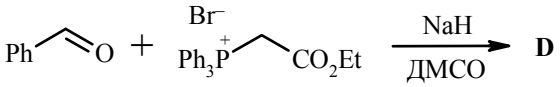
Традиционно в органическом синтезе широко используется ацетоуксусный эфир (синтезы с ацетоуксусным эфиром). Алкилирование енолятов вцетоуксусного эфира (pK_a ~11) с последующим кетонным расщеплением продуктов алкилирования – один из лучших методов синтеза кетонов (алкильных производных ацетона). Сдваивание енолятов ацетоуксусного эфира йодом с последующим кетонным расщеплением продуктов сдваивания – путь к синтезу 1,4-дикетонов. Подобно другим бифункциональным соединениям с активированным метиленовым звеном, ацетоуксусный эфир в присутствии оснований реагирует с альдегидами и кетонами (реакция Кнёвенагеля), выступает в роли донора Михаэля в реакциях присоединения к α,β-ненасыщенным кетонам, сложным эфирам и другим производным карбоновых кислот. В результате кетонного расщепления продуктов обеих реакций получаются α,β-непредельные кетоны, 1,5-дикетоны и 5-оксокарбоновые кислоты. Напротив, α,β-ненасыщенные альдегиды реагируют с енолятами соединений с активным метиленовым звеном с образованием продуктов конденсации по Кнёвенагелю, что связано с более высокой карбонильной активностью альдегидной группы по сравнению с кетонной группой.

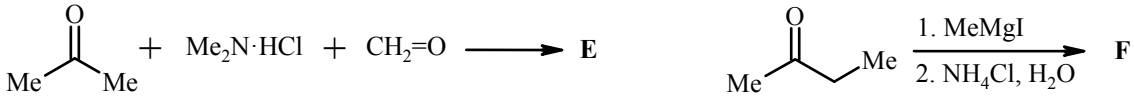
Задачи

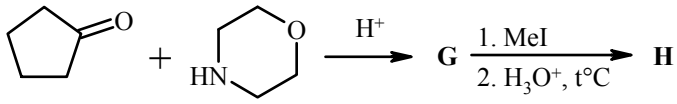
4.1. Какое строение имеют соединения **A-L**, являющиеся основными продуктами следующих превращений?

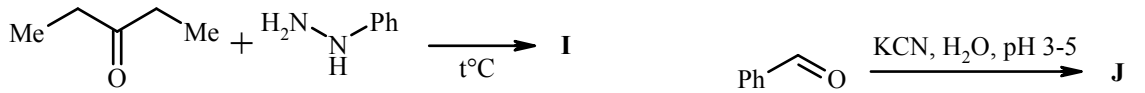
а) 



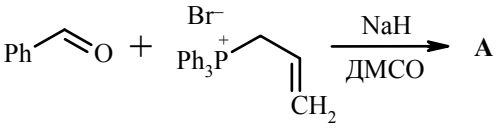


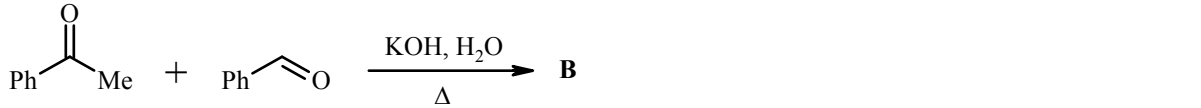


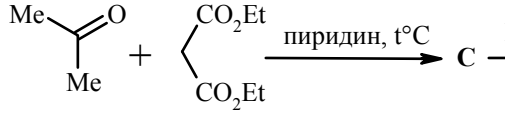




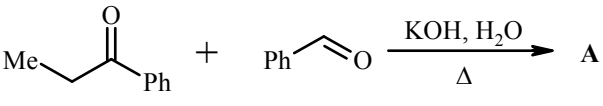
б)

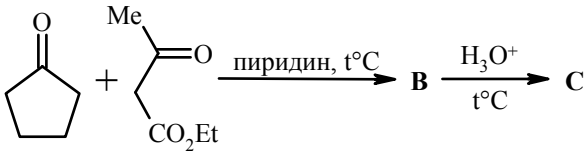


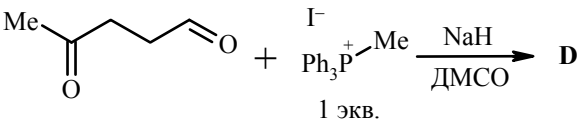


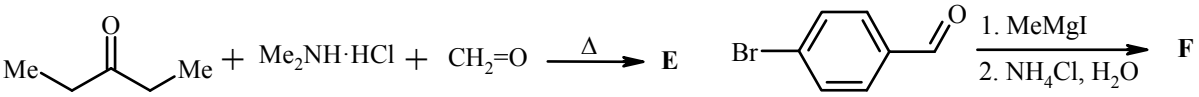


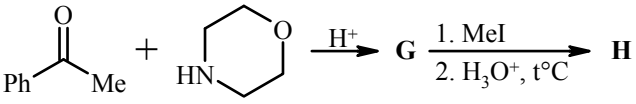
в)

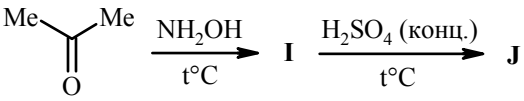


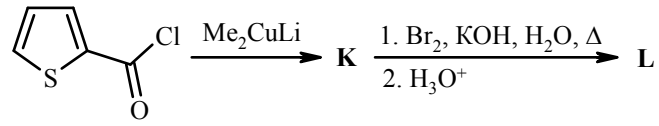

Me
O
пиридин, t°C
B
H_3O^+
t°C
C
CO_2Et


Me
O
I^-
Ph_3P^+
Me
NaH
ДМСО
D
1 экв.

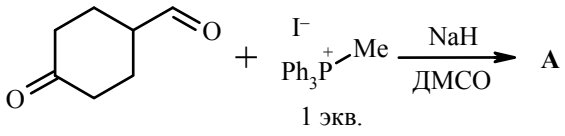

Me
Me
$Me_2NH·HCl$
$CH_2=O$
Δ
E
Br
1. MeMgI
2. NH_4Cl, H_2O
F

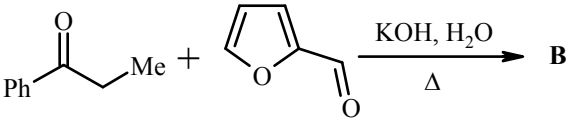

Ph
Me
HN
H^+
G
1. MeI
2. H_3O^+, t°C
H

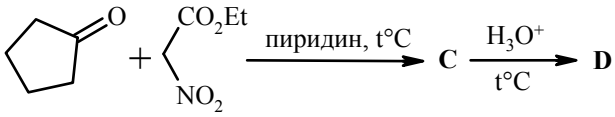

Me
Me
NH_2OH
t°C
I
H_2SO_4 (конц.)
t°C
J

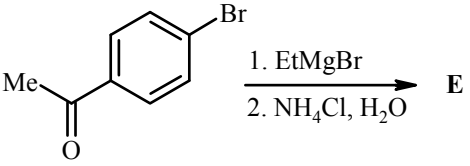

S
Cl
Me_2CuLi
K
1. Br_2, KOH, H_2O, Δ
2. H_3O^+
L

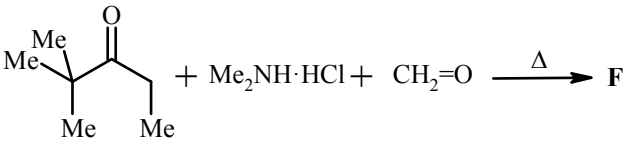
г)

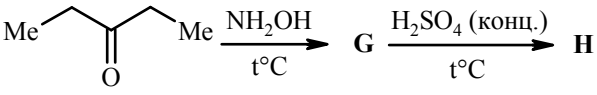

O
I^-
Ph_3P^+
Me
NaH
ДМСО
A
1 экв.

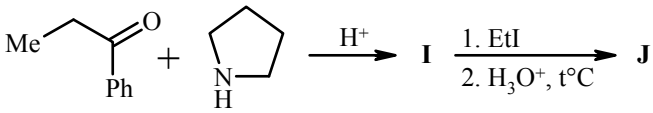

Ph
Me
O
KOH, H_2O
Δ
B

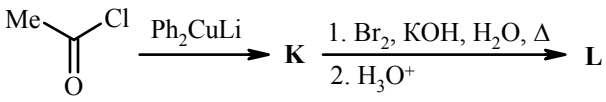

O
CO_2Et
NO_2
пиридин, t°C
C
H_3O^+
t°C
D


Me
Br
O
1. EtMgBr
2. NH_4Cl, H_2O
E

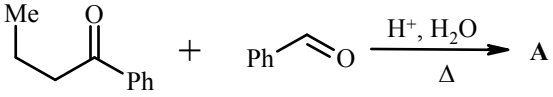

Me
Me
Me
Me
$Me_2NH·HCl$
$CH_2=O$
Δ
F

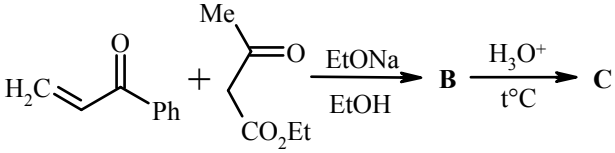

Me
Me
NH_2OH
t°C
G
H_2SO_4 (конц.)
t°C
H

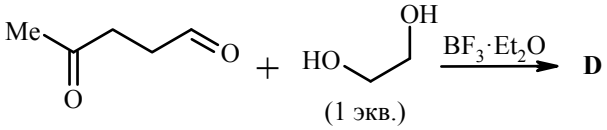

Me
O
Ph
+
N
H
H+
I
1. EtI
2. H3O+, t°C
J

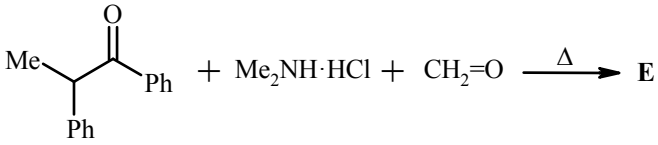

Me
Cl
O
Ph2CuLi
K
1. Br2, KOH, H2O, Δ
2. H3O+
L

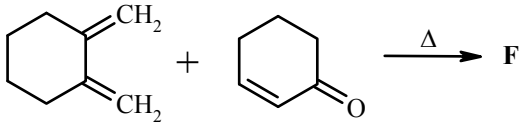
д)

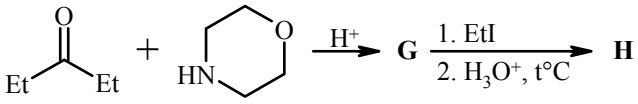

Me
O
Ph
+
Ph
O
H+, H2O
Δ
A

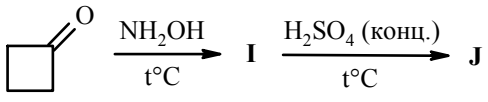

O
H2C
Ph
+
Me
O
CO2Et
EtONa
EtOH
B
H3O+
t°C
C

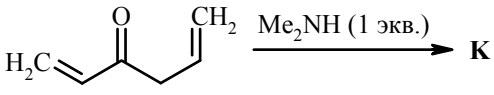

Me
O
O
+
OH
HO
(1 экв.)
BF3·Et2O
D


O
Me
Ph
Ph
+ Me2NH·HCl + CH2=O
Δ
E

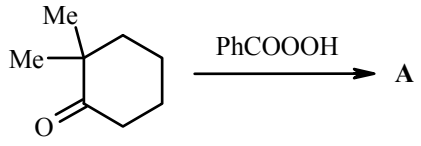

CH2
CH2
+
O
Δ
F

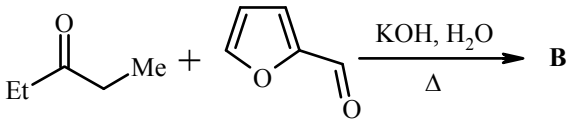

O
Et
Et
+
O
HN
H+
G
1. EtI
2. H3O+, t°C
H

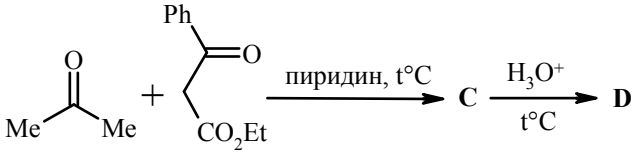

O
NH2OH
t°C
I
H2SO4 (конц.)
t°C
J

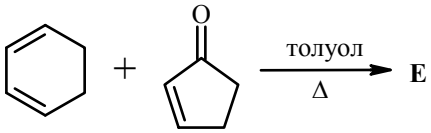

O
CH2
H2C
Me2NH (1 экв.)
K

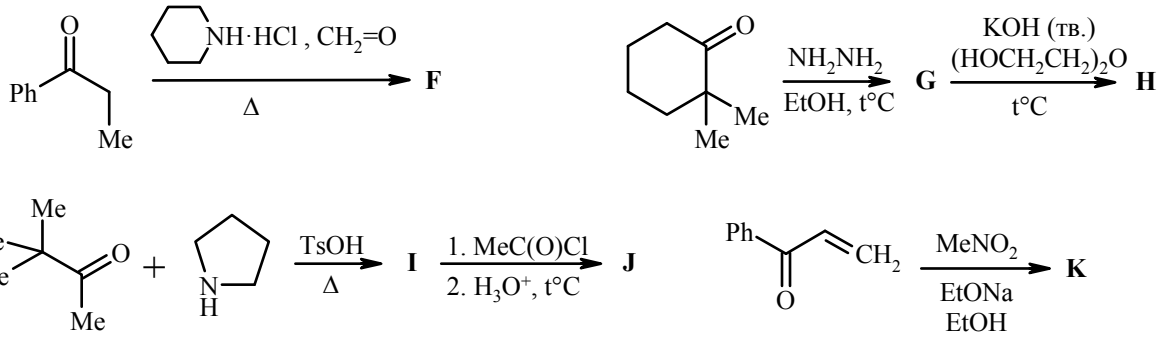
е)


Me
Me
O
PhCOOOH
A

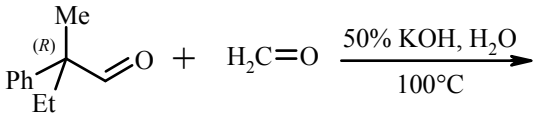

O
Et
Me
+
O
O
KOH, H2O
Δ
B

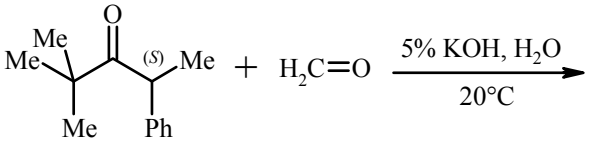

O
Me
Me
+
Ph
O
CO2Et
пиридин, t°C
C
H3O+
t°C
D

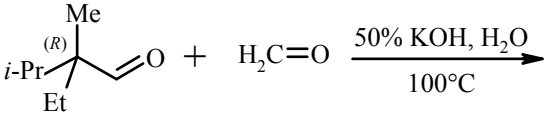

+
O
толуол
Δ
E

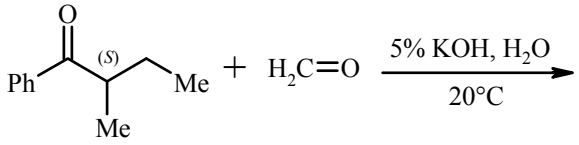


4.2. Какие продукты (с учётом стереохимии) образуются в результате следующих превращений? При написании структурных формул используйте клиновидные проекции.

а) 

б) 

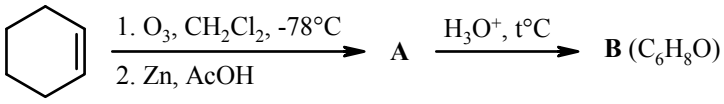
в) 

г) 

4.3. Исходя из пропанола, бензилового спирта и пропандитиола-1,3 предложите метод синтеза: а) 1-фенилбутанона-2 (этилбензилкетона); б) 1-фенилбутанона-1 (пропилфенилкетона).

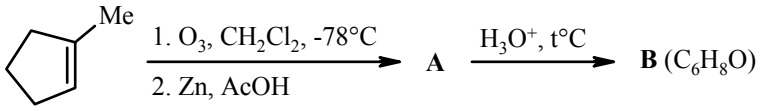
4.4. Осуществите направленную альдольно-кротоновую конденсацию ацетофенона и ацетона таким образом, чтобы в роли метиленовой компоненты выступал а) ацетон; б) ацетофенон. Приведите механизм превращения.

4.5. Расшифруйте схему превращений:



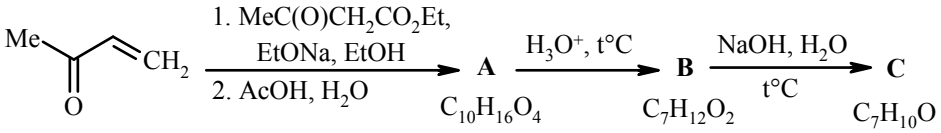
Обработайте соединение **B** следующими реагентами: **1.** HBr, эфир; **2.** MeLi/эфир, затем H_3O^+; **3.** Me_2CuLi/ТГФ, затем H_3O^+; **4.** $LiAlH_4$/эфир, затем H_3O^+; **5.** H_2, Pd/C, AcOH или Li/NH_3 (жидк.), затем H_3O^+ и напишите формулы продуктов реакции.

4.6. Расшифруйте схему превращений:



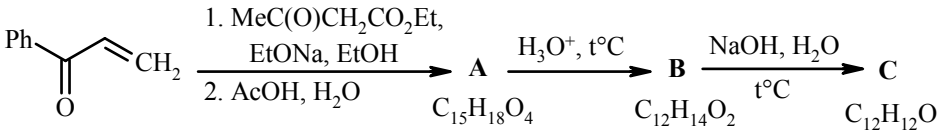
Обработайте соединение **B** следующими реагентами: **1.** HBr, эфир; **2.** MeLi/эфир, затем H_3O^+; **3.** Me_2CuLi/ТГФ, затем H_3O^+; **4.** $LiAlH_4$/эфир, затем H_3O^+; **5.** H_2, Pd/C, AcOH или Li/NH_3 (жидк.), затем H_3O^+ и напишите формулы продуктов реакции.

4.7. Расшифруйте схему превращений:



Обработайте соединение **C** следующими реагентами: **1.** HBr, эфир; **2.** MeLi/эфир, затем H_3O^+; **3.** Me_2CuLi/ТГФ, затем H_3O^+; **4.** $LiAlH_4$/эфир, затем H_3O^+; **5.** H_2, Pd/C, AcOH или Li/NH_3 (жидк.), затем H_3O^+ и напишите формулы продуктов реакции.

4.8. Расшифруйте схему превращений:

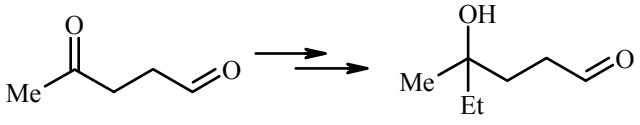


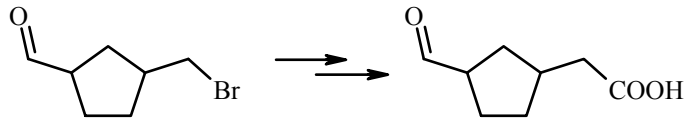
Обработайте соединение **C** следующими реагентами: **1.** HBr, эфир; **2.** MeLi/эфир, затем H_3O^+; **3.** Me_2CuLi/ТГФ, затем H_3O^+; **4.** $LiAlH_4$/эфир, затем H_3O^+; **5.** H_2, Pd/C, AcOH или Li/NH_3 (жидк.), затем H_3O^+ и напишите формулы продуктов реакции.

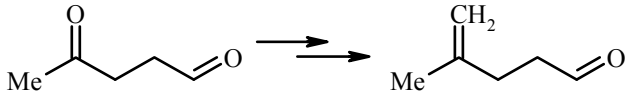
4.9. а) Предложите метод синтеза 1-фенилбутандиона-1,2, исходя из: 1) пропанола, хлорангидрида бензойной кислоты, пропандитиола-1,3 и других необходимых реагентов; 2) бензилового спирта, хлорангидрида пропионовой кислоты, пропандитиола-1,3 и других необходимых реагентов.

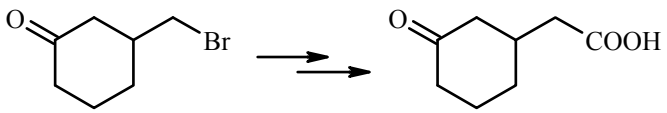
б) В каком из указанных ниже дикетонов содержание енольной формы (в чистом веществе) будет наибольшим и почему: 1-фенилбутандион-1,2; 1-фенилбутандион-1,3; 1-фенилбутандион-2,3 или 1,4-диацетилбензол?

4.10. Используя метод защитных групп, осуществите следующие превращения.

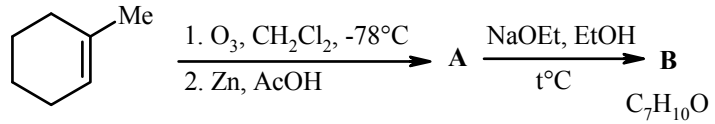
а)


б)


в)


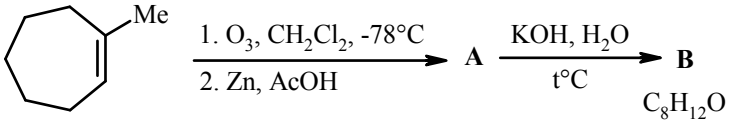
г) 

4.11. Расшифруйте схему превращений:



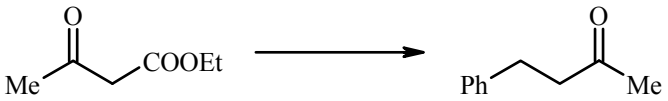
Обработайте соединение **B** следующими реагентами: **1.** HBr, эфир; **2.** MeLi/эфир, затем H_3O^+; **3.** Me_2CuLi/ТГФ, затем H_3O^+; **4.** $LiAlH_4$/эфир, затем H_3O^+; **5.** H_2, Pd/C, AcOH или Li/NH_3 (жидк.), затем H_3O^+ и напишите формулы продуктов реакции.

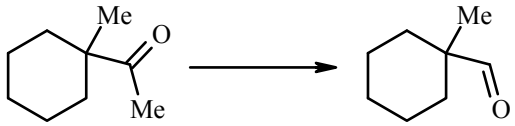
4.12. Расшифруйте схему превращений:

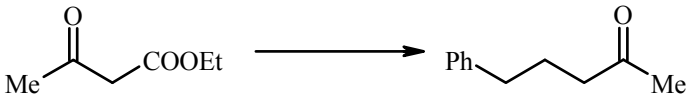


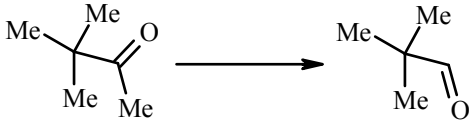
Обработайте соединение **B** следующими реагентами: **1.** HBr, эфир; **2.** MeLi/эфир, затем H_3O^+; **3.** Me_2CuLi/ТГФ, затем H_3O^+; **4.** $LiAlH_4$/эфир, затем H_3O^+; **5.** H_2, Pd/C, AcOH или Li/NH_3 (жидк.), затем H_3O^+ и напишите формулы продуктов реакции.

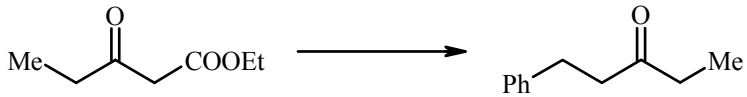
4.13. Осуществите превращения, используя любые необходимые реагенты.

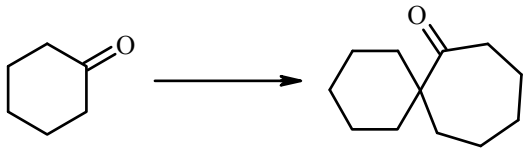
а) 

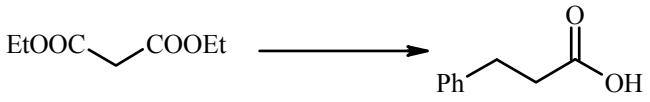
б) 

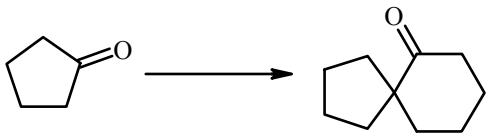
в) 

г) 

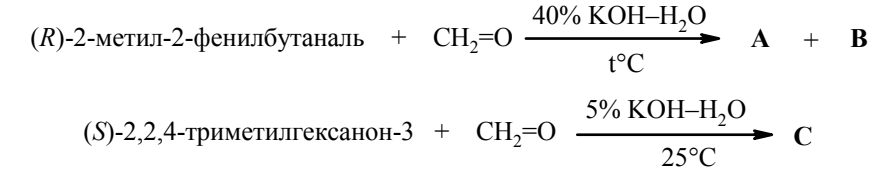
д) 

е) 

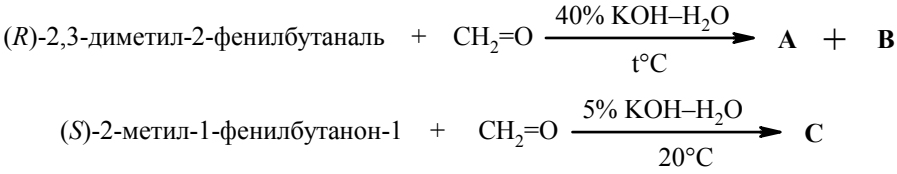
ж) 

з) 

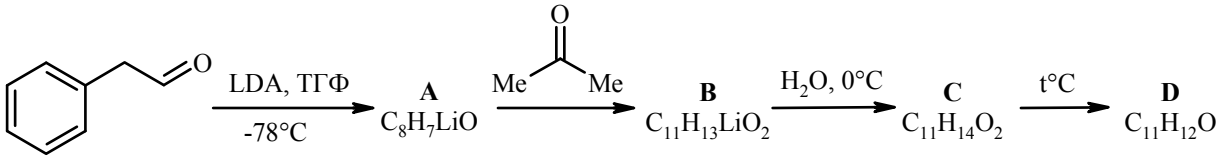
4.14. Какие продукты (с учётом стереохимии) образуются в результате следующих превращений? Пространственное строение исходных соединений и продуктов реакций приведите в виде клиновидных проекций.

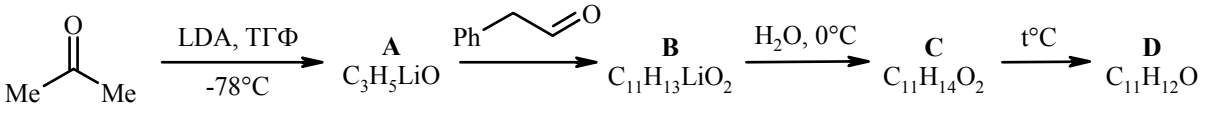


4.15. Какие продукты (с учётом стереохимии) образуются в результате следующих превращений? Пространственное строение исходных соединений и продуктов реакций приведите в виде клиновидных проекций.



4.16. Ниже представлены полные схемы одного из двух возможных вариантов направленной альдольно-кротоновой конденсации двух разноимённых карбонильных соединений: фенилуксусного альдегида и ацетона.

а) 

б) 

Расшифруйте эти схемы и приведите механизм превращения соединения **A** в **B**.

4.17. Осуществите направленную альдольно-кротоновую конденсацию ацетофенона и бутанона-2 (метилэтилкетона) таким образом, чтобы ацетофенон выступал в роли метиленовой компоненты.

4.18. Осуществите направленную альдольно-кротоновую конденсацию ацетофенона и фенилуксусного альдегида таким образом, чтобы ацетофенон выступал карбонильной компонентой.

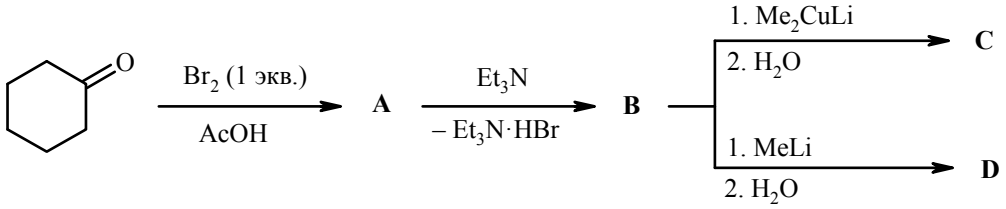
4.19. Из ацетона получите 3,3-диметилбутанон-2 (пинаколин) и превратите его в а) 2-дейтеро-3,3-диметилбутанол-2; б) 2,2-диметилпропанол; в) 3,3-диметилбутанол-2 и г) 2,2-диметилпентанол-3, используя любые необходимые реагенты.

Коллоквиум №3

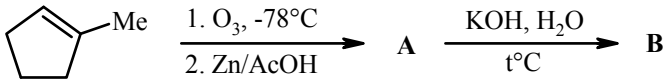
Карбонильные соединения

Вопросы и задачи

1. Расшифруйте цепочку превращений.

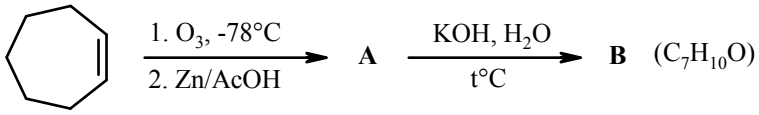


2. Расшифруйте цепочку превращений. Обработайте соединение **B** следующими реагентами: а) Et_2CuLi, ТГФ; б) $LiAlH_4$, ТГФ, а затем гидролиз; в) PhLi, а затем H_2O. Приведите условия селективного восстановления C=C и C=O связей в соединении **B**.

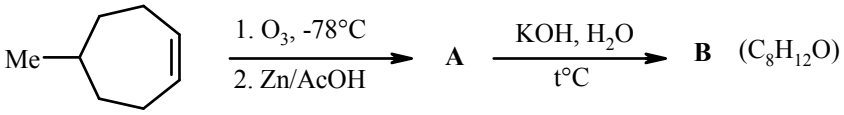


3. Расшифруйте цепочку превращений. Обработайте соединение **B** следующими реагентами: а) Et_2CuLi, ТГФ, затем гидролиз; б) $LiAlH_4$, ТГФ, а затем гидролиз; в) MeLi, а затем H_2O; г) HBr, Et_2O; д) H_2, Pd/C.

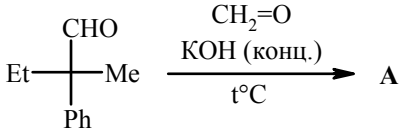
а)

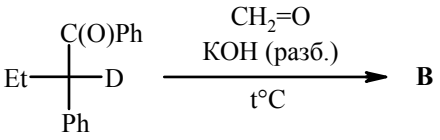


б)

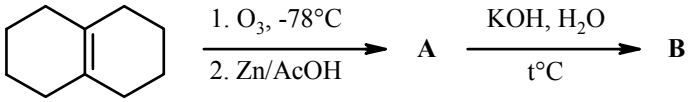


4. Формальдегид играет роль восстановителя в перекрёстной реакции Канниццаро и роль карбонильной компоненты в перекрёстной альдольно-кротоновой конденсации. Учитывая эти факты, приведите строение соединений **A** и **B**. Каким будет стереохимический результат этих превращений и почему?



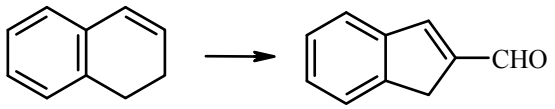


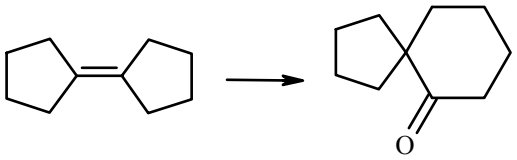
5. Расшифруйте цепочку превращений.



6. Из метилвинилкетона и любых других необходимых реагентов получите: а) 4-дейтеробутанон-2; б) 5-оксогексановую кислоту.

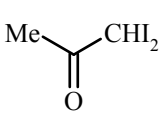
7. Осуществите следующие превращения.

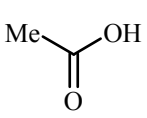
1) 

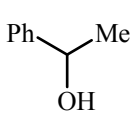
2) 

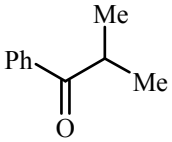
8. Из циклогексанола, бромбензола и других необходимых реагентов получите *транс*-2-фенилциклогексанол и 2-фенилциклогексанон.

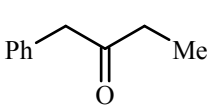
9. Какие из приведённых ниже карбонильных соединений дадут положительную галоформную реакцию? Вспомните, что щелочные растворы галогенов – сильные окислители.

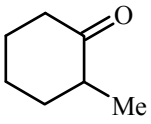


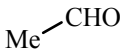




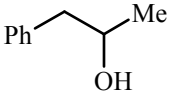


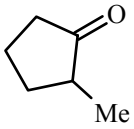


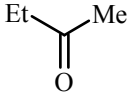


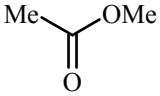


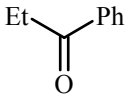
10. Какие из приведённых ниже карбонильных соединений дадут положительную галоформную реакцию? Вспомните, что щелочные растворы галогенов – сильные окислители.

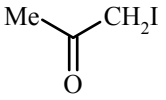


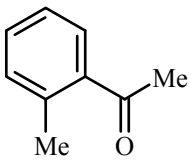




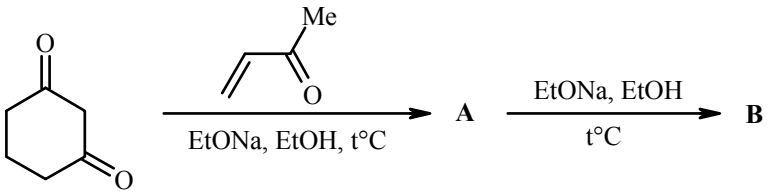




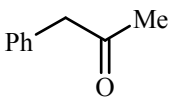


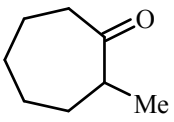


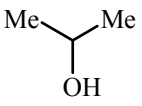
11. Расшифруйте цепочку превращений (аннелирование по Робинсону).

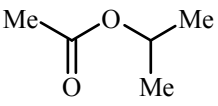


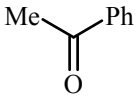
12. Какие из приведённых ниже карбонильных соединений дадут положительную галоформную реакцию? Вспомните, что щелочные растворы галогенов – сильные окислители.

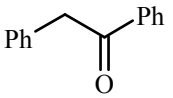


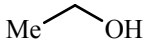


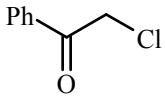






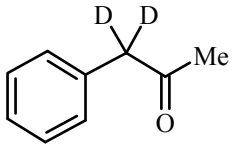


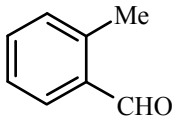


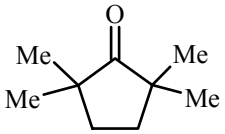


13. Какое из приведённых соединений: а) обесцвечивает бромную воду? б) даёт положительную пробу Толленса (реакция серебряного зеркала)? в) вступает в прямую реакцию

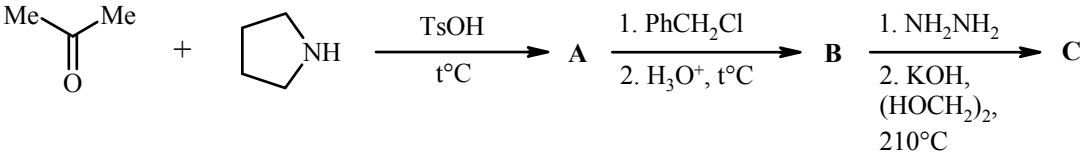
Канниццаро (конц. KOH, t°C)? г) вступает в перекрёстную реакцию Канниццаро с формальдегидом в указанных условиях?





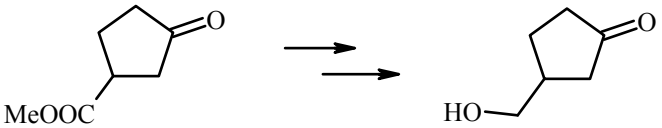


14. Расшифруйте цепочку превращений.

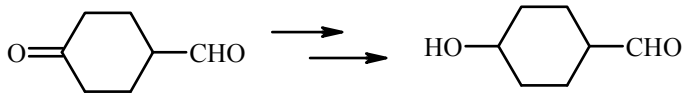


15. Используя метод защитных групп, осуществите следующее превращение.

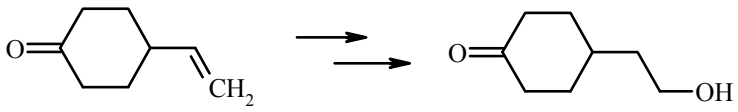
а)



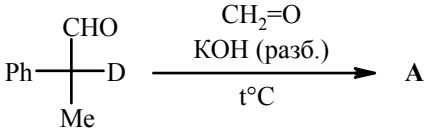
б)



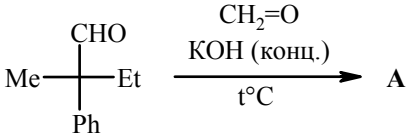
в)

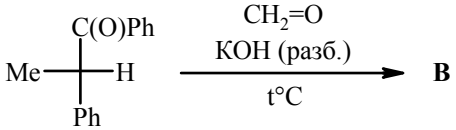


16. Каким будет стереохимический результат данного превращения и почему? Какова будет судьба *D*-метки?

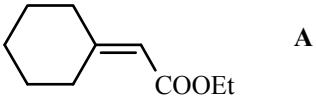


17. Формальдегид играет роль восстановителя в перекрёстной реакции Канниццаро и роль карбонильной компоненты в перекрёстной альдольно-кротоновой конденсации. Учитывая эти факты, приведите строение соединений **A** и **B**. Каким будет стереохимический результат этих превращений и почему?

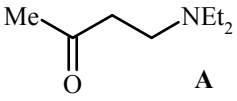




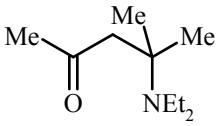
18. Получите соединение **A**: а) по реакции Виттига; б) по реакции Реформатского; в) по реакции Кнёвенагеля.



19. Из ацетона получите соединения **A** и **B**. Можно использовать любые необходимые реагенты.

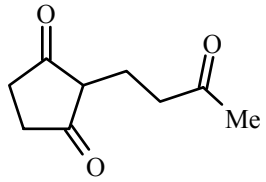


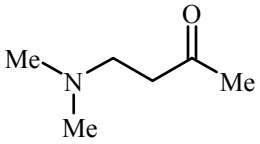
A

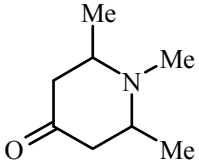


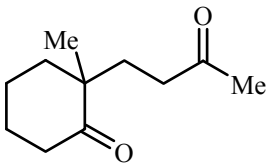
B

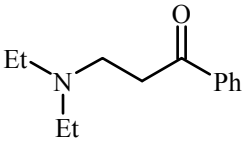
20. Приведённые ниже соединения получены присоединением по Михаэлю. Приведите структуры доноров и акцепторов Михаэля для каждого аддукта.

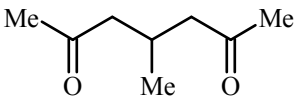




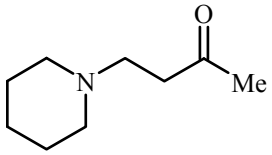


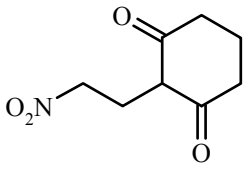


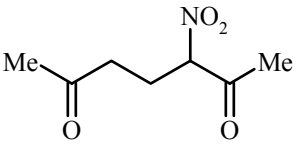




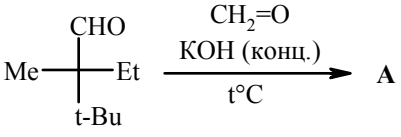
21. Приведённые ниже соединения являются продуктами присоединения по Михаэлю. Какое строение имели донор и акцептор Михаэля в каждом случае?



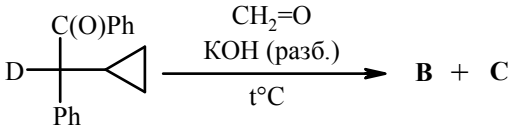




22. Формальдегид играет роль восстановителя в перекрёстной реакции Канниццаро и роль карбонильной компоненты в перекрёстной альдольно-кротоновой конденсации. Учитывая эти факты, приведите строение соединений **A**–**C**. Каким будет стереохимический результат этих превращений и почему?

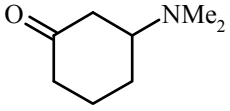


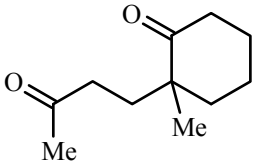
A

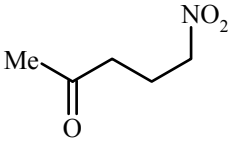


B + **C**

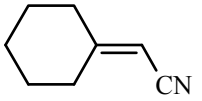
23. Приведённые ниже соединения являются продуктами присоединения по Михаэлю. Какое строение имели донор и акцептор Михаэля в каждом случае?





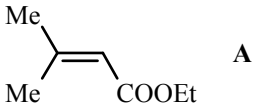


24. Получите соединение **A**: а) по реакции Виттига; б) по реакции Реформатского; в) по реакции Кнёвенагеля.



A

25. Получите соединение **A**: а) по реакции Виттига; б) по реакции Реформатского; в) по реакции Кнёвенагеля.



A

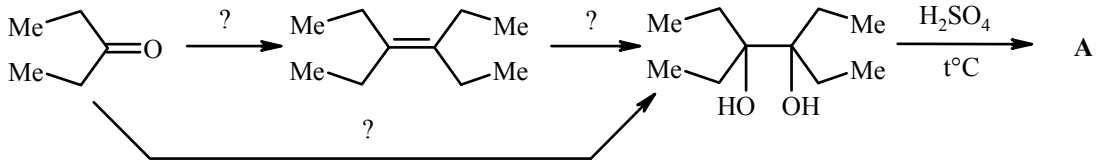
26. Осуществите направленную альдольно-кротоновую конденсацию фенилуксусного альдегида и этаналя так, чтобы уксусный альдегид был метиленовой компонентой. Обработайте продукт конденсации следующими реагентами: а) Me_2CuLi, ТГФ, затем гидролиз; б) $LiAlH_4$, ТГФ, а затем гидролиз; в) PhLi, а затем H_2O; г) HBr, Et_2O; д) H_2, Pd/C; е) $[Ag(NH_3)_2]OH$.

27. Осуществите направленную альдольно-кротоновую конденсацию метилэтилкетона и пропионового альдегида так, чтобы пропионовый альдегид был метиленовой компонентой. Продукт реакции обработайте: а) Ph_2CuLi; б) PhLi, а затем H_2O; в) $LiAlH_4$, а затем гидролиз

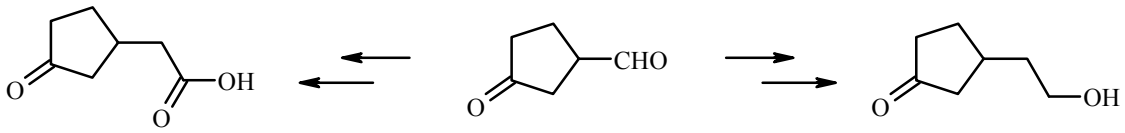
28. Осуществите направленную альдольно-кротоновую конденсацию ацетальдегида и пропаналя так, чтобы пропаналь был метиленовой компонентой. Обработайте продукт конденсации следующими реагентами: а) Et_2CuLi, ТГФ; б) $LiAlH_4$, ТГФ; в) EtLi, а затем H_2O. Приведите условия селективного восстановления C=C-связи в продукте конденсации.

29. Осуществите направленную альдольно-кротоновую конденсацию ацетона и метилэтилкетона так, чтобы ацетон был метиленовой компонентой.

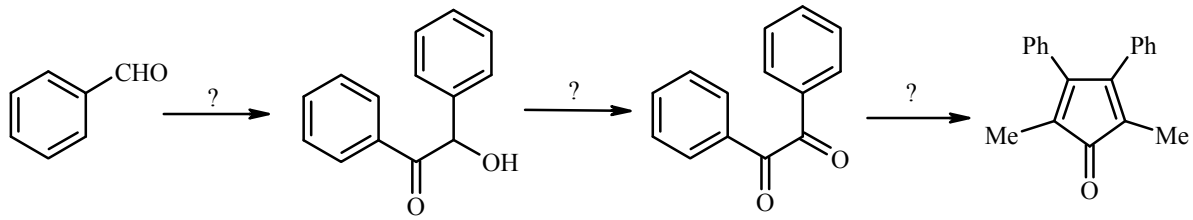
30. Укажите условия превращений и структуру соединения **A** с механизмом его образования.



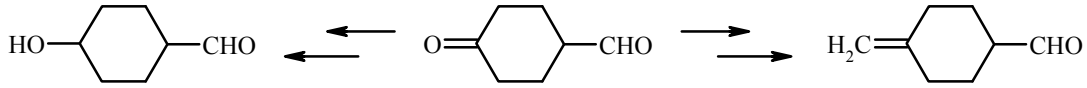
31. Используя метод защитных групп, осуществите следующие превращения.



32. Приведите условия и реагенты для проведения следующей последовательности превращений.

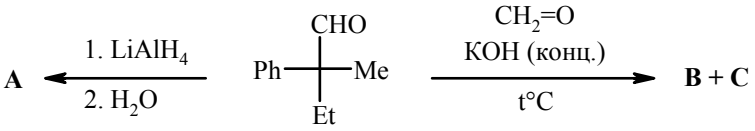


33. Используя метод защитных групп, осуществите следующие превращения.



34. Из ацетона получите пинакон (2,3-диметилбутандиол-2,3), пинаколин (метил-*трет*-бутилкетон), *трет*-бутилацетилен и 3,3-диметилбутаналь.

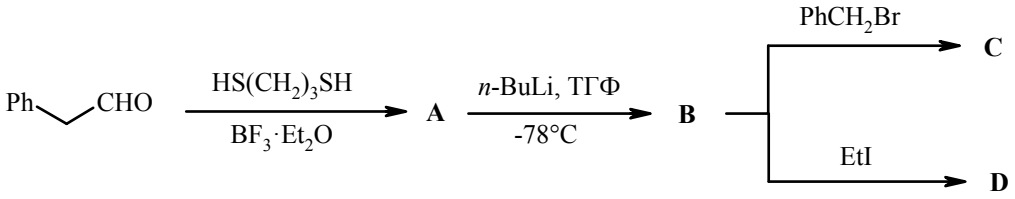
35. Каким будет стереохимический результат каждой из реакций и почему?



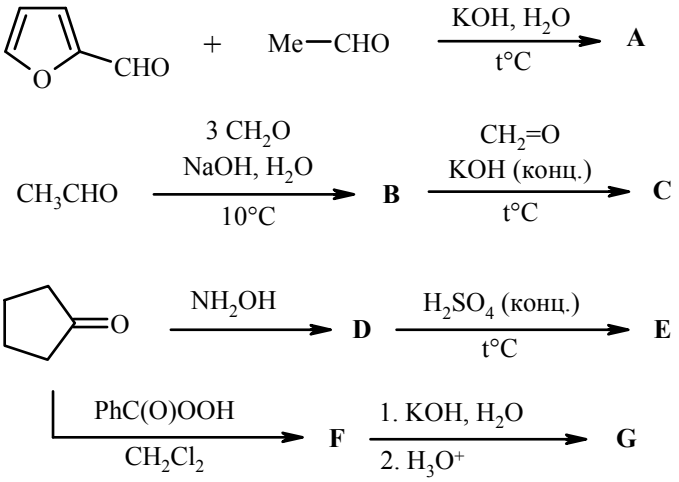
36. Превратите бензальдегид в фенилпропилкетон, используя дитиановый синтез.

37. Осуществите направленную альдольно-кротоновую конденсацию 3-ацетилпиридина и ацетона так, чтобы ацетон был метиленовой компонентой.

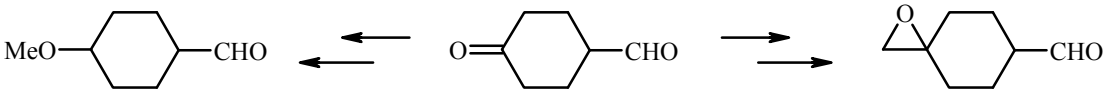
38. Какую структуру имеют соединения **A-D**, образующиеся в результате следующих превращений? Соединения **C** и **D** обработайте $HgCl_2$, $MeOH–H_2O$.



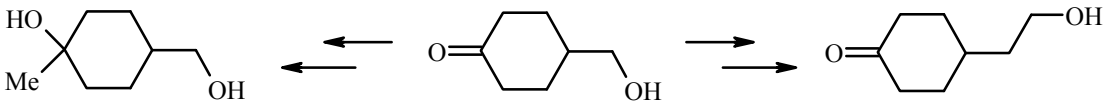
39. Напишите продукты следующих реакций.



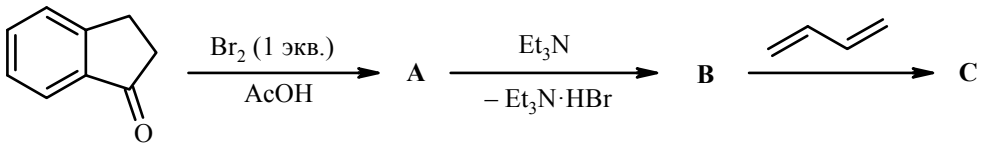
40. Используя метод защитных групп, осуществите следующие превращения.



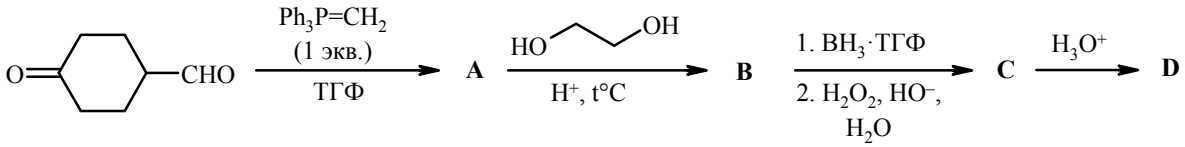
41. Используя метод защитных групп, осуществите следующие превращения.



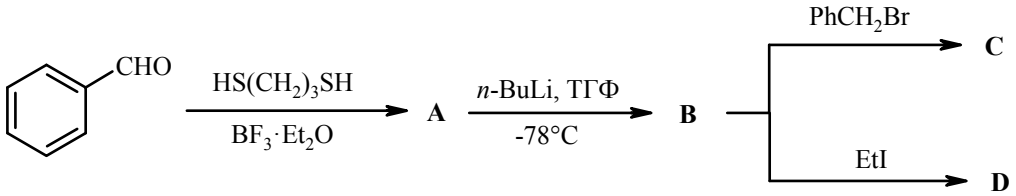
42. Расшифруйте цепочку превращений.



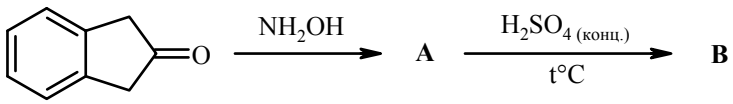
43. Расшифруйте цепочку превращений.



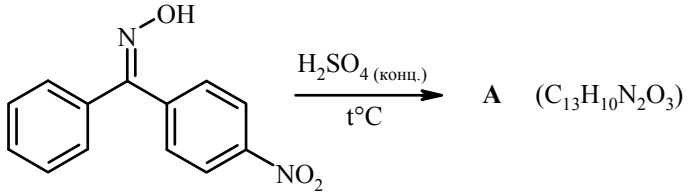
44. Какую структуру имеют соединения **A-D**, образующиеся в результате следующих превращений? Соединения **C** и **D** обработайте $HgCl_2$, MeOH–H_2O.



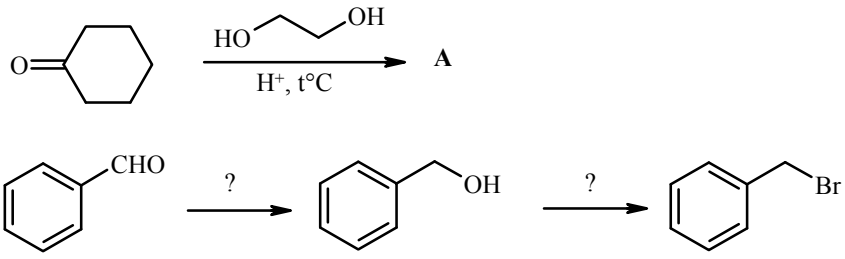
45. Расшифруйте цепочку превращений.



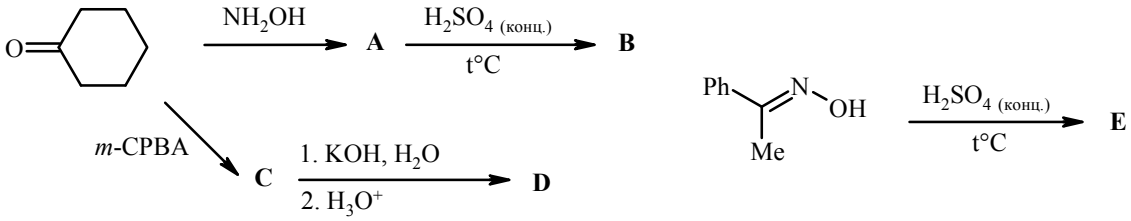
46. Установите строение соединения **A** и приведите механизм его образования.



47. Расшифруйте следующие цепочки превращений.

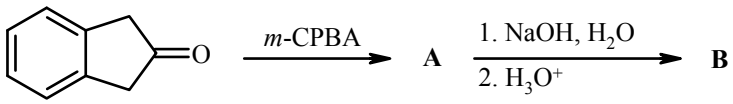


48. Расшифруйте следующие цепочки превращений.

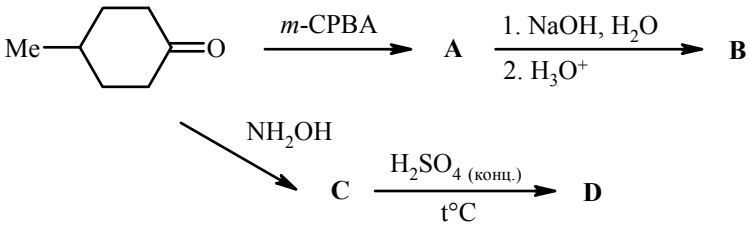


49. Какие из приведённых ниже соединений будут рацемизоваться при действии EtONa/EtOH?

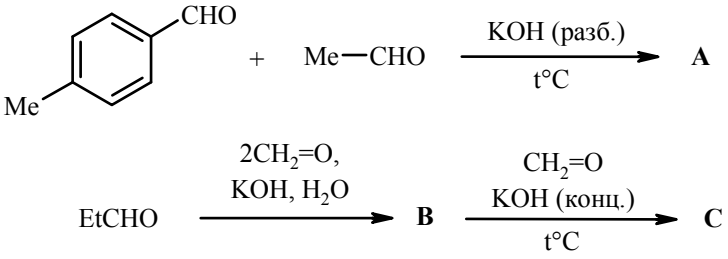
50. Расшифруйте цепочку превращений.



51. Расшифруйте цепочку превращений.

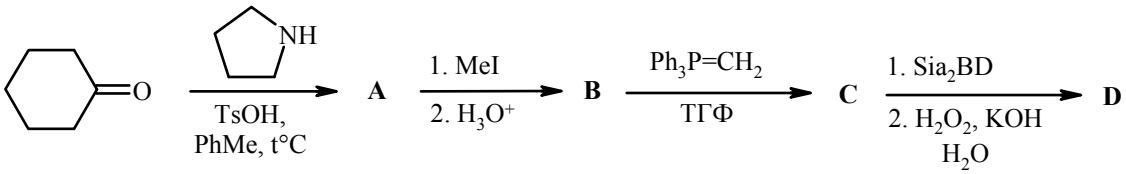


52. Напишите продукты следующих реакций.



53. Из ацетона получите пинаколин (метил-*трет*-бутилкетон) и превратите его в: а), триметилуксусную (пивалевую) кислоту, б) пинаколиновый спирт (3,3-диметилбутанол-2).

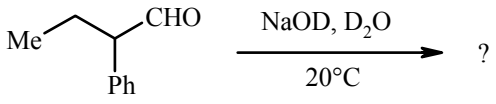
54. Расшифруйте цепочку превращений.



55. Исходя из циклогексанона, получите 2-метилциклогексанон, 3-метилциклогексанон и 4-метилциклогексанон.

56. Осуществите направленную альдольно-кротоновую конденсацию фенилуксусного альдегида и пропаналя так, чтобы пропаналь был метиленовой компонентой. Обработайте продукт конденсации следующими реагентами: а) Me_2CuLi, ТГФ, затем гидролиз; б) $LiAlH_4$, ТГФ, а затем гидролиз; в) PhLi, а затем H_2O; г) HBr, Et_2O; д) H_2, Pd/C; е) $[Ag(NH_3)_2]OH$. Приведите условия селективного восстановления C=C и C=O связей в продукте конденсации.

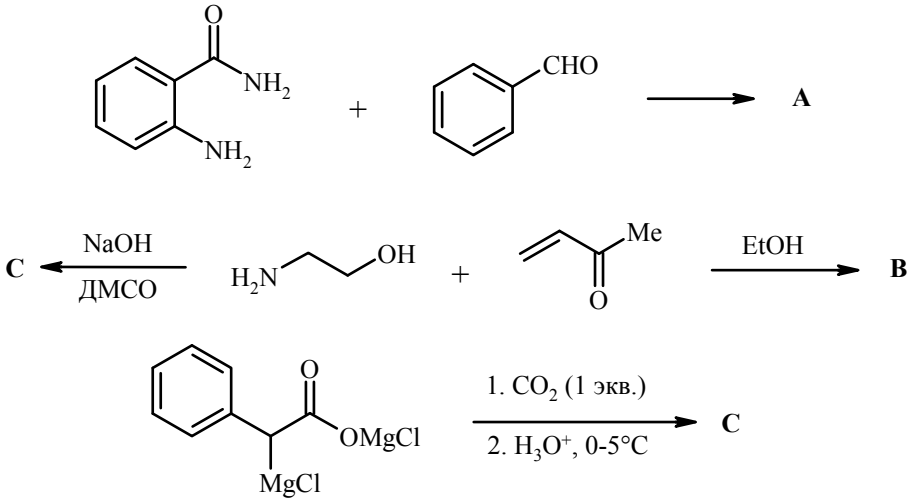
57. Напишите все возможные продукты следующей реакции (с учётом и без учёта реакций конденсации).



(*R*)-2-фенилбутаналь

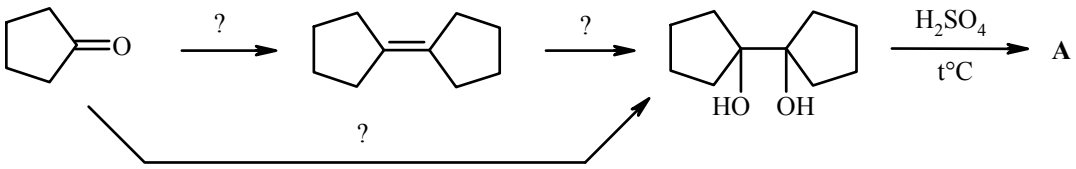
58. Осуществите направленную альдольно-кротоновую конденсацию метилэтилкетона и пропаналя так, чтобы пропаналь был метиленовой компонентой. Обработайте продукт конденсации следующими реагентами: а) Me_2CuLi, ТГФ, затем гидролиз; б) $LiAlH_4$, ТГФ, а затем гидролиз; в) PhLi, а затем H_2O; г) HBr, Et_2O; д) H_2, Pd/C; е) $[Ag(NH_3)_2]OH$. Приведите условия селективного восстановления C=C и C=O связей в продукте конденсации.

59. Укажите продукты следующих превращений:



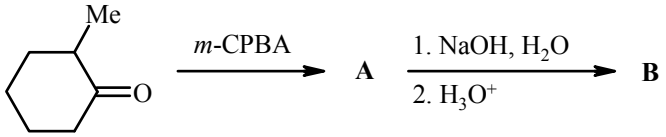
реактив Иванова

60. Укажите условия превращений и структуру соединения **A** с механизмом его образования.

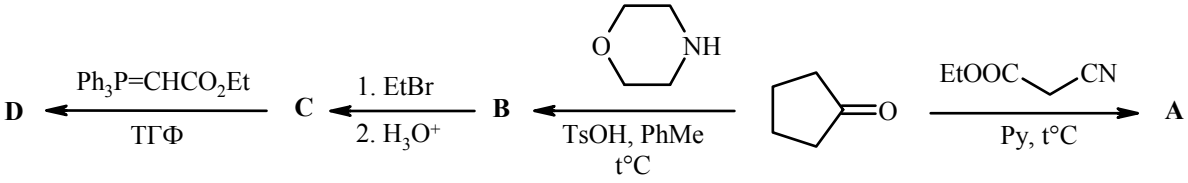


б)

61. Расшифруйте цепочку превращений.



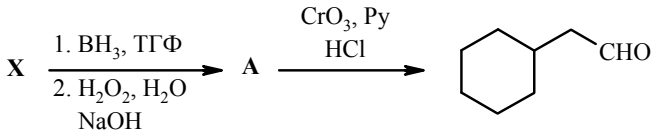
62. Расшифруйте цепочку превращений.



63. Исходя из ацетона, получите 3,3-диметилбутанон-2, 2,2-диметилпропановую кислоту, 2,2-диметилпропаналь и 3,3-диметилметилбутаналь.

64. Исходя из циклогексанона, получите 1-метил-, 2-метил- и 3-метилциклогексанолы.

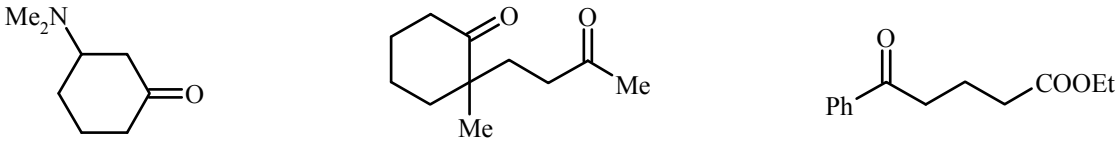
65. Приведите структуру алкена **X**, из которого в результате приведённых ниже превращений получен циклогексилуксусный альдегид.



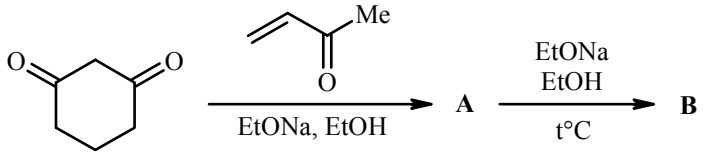
Обработайте конечный альдегид следующими реагентами: а) $LiAlH_4$; б) $[Ag(NH_3)_2]OH$; в) Br_2 (1 экв.), AcOH.

66. Осуществите направленную альдольно-кротоновую конденсацию ацетона и бутаналя так, чтобы ацетон был метиленовой компонентой. Обработайте продукт конденсации следующими реагентами: а) Me_2CuLi, ТГФ, затем гидролиз; б) $LiAlH_4$, ТГФ, а затем гидролиз; в) PhLi, а затем H_2O; г) HBr, Et_2O; д) H_2, Pd/C; е) $[Ag(NH_3)_2]OH$. Приведите условия селективного восстановления C=C и C=O связей в продукте конденсации.

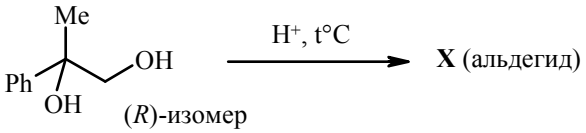
67. Получите следующие соединения присоединением по Михаэлю.



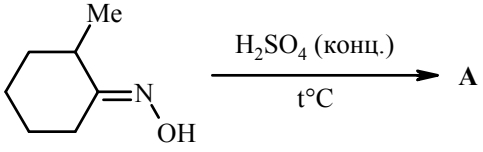
68. Расшифруйте цепочку превращений.



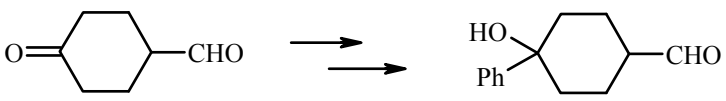
69. Приведите механизм и стереохимический результат следующего превращения.



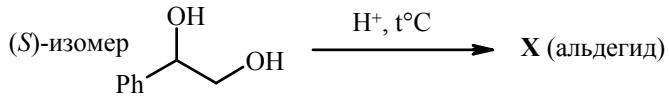
70. Приведите структуру соединения **A** и механизм его образования.



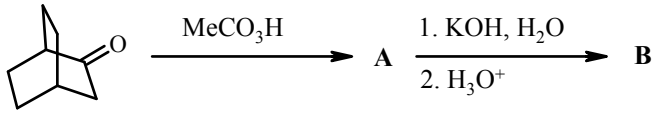
71. Используя метод защитных групп, осуществите следующее превращение.



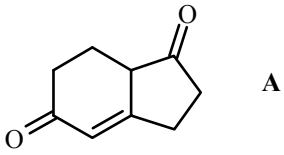
72. Приведите механизм и стереохимический результат следующего превращения.



73. Осуществите цепочку превращений.



74. Циклопентандион-1,3 ввели в реакцию с непредельным кетоном **X** в присутствии этилата натрия в этаноле. При этом получилось соединение **A**. Какое строение имеет соединение **X**? Приведите механизмы всех реакций.



A

75. Известно, что циклогександион-1,2 существует практически целиком в енольной форме. Какова причина этого явления? Получите циклогександион-1,2, исходя из циклогексанола.

76. Циклогександион-1,3 можно получить внутримолекулярной конденсацией этилового эфира 5-оксогексановой кислоты (EtONa/EtOH, а затем H_3O^+, t°C). Приведите механизм данной конденсации. Получите исходный сложный эфир присоединением по Михаэлю. Приведите два способа.

77. Из ацетоуксусного эфира и других необходимых реагентов получите гександион-2,4 Приведите два способа.

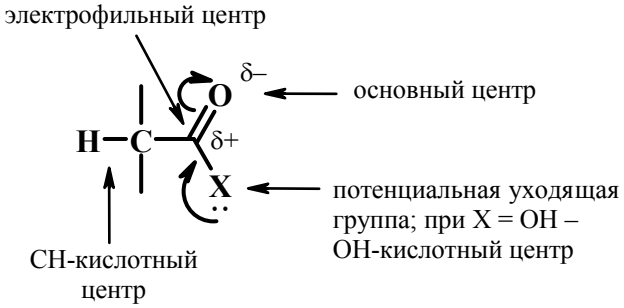
78. В Вашем распоряжении имеются ацетон, ацетоуксусный эфир и метилвинилкетон. Приведите два способа получения гептандиона-2,6.

Глава 5. Карбоновые кислоты и их производные

Многие химические свойства карбоновых кислот и их производных, за исключением OH-кислотности и реакций восстановления C(O)X-группы, сходны с химическими свойствами карбонильных соединений, что является следствием определённого сходства электронного строения обеих функциональных групп. В обеих этих группах центральный атом углерода несёт положительный заряд, в результате они проявляют сильный *–I*- и *–M*-эффекты, то есть являются сильными электроноакцепторными группами.

Карбоксильная группа C(O)OH представляет собой сопряжённую систему, в которой карбонильная группа сопряжена с гидрокси-группой, *+M*-эффект (*+M > –I*) которой понижает положительный заряд на центральном атоме углерода и делает карбоксильную группу менее электроотрицательной по сравнению с карбонильной группой. По этой причине карбонильные соединения в сходных типах реакций более реакционноспособны по сравнению с карбоновыми кислотами и многими их производными. Электроотрицательность группы C(O)X в производных карбоновых кислот существенным образом зависит от электронных свойств группы X, что сказывается на их химических свойствах.

В молекулах карбоновых кислот и их производных имеется несколько реакционных центров:



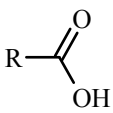
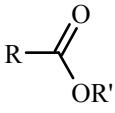
Наименьшая реакционная способность характерна для солей карбоновых кислот ($X = O^-$), так как группа $–O^-$ проявляет *+M*- и *+I*-эффекты (атом кислорода имеет октет электронов).

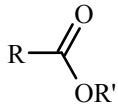
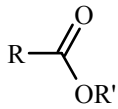
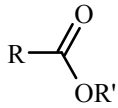
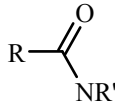
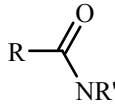
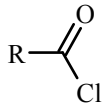
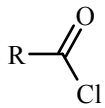
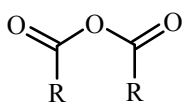
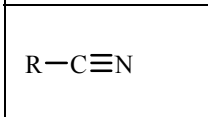
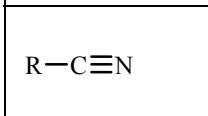
Для карбоновых кислот и их производных можно выделить четыре основных типа реакций:

1. реакции восстановления карбоновых кислот и их производных;
2. реакции нуклеофильного замещения у ацильного атома углерода;
3. реакции замещения у α-углеродного атома;
4. реакции конденсации с участием производных карбоновых кислот.

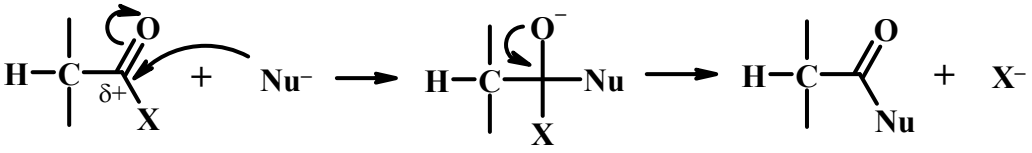
Восстановление карбоновых кислот и их производных можно осуществить широким кругом восстановителей разной природы и получить спирты, простые эфиры, амины, альдегиды и другие классы органических соединений (см. табл. 1).

Таблица 1. Восстановление карбоновых кислот и их производных.

Субстрат	Восстановитель	Продукты восстановления
	$BH_3 \cdot$ ТГФ или $LiAlH_4$	спирт RCH_2OH
	$LiAlH_4$	спирты RCH_2OH и R'OH

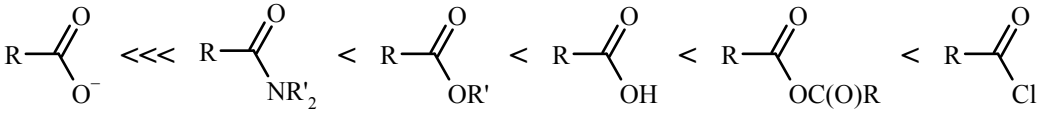
Субстрат	Восстановитель	Продукты восстановления
	Na / EtOH (метод Буво-Блана)	спирты RCH_2OH и R'OH
	$NaBH_4 \cdot BF_3$	простой эфир RCH_2OR'
	ДИБАЛ-Н или $LiAlH_2(OR)_2$	альдегид RCHO и спирт R'OH
	ДИБАЛ-Н или $LiAlH(OR)_3$	альдегид RCHO и амин R'_2NH
	$LiAlH_4$	амин $RCH_2NR'_2$
	H_2, Pd/C, $BaSO_4$, хинолин (метод Розенмунда) или $LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$	альдегид RCHO
	$LiAlH_4$ или $NaBH_4$	спирт RCH_2OH
	$LiAlH_4$	спирт RCH_2OH
	$LiAlH_4$	амин RCH_2NH_2
	ДИБАЛ-Н или $LiAlH(OR)_3$	альдегид RCHO

Реакции второго, третьего и четвёртого типов широко используются в органическом синтезе как для введения новых функциональных групп, так и для усложнения углеродного скелета.



Нуклеофильное замещение у ацильного атома углерода протекает в две стадии: первая стадия – раскрытие карбонильной группы в результате атаки нуклеофила по электрофильному центральному атому углерода; вторая стадия – регенерация (замыкание) карбонильной группы с одновременным отщеплением уходящей группы X, то есть реализуется двухстадийный механизм присоединения-отщепления. Скорость нуклеофильного замещения у ацильного атома углерода существенным образом зависит от величины положительного заряда на атакуемом карбонильном атоме углерода и определяется электронными свойствами группы X и её способностью выступать в роли уходящей группы. В соответствии с электронными свойствами группы X производные карбоновых

кислот можно расположить в ряд по увеличению их реакционной способности в реакциях нуклеофильного замещения.



Этот ряд отражает ацилирующую способность производных карбоновых кислот по отношению к электронейтральным (незаряженным) нуклеофилам (спиртам, аминам и др.). Сами карбоноые кислоты часто выпадают из этого ряда, так как со многими заряженными нуклеофилами они легко образуют малореакционноспособные соли.

Реакции замещения у α-углеродного атома в случае карбоновых кислот и большинства их производных осуществляются с меньшей скоростью по сравнению с карбонильными соединениями, что является следствием меньшей электроотрицательности карбоксильной группы по сравнению с карбонильной. Химические свойства енолятов многих производных карбоновых кислот сходны со свойствами енолятов карбонильных соединений.

Сложноэфирную конденсацию, подобно альдольно-кротоновой конденсации, можно осуществить в нескольких вариантах: прямая, перекрёстная (конденсация енолизуемого и неенолизуемого сложных эфиров) и направленная (перекрёстная конденсация двух енолизуемых сложных эфиров). Для получения продукта перекрёстной (направленной) конденсации двух енолизуемых сложных эфиров один из них переводят в литиевый енолят, который затем вводят в реакцию с другим сложным эфиром, играющим роль карбонильной компоненты, или ацилируют соответствующим хлорангидридом.

Второй способ получения продуктов перекрёстной сложноэфирной конденсации двух енолизуемых сложных эфиров – алкилирование двойных енолятов ацетоуксусного эфира. CH-Кислотность карбонильных соединений в 10^5 раз выше CH-кислотности сложных эфиров, поэтому в их перекрёстной конденсации карбонильные соединения играют роль метиленовой, а сложные эфиры – карбонильной компоненты (метод синтеза 1,3-дикетонов). Для того, чтобы сложный эфир в перекрёсной конденсации с карбонильным соединением выступал в роли метиленовой компоненты, его необходимо перевести в литиевый или цинковый енолят (реакция Реформатского). Продуктом конденсации в этом случае будет эфир β-гидроксикарбоновой кислоты.

В синтетической практике широко применяются синтезы на основе малонового эфира (pK_a = 13). Генерирование енолятов малонового эфира может быть осуществлено действием широкого круга оснований: Na, NaH, EtONa/EtOH, *t*-BuOK/*t*-BuOH, $(RO)_2Mg$ и др. Полученные еноляты малонового эфира алкилируют алкилгалогенидами или дигалогенидами $Hal(CH_2)_nHal$, а полученные производные малонового эфира гидролизуют в конц. соляной кислоте при нагревании и получают соответствующие замещённые уксусные или циклоалканкарбоновые кислоты. Сдваивание натриевых енолятов малонового эфира йодом или их алкилирование эфирами ω-галогенкарбоновых кислот с последующим гидролизом – удобный способ получения дикарбоновых кислот разнообразного строения. Многие реакции малонового эфира аналогичны реакциям ацетоуксусного эфира: реакция Кнёвенагеля, присоединение по Михаэлю, аннелирование по Робинсону и т.д.

Эфиры и другие производные α,β-ненасыщеннных карбоновых кислот широко применяются в органическом синтезе в качестве акцепторов Михаэля и диенофилов в реакции Дильса-Альдера. В широком смысле, реакция Кнёвенагеля – универсальный метод синтеза α,β-ненасыщенных карбонильных соединений, карбоновых кислот, сложных эфиров, нитрилов и нитросоединений. Присоединение по Михаэлю – это путь к получению 1,5-дикарбонильных соединений, 1,5-дикарбоновых кислот и их эфиров, 5-оксокарбоновых кислот и их эфиров.

Хороший тест на внимательность и знание именных реакций: задача о синтезе коричной кислоты или её этилового эфира, исходя из бензальдегида, не менее чем шестью

способами. Ответ на этот вопрос концентрирует внимание и способствует лучшему запоминанию многочисленных именных реакций.

Для удлинения углеродной цепи карбоновых кислот на один атом углерода используют метод Арндта-Эйстерта. Согласно этому методу, хлорангидрид соответствующей карбоновой кислоты последовательно обрабатывают двумя эквивалентами диазометана, затем водной суспензией оксида серебра при нагревании и подкисляют реакционную смесь. По своей сути, реакция Арндта-Эйстерта – метод гомологизации карбоновых кислот.

Для укорочения углеродной цепи карбоновых кислот на один атом углерода можно использовать различные методы декарбоксилирования: реакция Бородина-Хунсдиккера (декарбоксилирование серебряных или ртутных солей карбоновых кислот под действием брома при нагревании), реакция Кочи (окисление карбоновых кислот тетраацетатом свинца в присутствии эквивалента хлорида лития при нагревании). Оба этих метода приводят к соответствующим галогеналканам с укороченным на один атом углерода алкильным радикалом. Обработка первичных амидов карбоновых кислот гипогалогенитами щелочных металлов приводит к образованию *N*-галогенамидов, которые в щелочной среде подвергаются перегруппировке Гофмана, приводящей к образованию первичных аминов с укороченным алкильным радикалом.

Задачи

5.1. Расположите в ряд по возрастанию кислотности следующие соединения:

а) вода, угольная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, нитроуксусная кислота;

б) синильная кислота (циановодород), пропионовая кислота, этанол, трифторуксусная кислота, муравьиная кислота;

в) щавелевая кислота, угольная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота;

г) трифторуксусная кислота, уксусная кислота, синильная кислота, хлоруксусная кислота;

д) бромуксусная кислота, триметилуксусная кислота, щавелевая кислота, уксусная кислота;

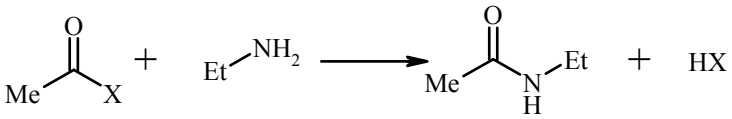
е) нитроуксусная кислота, пропионовая кислота, угольная кислота, хлоруксусная кислота;

ж) щавелевая кислота, синильная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота;

з) трифторуксусная кислота, уксусная кислота, угольная кислота, фторуксусная кислота.

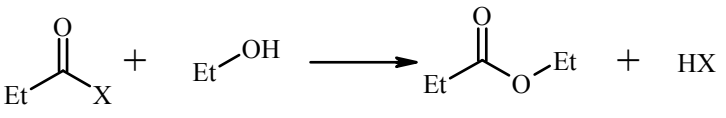
5.2. Расположите в ряд по возрастанию ацилирующей способности:

а) по отношению к этиламину следующие производные уксусной кислоты MeC(O)X;



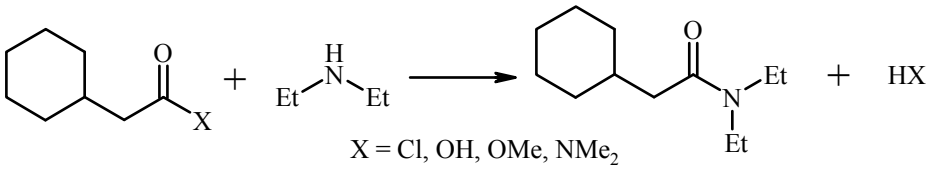
X = OH, OAc, OMe, NMe_2, Cl

б) по отношению к этанолу следующие производные пропионовой кислоты EtC(O)X;

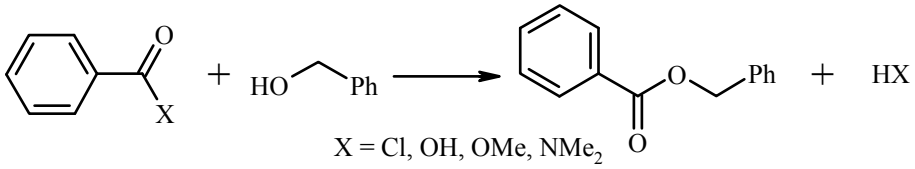


X = OH, OAc, OMe, NMe_2, Cl

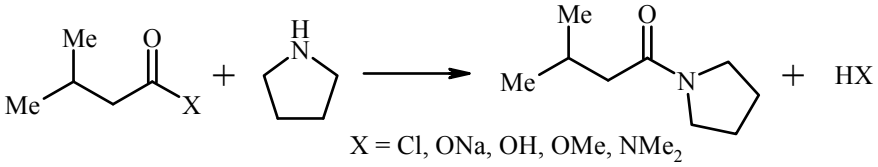
в) по отношению к диэтиламину следующие производные циклогексилуксусной кислоты;



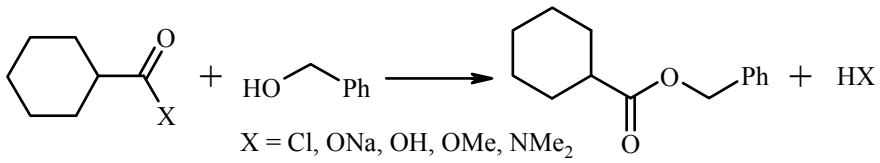
г) по отношению к бензиловому спирту следующие производные бензойной кислоты;



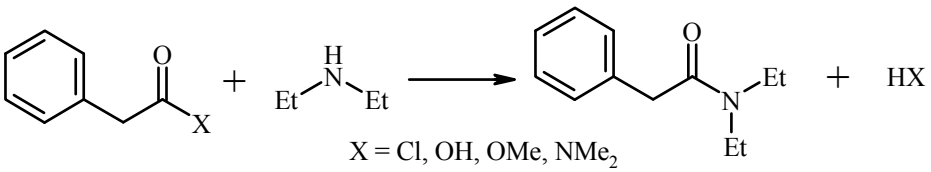
5.3. Расположите в ряд по возрастанию ацилирующей способности:
а) по отношению к пирролидину следующие производные 3-метилбутановой кислоты;



б) по отношению к бензиловому спирту следующие производные циклогексанкарбоновой кислоты;



в) по отношению к диэтиламину следующие производные фенилуксусной кислоты;

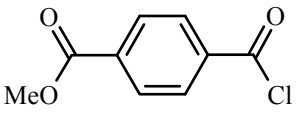


5.4. Сравните ацилирующую способность двух ангидридов: а) уксусной кислоты – кетена и уксусного ангидрида – по отношению к этанолу; б) пропионовой кислоты – метилкетена (MeCH=C=O) и пропионового ангидрида – по отношению к этиламину.

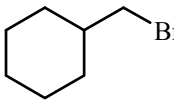
5.5. Расположите в ряд следующие соединения: а) фенол, аммиак, метанол и метилат натрия – по возрастанию скорости их ацилирования уксусным ангидридом; б) фенол, аммиак, этанол и этилат натрия – по возрастанию скорости их формилирования муравьиноуксусным ангидридом; в) фенол, *п*-нитрофенол, метанол и метилат натрия – по возрастанию скорости их ацилирования уксусным ангидридом; г) фенол, *о*-нитрофенол, этанол и этилат натрия – по возрастанию скорости их формилирования муравьиноуксусным ангидридом; д) фенол, метиламин, метанол и метилат натрия – по возрастанию скорости их ацилирования уксусным ангидридом; е) фенол, метиламин, метанол и этилат натрия – по возрастанию скорости их формилирования муравьиноуксусным ангидридом.

5.6. Какие соединения **A-I** образуются в результате следующих превращений?

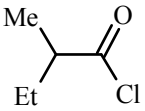
а)



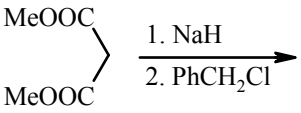
A

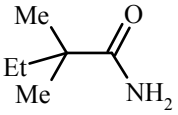


B

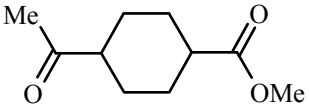


C

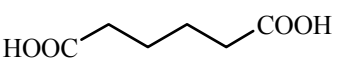




F

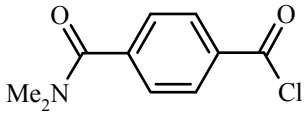


G

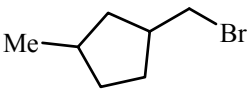


H

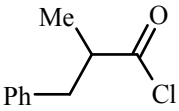
б)



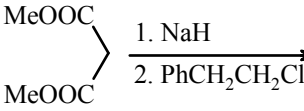
A

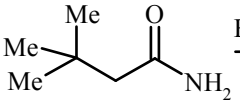


B

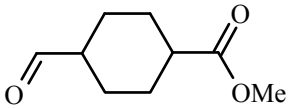


C

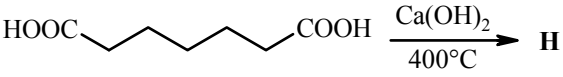




F

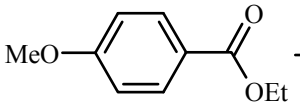


G

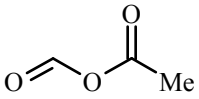


H

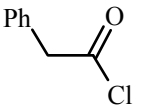
в)



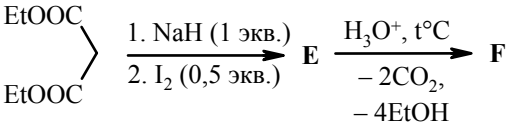
A

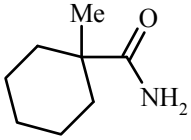


B + C

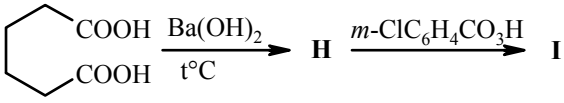


D

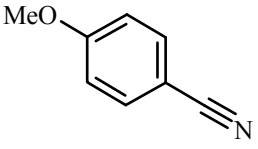




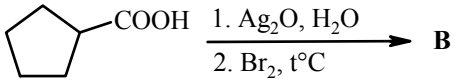
G



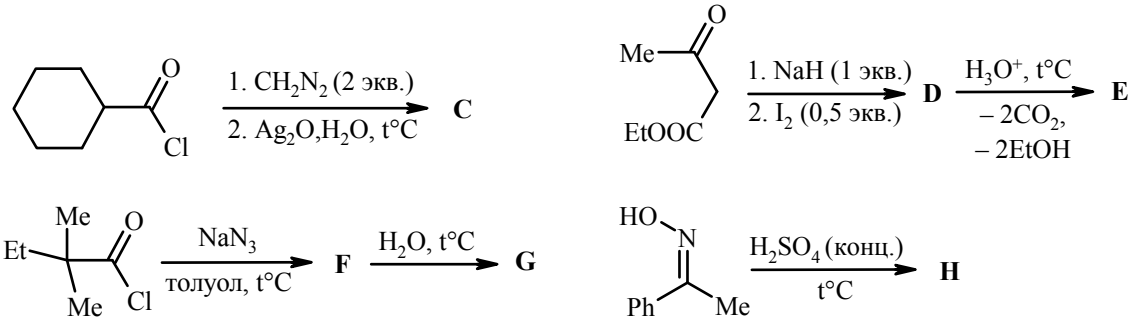
г)



A

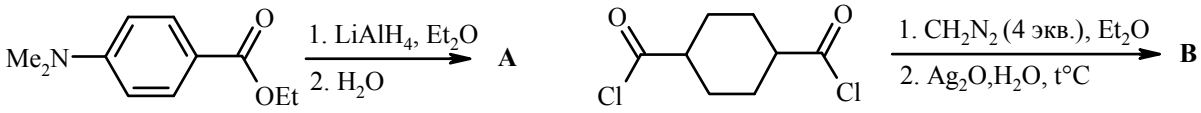


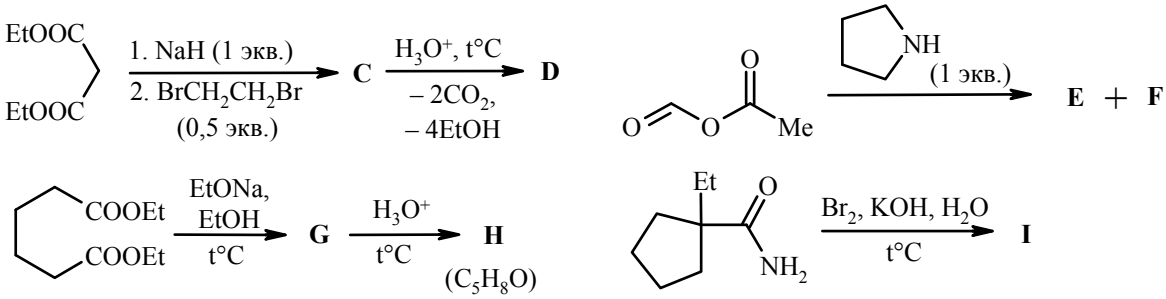
B



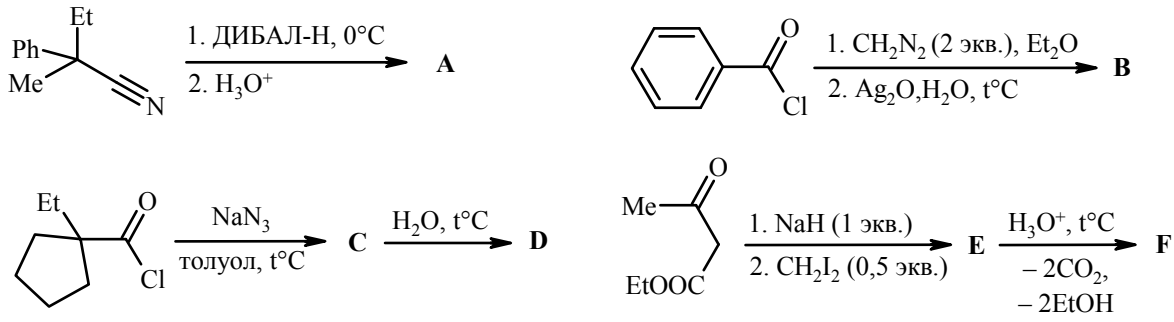
5.7. Какие соединения **A-I** образуются в результате следующих превращений?

а)



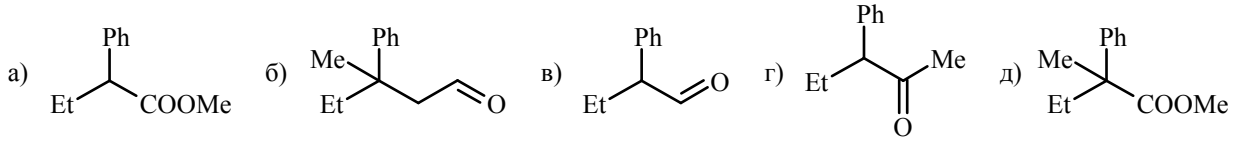


б)

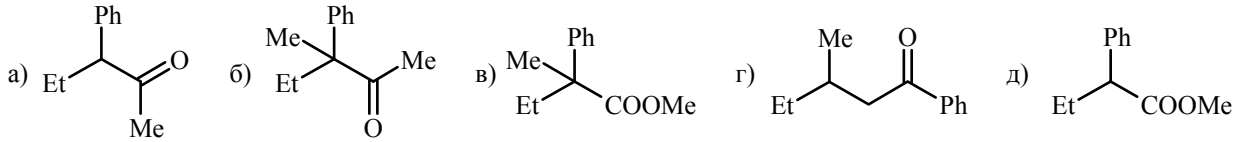


5.8. Какие из приведённых ниже карбонильных соединений, взятых в энантиомерно чистом виде, рацемизуются в присутствии каталитических количеств этилата натрия в этаноле? Приведите механизм рацемизации на примере одного из указанных соединений.

1)

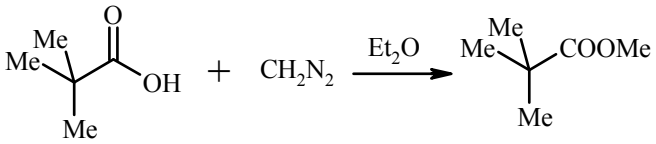


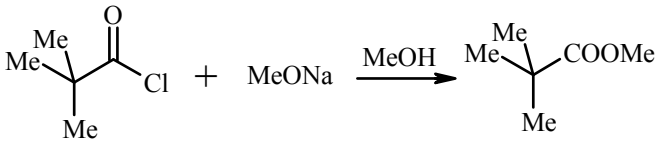
2)

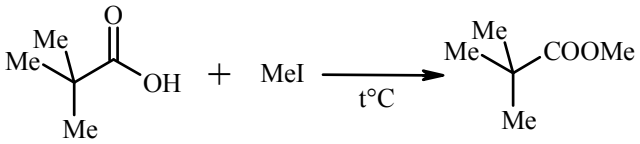


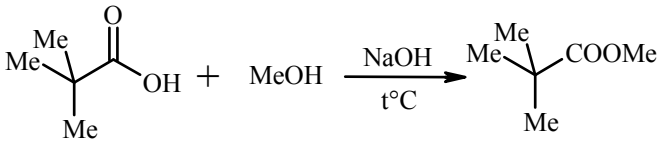
5.9. Какие из приведённых схем следует использовать для получения метилового эфира:

а) триметилуксусной кислоты?

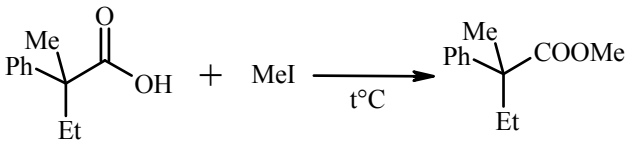


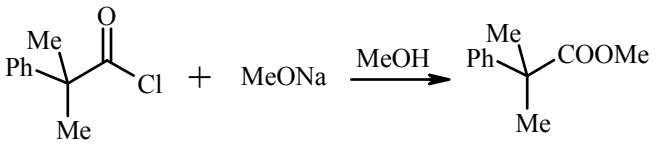


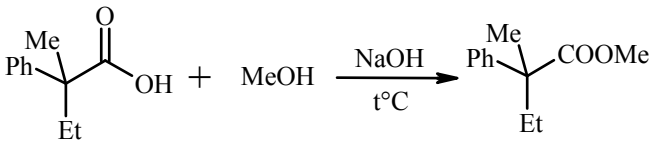


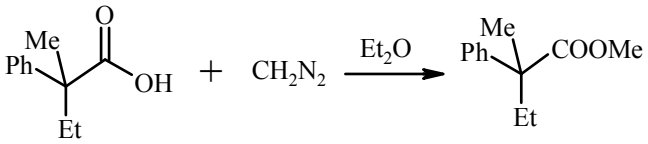


б) 2-метил-2-фенилбутановой кислоты?



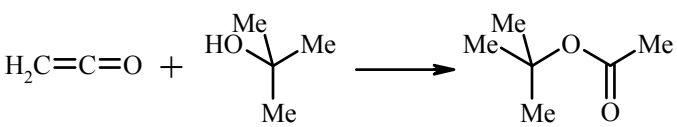


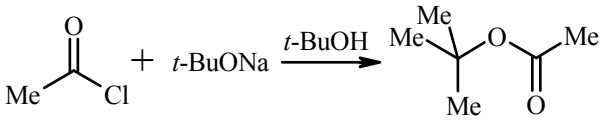


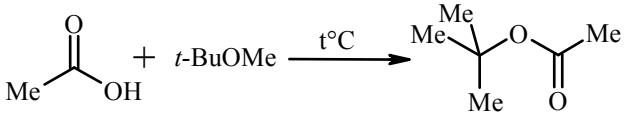


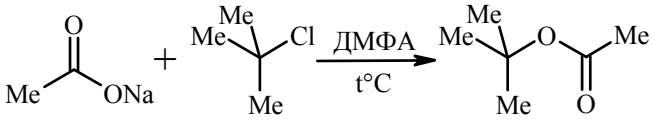
5.10. Какие из приведённых схем следует использовать для получения *трет*-бутилового эфира:

а) уксусной кислоты?

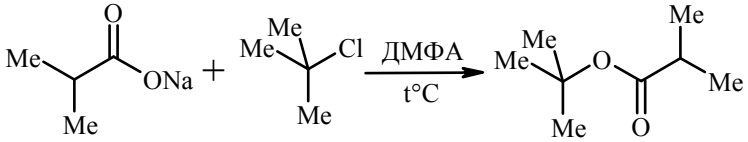


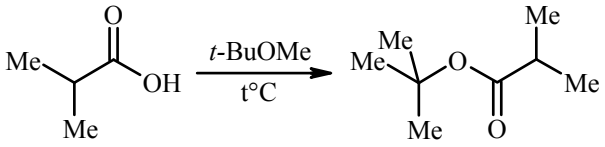


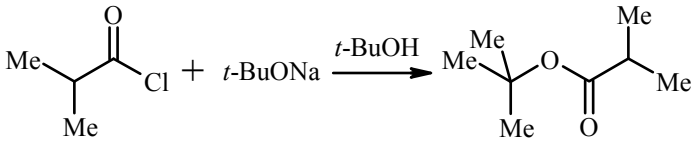


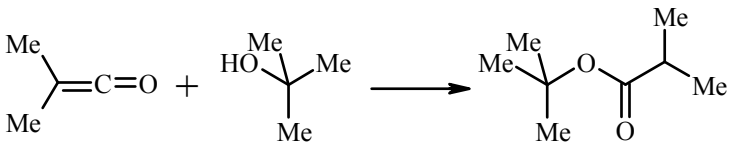


б) 2-метилпропановой кислоты?



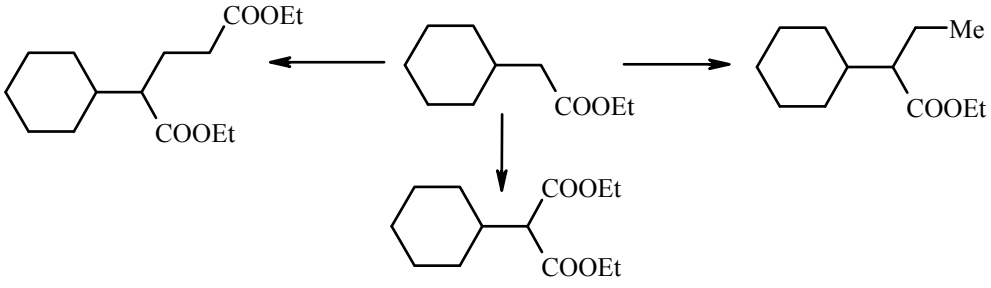




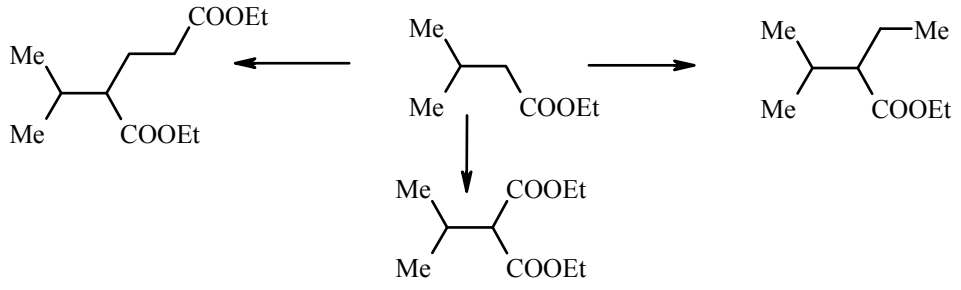


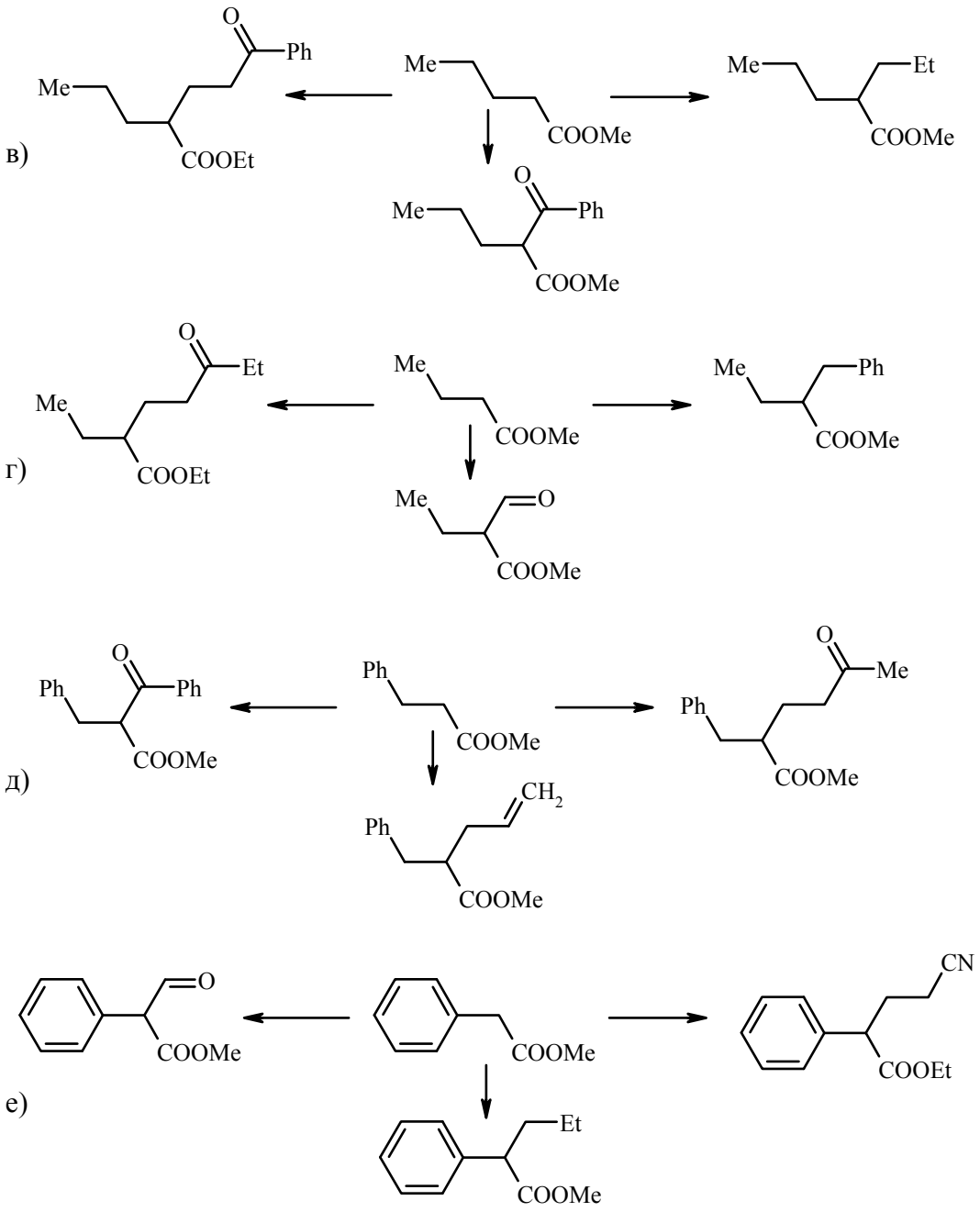
5.11. Енолят-анионы сложных эфиров можно алкилировать, ацилировать, вводить в сложноэфирную конденсацию и присоединять по Михаэлю. Используя эти приёмы, осуществите следующие превращения.

а)

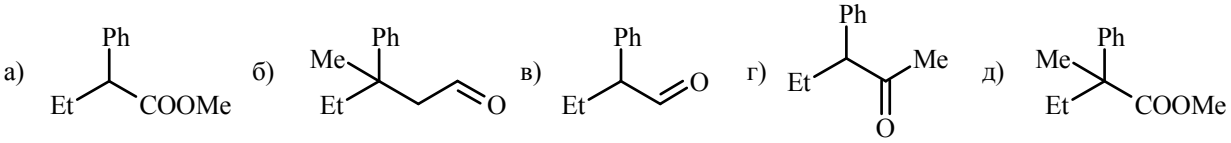


б)

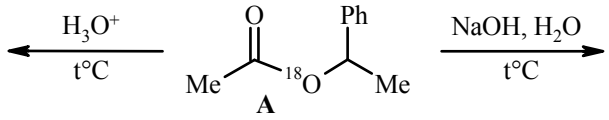




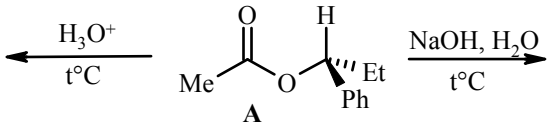
5.12. Среди приведённых ниже соединений только одно может быть исключительно карбонильной компонентой, т.е. не может выступать в роли метиленовой компоненты в реакциях конденсации. Какое это соединение? Введите его в реакцию сложноэфирной конденсации с этилацетатом.



5.13. Приведите механизмы гидролиза сложного эфира **A** а) в щелочной среде; б) в кислой среде. Будет ли спирт, полученный в результате гидролиза, содержать метку ^{18}O?

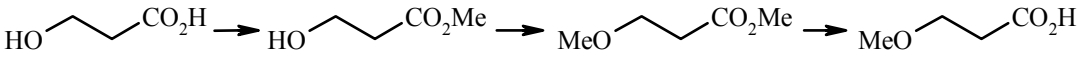


5.14. Оптически активный эфир **A** был гидролизован: а) в щелочной среде; б) в кислой среде. В каком случае образующийся спирт будет оптически активным (*R,S*-обозначения)?

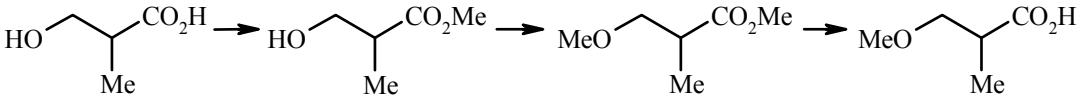


5.15. Осуществите превращения:

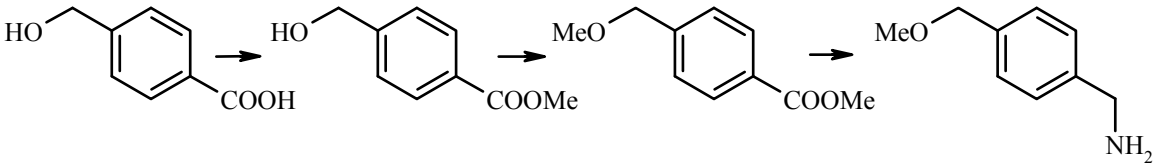
а)



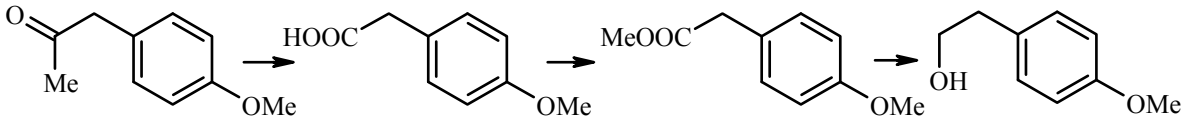
б)



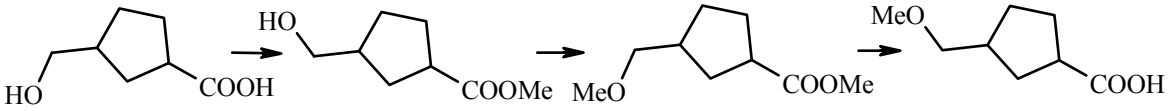
в)



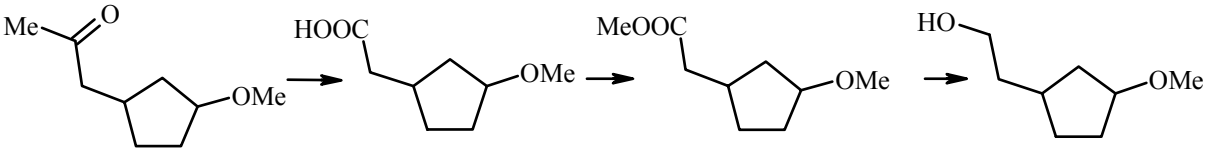
г)



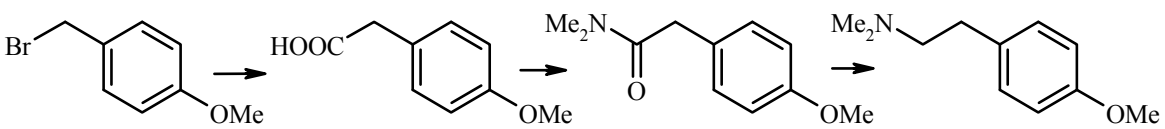
д)



е)

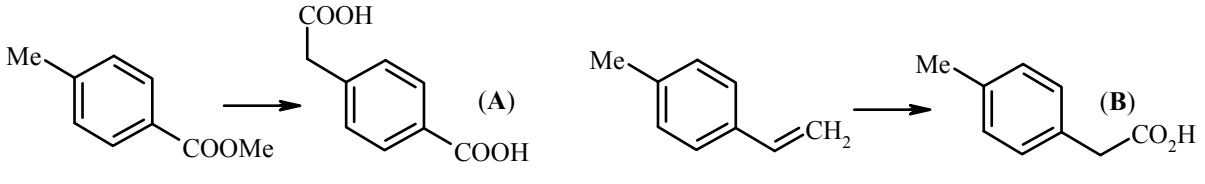


ж)

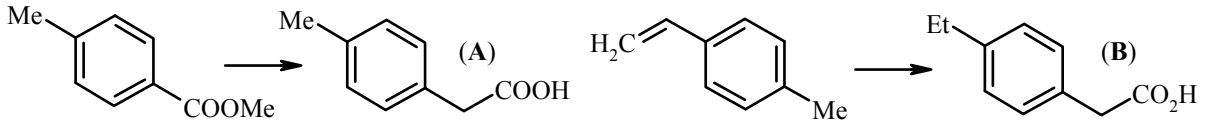


5.16. Осуществите превращения:

а)



б)

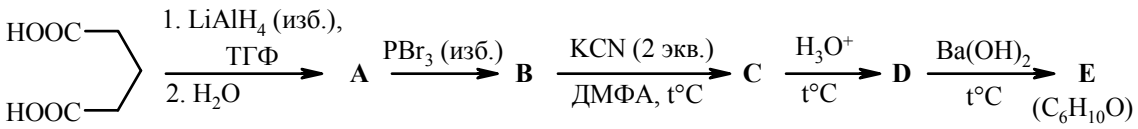


Обработайте кислоты **A** и **B** последовательно: 1. Br_2, $P_{красн.}$; 2.избыток KOH/H_2O и затем 3. H_3O^+. Какие бифункциональные производные при этом образуются?

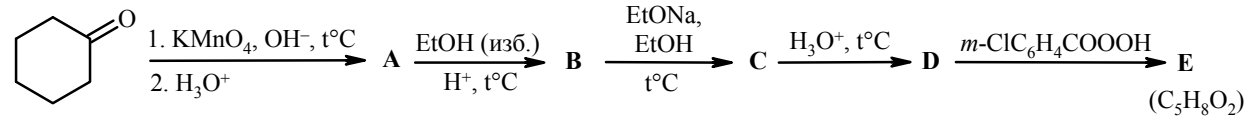
5.17. Из стирола и других необходимых реагентов получите а) 3-фенилпропановую кислоту (**A**); б) 2-фенилпропановую кислоту (**B**). Обработайте кислоты **A** и **B** последовательно: 1. Br_2, $P_{красн.}$; 2. избыток KOH/H_2O и затем 3. H_3O^+. Какие бифункциональные производные при этом образуются?

5.18. Расшифруйте цепочку превращений и приведите структуры соединений **A-E**.

а)



б)



5.19. Из бутена-1 и других необходимых реагентов получите а) пентановую кислоту (**A**); б) 2-метилбутановую кислоту (**B**). Обработайте кислоты **A** и **B** последовательно: 1. Br_2, $P_{красн.}$; 2. избыток NH_3 и затем 3. H_3O^+. Какие бифункциональные производные при этом образуются?

Глава 6. Типовые экзаменационные задачи по органической химии (I семестр)

Экзаменационные задачи по своей сути являются комбинированными, так как их условия содержат, как правило, несколько заданий. Например, студенту может быть предложено спланировать (стратегия синтеза) и осуществить (тактика синтеза) «бумажный» синтез конкретного соединения из заданных исходных соединений и описать некоторые его химические свойства. Может быть дано задание по установлению структуры неизвестного органического соединения по его молекулярной формуле и совокупности его химических свойств и спектральных данных. По сути это задачи обратные той, которая решается в органическом практикуме, где студенту предлагается осуществить своими руками синтез конкретного соединения по чётко разработанной методике и доказать его аутентичность.

Для успешного решения комбинированных задач необходим не только хороший уровень теоретических знаний, но и определённый уровень логического мышления, который достигается постоянным тренингом по решению задач различной степени сложности в течение всего семестра.

При построении усложнённого углеродного скелета из исходных соединений могут возникнуть различные ситуации:

1) Количество атомов углерода в углеродном скелете целевого соединения равно суммарному количеству атомов углерода в исходных соединениях. В этом случае, прежде всего, необходимо определить фрагменты исходных соединений в структуре конечного целевого продукта и решить проблему их сочленения, для чего необходимо хорошо знать свойства функциональных групп органических соединений.

2) Количество атомов углерода в целевом соединении меньше суммы атомов углерода в исходных соединениях. В данном случае необходимо владеть методами укорочения углеродной цепи на один или несколько атомов углерода как в исходных соединениях, так и промежуточных соединениях на любой стадии синтеза.

3) Количество атомов углерода в целевом соединении больше суммы атомов углерода в исходных соединениях. В этой ситуации необходимо владеть методами увеличения углеродной цепи на один или несколько атомов углерода.

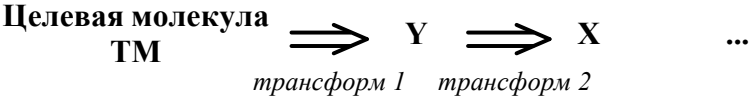
4) В условиях задачи представлена молекулярная формула промежуточного или целевого соединения с одной или несколькими степенями непредельности, которые необходимо уметь считать. Подсчёт степеней непредельности часто бывает необходим при установлении структуры неизвестного вещества по его молекулярной формуле и спектральным данным. Двойная связь и цикл дают одну степень непредельности, тройная связь – две степени, бензольное кольцо – четыре степени непредельности (три от двойной связи и одна от образования цикла) и т.д.

В синтетической практике может возникнуть ситуация, когда на основе анализа всех перечисленных выше факторов можно предложить две или несколько возможных структур для целевого соединения (существование структурных или пространственных изомеров). В подобном случае окончательный выбор между несколькими возможными структурами целевого соединения делают на основе данных специальных методов ЯМР или с использованием метода РСА (рентгеноструктурный анализ).

В данной главе мы будем иметь дело с целевыми продуктами, имеющими сравнительно простые структурные формулы, в которых достаточно легко можно увидеть фрагменты исходных либо промежуточных соединений. Последовательность всех стадий синтеза в этом случае тоже достаточно очевидна. Если же необходимо спланировать синтез сложной молекулы с большим числом стадий, то студенту необходимо ознакомиться с основами современной стратегии органического синтеза, базирующейся на методе ретросинтетического анализа. Задача ретросинтетического анализа сложной молекулы

целевого соединения – разбиение последней на более простые промежуточные и, наконец, исходные соединения. Таким образом, многостадийный синтез целевой молекулы и её ретросинтетический анализ – обратные процедуры: в первом случае (синтез) углеродный скелет усложняется, а во втором (анализ) происходит упрощение углеродного скелета.

Первый этап ретросинтетического анализа – анализ последней стадии многостадийной гипотетической схемы синтеза, каждая из которых в методологии ретросинтетического анализа называется трансформом. Каждому трансформу, приводящему к упрощению структуры промежуточного соединения **Y**, должно соответствовать реальное химическое превращение, которое может быть осуществлено на практике в тех или иных условиях. На каждой последующей стадии РА происходит дальнейшее упрощение углеродного скелета исходных соединений, пригодных для осуществления данной стадии синтеза.



Окончательный результат ретросинтетического анализа – рационально спланированная схема синтеза сложной органической молекулы, отличающаяся минимальным числом стадий, подходящими исходными реагентами и условиями проведения реакций. Химики используют данный приём на протяжении многих десятилетий. Современная методология органического синтеза, основанная на методе ретросинтетического анализа, разработана Э. Кори (Нобелевская премия, 1990 г.) и позволяет планировать схемы синтеза сложных органических молекул, какими, например, являются природные соединения, с применением компьютерных технологий. По мнению самого Э. Кори, метод ретросинтетического анализа является мощным инструментом в руках химика, имеющего достаточно высокий уровень знаний в области органической химии, в противном случае он абсолютно бесполезен.

Для студентов, специализирующихся в области органической химии, читаются два спецкурса: «Синтетические методы органической химии. Введение в стереоселективный синтез» и «Стратегия органического синтеза», – на которых подробно изучается методология современной органической химии и ретросинтетический подход как таковой.

Задачи

6.1. Из ацетилена, этилена, метанола и других необходимых реагентов получите пропанол-1, который затем превратите в пропанол-2 и пропантиол-1.

6.2. Исходя из циклогексанола, метанола и неорганических реагентов, получите 1-метилциклогексанол. Обработайте его: а) Al_2O_3 300 ^oC; б) конц. HCl, а затем EtONa/EtOH; в) конц. HCl, а затем *t*-BuOK/*t*-BuOH. Какие продукты образуются в каждом случае и почему?

6.3. Из адипиновой кислоты, этанола и других необходимых реагентов получите 2-этилциклопентанон. Какое соединение получится при окислении последнего в условиях: $KMnO_4$, H_3O^+, t ^oC?

6.4. Из циклогексанона, бромистого метила и других необходимых реагентов получите 1-метилциклогексен-1 и метиленциклогексан. Напишите продукты реакции этих алкенов с раствором брома в метаноле.

6.5. Исходя из адипиновой кислоты и других необходимых реагентов, получите циклический сложный эфир (лактон) 5-гидроксипентановой кислоты. Обработайте его следующими реагентами: а) HBr (газ), t °C, а затем EtOH, H_2SO_4; б) $LiAlH_4$, а затем H_3O^+; в) LDA, ТГФ, -78 °C, а затем MeI. Какие продукты образуются в каждом случае?

6.6. Получите циклогександион-1,2 реакцией сложноэфирной конденсации, используя в качестве одного из компонентов диэтилоксалат (диэтиловый эфир щавелевой кислоты). Предложите альтернативный способ синтеза циклогександиона-1,2 из циклогексанона.

6.7. Получите 2-(3-оксоциклогексил)уксусную кислоту (**А**) из циклогексанона, малонового эфира и других необходимых реагентов. На одной из стадий используйте присоединение по Михаэлю. Превратите соединение **А** в 2-(3-гидроксициклогексил)уксусную кислоту и в 3-(2-гидроксиэтил)циклогексанол-1.

6.8. Из ацетона получите α-гидроксиизомасляную (2-гидрокси-2-метилпропановую) кислоту и обсудите возможные методы синтеза ее метилового эфира.

6.9. Из ацетона и других необходимых реагентов получите пинаколин (3,3-диметилбутанон-2) и превратите его в 1-дейтеро-3,3-диметилбутин-1 и в 3,3-диметилбутаналь.

6.10. Из циклогексанона, метанола, малоновой кислоты и других необходимых реагентов получите (1-метилциклогексил)уксусную кислоту.

6.11. Озонолиз алкена дает единственный продукт - циклопентанон. Какое строение имеет этот алкен? Что образуется при последовательном действии на этот алкен: а) надуксусной кислоты, б) водной щелочи, в) каталитических количеств конц. H_2SO_4?

6.12. Исходя из 2-бром-2-метилбутана, метанола и других необходимых реагентов, получите 3-метилпентен-1. Превратите 3-метилпентен-1 в 3-метилпентанол-2.

6.13. Из изобутилена, окиси этилена и неорганических реагентов получите оксим *трет*-бутилацетальдегида (3,3-диметилбутаналя). Наиболее термодинамически устойчивый стереоизомер этого оксима нагрейте в присутствии каталитических количеств конц. H_2SO_4. Какое соединение при этом образуется и почему? Проведите его щелочной гидролиз.

6.14. Из циклогексанона, ацетилена и других необходимых реагентов получите (1-гидроксициклогексил)метилкетон и 2-циклогексилэтаналь.

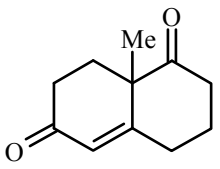
6.15. Из пропилена и других необходимых реагентов получите 2-дейтеро-2,3-диметилбутан.

6.16. Из ацетилена, этанола и неорганических реагентов получите *мезо*-3,4-гександиол.

6.17. Из 3-метилбутанола-1, метанола и других необходимых реагентов получите 1-метокси-3-метилбутанол-2 и превратите его в 3-метил-1,2-диметоксибутан.

6.18. Из циклопентанона, бромбензола и других необходимых реагентов получите изомерные спирты: 1-фенилциклопентанол-1, *транс*-2-фенилциклопентанол-1 и 3-фенилциклопентанол-1.

6.19. Соединение **А** получено аннелированием по Робинсону. Приведите строение исходных донора и акцептора Михаэля. Получите донор Михаэля, исходя из 5-оксогексановой кислоты и метанола.



A

6.20. Из метилацетилена, формальдегида и изопропанола получите гептин-5-ол-2.

6.21. Из бензальдегида и этанола получите 1-фенил-1,2-эпоксипропан и обработайте его метанолом в присутствии конц. H_2SO_4.

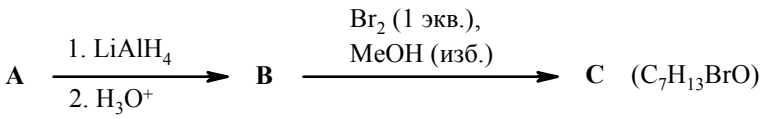
6.22. Из циклогексанона и любых других необходимых реагентов получите циклогексадиен-1,3 и 3-метиленциклогексен-1. Оба диена обработайте 1 экв. бромистого водорода при 20 °С. Какие продукты образуются в обоих случаях и почему? Какой их этих диенов может выступать в роли диена в реакции с малеиновым ангидридом?

6.23. Из ацетофенона, этилена и других необходимых реагентов получите 1-фенилбутандиол-1,4. Обработайте его последовательно: а) 2 экв. PBr_3; б) KOH (изб.), EtOH, t °С и в) 1экв. диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты.

6.24. Из ацетилена, этилена и изопентилбромида (1-бром-3-метилбутана) получите 7-метилоктин-3-ол-2 и 7-метилоктин-3-ол-1.

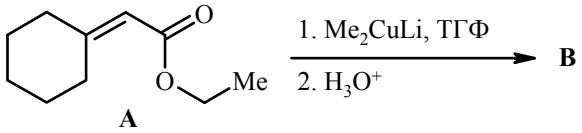
6.25. Из этилацетата и других необходимых реагентов получите гександион-2,5. Напишите продукт его альдольно-кротоновой конденсации в кислой среде при нагревании.

6.26. Из малонового эфира, этилового и аллилового спиртов получите 2-этилпент-4-еновую кислоту (**A**) и введите её в следующую цепочку превращений:



Какое строение имеют соединения **B** и **C**?

6.27. Из циклогексанона, малоновой кислоты и других необходимых реагентов получите этиловый эфир циклогексилиденуксусной кислоты (**A**). Какое строение имеет соединение **B**, образующееся в результате следующего превращения?



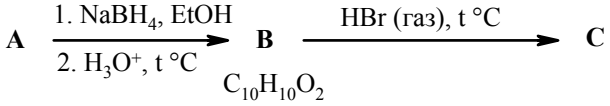
6.28. Из ацетона и других необходимых реагентов получите 2-гидрокси-2-метилпропановую кислоту и превратите ее в: а) метиловый эфир 2-метил-2-метоксипропановой кислоты, б) метиловый эфир 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты и в) 2-метил-2-метоксипропановую кислоту.

6.29. Осуществите направленную альдольно-кротоновую конденсацию ацетофенона и ацетона таким образом, чтобы ацетон играл роль только метиленовой компоненты. Для продукта направленной конденсации предложите методы региоселективного восстановления связей C=C и C=O, напишите предложенные превращения.

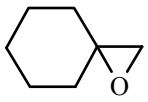
6.30. Из малонового эфира и других необходимых реагентов получите янтарную (бутан-1,4-диовую) кислоту и превратите её в ацетилендикарбоновую кислоту. Ацетилендикарбоновую кислоту превратите в диметиловый эфир и введите его в реакцию с 2 экв. бутадиена-1,3.

6.31. Получите 2,6-гептандион (1,5-дикетон) присоединением по Михаэлю. Получите акцептор Михаэля из ацетона, гидрохлорида диэтиламина и формальдегида. Какое строение имеет продукт альдольно-кротоновой конденсации 2,6-гептандиона в кислой среде?

6.32. Из бензальдегида, этилакрилата, 1,3-пропандитиола и других необходимых реагентов получите этиловый эфир 4-оксо-4-фенилбутановой кислоты (**A**). Введите его в следующую цепочку превращений:



6.33. Из циклогексанона, метилбромида и других необходимых реагентов получите 1-оксаспиро[2,5]октан (**A**). Обработайте его следующими реагентами: а) $LiAlH_4$, а затем H_3O^+; б) MeONa, MeOH и в) MeOH в присутствии каталитических количеств конц. H_2SO_4.



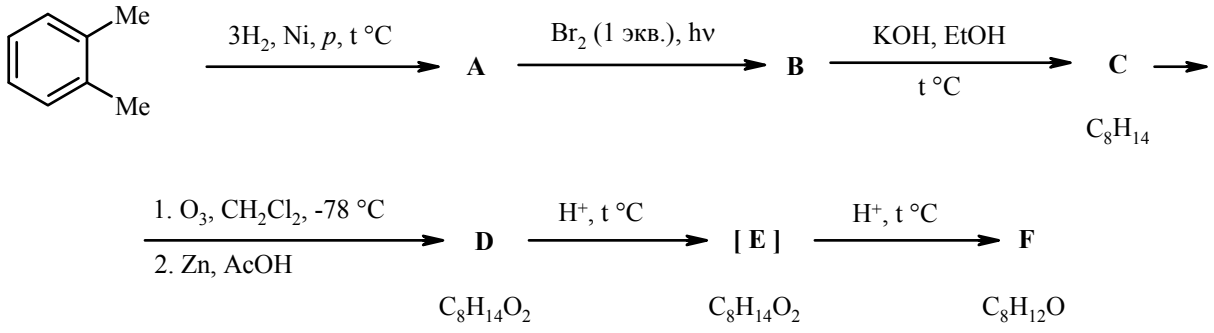
A

6.34. Из 1-метилциклогексена-1 и других необходимых реагентов получите *транс*-1-бром-2-метилциклогексан и обработайте его *t*-BuOK, *t*-BuOH. Какой продукт при этом получится и почему?

6.35. Из циклогексанола, бромбензола и других необходимых реагентов получите 2-фенилциклогексанон. Обработайте его следующими реагентами: а) $KMnO_4$, H_3O^+, t °C; б) Br_2 (1 экв.) в конц. AcOH; в) D_3O^+. Какие атомы водорода заменятся на атомы дейтерия?

6.36. При нагревании неопентилового спирта с 65%-ным раствором H_2SO_4 образуется соединение с молекулярной формулой C_5H_{10} (**A**). Какое строение оно имеет? Обработайте соединение **A** следующими реагентами: а) Br_2 (1 экв.), MeOH (изб.); б) BH_3 (0,5 экв.); в) *м*-хлорпербензойной кислотой, а затем расвором $Na^{18}OH$ в воде. Получите неопентиловый спирт из *трет*-бутанола и любых других необходимых реагентов.

6.37. Расшифруйте цепочку превращений:



6.38. Из бензальдегида, уксусной кислоты, этанола и других необходимых реагентов получите этиловый эфир коричной (3-фенилпропеновой) кислоты. Нагрейте его в толуоле с 1 экв. бутадиена-1,3.

6.39. Из фенилацетилена и метилацетилена получите 1-фенилпентадиен-1,3. Обработайте его 1 экв. диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты.

6.40. При нагревании водного раствора 4-бром-4-метилпентановой кислоты образуется соединение с молекулярной формулой $C_6H_{10}O_2$. Какое строение оно имеет, и каков механизм его образования? Обработайте его последовательно: а) $LiAlH_4$ (изб.) с последующим гидролизом; б) Al_2O_3, 300 °C и в) HBr (1 экв.), 20 °C.

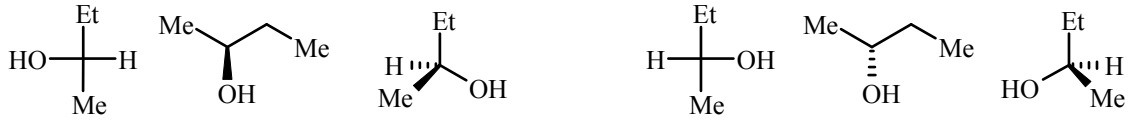
Ответы

Решение задач из главы 1

1.1. а) (2*R*)-3-амино-2-метил-2-метоксипропановая кислота;
б) (3*R*)-2,3-диметил-3-фенилпентан;
в) (2*S*)-3-гидрокси-2-дейтеро-2-метилпропаналь;
г) (4*Z*)-4-изопропил-6-меркапто-2,2-диметилгексен-4-нитрил;
д) (3*R*)-3,5-дигидрокси-3-метилпентановая кислота;
е) (3*S*)-4-гидрокси-3-фенилбутан-2-он;
ж) (3*S*)-3-дейтеро-2-метил-3-фенилпентан;
з) (3*E*)-3-изопропил-5-меркаптогексен-3-нитрил;
и) (2*R*)-2-амино-3-гидрокси-2-метилпропановая кислота;
к) (2*S*)-2-метоксипропаналь;
л) (3*R*)-2-дейтеро-2-метил-3-фенил-3-фторбутан;
м) (2*R*)-2-амино-2-дейтеропропановая кислота;
н) (3*R*)-5-гидрокси-3-фенилпентанон-2;
о) (2*Z*)-3-винил-5-метилгексадиен-2,5-ол-1;
п) (2*R*)-2-метил-2-метокси-3-хлорпропановая кислота;
р) 3-дейтеро-2,4-диметил-3-фенилпентан;
с) (4*Z*)-4-винил-2-метиленгептен-4-ол-1.

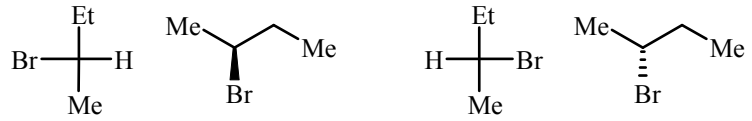
1.2.

а)



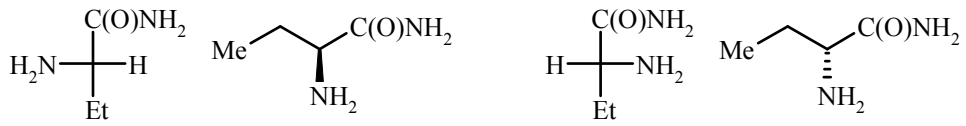
(*S*)-бутан-2-ол или (*S*)-бутанол-2 (*R*)-бутан-2-ол или (*R*)-бутанол-2

б)



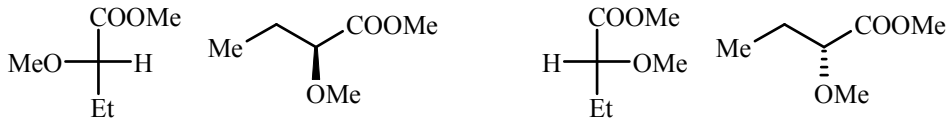
(*S*)-2-бромбутан (*R*)-2-бромбутан

в)



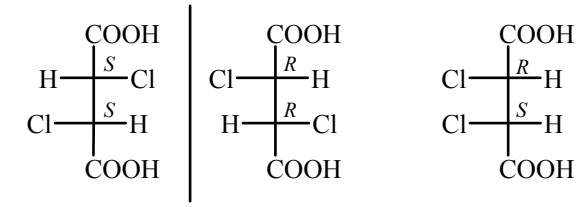
амид (*S*)-2-аминобутановой кислоты амид (*R*)-2-аминобутановой кислоты

г)



метиловый эфир (*S*)-2-метоксибутановой кислоты метиловый эфир (*R*)-2-метоксибутановой кислоты

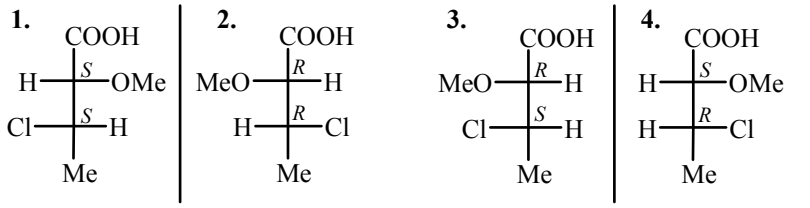
1.3. а) 2,3-дихлорбутан-1,4-диовая кислота (3 стереоизомера):



(2*S*,3*S*)-изомер (2*R*,3*R*)-изомер (2*R*,3*S*)-изомер

энантиомеры *мезо*-форма

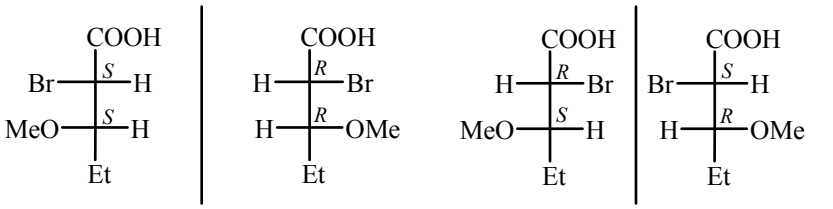
б) 2-метокси-3-хлорбутановая кислота (4 стереоизомера):



(2*S*,3*S*)-изомер (2*R*,3*R*)-изомер (2*R*,3*S*)-изомер (2*S*,3*R*)-изомер

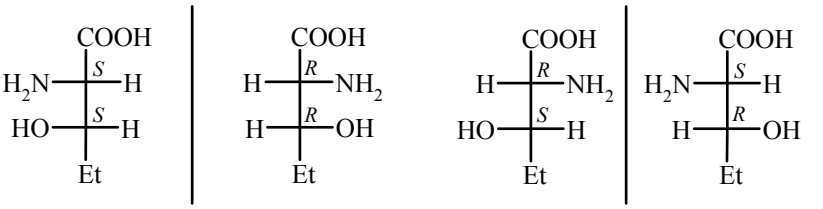
Стереоизомеры **1,2** и **3,4** – две пары энантиомеров;
Стереоизомеры **1,3**; **1,4**; **2,3** и **2,4** – четыре пары диастереомеров

в) 2-бром-3-метоксипентановая кислота (4 стереоизомера):



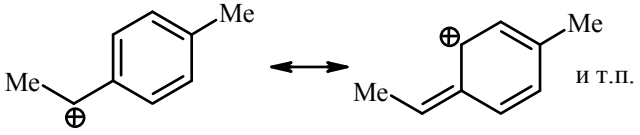
(2*S*,3*S*)-изомер (2*R*,3*R*)-изомер (2*R*,3*S*)-изомер (2*S*,3*R*)-изомер

г) 2-амино-3-гидроксипентановая кислота (4 стереоизомера):

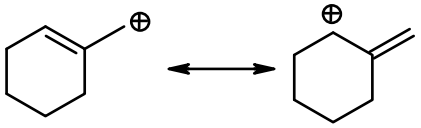


(2*S*,3*S*)-изомер (2*R*,3*R*)-изомер (2*R*,3*S*)-изомер (2*S*,3*R*)-изомер

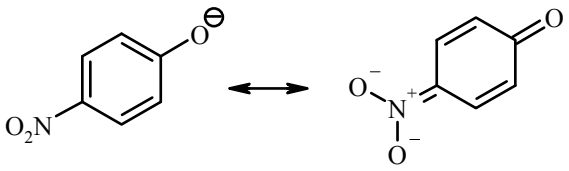
1.4. Более стабильные частицы:

а)  и т.п.

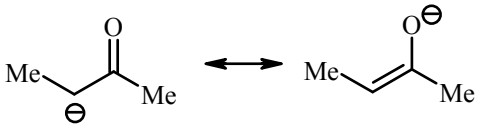
Вторичный катион бензильного типа; стабилизирован +*M*-эффектом бензольного кольца и +*I*-эффетом метильных групп

б) 

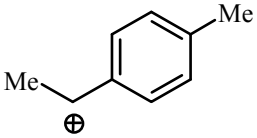
Катион аллильного типа; стабилизирован +*M*-эффектом двойной связи

в) 

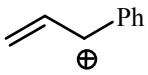
Анион стабилизирован –*M*- и –*I*-эффектами NO_2-группы

г) 

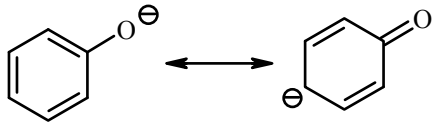
Енолят-анион стабилизирован –*M*- и –*I*-эффектами C=O-группы

д) 

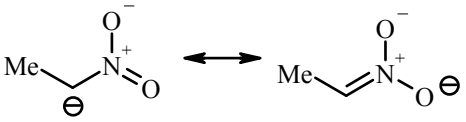
Вторичный катион бензильного типа стабильнее, чем первичный. См. пункт "а"

е) 

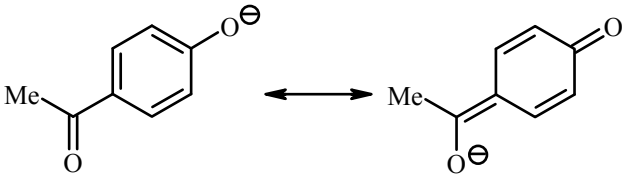
Вторичный катион аллильно-бензильного типа; стабилизирован +*M*-эффектами двойной связи и бензольного кольца

ж) 

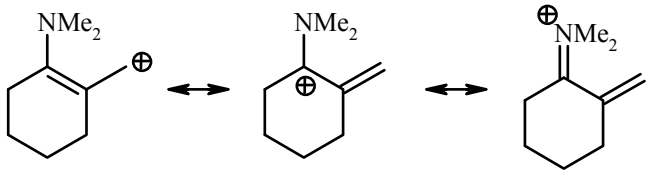
Фенолят-анион стабилизирован –*M*-эффектом бензольного кольца

з) 

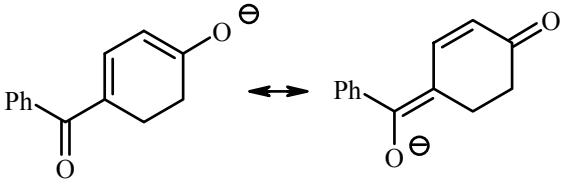
Анион стабилизирован за счёт –*M*- и –*I*-эффектов нитрогруппы (анионный центр рядом с положительно заряженным атомом N^+)

и) 

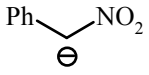
Анион стабилизирован –*M*-эффектом C=O-группы

к) 

Катион аллильного типа; стабилизирован +*M*-эффектами двойной связи и атома N

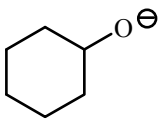
л) 

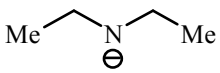
Анион стабилизирован за счёт сопряжения с C=O-группой, обладающей –*M*-эффектом

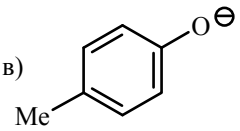
м) 

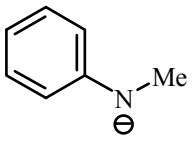
Анион бензильного типа; стабилизирован –*M*- и –*I*-эффектами NO_2-группы. NO_2-Группа более сильный акцептор электронов, чем CHO-группа

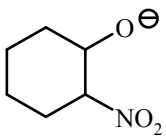
1.5. Сильные основания:

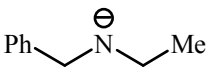
а) 

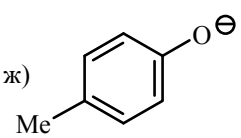
б) 

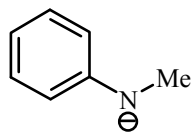
в) 

г) 

д) 

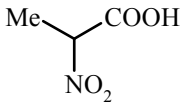
е) 

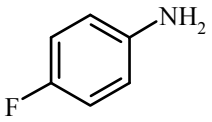
ж) 

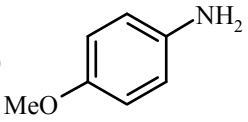
з) 

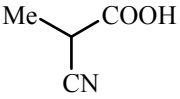
Более слабые основания представлены анионами, стабилизированными за счёт сопряжения с электроноакцепторными группами, обладающими –*M*-эффектом.

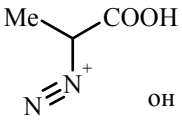
1.6. Более сильные кислоты (основания):

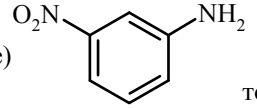
а)  –*I*-эффект NO_2-группы увеличивает кислотность

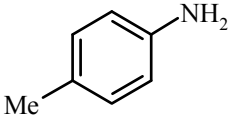
б)  +*M*-эффект атома F повышает основность

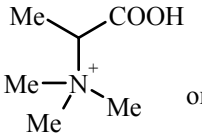
в)  +*M*-эффект MeO-группы повышает основность

г)  –*I*-эффект CN-группы увеличивает кислотность

д)  –*I*-эффект N_2^+-группы увеличивает кислотность; он больше –*I*-эффекта MeO-группы

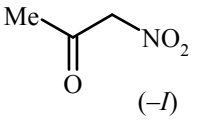
е)  NO_2-группа не сопряжена с NH_2-группой; проявляется только –*I*-эффект NO_2-группы

ж)  +*I*-эффект Me-группы увеличивает основность

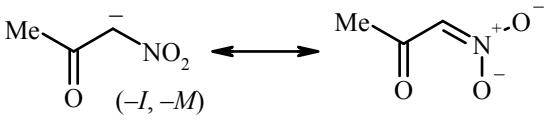
з)  –*I*-эффект Me_3N^+-группы увеличивает кислотность он больше –*I*-эффекта CN-группы

1.7. Наиболее сильные CH-кислоты:

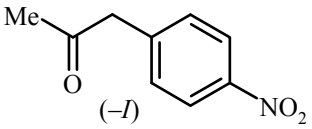
а)


(–*I*)

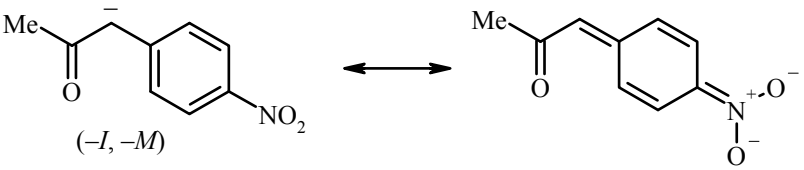
1-нитропропанон-2


(–*I*, –*M*)

б)

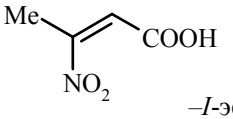

(–*I*)

1-(4-нитрофенил)пропанон-2

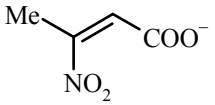

(–*I*, –*M*)

и т.п.

в)

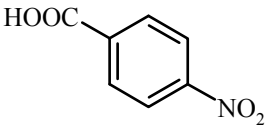


(2*Z*)-3-нитробутен-2-овая кислота

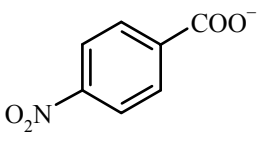


–*I*-эффект NO_2-группы увеличивает OH-кислотность

г)



4-нитробензойная кислота

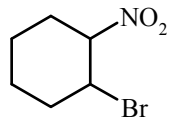


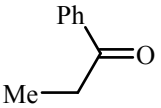
электроноакцепторные свойства NO_2-группы повышают кислотность

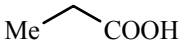
Решение задач из главы 2

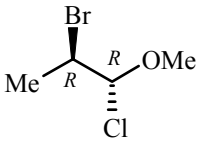
2.1.

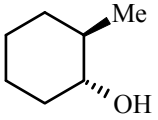
а)

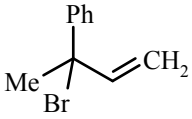
A 

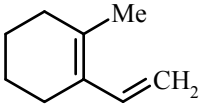
B 

C 

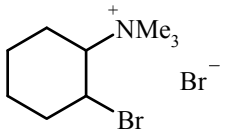
D 
+ энантиомер

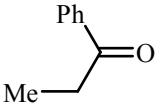
E 

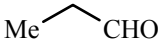
F 

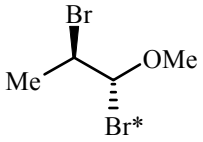
G 

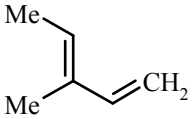
б)

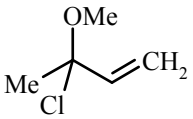
A 

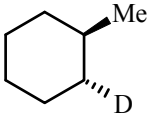
B 

C 

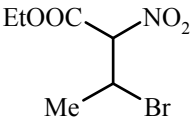
D 
+ энантиомер

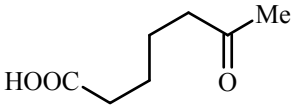
E 

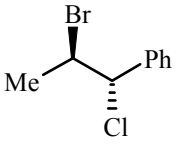
F 

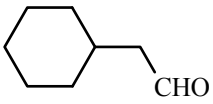
G 

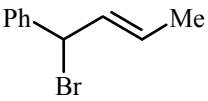
в)

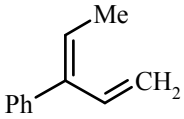
A 

B 

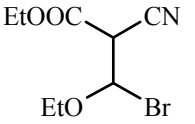
C 
+ энантиомер

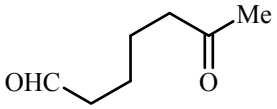
D 

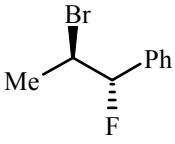
E 

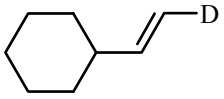
F 

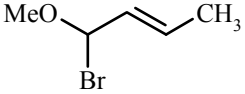
г)

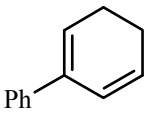
A 

B 

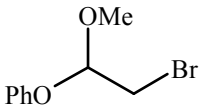
C 
+ энантиомер

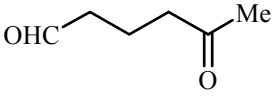
D 

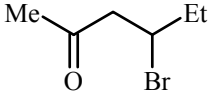
E 

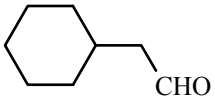
F 

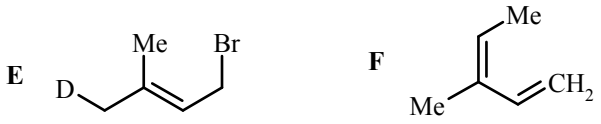
д)

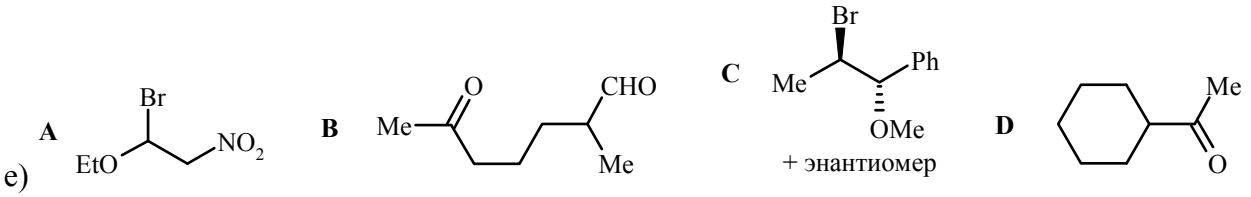
A 

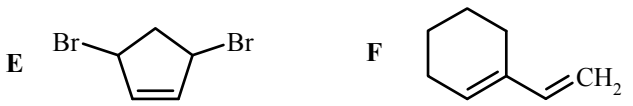
B 

C 

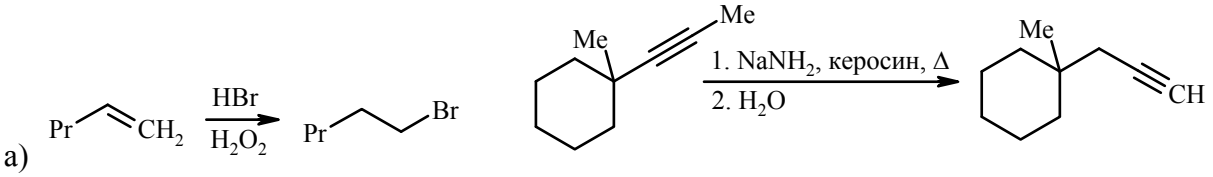
D 

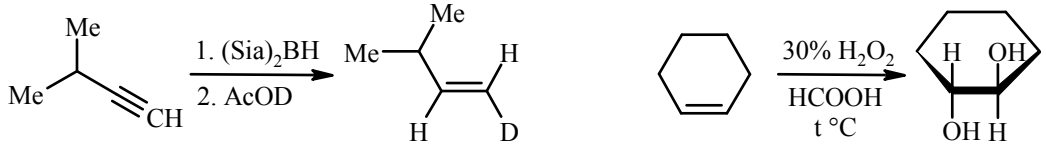


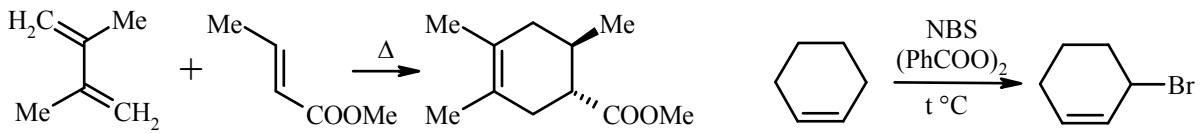




2.2.

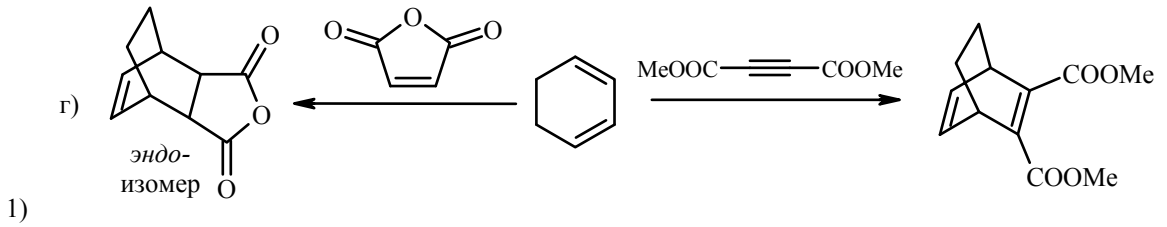


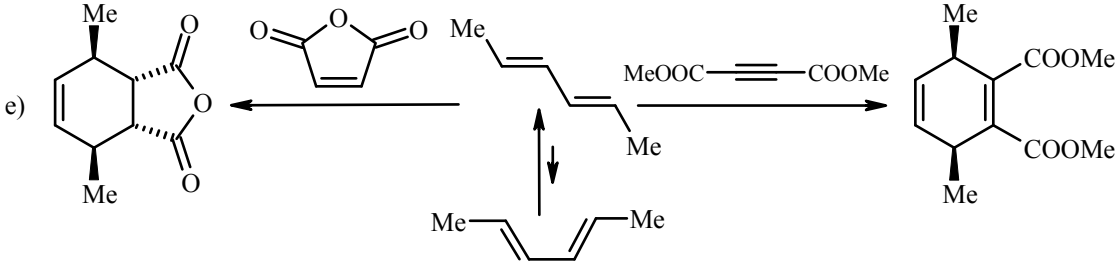




Пункты б)-е) имеют аналогичное решение, предполагающее хорошее знание лекционного материала.

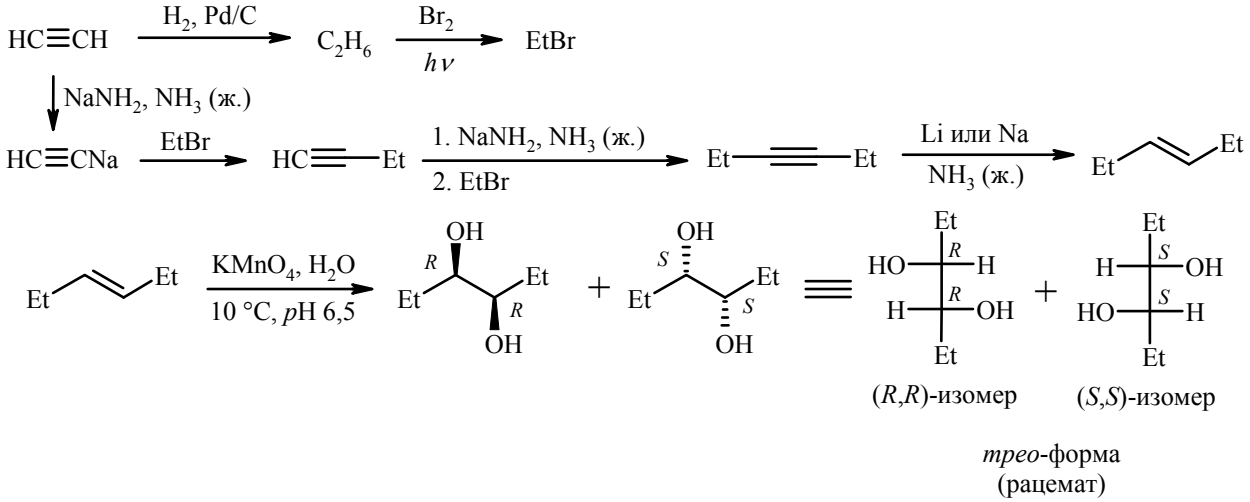
2.3. В реакцию Дильса-Альдера вступают диены, имеющие *s-цис*-конформацию.



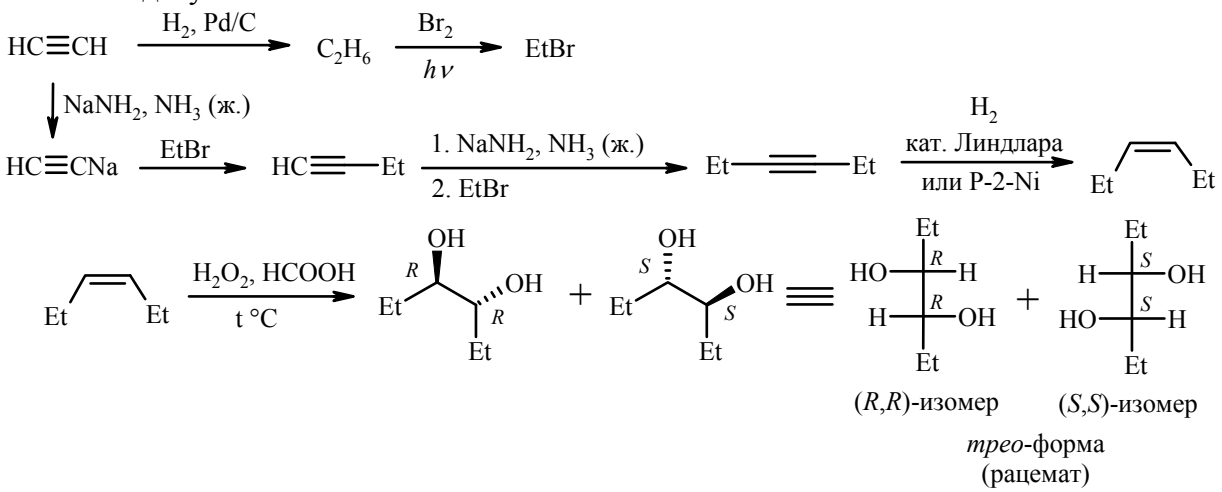


Пункты 2)-6) решаются аналогично.

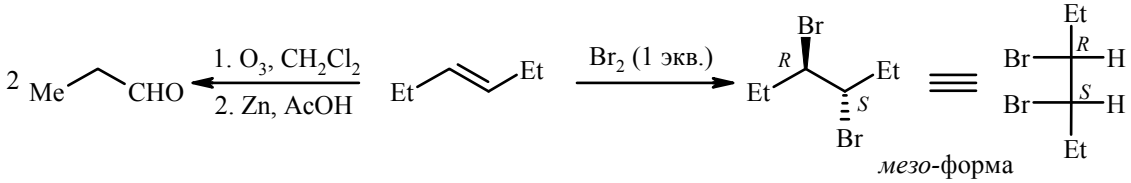
2.4.



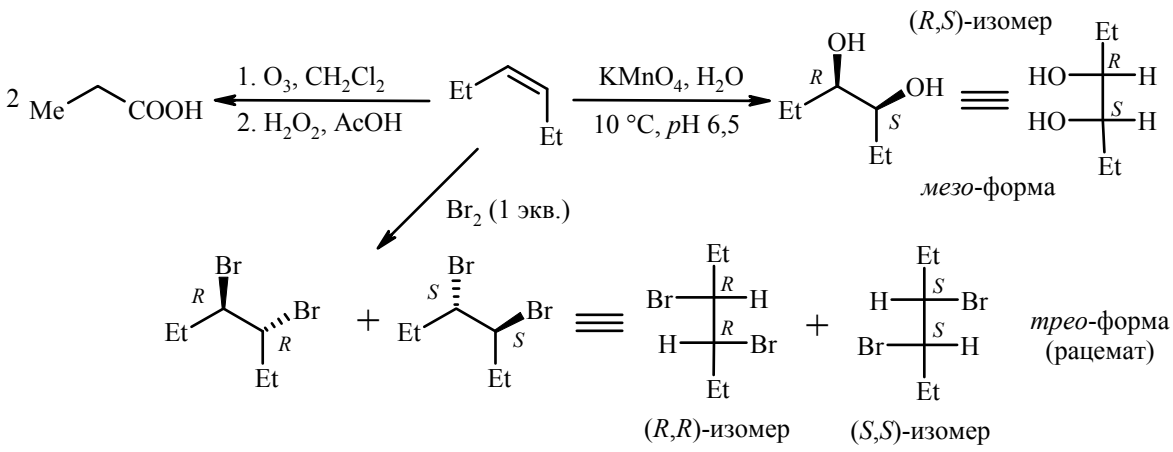
2.5. См. задачу **2.4**.



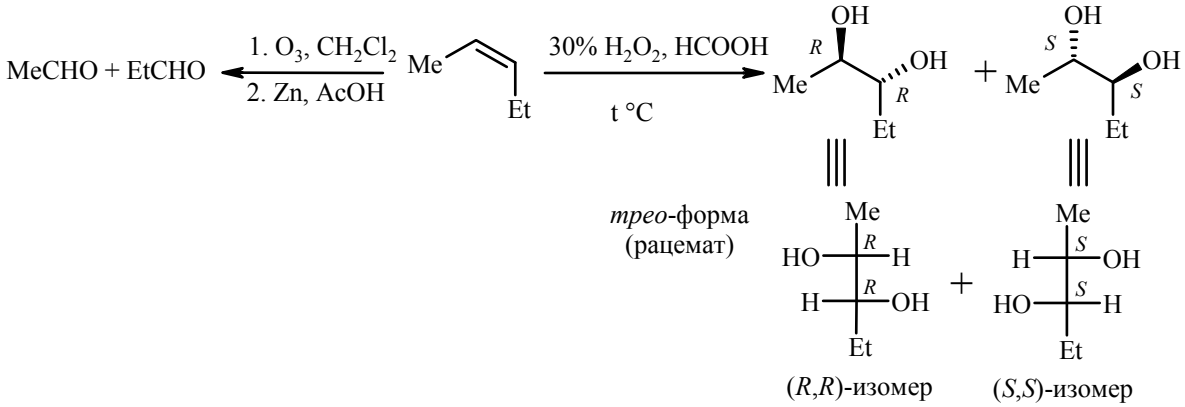
2.6. Углеводород **А**, имеющий брутто-формулу C_6H_{12} – *транс*-гексен-3; его получение см. задачу **2.4.** *син*-Гидроксилирование по Вагнеру см. задачу **2.4.**



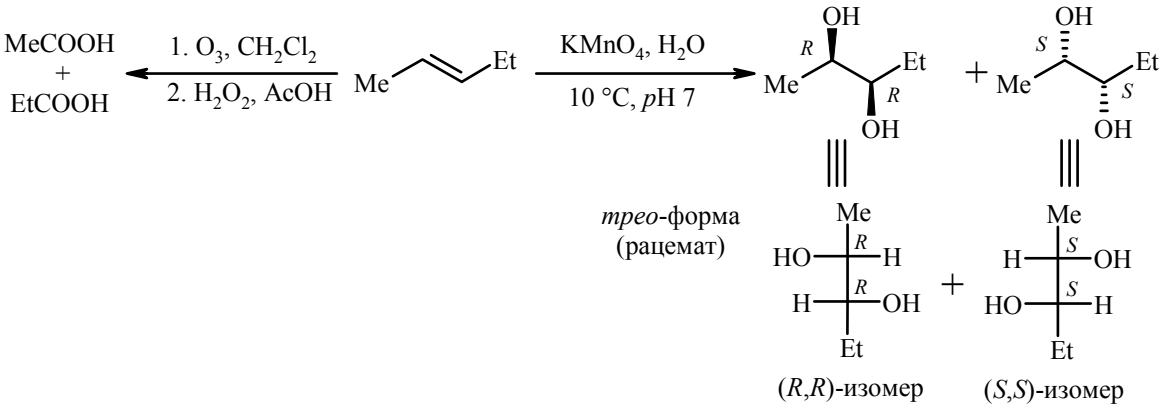
2.7. Углеводород **А**, имеющий брутто-формулу C_6H_{12} – *цис*-гексен-3; его получение см. задачу **2.5.**



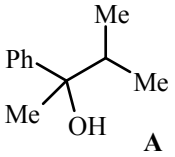
2.8. Углеводород **A**, имеющий брутто-формулу C_5H_{10} – *цис*-пентен-2; получается аналогично *цис*-гексену-3 (см. задачу **2.5.**), только вместо бромэтана на одной из стадий алкилирования используют йодметан.



2.9. Углеводород **A**, имеющий брутто-формулу C_5H_{10} – *транс*-пентен-2; получается аналогично *транс*-гексену-3 (см. задачу **2.4.**), только вместо бромэтана на одной из стадий алкилирования используют йодметан.

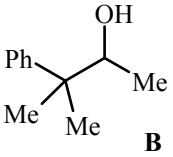


2.10.



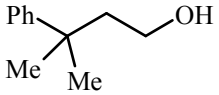
A

3-метил-2-фенилбутанол-2



B

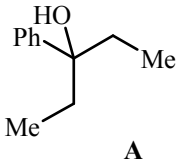
3-метил-3-фенилбутанол-2



C

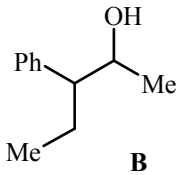
3-метил-3-фенилбутанол-1

2.11.



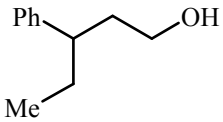
A

3-фенилпентанол-3



B

3-фенилпентанол-2

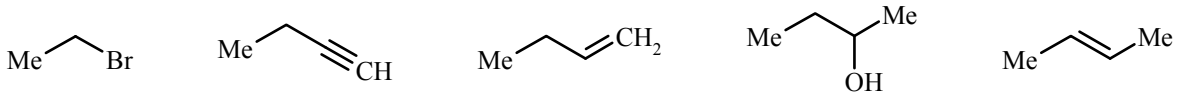


C

3-фенилпентанол-1

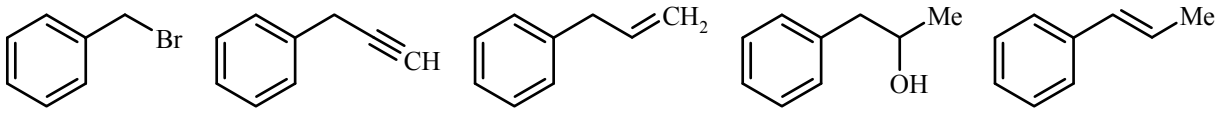
2.12.

1)



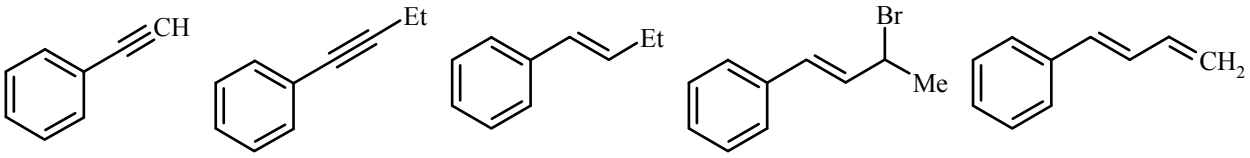
A **B** **C** **D** **E**

2)



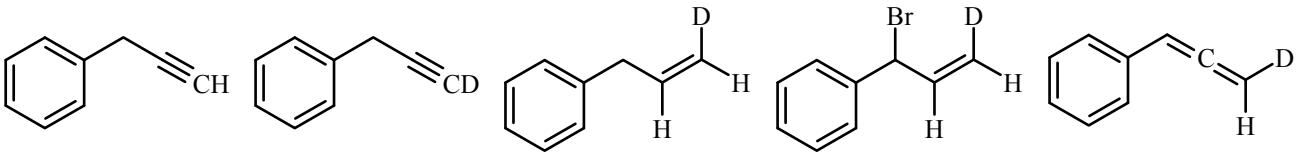
A **B** **C** **D** **E**

3)



A **B** **C** **D** **E**

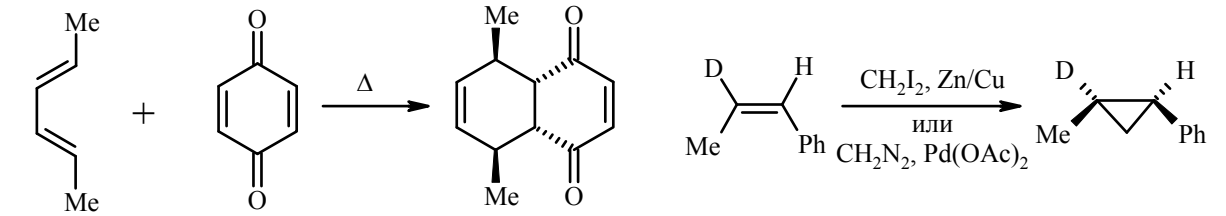
4)

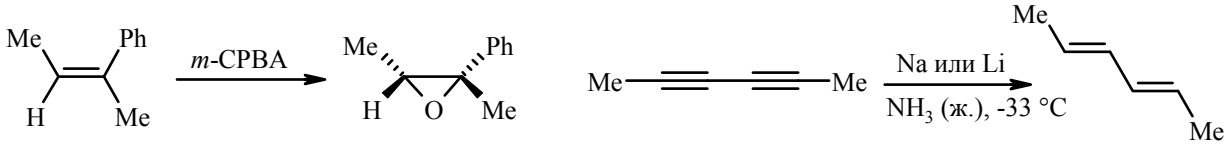


A **B** **C** **D** **E**

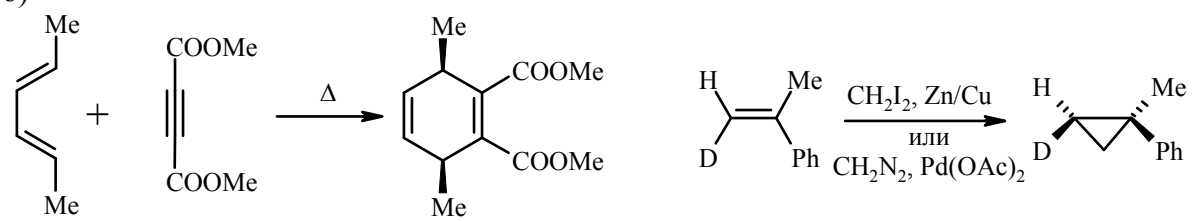
2.13. Возможны такие варианты

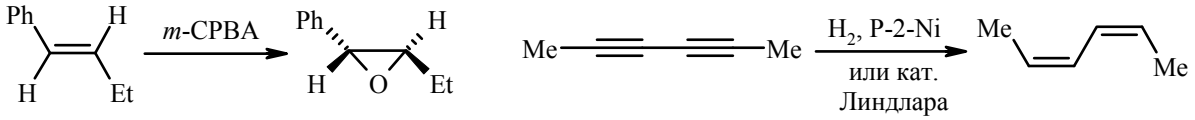
а)



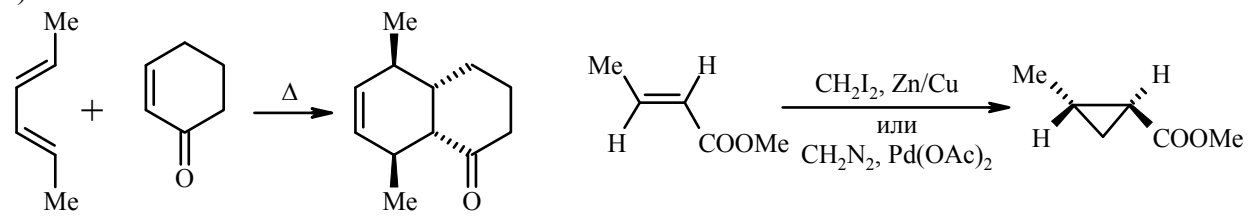


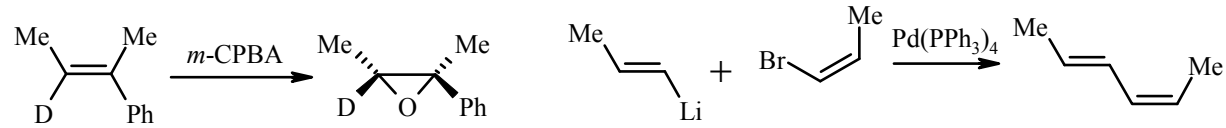
б)



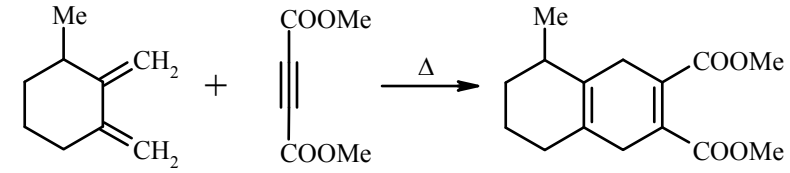


в)



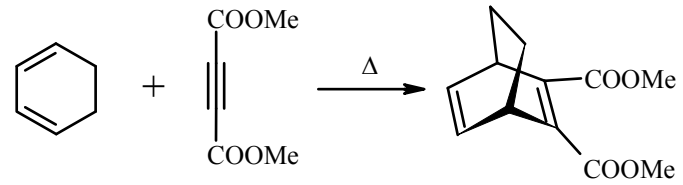


г)



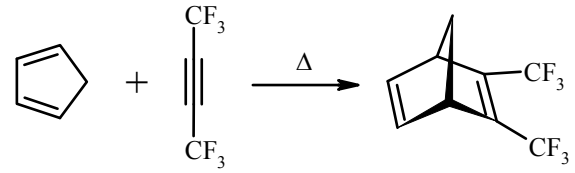
Другие задачи решаются аналогично (см. пункты «а–в»).

д)



Другие задачи решаются аналогично (см. пункты «а–в»).

е)

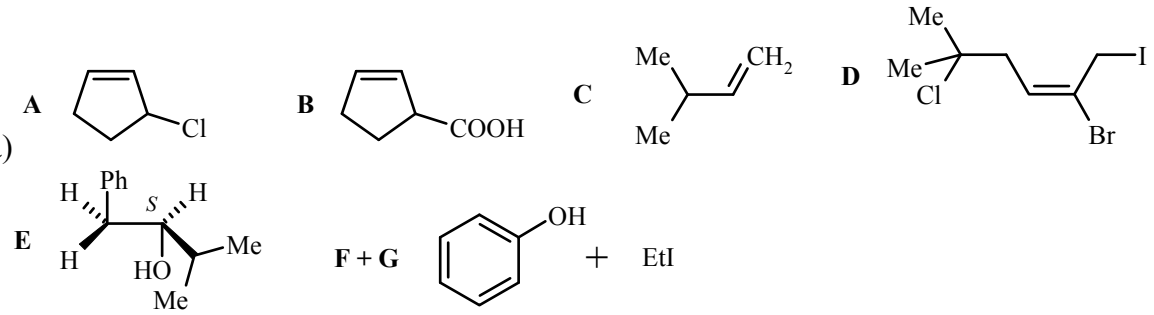


Другие задачи решаются аналогично (см. пункты «а–в»).

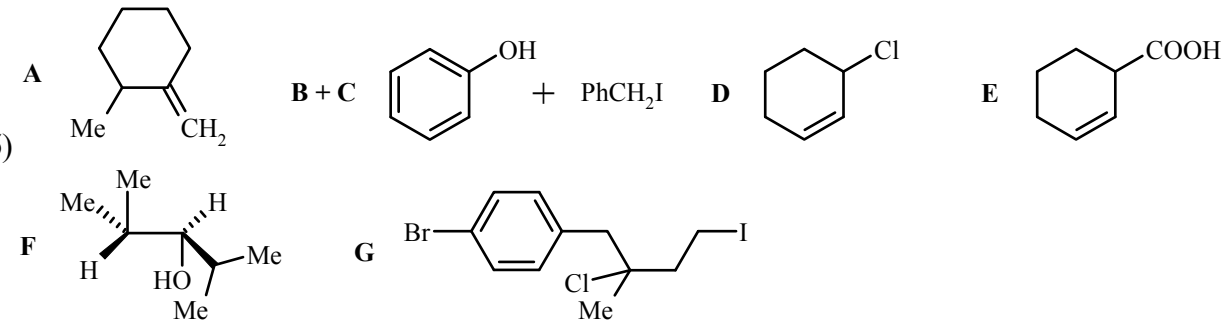
Решения задач из главы 3

3.1.

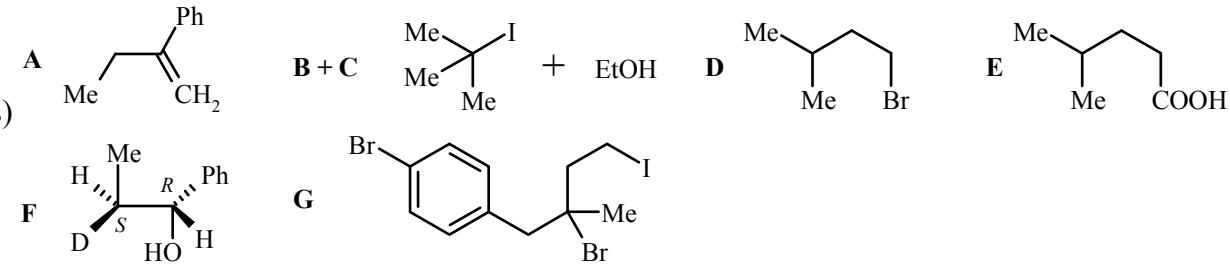
а)



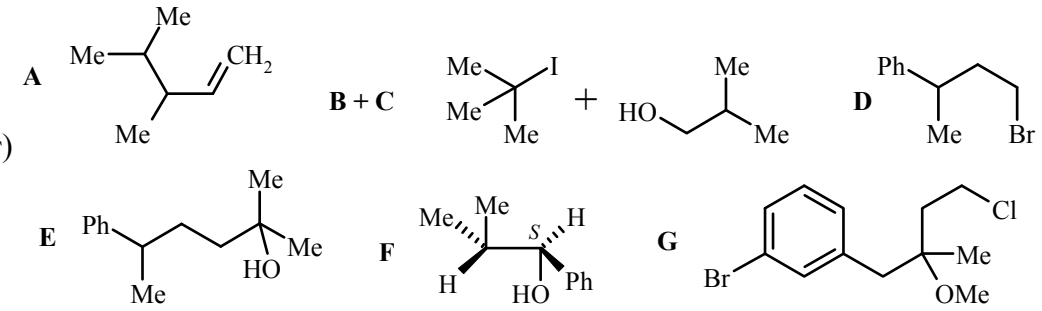
б)



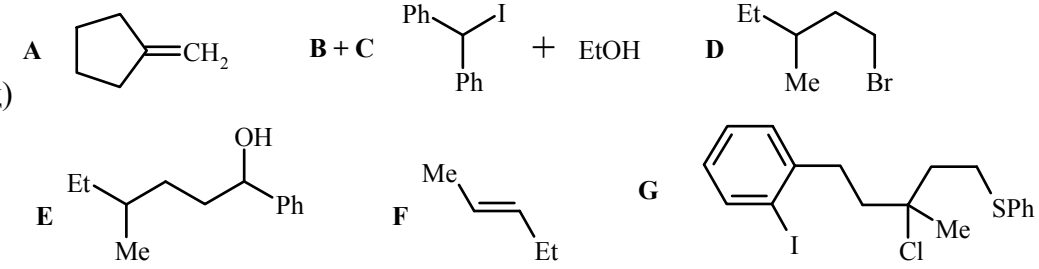
в)



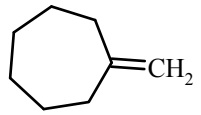
г)

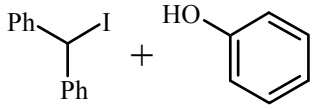


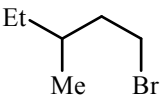
д)

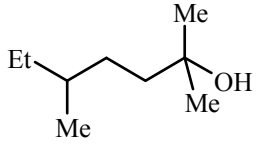


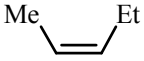
е)

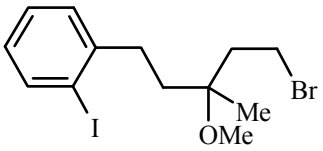
A 

B + C 

D 

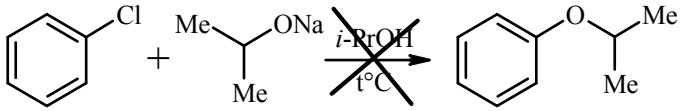
E 

F 

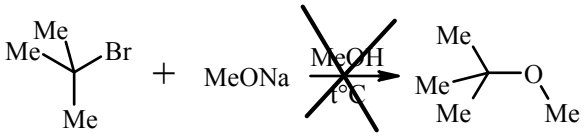
G 

3.2.

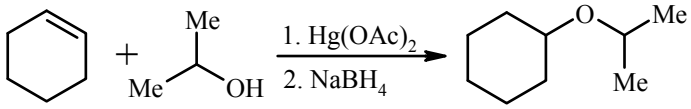
а)



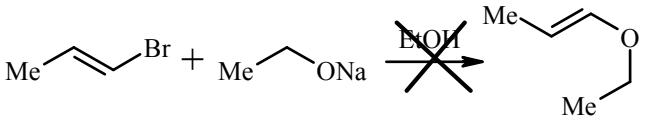
Замещение при sp^2-гибридизованном атоме С в данных условиях **не идёт!**



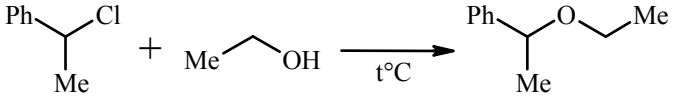
E2-элиминирование: образуется изобутилен



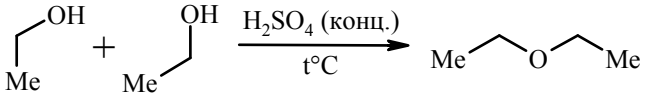
Ad_E процесс



E2-элиминирование: образуется пропин

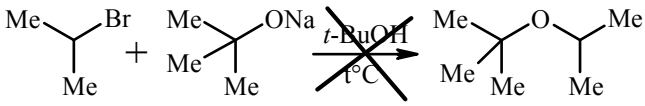


S_N1 процесс

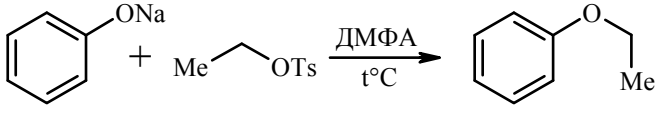


S_N2 процесс

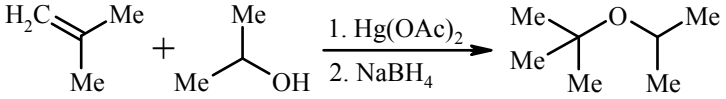
б)



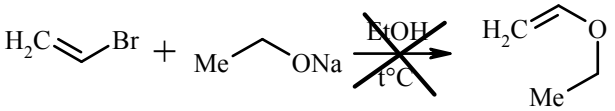
E2-элиминирование: образуется пропилен



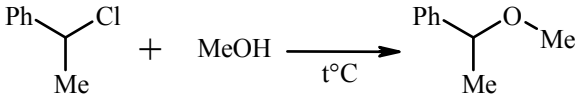
S_N2 процесс



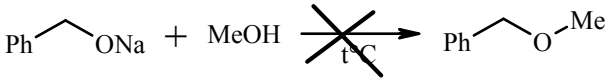
Ad_E процесс



E2-элиминирование: образуется ацетилен

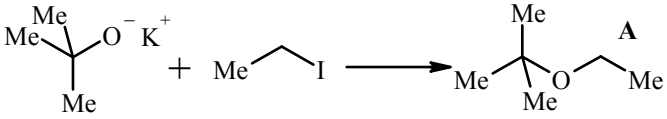


S_N1 процесс

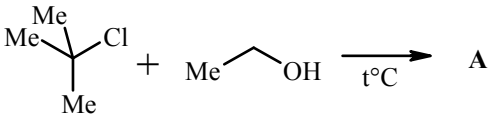


Реакция не идёт!
OH-группа – плохая уходящая группа

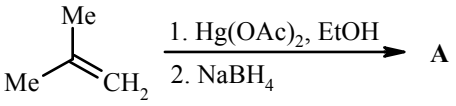
3.3.



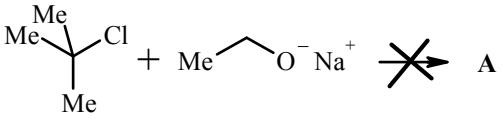
S_N2 процесс
(реакция Вильямсона)



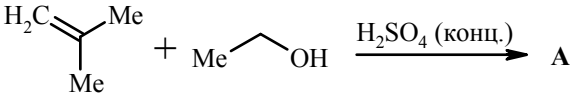
S_N1 процесс



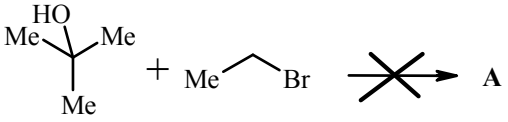
Ad_E процесс



Идёт *E2*-элиминирование

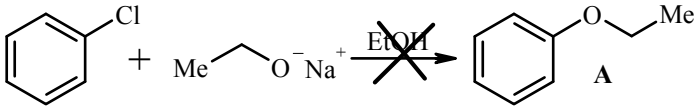


Ad_E процесс

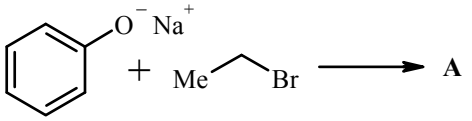


Реакция не идёт!
t-BuOH – слабый нуклеофил;
EtBr – первичный субстрат

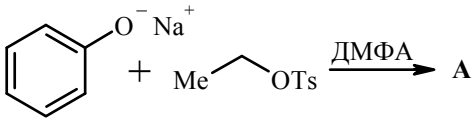
3.4.



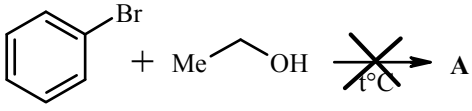
Замещение при sp^2-гибридизованном атоме С в данных условиях **не идёт!**



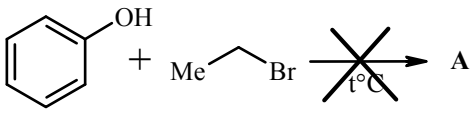
S_N2 процесс



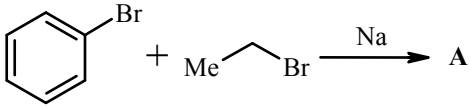
S_N2 процесс



Замещение при sp^2-гибридизованном атоме С в данных условиях **не идёт!**

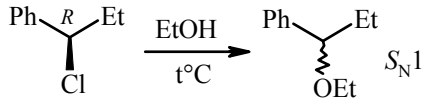


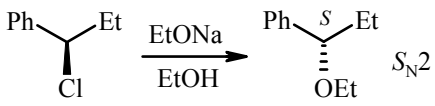
Реакция не идёт!
Фенол – слабый нуклеофил

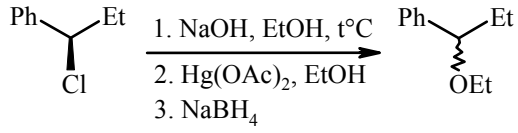


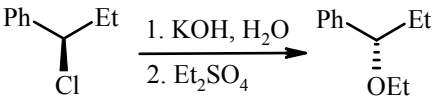
реакция Вюрца-Фиттига

3.5.

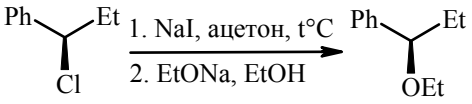
а) 

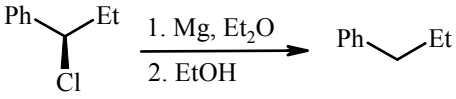
б) 

в) 

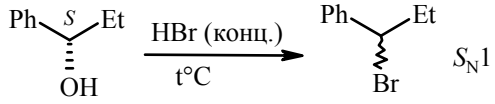
г) 

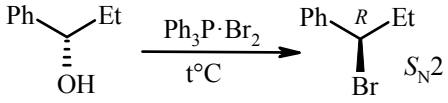
обе стадии – S_N2-процессы

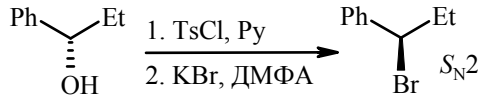
д) 

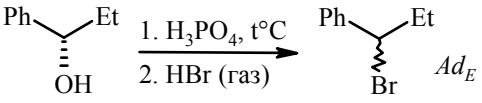
е) 

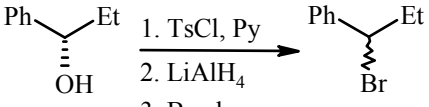
3.6.

а) 

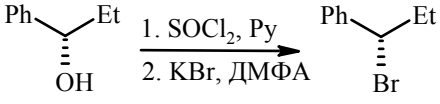
б) 

в) 

г) 

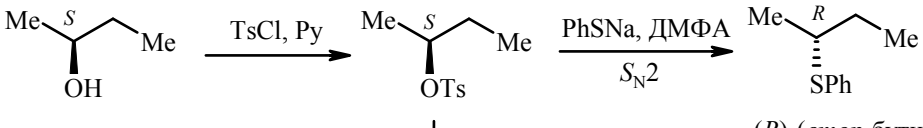
д) 

обе стадии – S_N2-процессы

е) 

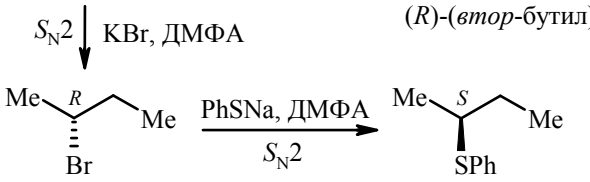
3.7.

а)



(*S*)-*втор*-бутанол

(*R*)-(*втор*-бутил)фенилсульфид

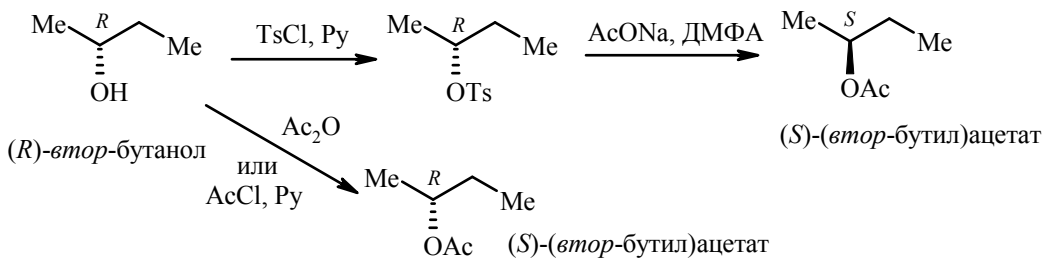


(*S*)-(*втор*-бутил)фенилсульфид

Задания в пунктах «б-г» имеют аналогичное решение.

3.8. Задания в пунктах «а-в» решаются аналогично задаче **3.7**.

г)

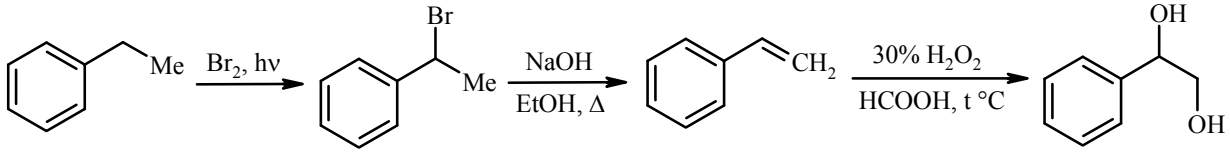


(*R*)-*втор*-бутанол

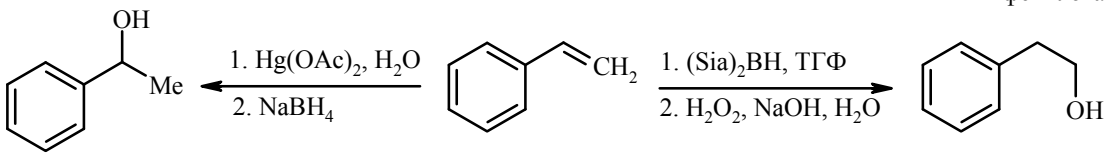
(*S*)-(*втор*-бутил)ацетат

(*S*)-(*втор*-бутил)ацетат

3.9. Возможный вариант решения:



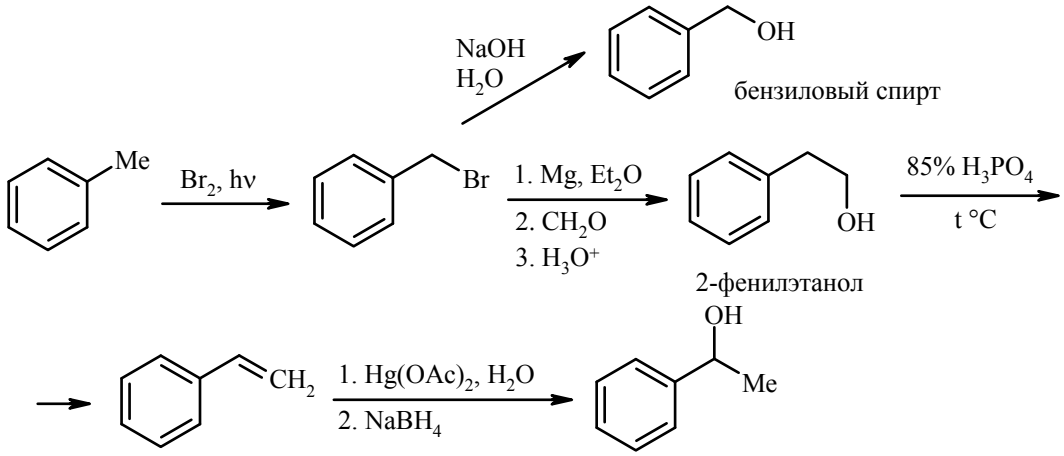
1-фенилэтандиол-1,2



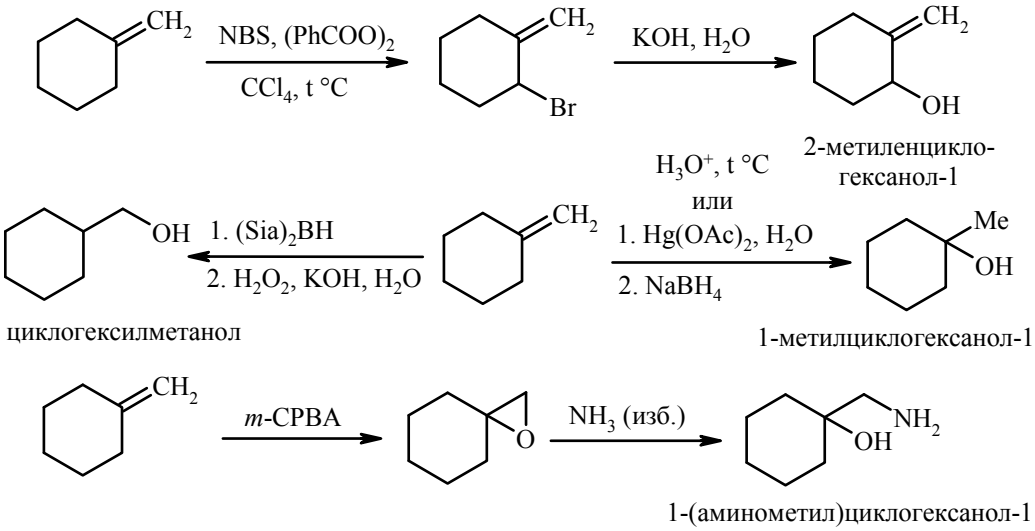
1-фенилэтанол

2-фенилэтанол

3.10. Один из возможных вариантов решения:

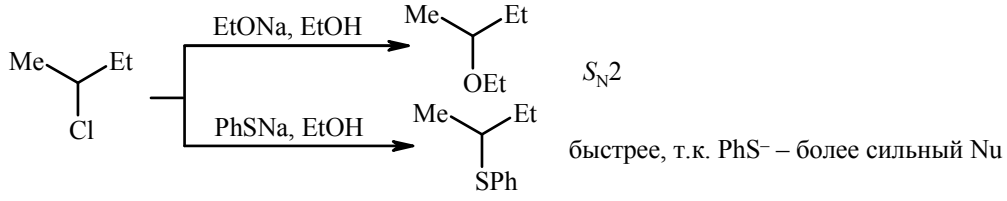


3.11.



3.12. См. решение задачи **3.11.**

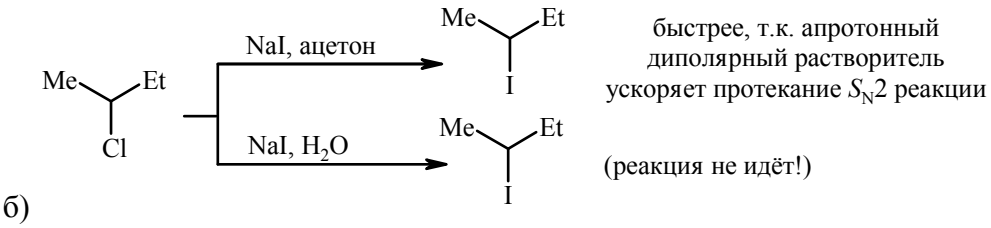
3.13.



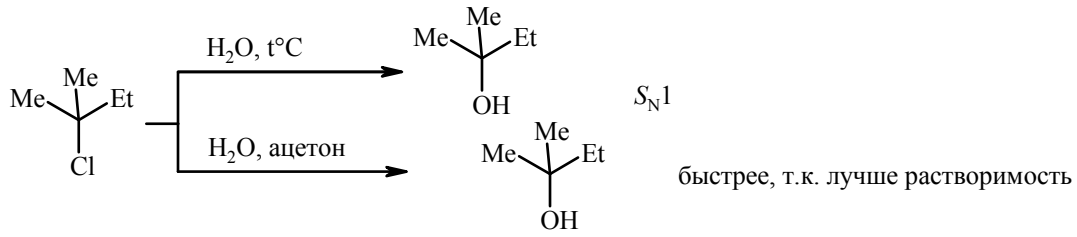
S_N2

быстрее, т.к. PhS^- – более сильный Nu

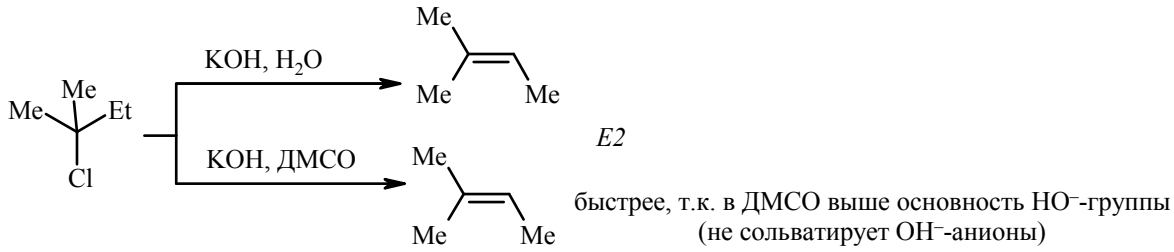
а)



б)



в)

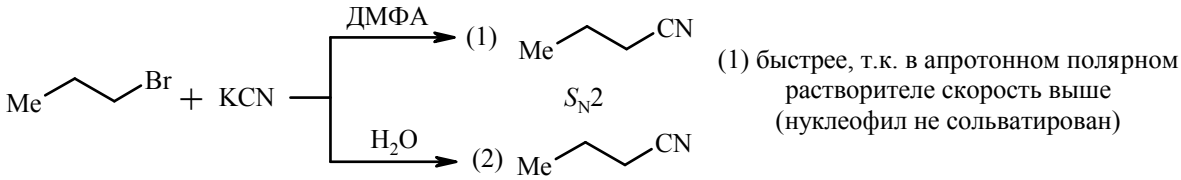


г)

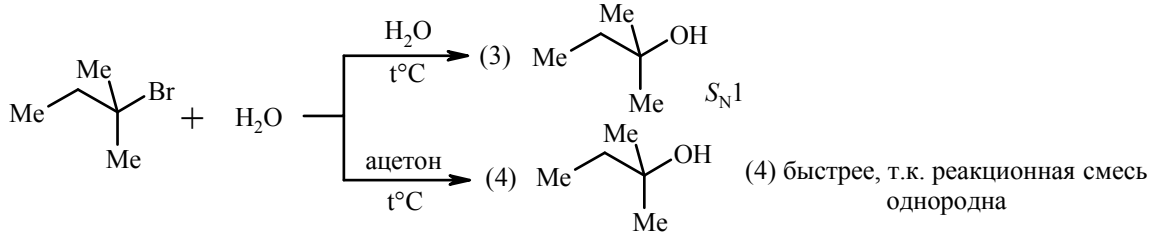
3.14. См. решение задачи **3.13.**

3.15.

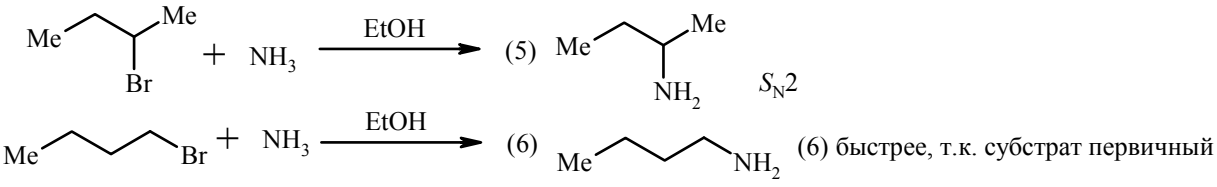
а)



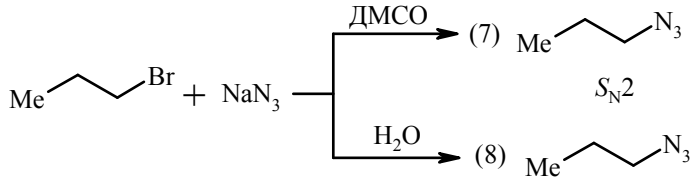
б)



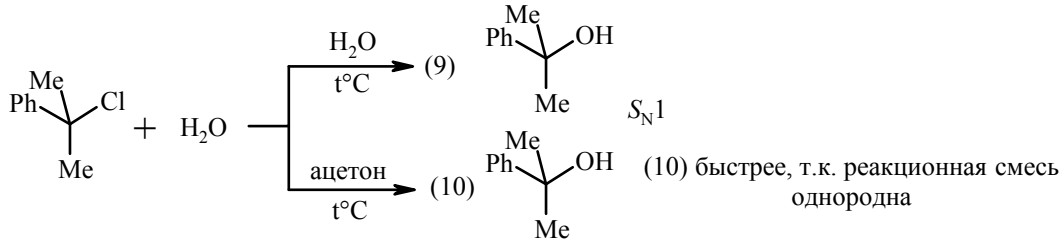
в)



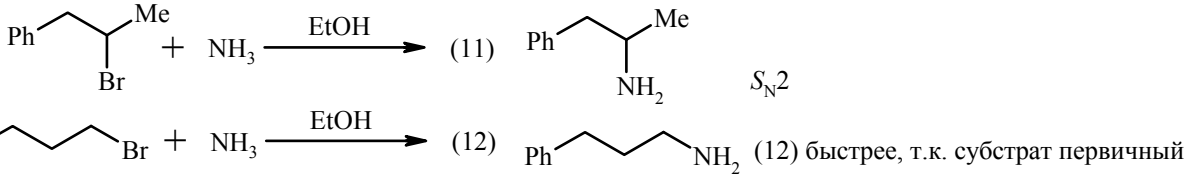
г)



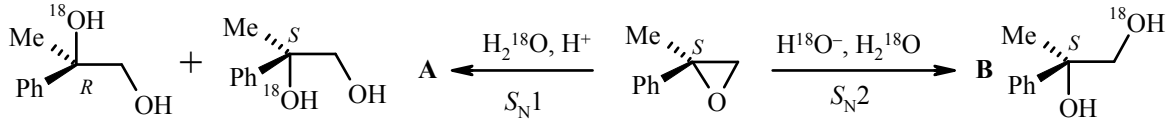
д)



е)

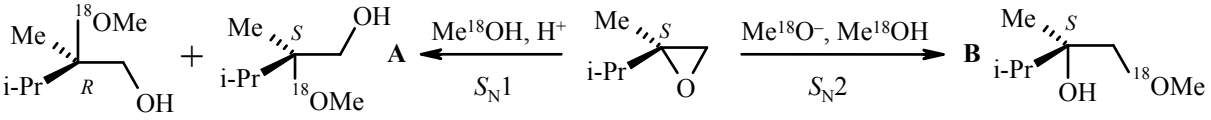


3.16.

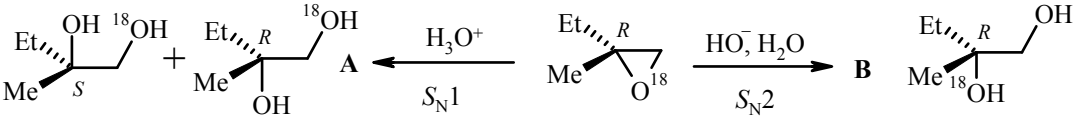


а) рацемат

б)



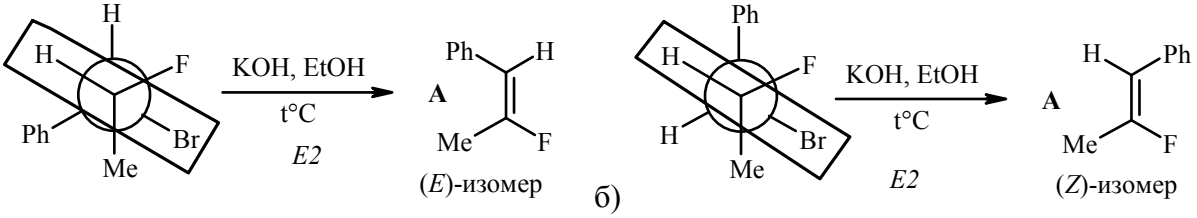
б) рацемат



в) рацемат

г) См. пункт «в».

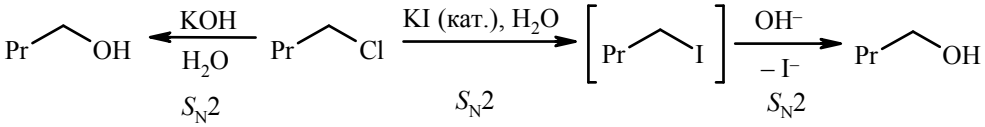
3.17. При элиминировании реализуется *E2* механизм (*анти*-элиминирование).



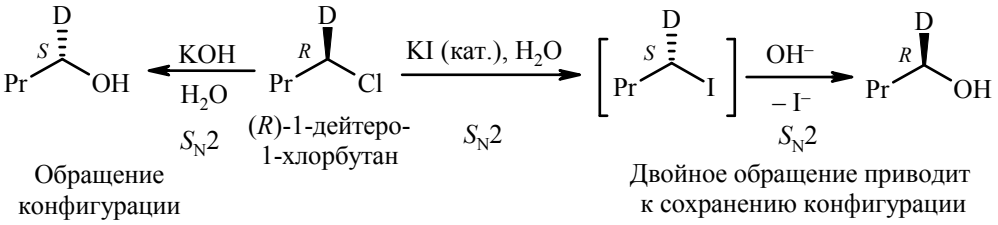
а) б)

В обоих случаях отщепляется HBr, т.к. Br^- - хорошая уходящая группа, а F^- – плохая.

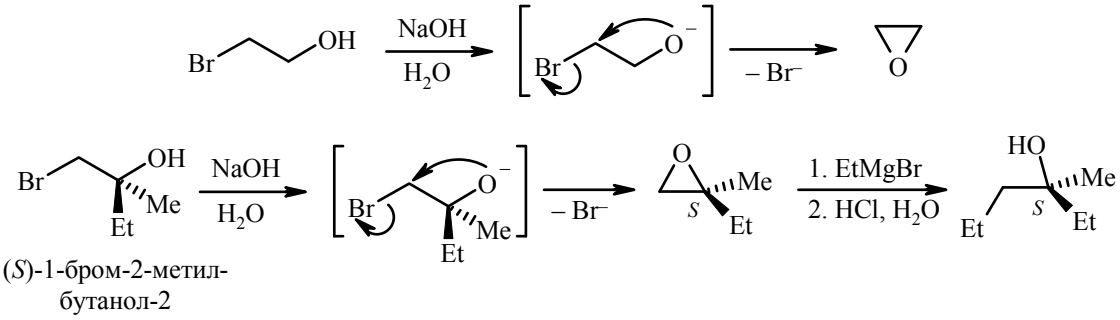
3.18. Механизм гидролиза 1-хлорбутана:



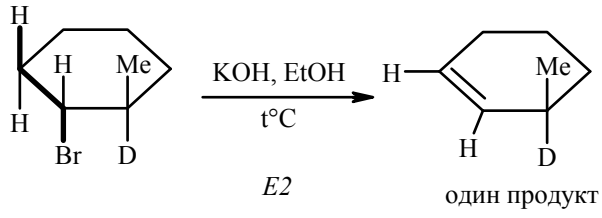
I^- - лучшая уходящая группа, чем Cl^-



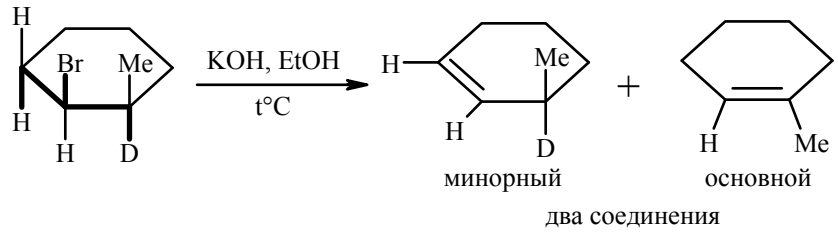
3.19. Механизм реакции:



3.20. При элиминировании реализуется *E2* механизм (*анти*-элиминирование).

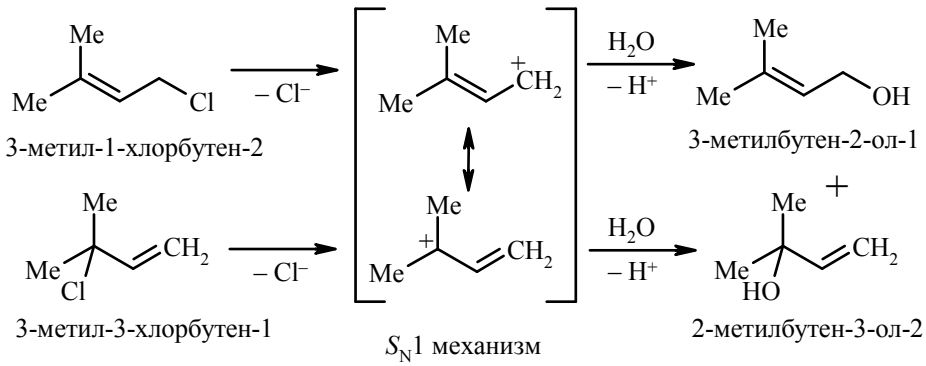


а)



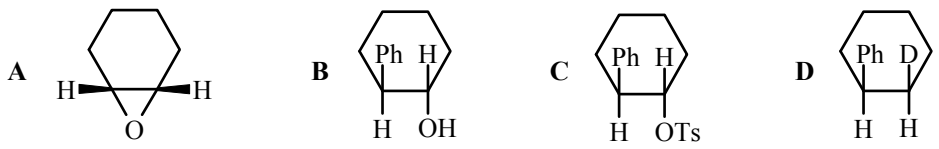
б)

3.21. Гидролиз протекает по S_N1 механизму:

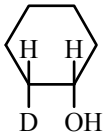


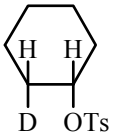
В обоих случаях образуется один и тот же мезомерно стабилизированный карбокатион.

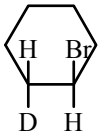
3.22. Структуры соединений **A-D**.

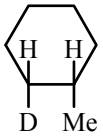


3.23. Структуры соединений **A-D**.

A 

B 

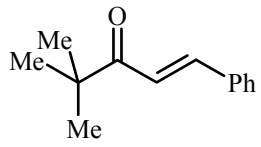
C 

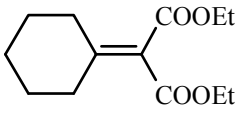
D 

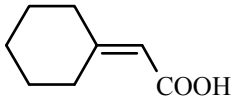
Решение задач из главы 4

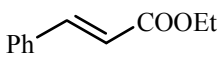
4.1.

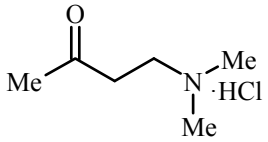
а)

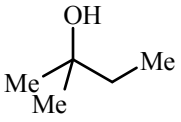
A 

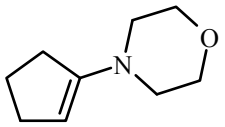
B 

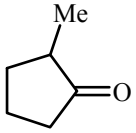
C 

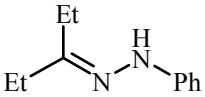
D 

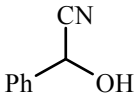
E 

F 

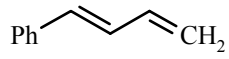
G 

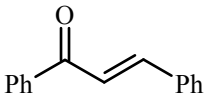
H 

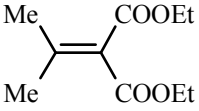
I 

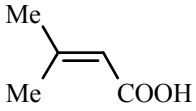
J 

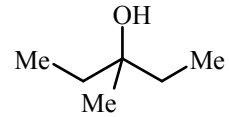
б)

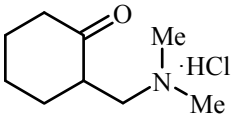
A 

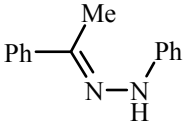
B 

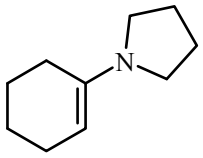
C 

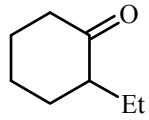
D 

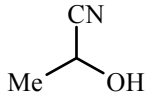
E 

F 

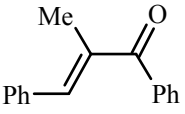
G 

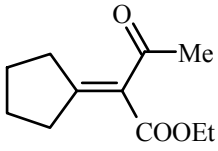
H 

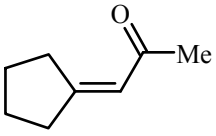
I 

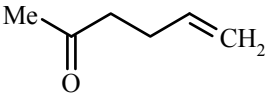
J 

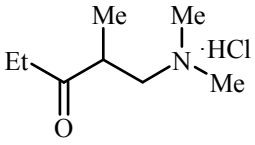
в)

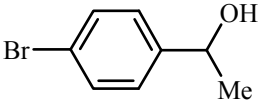
A 

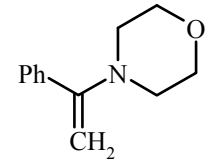
B 

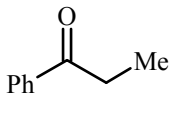
C 

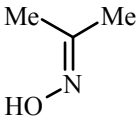
D 

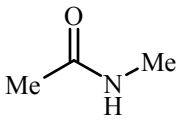
E 

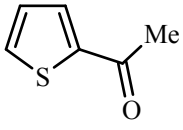
F 

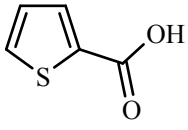
G 

H 

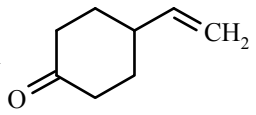
I 

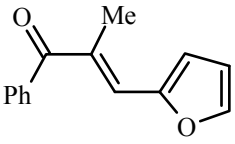
J 

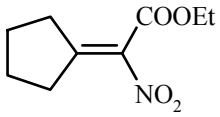
K 

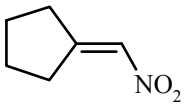
L 

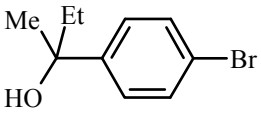
г)

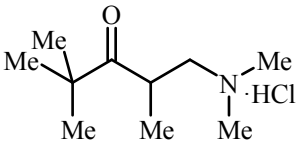
A 

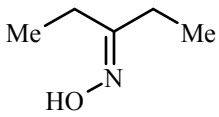
B 

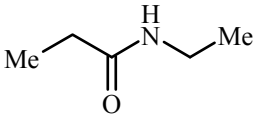
C 

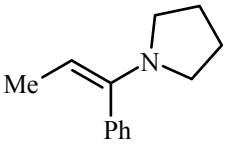
D 

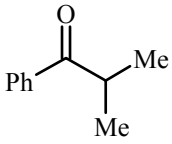
E 

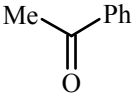
F 

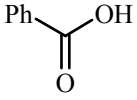
G 

H 

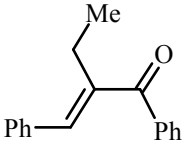
I 

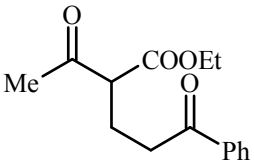
J 

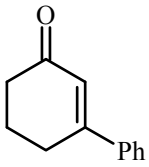
K 

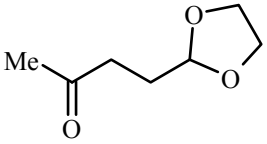
L 

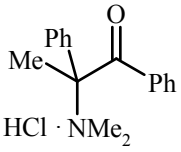
д)

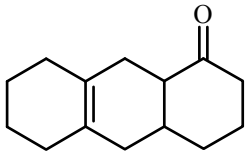
A 

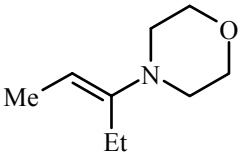
B 

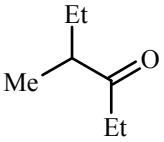
C 

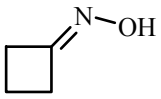
D 

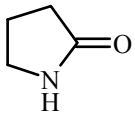
E 

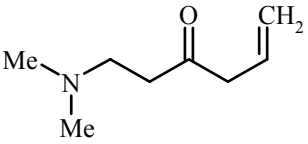
F 

G 

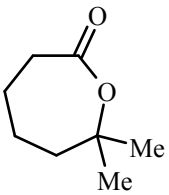
H 

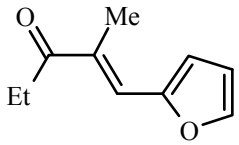
I 

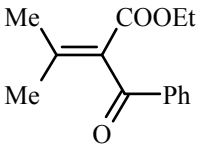
J 

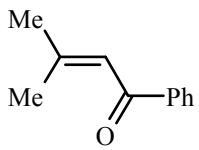
K 

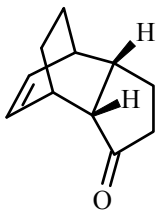
е)

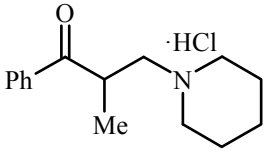
A 

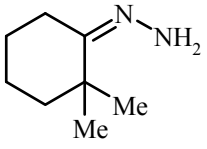
B 

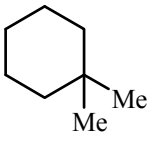
C 

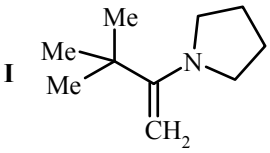
D 

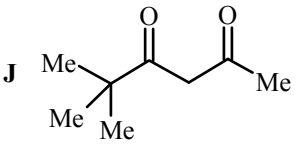
E 

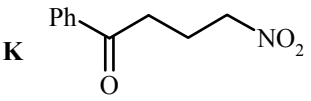
F 

G 

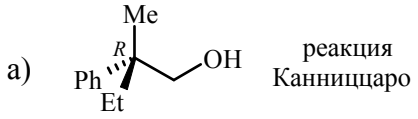
H 



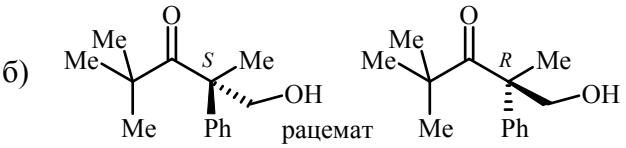




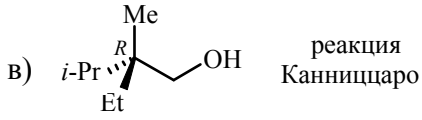
4.2. При отсутствии α-протонов протекает реакция Канниццаро ввиду невозможности енолизации и последующего участия в альдольной конденсации.



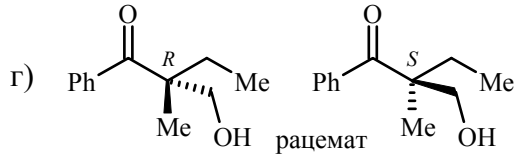
реакция Канниццаро



альдольная конденсация

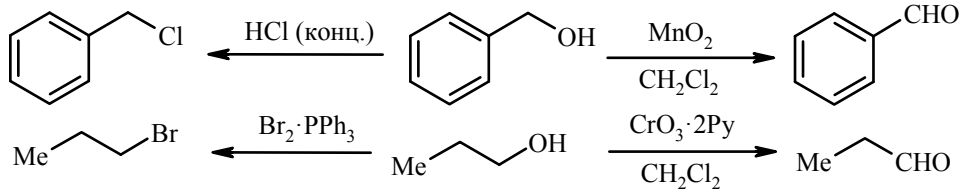


реакция Канниццаро

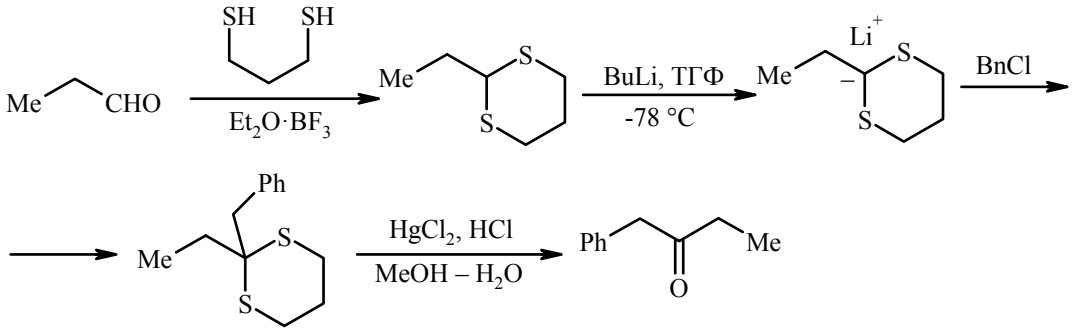


альдольная конденсация

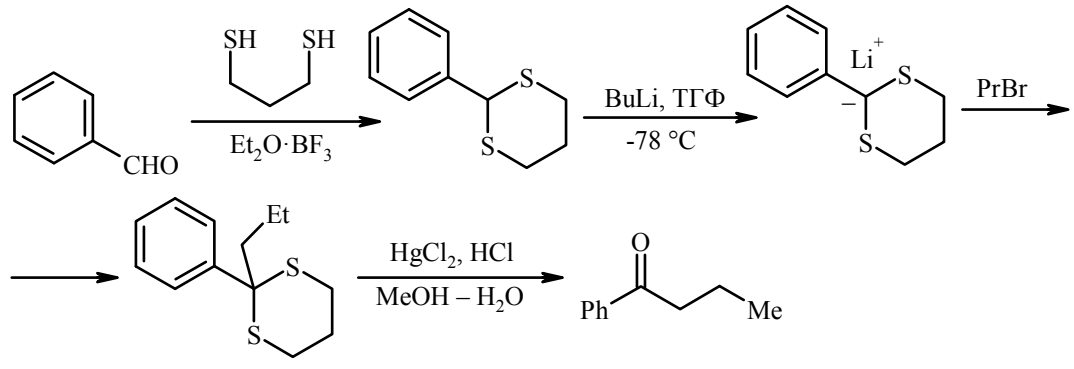
4.3.



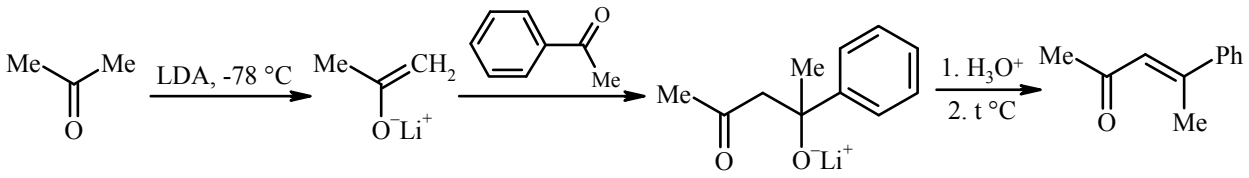
а) Получение 1-фенилбутанона-2 (этилбензилкетона):



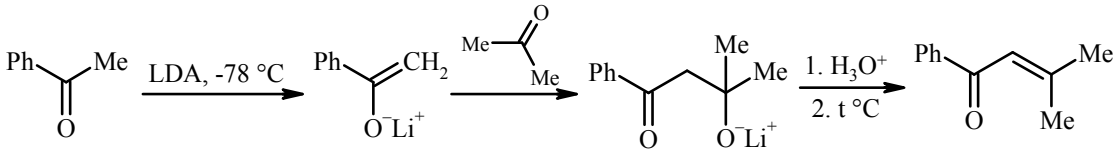
б) Получение 1-фенилбутанона-1 (пропилфенилкетона):



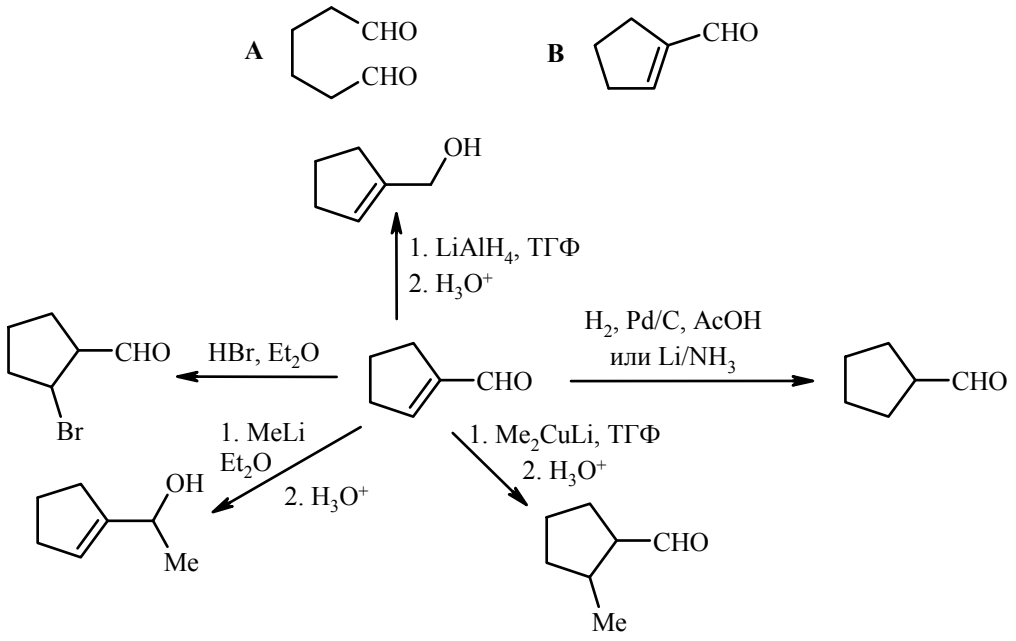
4.4. а) ацетон как метиленовая компонента:



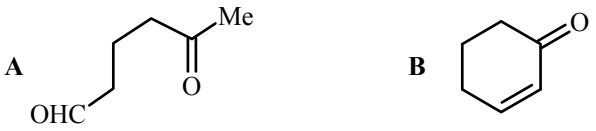
б) ацетофенон как метиленовая компонента:



4.5.

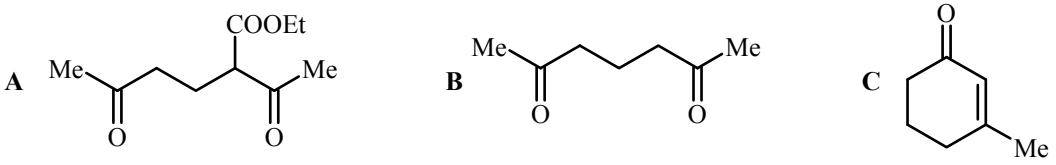


4.6.



Продукты взаимодействия соединения **B** аналогичны превращениям в задаче **4.5.**

4.7.

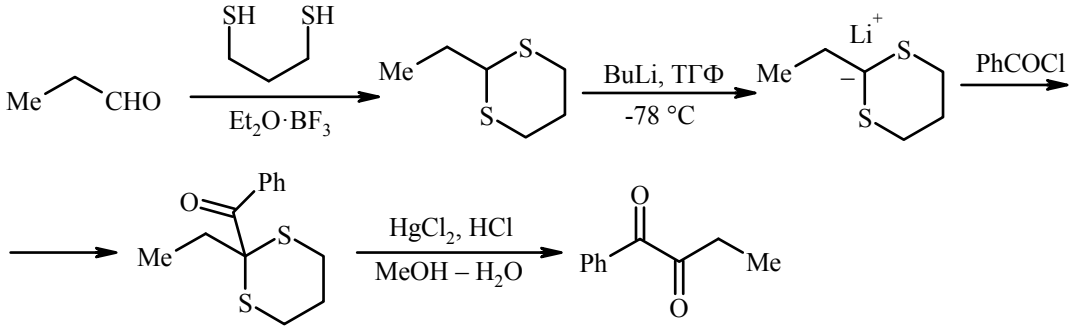


Продукты взаимодействия соединения **C** с указанными в условиях задачи реагентами аналогичны превращениям в задаче **4.5.**

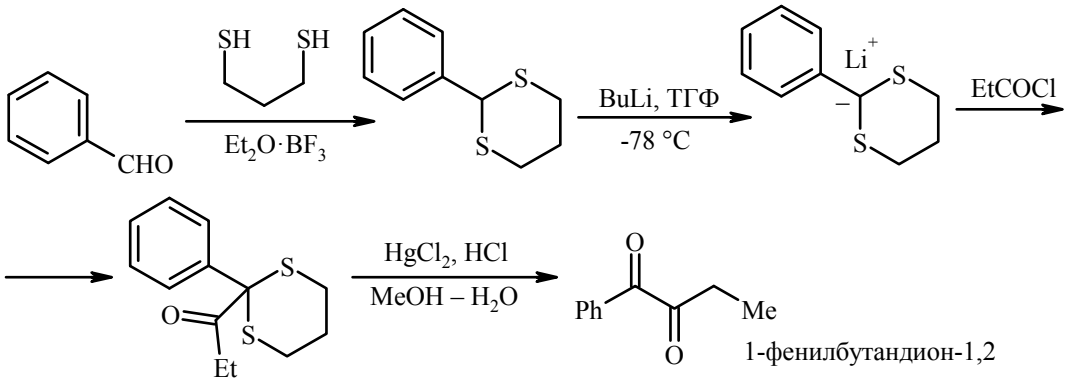
4.8. Решение см. задачу **4.7.**

4.9. а) Синтез 1-фенилбутандиона-1,2:

1) из пропанола, хлорангидрида бензойной кислоты, пропандитиола-1,3 и других необходимых реагентов;



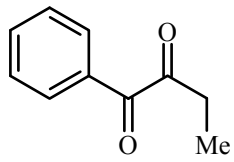
2) из бензилового спирта, хлорангидрида пропионовой кислоты, пропандитиола-1,3 и других необходимых реагентов.



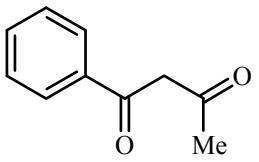
1-фенилбутандион-1,2

Получение исходных альдегидов см. задачу **4.3.**

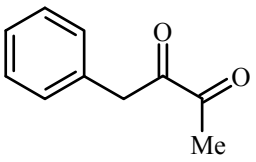
б) В 1-фенилбутандионе-1,3 содержание енольной формы (в чистом веществе) будет наибольшим, т.к. енольная форма стабилизирована за счёт внутримолекулярной водородной связи.



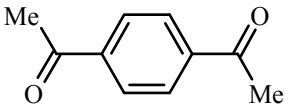
1-фенилбутандион-1,2



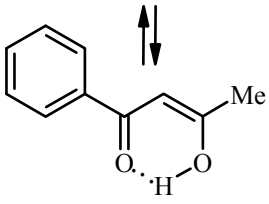
1-фенилбутандион-1,3



1-фенилбутандион-2,3

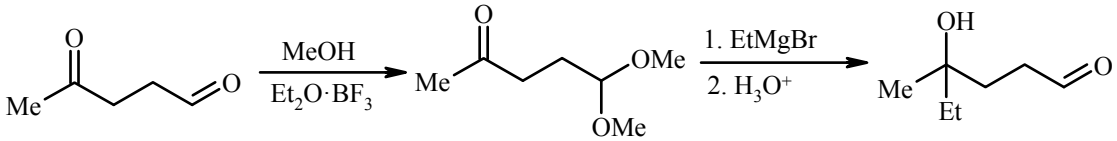


1,4-диацетилбензол

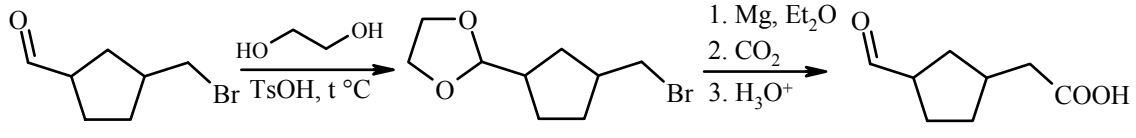


4.10.

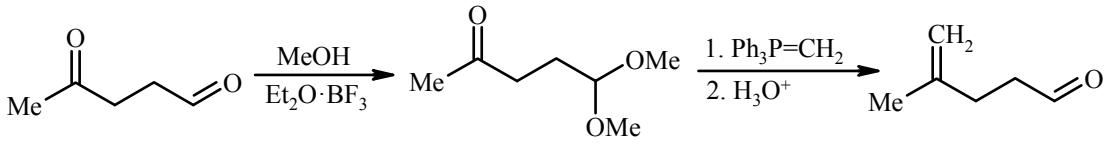
а)



б)

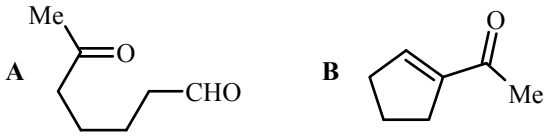


в)



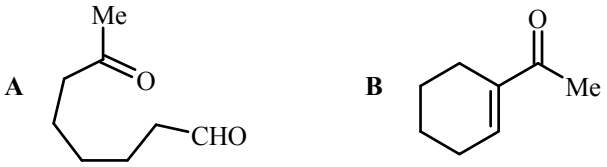
г) См. пункт «б».

4.11.



Продукты реакций соединения **B** аналогичны продуктам превращений в задаче **4.5.**

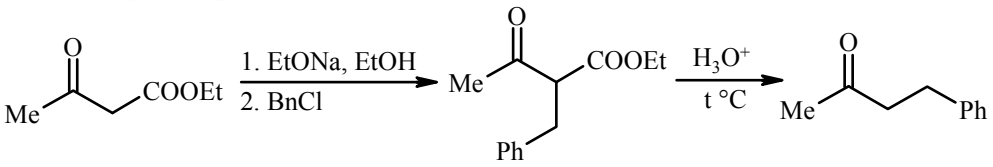
4.12.



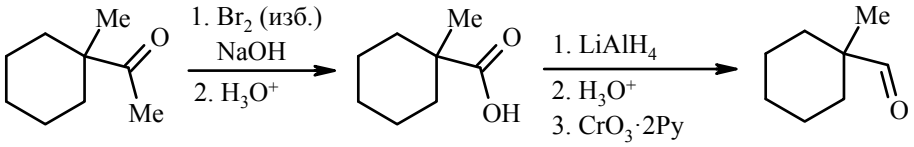
Продукты реакций соединения **B** аналогичны продуктам превращений в задаче **4.5.**

4.13. Возможный вариант решения.

а)



б)

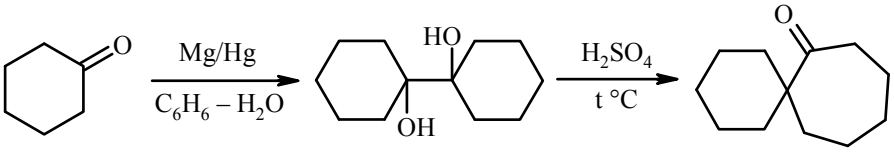


в) См. пункт «а».

г) См. пункт «б».

д) См. пункт «а».

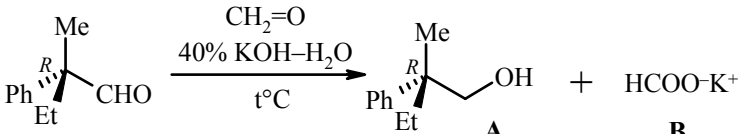
е)



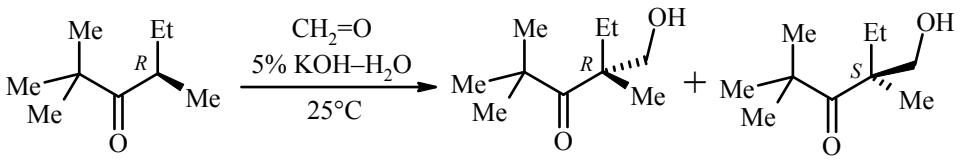
ж) См. пункт «а».

з) См. пункт «е».

4.14.



(*R*)-2-метил-2-фенилбутаналь



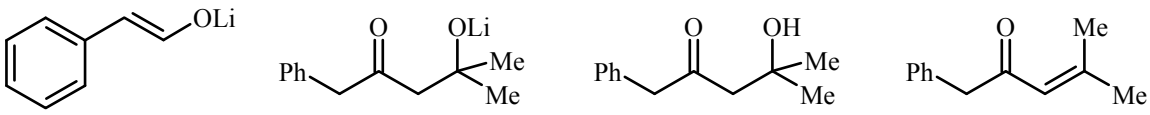
(*R*)-2,2,4-триметилгексанон-3 **C** (рацемат)

4.15. См. задачу **4.14.**

(*R*)-2,3-диметил-2-фенилбутаналь (*S*)-2-метил-1-фенилбутанон-1

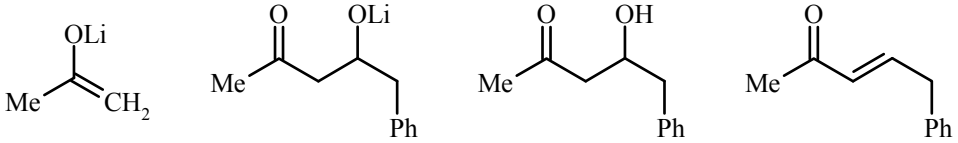
4.16.

а)



A C_8H_7LiO **B** $C_{11}H_{13}LiO_2$ **C** $C_{11}H_{14}O_2$ **D** $C_{11}H_{12}O$

б)

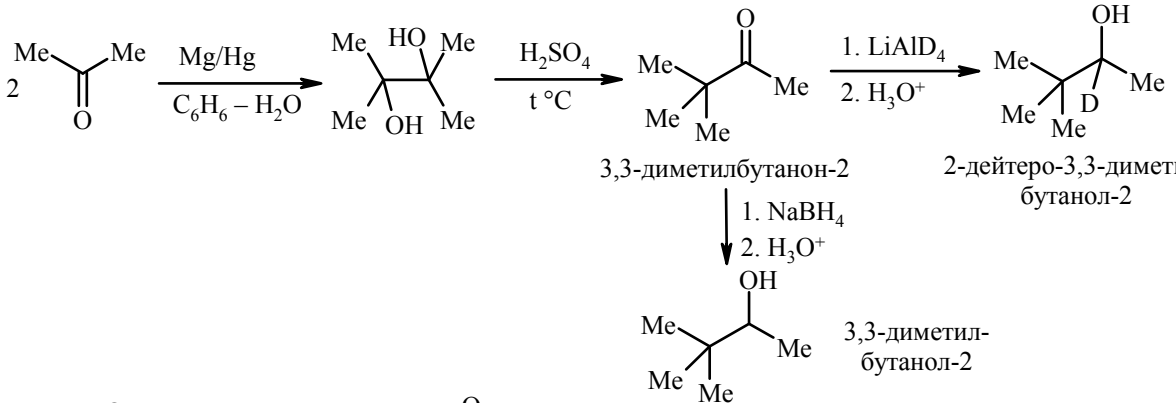


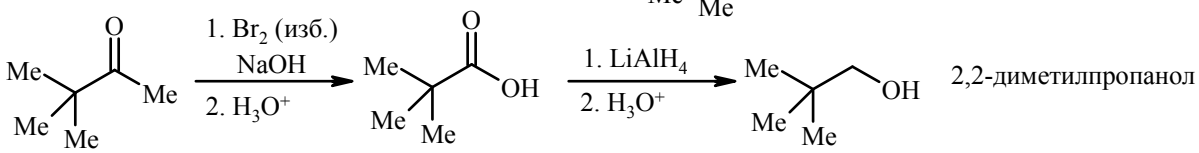
A C_3H_5LiO **B** $C_{11}H_{13}LiO_2$ **C** $C_{11}H_{14}O_2$ **D** $C_{11}H_{12}O$

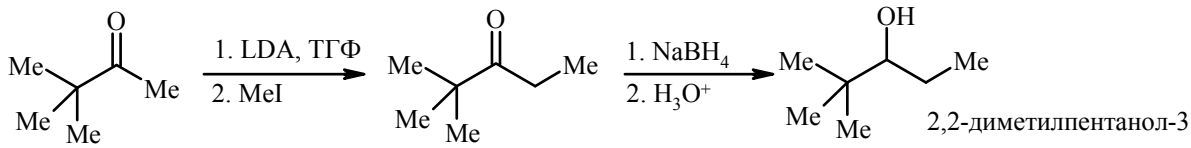
4.17. См. задачу **4.4.** пункт «б».

4.18. См. задачу **4.16.** пункт «б».

4.19.







Решение задач из главы 5

5.1. Ряд по возрастанию кислотности:

а) $H_2O < H_2CO_3 < CH_3COOH < HCOOH < NO_2CH_2COOH$;

б) $EtOH < HCN < C_2H_5COOH < HCOOH < CF_3COOH$;

в) $H_2CO_3 < CH_3COOH < HCOOH < HOOC–COOH$;

г) $HCN < CH_3COOH < ClCH_2COOH < CF_3COOH$;

д) $(CH_3)_3CCOOH < CH_3COOH < BrCH_2COOH < HOOC–COOH$;

е) $H_2CO_3 < C_2H_5COOH < ClCH_2COOH < NO_2CH_2COOH$;

ж) $HCN < CH_3COOH < HCOOH < HOOC–COOH$;

з) $H_2CO_3 < CH_3COOH < FCH_2COOH < CF_3COOH$.

5.2. Ряд по возрастанию ацилирующей способности:

а) $NMe_2 < OH < OMe < OAc$;

б) см. пункт «а»;

в) $NMe_2 < OH < OMe < Cl$;

г) см. пункт «в».

При ацилировании аминов карбоновыми кислотами первоначально образуются малореакционноспособные аммонийные соли; при ацилировании спиртов карбоновыми кислотами или сложными эфирами (реакция переэтерификации) необходим кислотный катализ.

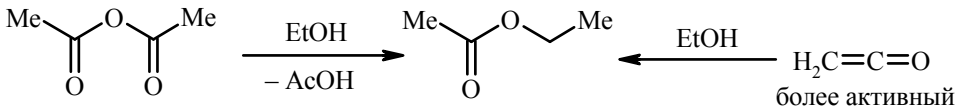
5.3. Ряд по возрастанию ацилирующей способности:

а) $NMe_2 < OH < OMe < Cl$;

б) см. пункт «а»;

в) $NMe_2 < OH < OMe < Cl$.

5.4. а)



б) см. пункт «а».

5.5. а) $C_6H_5OH < CH_3OH < NH_3 < CH_3ONa$;

б) см. пункт «а»;

в) $4\text{-}NO_2C_6H_4OH < C_6H_5OH < CH_3OH < CH_3ONa$;

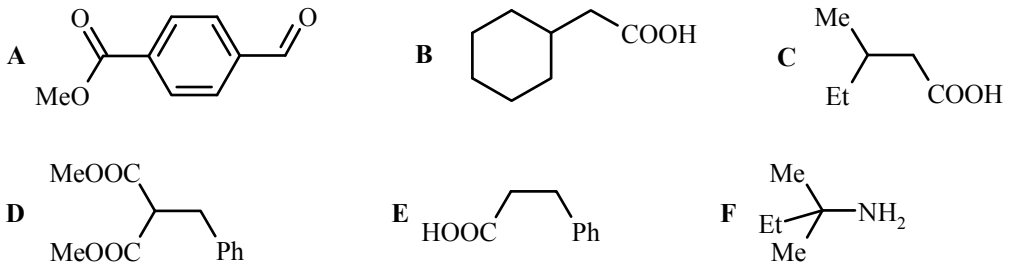
г) см. пункт «в»;

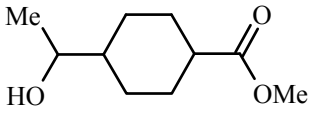
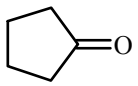
д) $C_6H_5OH < CH_3OH < CH_3NH_2 < CH_3ONa$;

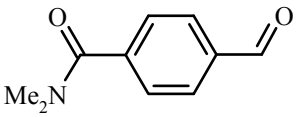
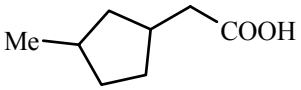
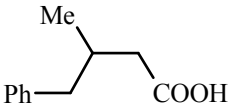
е) см. пункт «д».

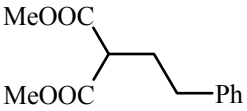
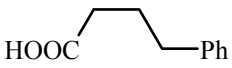
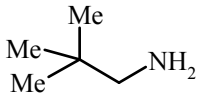
5.6. Какие соединения **A-I** образуются в результате следующих превращений?

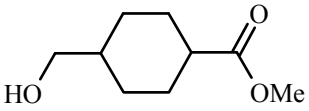
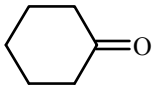
а)

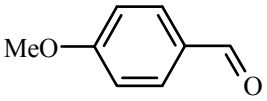
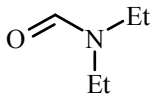
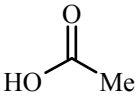


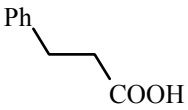
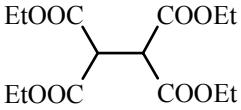
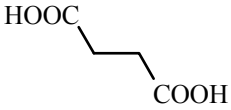
G  **H** 

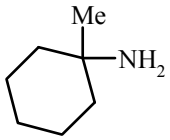
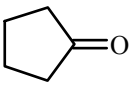
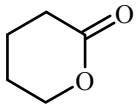
б) **A**  **B**  **C** 

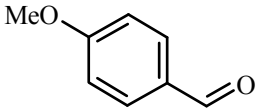
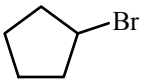
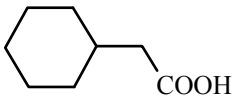
D  **E**  **F** 

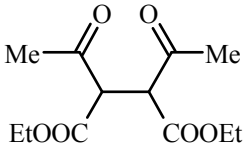
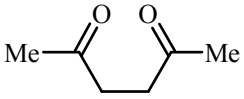
G  **H** 

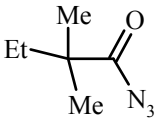
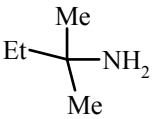
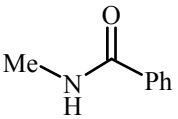
в) **A**  **B**  **C** 

D  **E**  **F** 

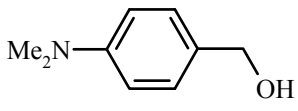
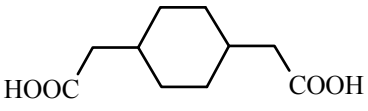
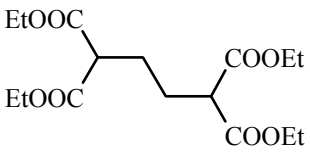
G  **H**  **I** 

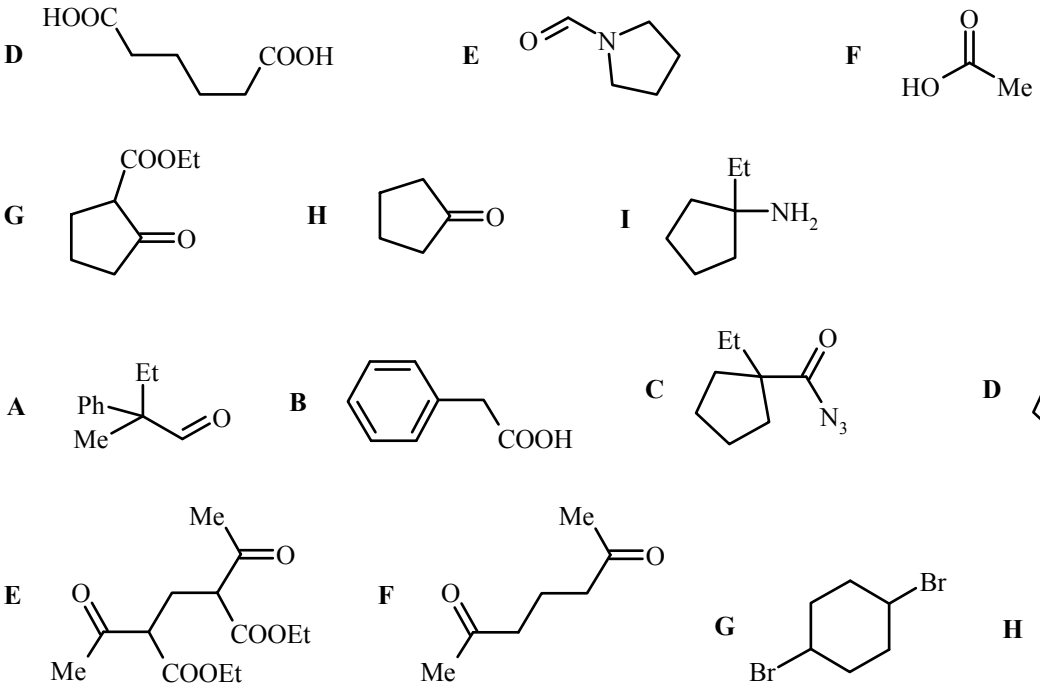
г) **A**  **B**  **C** 

D  **E** 

F  **G**  **H** 

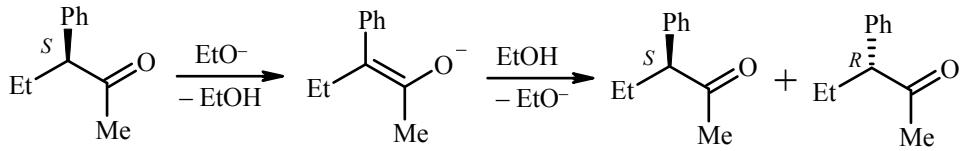
5.7. Какие соединения **A-I** образуются в результате следующих превращений?

а) **A**  **B**  **C** 



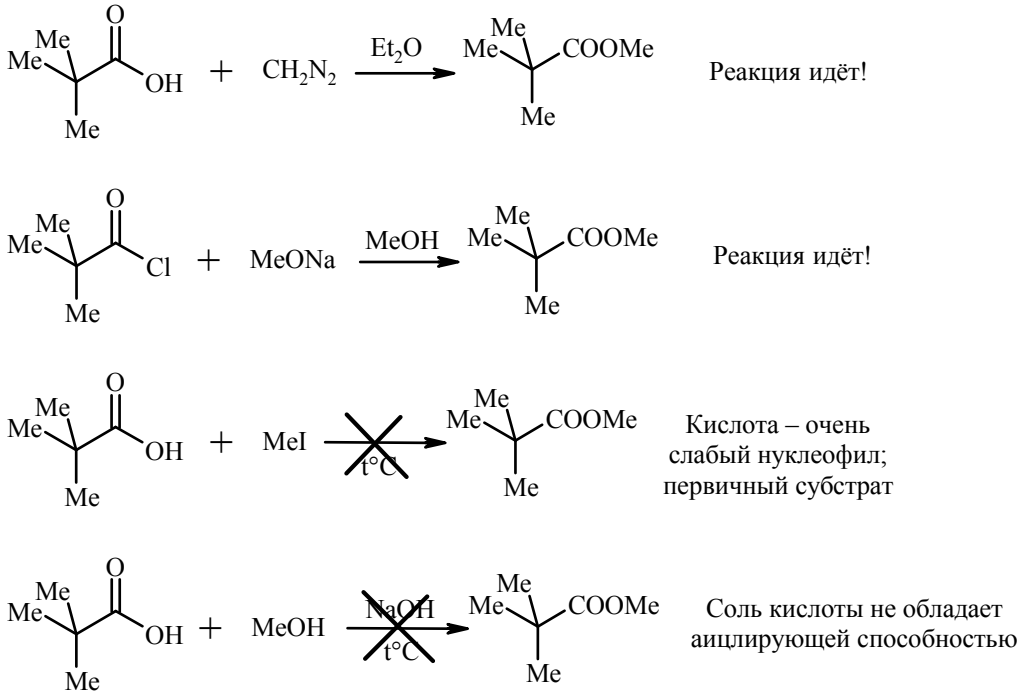
5.8. Рацемизуются в присутствии каталитических количеств этилата натрия в этаноле следующие энантиомерно чистые вещества, имеющие α-Н-атомы при асимметрическом центре:

1) а, в, г; 2) а, д.



енолят-анион

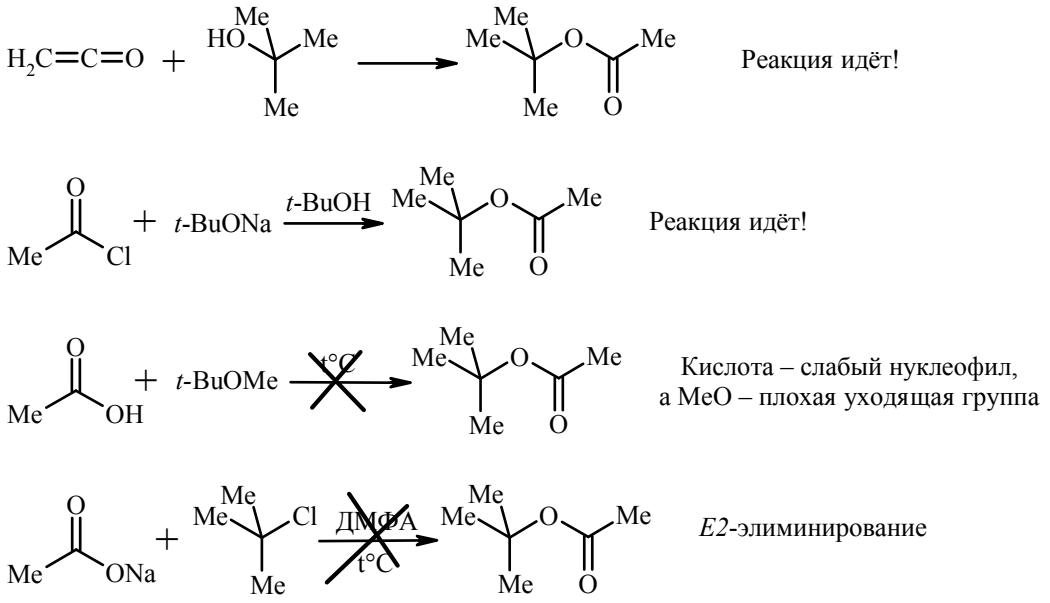
5.9. а) Метиловый эфир триметилуксусной кислоты?



б) см. пункт «а».

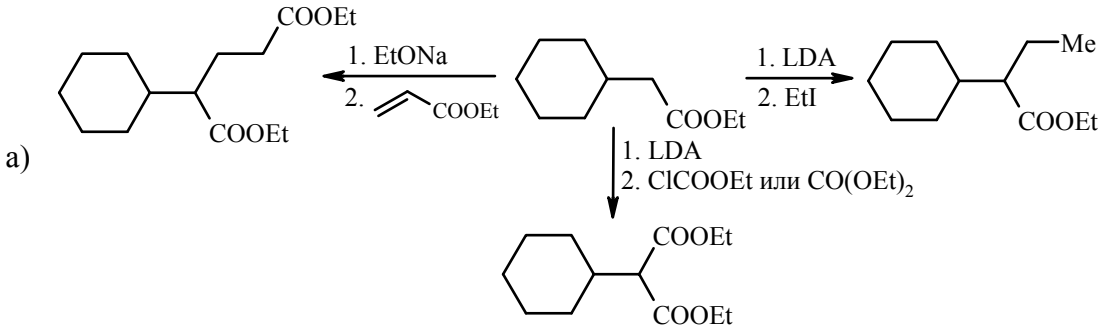
Прямая этерификация обеих кислот метанолом в присутствии серной кислоты (по Кляйзену) не приводит к желаемому результату, т.к. равновесие в обеих случаях будет практически полностью смещено в сторону исходных реагентов вследствие пространственных затруднений у реакционных центров.

5.10. а) *трет*-Бутиловый эфир уксусной кислоты:

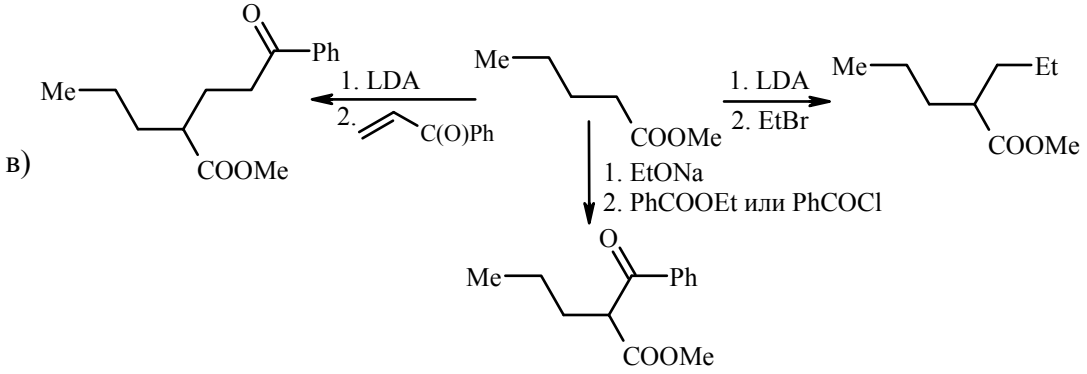


б) см. пункт «а».

5.11.



б) см. пункт «а»;



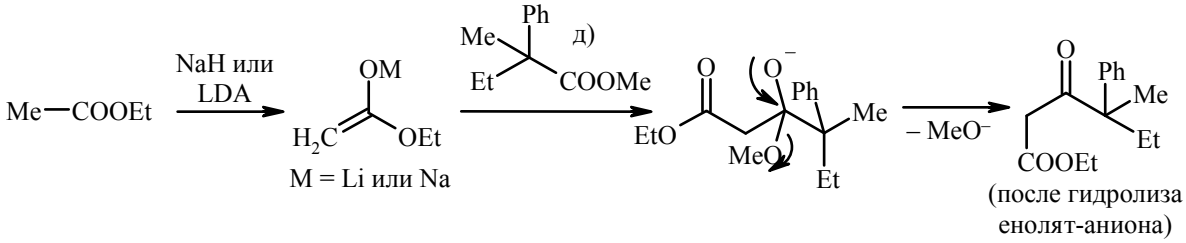
г) см. пункт «в»;

д) см. пункты «а» и «в»;

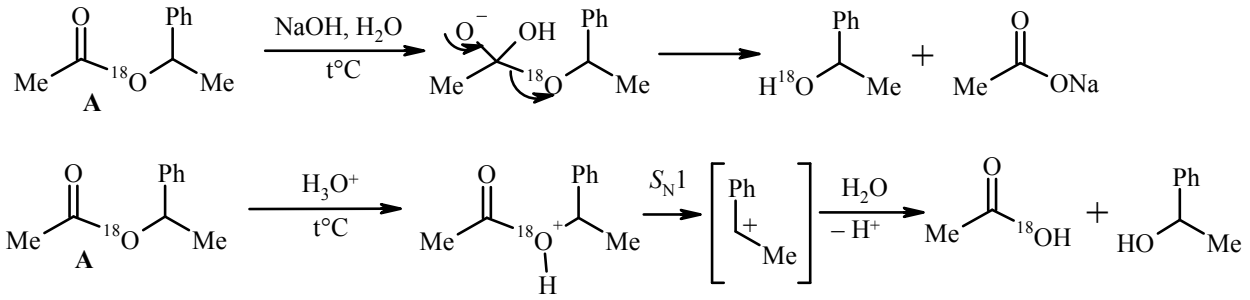
е) см. пункты «а» и «в».

В пунктах «г» и «е» формильные группы вводят перекрёстной сложноэфирной конденсацией с участием этилформиата.

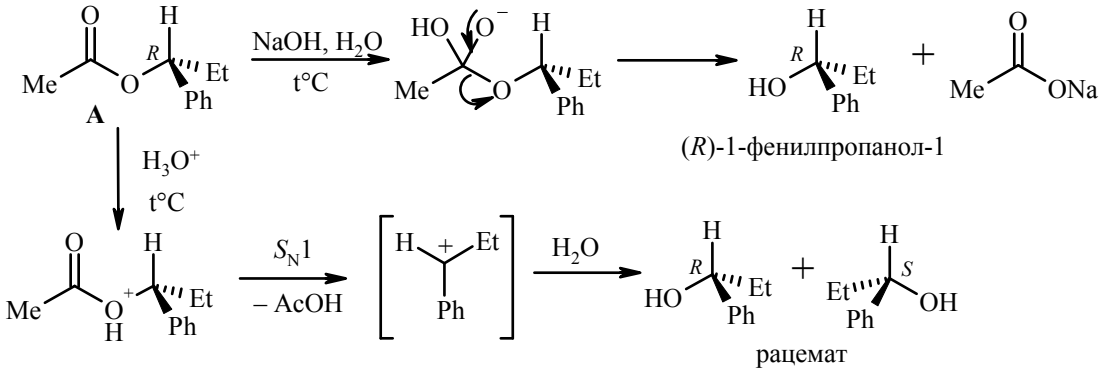
5.12. Только соединение «д» может быть исключительно карбонильной компонентой в реакциях конденсации.



5.13. Спирт, полученный только в результате щелочного гидролиза, будет содержать метку ^{18}O.

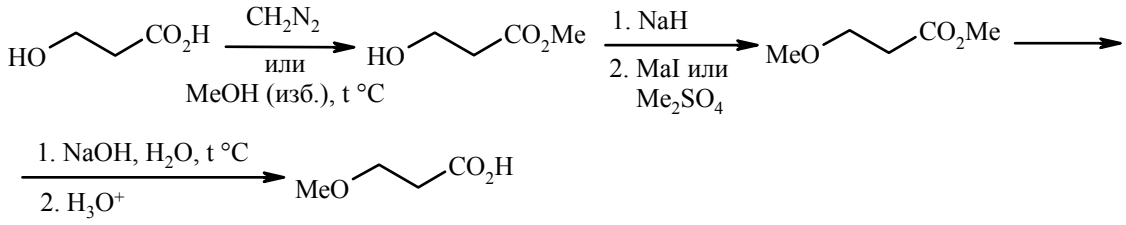


5.14. Образующийся спирт будет оптически активным только в случае щелочного гидролиза эфира **А**.



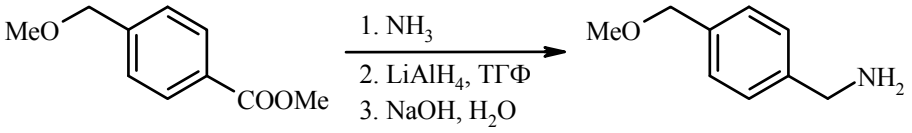
5.15. Осуществите превращения:

а)

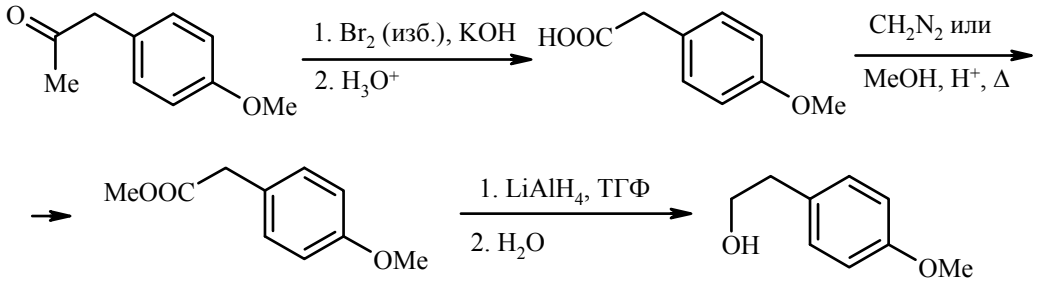


б) см. пункт «а»;

в) Получение диэфира см. пункт «а»;



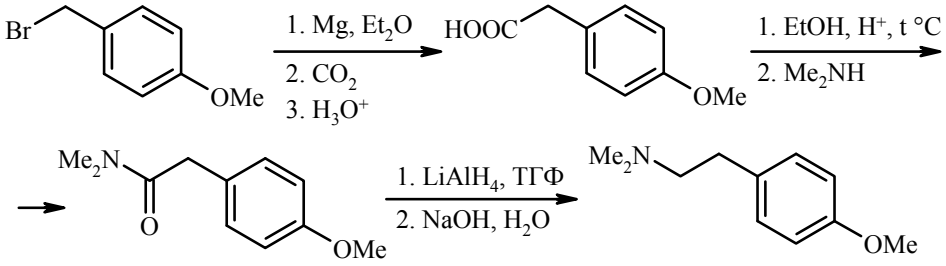
г)



д) см. пункт «а»;

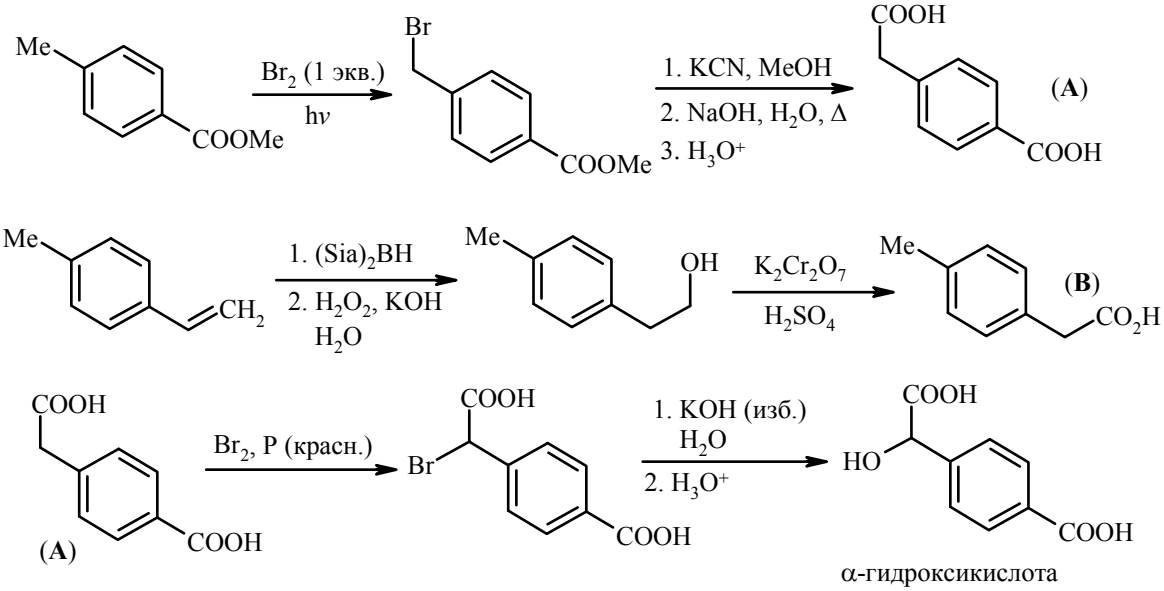
е) см. пункт «г»;

ж)



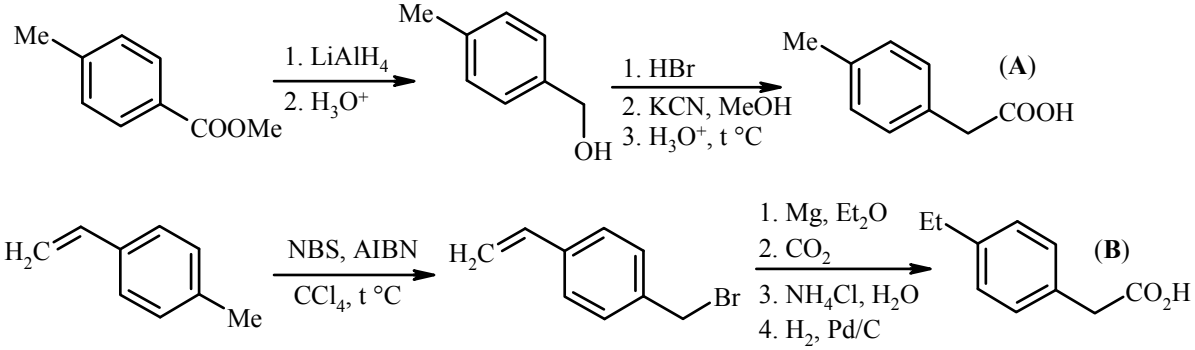
5.16. Один из возможных вариантов решения:

а)



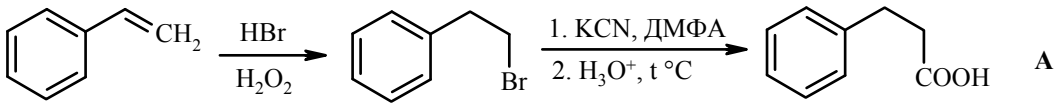
Превращения для соединения **B** протекают аналогично.

б)



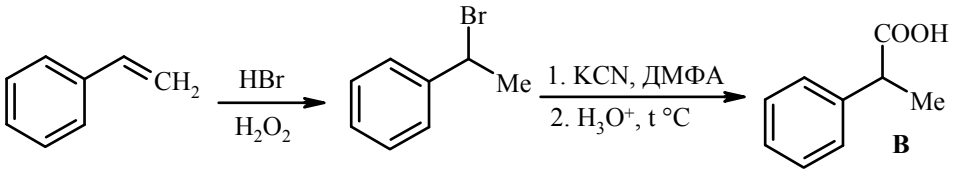
Превращения для соединений **A** и **B** протекают аналогично пункту «а».

5.17. а)



3-фенилпропановая кислота

б)

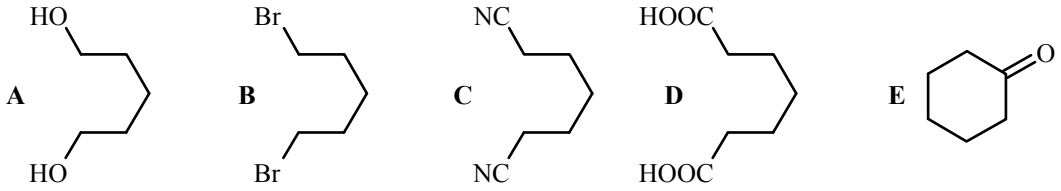


2-фенилпропановая кислота

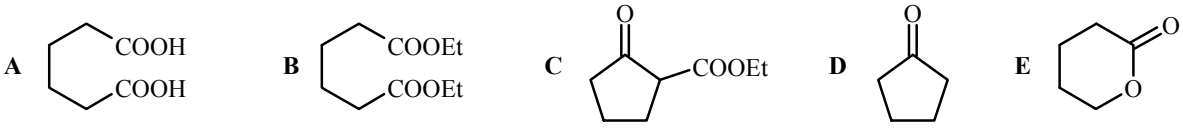
Превращения для соединений **A** и **B** протекают аналогично пункту «а» задачи **5.17.**

5.18. Расшифруйте цепочку превращений и приведите структуры соединений **A-E**.

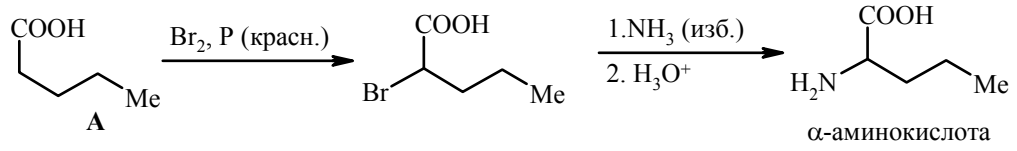
а)



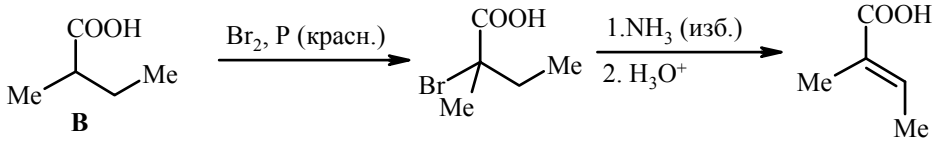
б)



5.19. Получение кислот **A** и **B** аналогично задаче **5.18.**



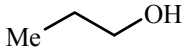
α-аминокислота



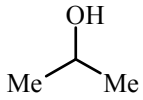
α,β-непредельная кислота

Решение экзаменационных задач из главы 6

6.1. Целевые соединения:

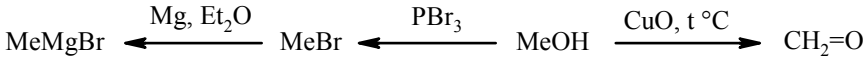


пропанол-1



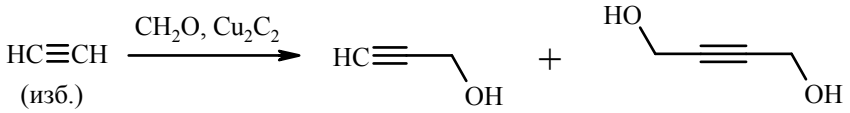
пропанол-2

В данной задаче предлагается синтезировать два простых органических соединения, в структурных формулах которых можно легко выделить фрагменты исходных соединений. В этом случае нет смысла заниматься подробным ретросинтетическим анализом целевых структур. Достаточно вспомнить методы удлинения углеродной цепи на один и на два атома углерода.

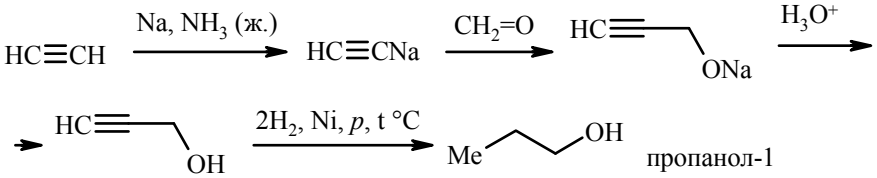


Получение пропанола-1.

Способ 1.

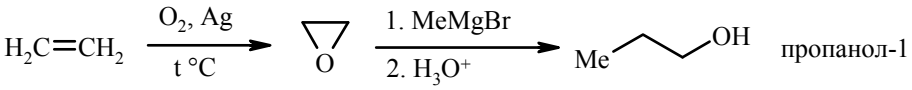


пропин-2-ол-1
(основной продукт)



пропанол-1

Способ 2.

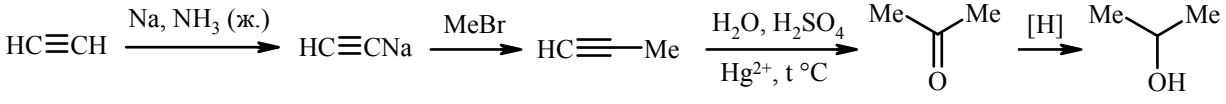


пропанол-1

оксиран

Получение пропанола-2.

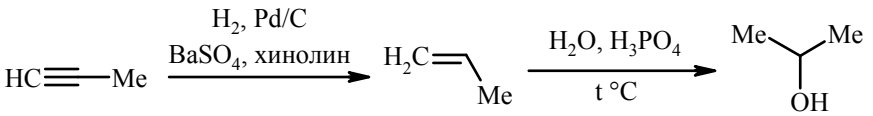
Способ 1.



пропанол-2

[H] = H_2, Ni, p, t °C или $NaBH_4$ или $LiAlH_4$

Способ 2.

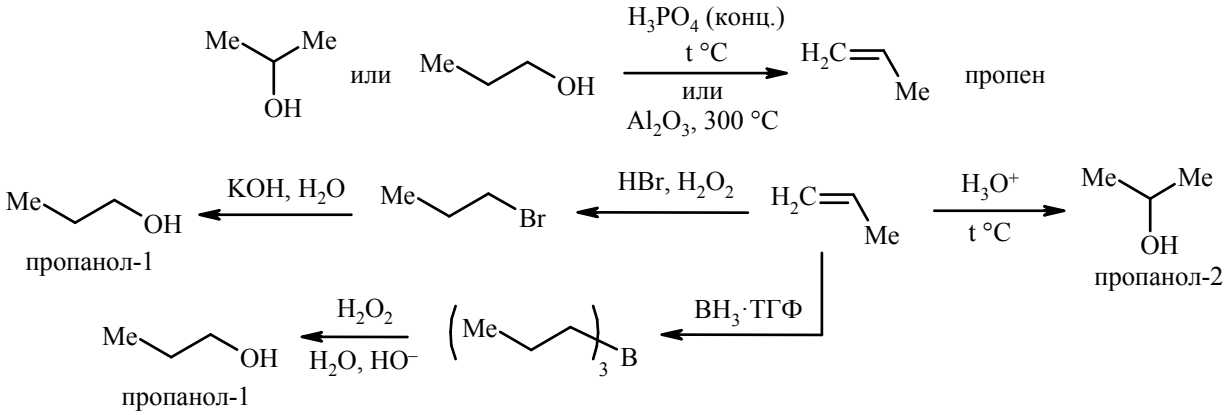


пропен

пропанол-2

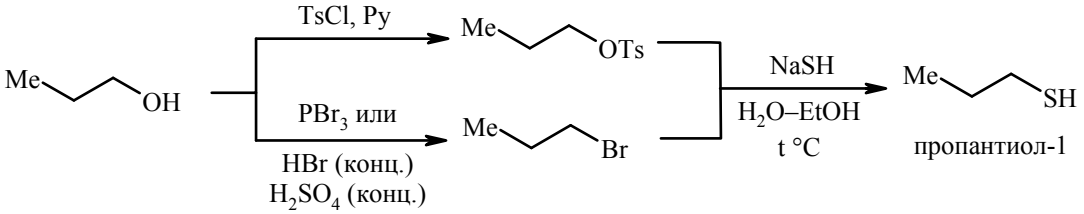
H_2, Pd/C, $BaSO_4$, хинолин – катализатор Линдлара.

Можно осуществить взаимное превращение изомерных пропиловых спиртов через стадию их дегидратации.

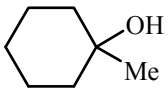


Получение пропантиола-1.

Пропантиол-1 можно получить из пропанола-1 по реакции S_N2-нуклеофильного замещения, предварительно заменив OH-группу на Hal, например Br, или TsO-группу, поскольку OH-группа – очень плохая уходящая группа, Hal или TsO – хорошие уходящие группы.



6.2. Целевое соединение:



1-метилциклогексанол

Схему ретросинтетического анализа целевой молекулы можно представить следующим образом:

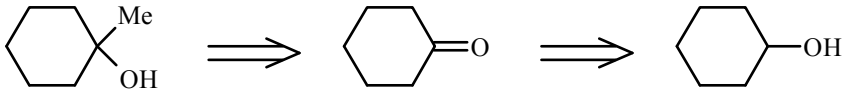
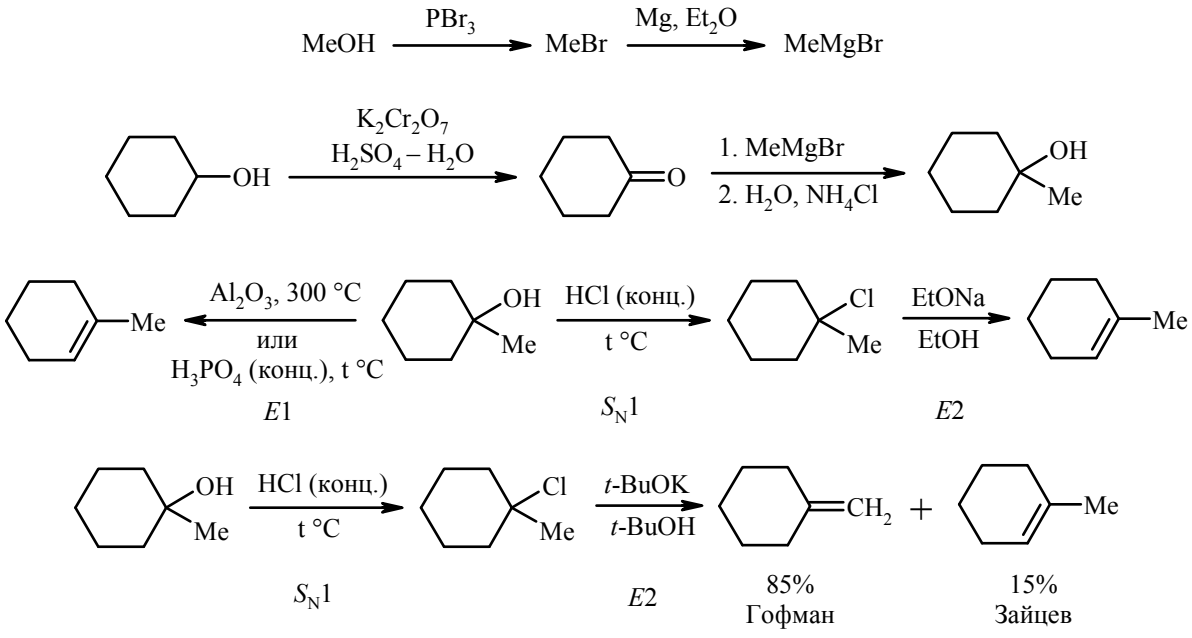
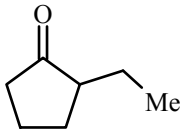


Схема синтеза:



t-BuOK в *t*-BuOH – объёмное органическое основание, использующееся для элиминирования галогеноводородов по Гофману. Для элиминирования по Зайцеву используют спиртовые растворы щелочей или растворы алкоголятов щелочных металлов в соответствующих первичных спиртах.

6.3. Целевое соединение:



2-этилциклопентанон

Разбиение целевой молекулы на более простые составляющие и конечная схема ретросинтетического анализа будут выглядеть следующим образом:

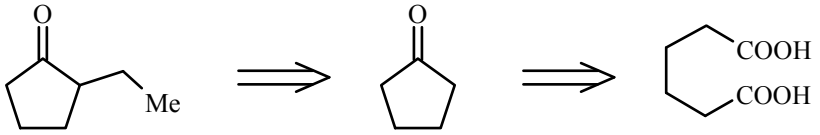
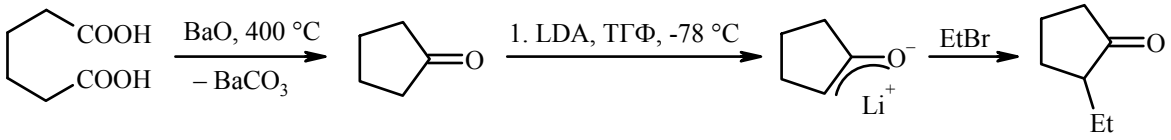
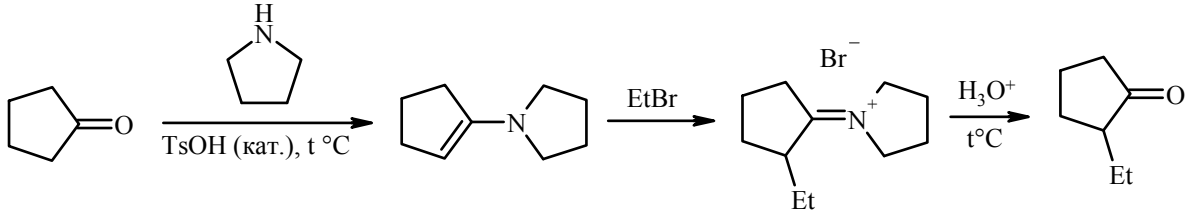


Схема синтеза:

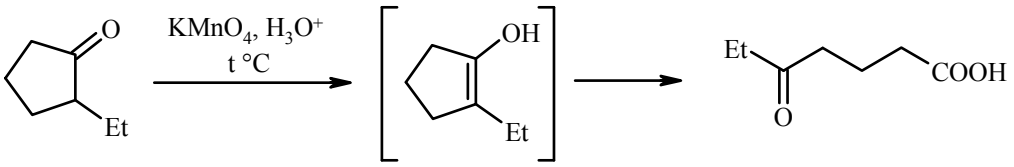
Способ 1.



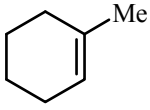
Способ 2.



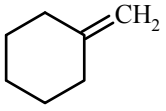
В первом способе синтетическим эквивалентом циклопентанона является его литиевый енолят, а во втором – енамин.



6.4. Целевые соединения:



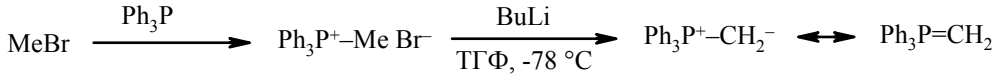
1-метилциклогексен-1

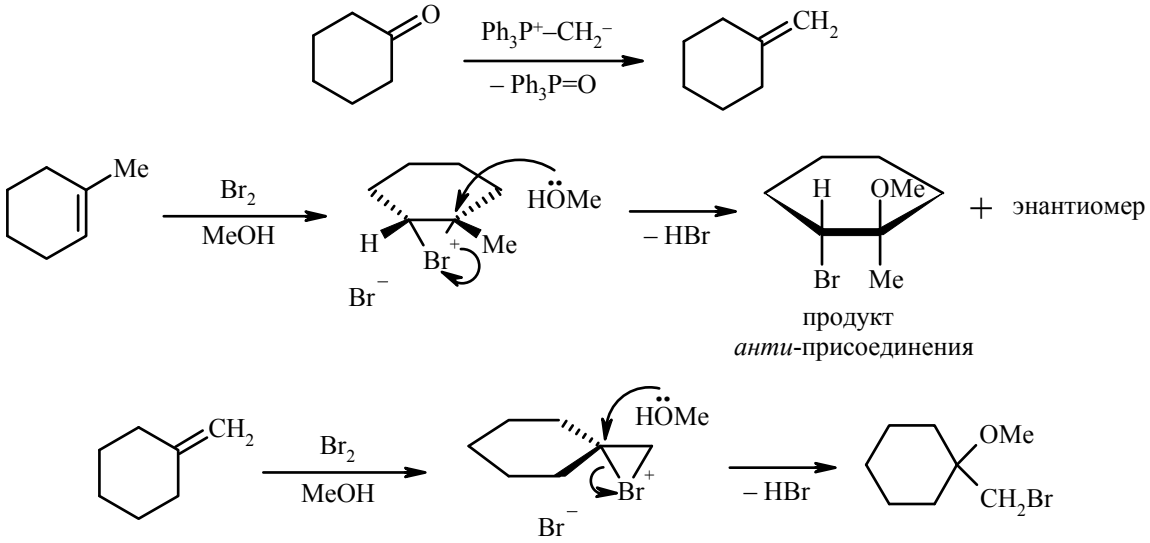


метиленциклогексан

Общее промежуточное соединение для синтеза обоих целевых соединений – 1-метилциклогексанол. Далее см. решение задачи 6.2.

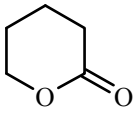
Для синтеза метиленциклогексана всё же лучше использовать реакцию Виттига, т.к. в этом случае образуется исключительно один экзоциклический (двойная связь расположена вне цикла) алкен.





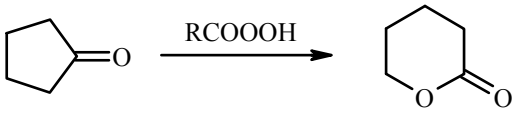
В несимметричном бромониевом катионе нуклеофил атакует атом углерода с большим положительным зарядом (стабильность карбокатионов).

6.5. Целевое соединение:

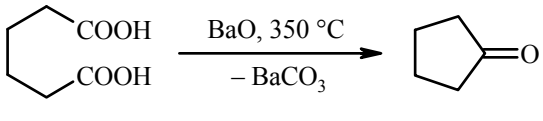


тетрагидропиранон-2
(лактон 5-гидроксипентановой кислоты)

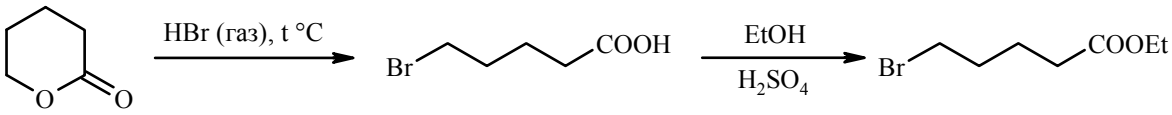
Самый короткий путь синтеза циклических сложных эфиров (лактонов) – реакция Байера-Виллигера.

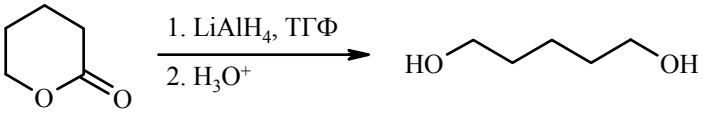


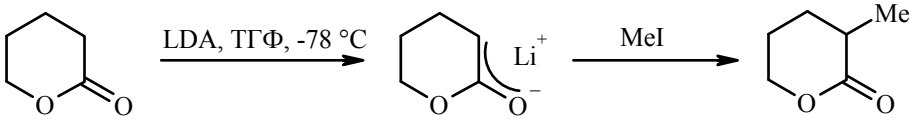
Для получения циклических кетонов удобно использовать реакцию кетонизации кальциевых или бариевых солей соответствующих дикарбоновых кислот, содержащих на один атом углерода больше. В случае циклопентанона – это адипиновая (гексан-1,6-диовая кислота).



адипиновая
кислота

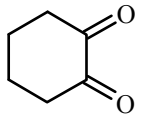






енолят сложного
эфира (лактона)

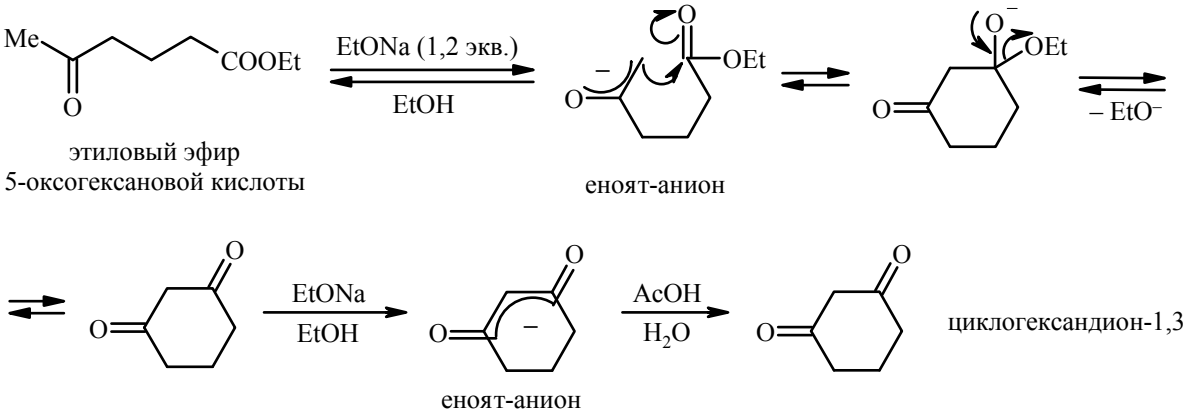
6.6. Целевое соединение:



циклогександион-1,2

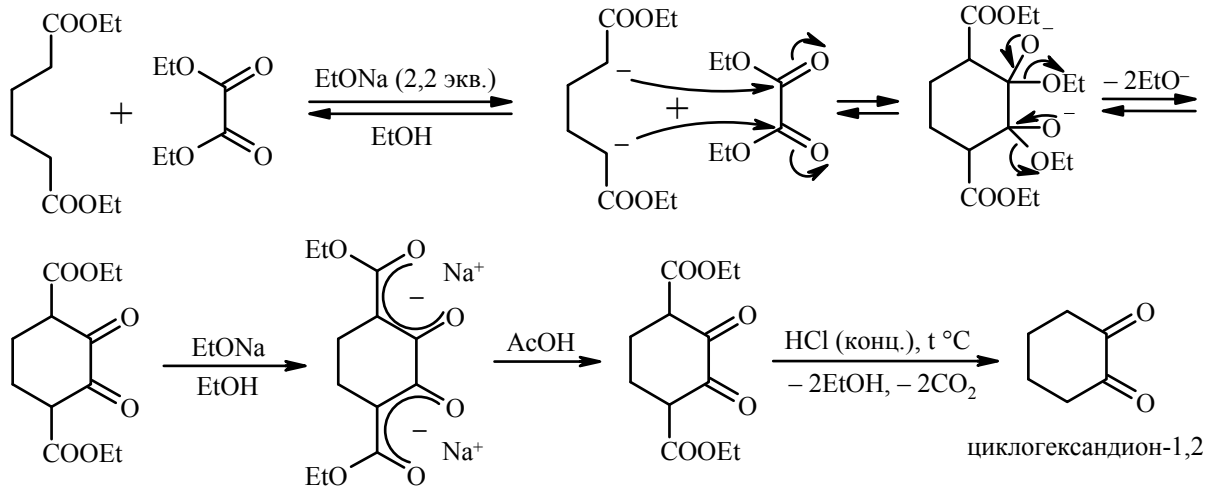
Все изомерные циклогександионы, в принципе, могут быть получены сложноэфирной конденсацией.

Пример 1. Метиленовый и карбонильный реакционные центры находятся в одной молекуле.



Пример 2. Оба метиленовых центра находятся в одной молекуле диэфира дикарбоновой кислоты (енолизуемый диэфир), а оба карбонильных центра – в молекуле диэфира другой дикарбоновой кислоты (неенолизуемый диэфир).

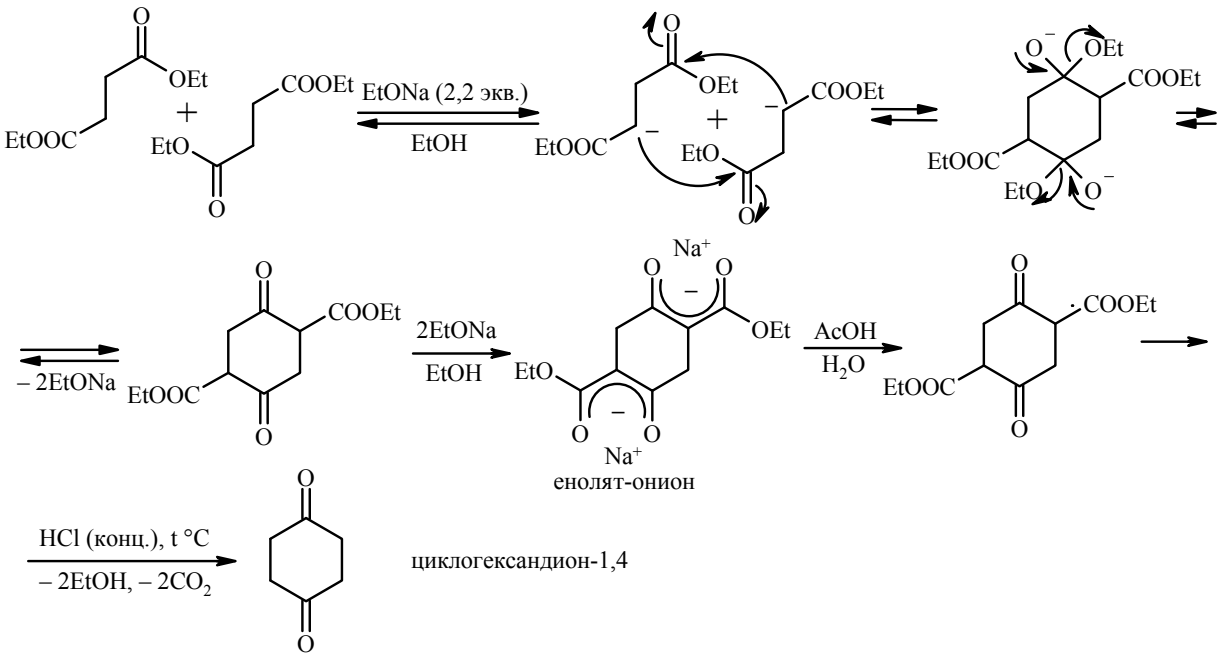
Если ввести в сложноэфирную конденсацию диэтиладипинат и диэтилоксалат, то после кетонного расщепления продукта конденсации получится циклогександион-1,2. Это пример перекрёстной сложноэфирной конденсации.



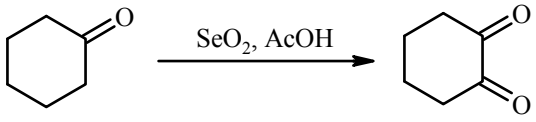
Последняя стадия – кетонное расщепление двух ацетоуксусных фрагментов.

Пример 3. Прямая конденсация енолизуемого диэфира дикарбоновой кислоты.

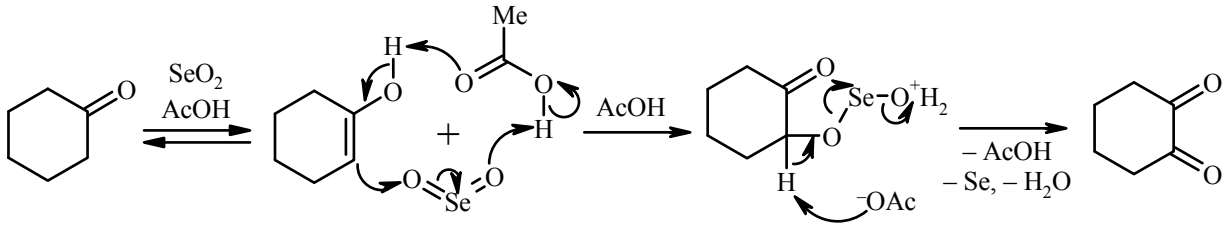
В случае диэтилсукцината (диэтилового эфира янтарной кислоты) в молекуле есть и метиленовый, и карбонильный реакционный центр.



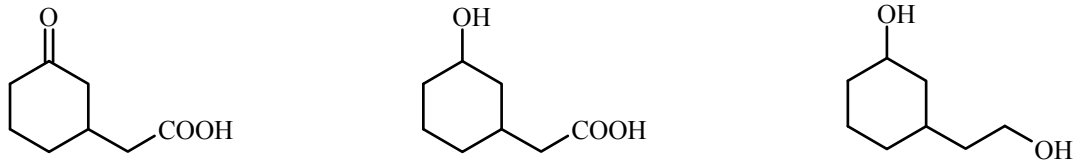
Альтернативный метод получения циклогександиона-1,2 – окисление циклогексанона диоксидом селена.



Механизм оксиления SeO_2:



6.7. Целевые соединения:

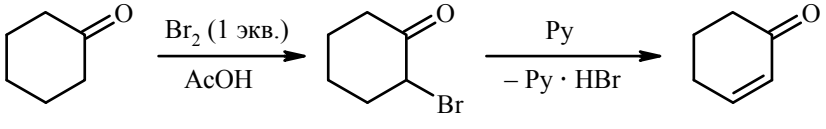


2-(3-оксоциклогексил)уксусная кислота

2-(3-гидроксициклогексил)уксусная кислота

3-(2-гидроксиэтил)циклогексанол

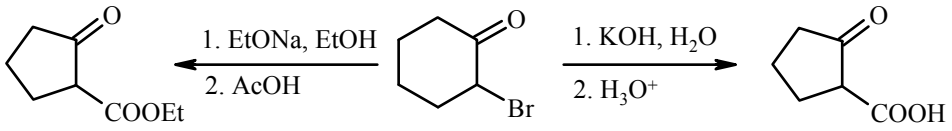
Циклогексанон алкилируется в положение 1 литий- и магнийорганическими соединениями; в положение 2 алкилируются еноляты циклогексанона или енамин, полученный на его основе. Заместители в положение 3 вводятся присоединением по Михаэлю к циклогексен-2-ону-1 (акцептору Михаэля). В качестве доноров Михаэля, способных дать нужный результат, следует использовать анионы (еноляты) этилацетата и малонового эфира.



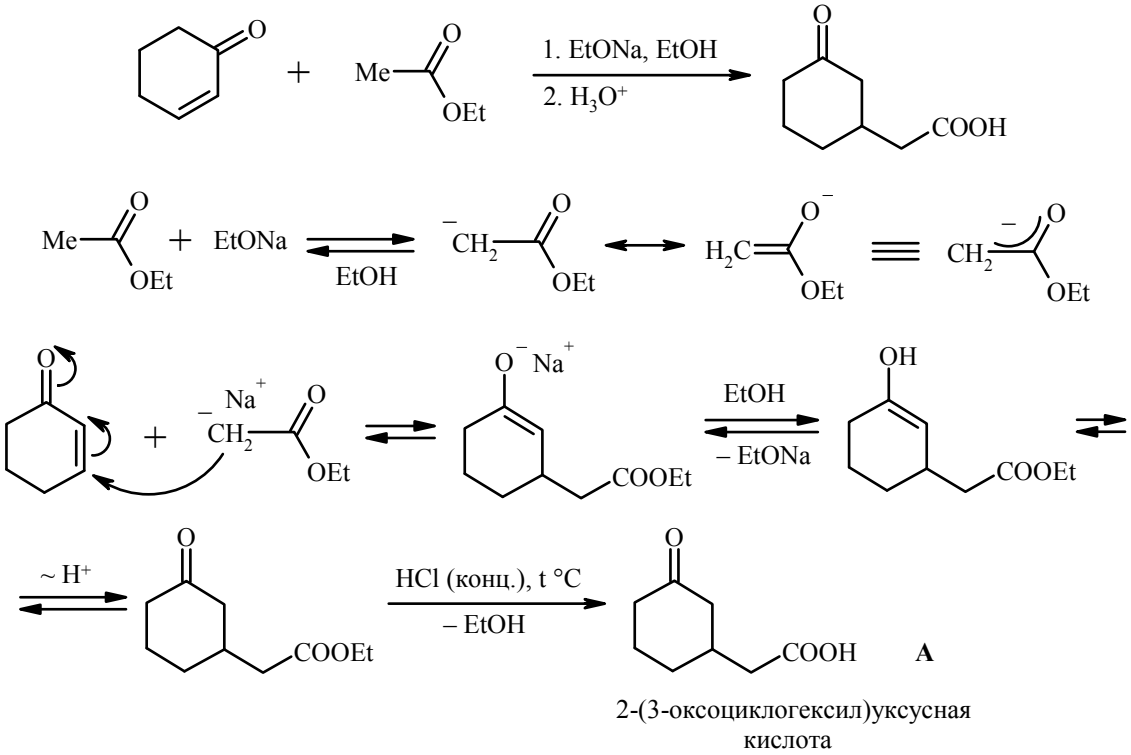
Py – пиридин

циклогексен-2-он-1

Более сильные основания (OH^-, RO^-) использовать нельзя, так как произойдёт перегруппировка Фаворского, приводящая к сужению цикла.

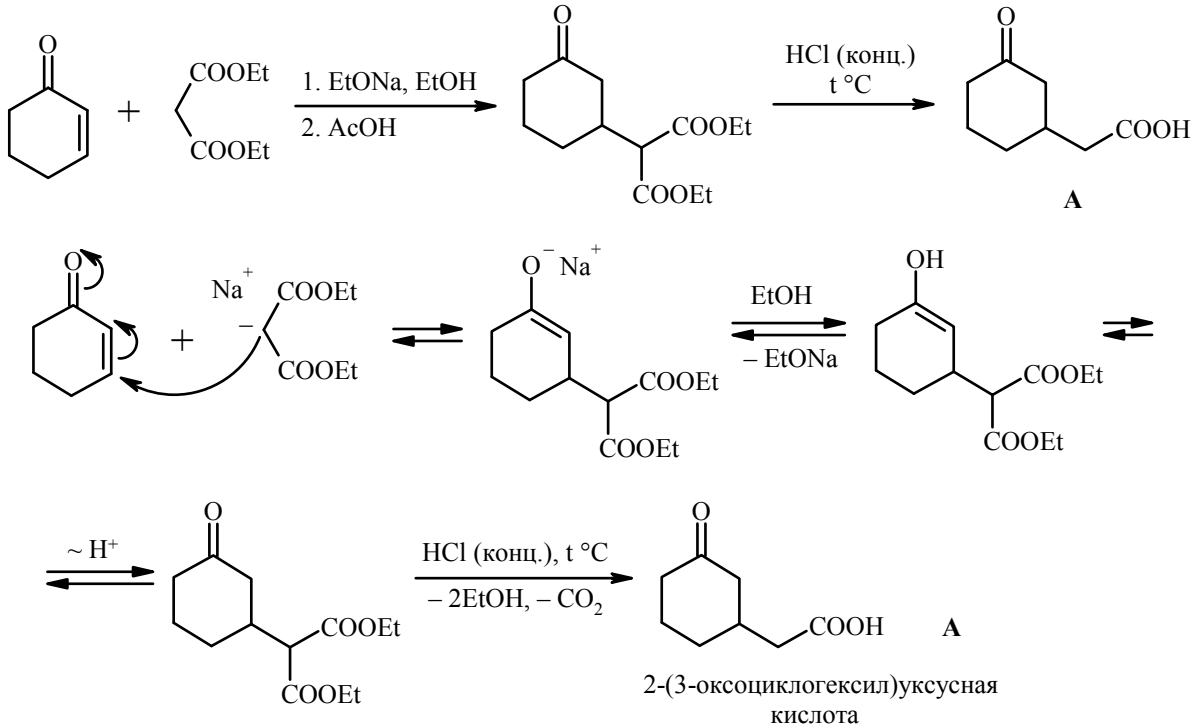


Реакция Михаэля с участием циклогексен-2-она-1 в качестве акцептора Михаэля (1,4-присоединение).



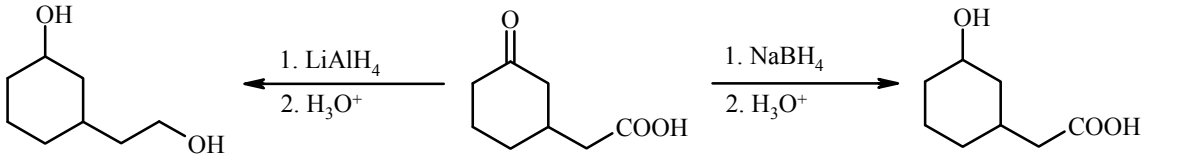
2-(3-оксоциклогексил)уксусная кислота

Способ получения соединения **A** с участием аниона малонового эфира в качестве донора Михаэля.



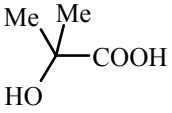
2-(3-оксоциклогексил)уксусная кислота

Восстановление соединения **A** комплексными гидридами приводит к получению двух других целевых соединений:



3-(2-гидроксиэтил)циклогексанол **A** 2-(3-гидроксициклогексил)уксусная кислота

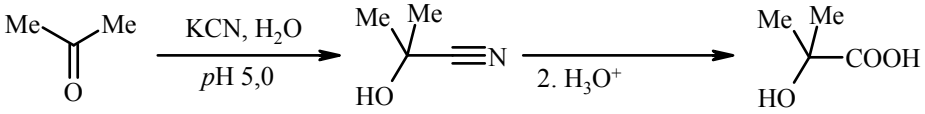
6.8. Целевое соединение:



2-гидрокси-2-метилпропановая кислота

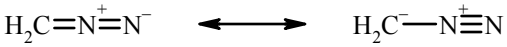
α-гидроксиизомасляная кислота

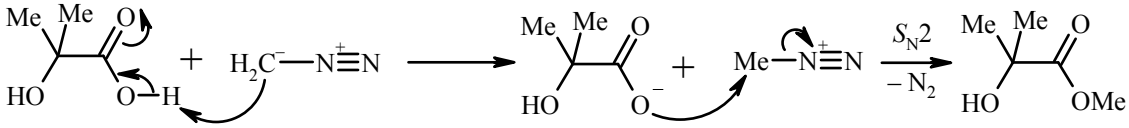
На первой стадии синтеза целевого соединения из ацетона следует использовать циангидринный синтез.



циангидрин ацетона 2-гидрокси-2-метилпропановая кислота

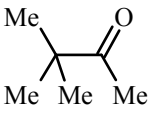
Оптимальный метод получения метилового эфира 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты – реакция с диазометаном CH_2N_2, который является и основанием, и нуклеофилом.



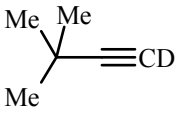


Без катализатора диазометаном метилируются карбоновые кислоты, енолы и фенолы. Спирты и амины метилируются CH_2N_2 в виде комплексов с BF_3.

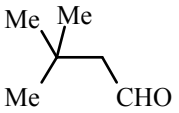
6.9. Целевые соединения:



пинаколин
3,3-диметилбутанон-2
метил-*трет*-бутилкетон

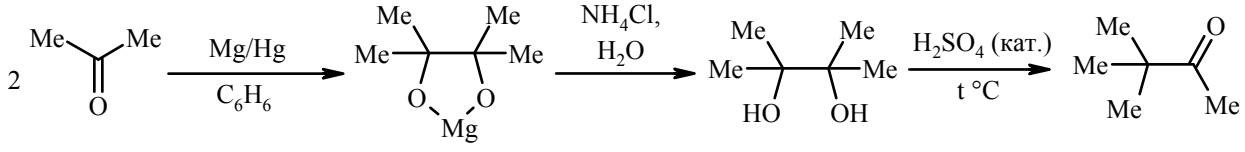


1-дейтеро-3,3-диметилбутин-1

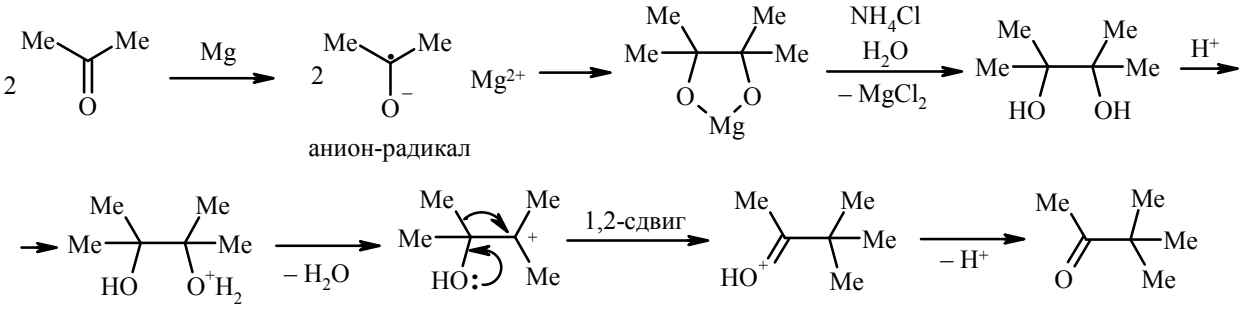


3,3-диметилбутаналь

Пинаколин может быть получен на основе ацетона пинаконовым восстановлением с последующей кислотнокатализируемой перегруппировкой пинакона в пинаколин (пинакон-пинаколиновая перегруппирорвка).

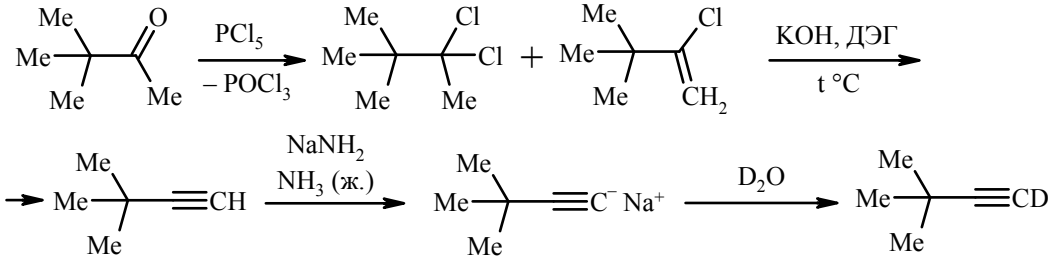


Механизм обоих процессов:

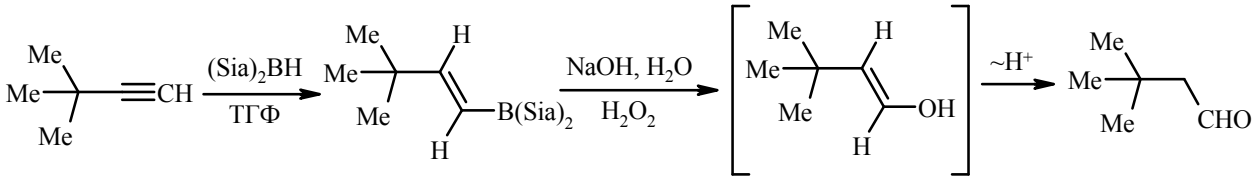


анион-радикал

Синтез 1-дейтеро-3,3-диметилбутина-1:

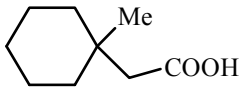


Получение 3,3-диметилбутаналя



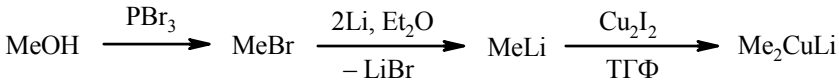
транс-продукт енол

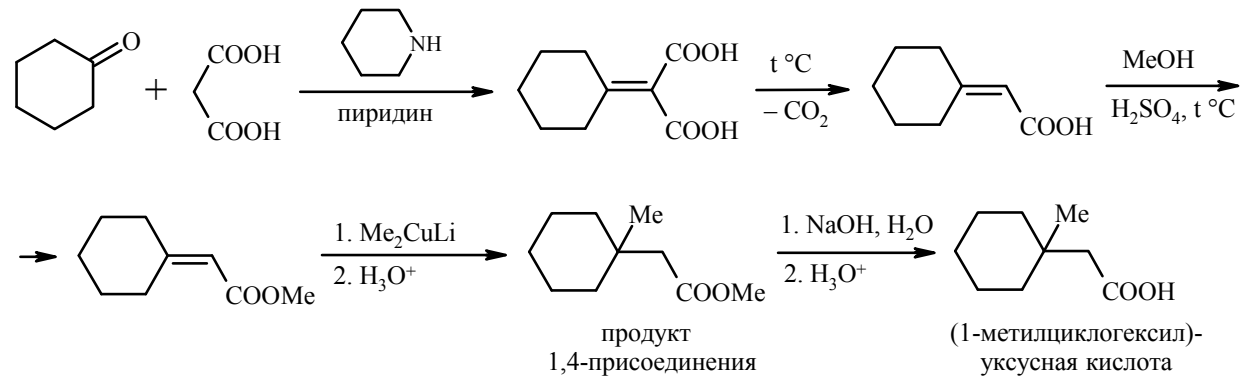
6.10. Целевое соединение:



(1-метилциклогексил)уксусная кислота

Самый короткий путь соединить в одну молекулу фрагменты циклогексанона и малоновой кислоты – конденсация Кнёвенагеля.

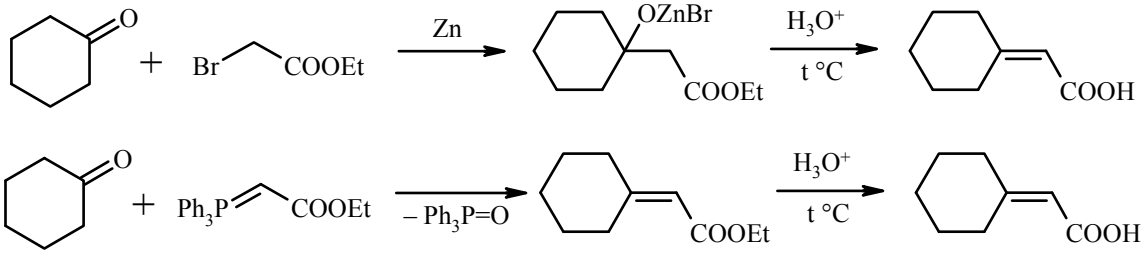




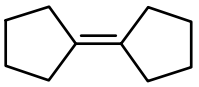
продукт 1,4-присоединения

(1-метилциклогексил)-уксусная кислота

Промежуточная непредельная кислота из циклогексанона может быть получена по реакции Реформатского или Виттига.

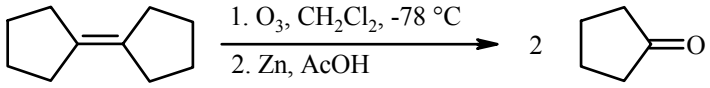


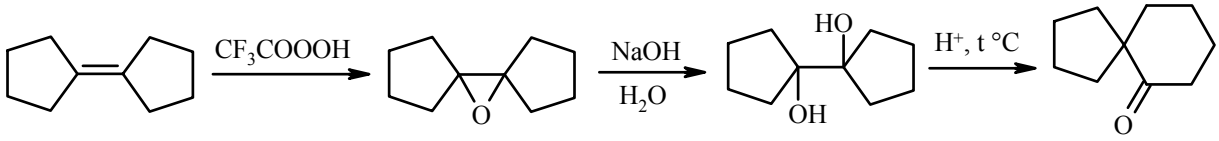
6.11. Целевое соединение:



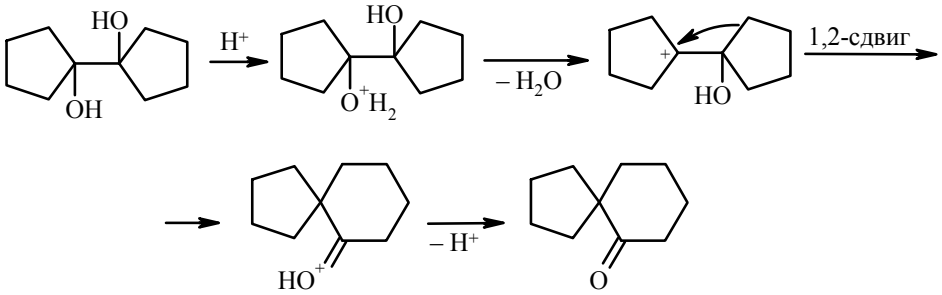
циклопентилиденциклопентан

Единственный продукт при озонолизе дают циклические алкены, алкены с четырьмя одинаковыми, а также симметрично расположенными заместителями. Циклопентанон в качестве единственного продукта озонолиза может быть получет только из циклопентилиденциклопентана.

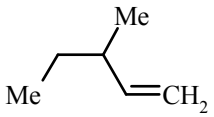




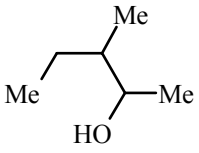
Механизм последней стадии:



6.12. Целевые соединения:

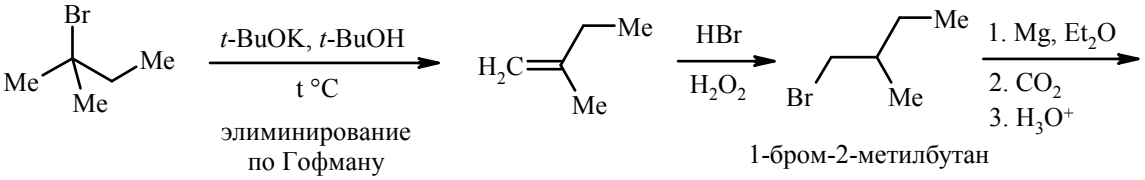


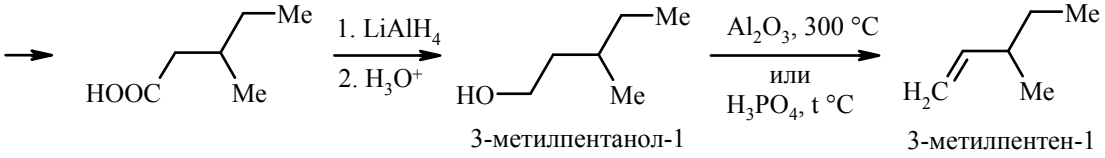
3-метилпентен-1



3-метилпентанол-2

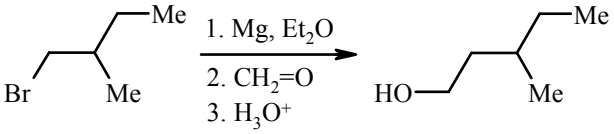
В обоих соединениях метильная группа находится в центре соответствующей молекулы, т.е. является заместителем при С3-атоме углерода. Для синтеза подобного углеродного скелета необходимо увеличить главную углеродную цепь на один атом углерода:





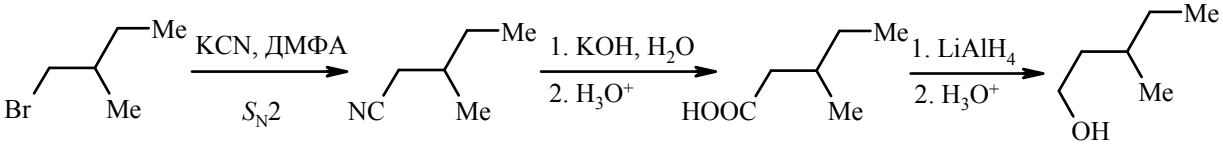
3-метилпентанол-1 3-метилпентен-1

Также для удлинения углеродной цепи может быть использована реакция реактива Гриньяра, полученного из 1-бром-2-метилбутана, с формальдегидом.



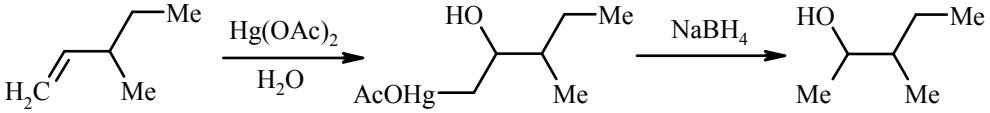
1-бром-2-метилбутан 3-метилпентанол-1

Для удлинения углеродной цепи на один атом также пригодна реакция 1-бром-2-метилбутана с цианидом калия.

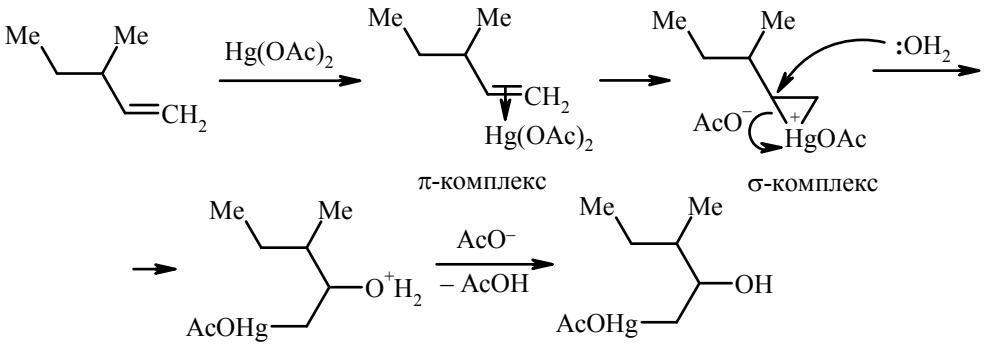


3-метилпентанол-1

Для превращения 3-метилпентена-1 в 3-метилпентанол-2 его необходимо подвергнуть гидроксимеркурированию с последующим восстановительным демеркурированием образовавшегося продукта.

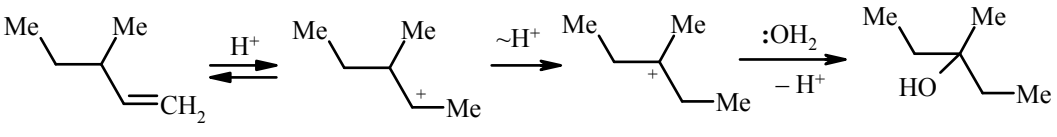


Ацетат ртути (II) – кислота Льюиса – присоединяется к двойной связи субстрата с образованием меркуриниевого иона, который далее раскрывается водой с образованием продукта гидроксимеркурирования.



Если проводить гидратацию 3-метилпентена-1 в присутствии кислоты, то получается перегруппированный спирт.

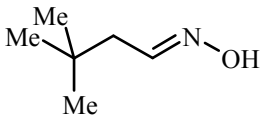
1,2-гидридный сдвиг



втор-катион *трет*-катион 3-метилпентанол-3

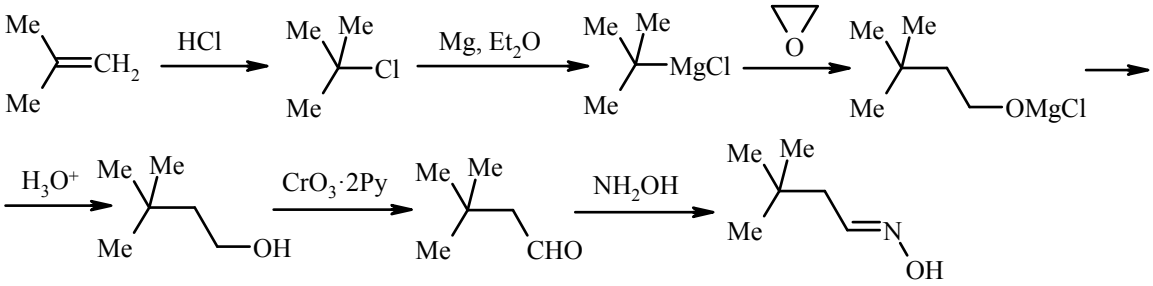
В меркуриниевом ионе практически отсутствуют катионные перегруппировки, такие как 1,2-гидридный и 1,2-алкильный сдвиги.

6.13. Целевое соединение:

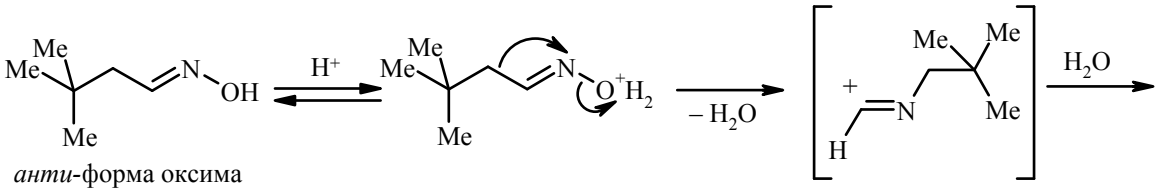


анти-форма оксима
3,3-диметилбутаналя

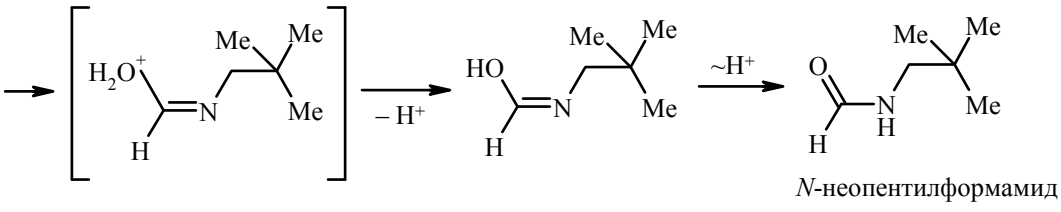
В молекуле целевого соединения присутствует четвертичный атом углерода, который может быть получен следующей последовательностью:



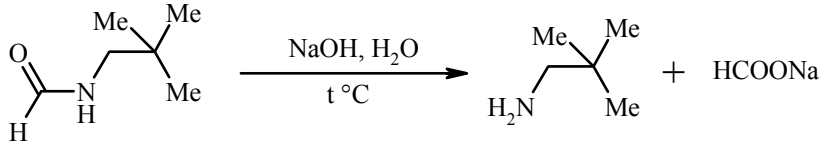
анти-Форма оксима является термодинамически более выгодной, чем *син*-диастереомер.



анти-форма оксима
3,3-диметилбутаналя

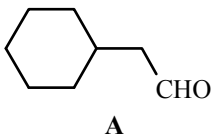


N-неопентилформамид



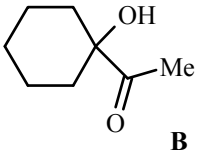
N-неопентилформамид

6.14. Целевые соединения:



A

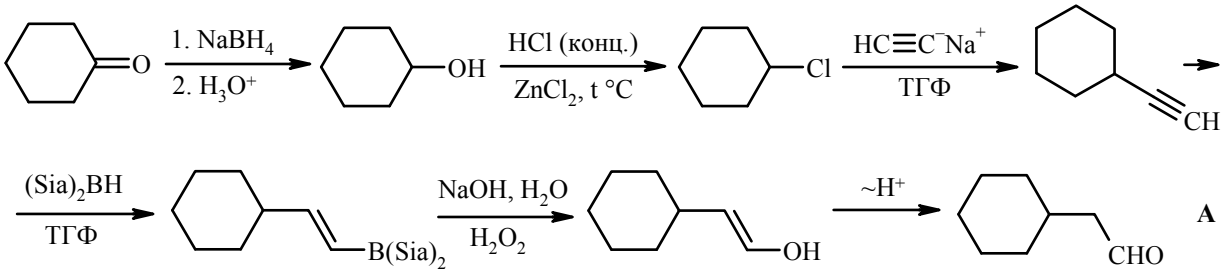
2-циклогексилэтаналь

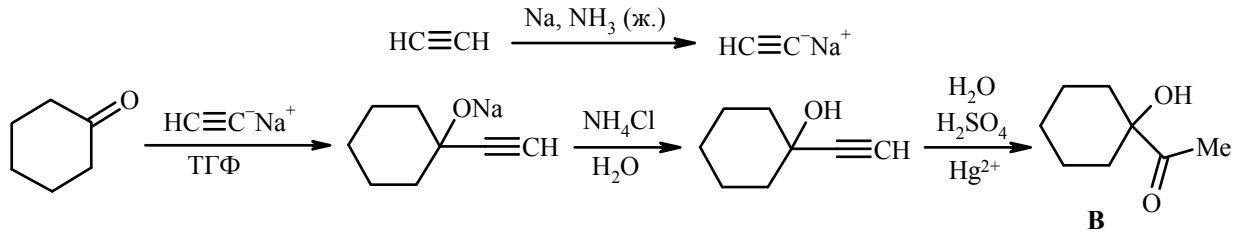


B

1-гидроксициклогексилэтанон-1

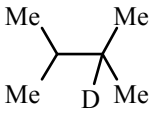
В обоих случаях в качестве синтетического эквивалента ацетильной группы следует использовать ацетиленид-анион.





B

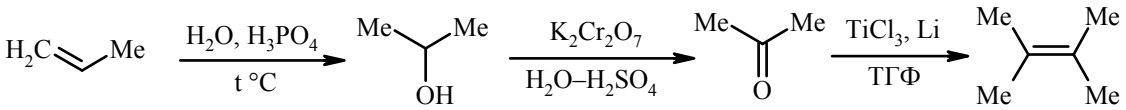
6.15. Целевое соединение:



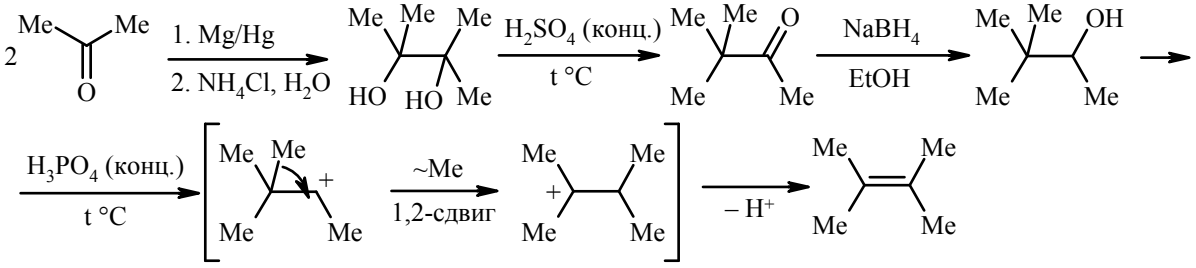
2-дейтеро-2,3-диметилбутан

В молекуле целевого соединения чётко просматривается модифицированный тетраметилэтиленовый фрагмент, т.е. в качестве одного из синтетических предшественников можно использовать тетраметилэтилен.

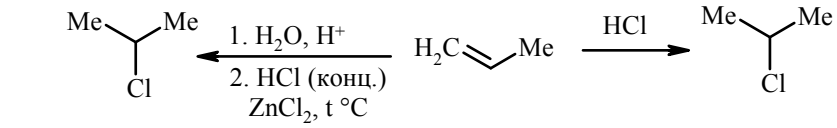
Способ 1. Получение тетраметилэтилена по МакМурри

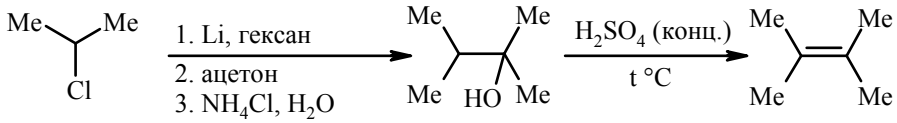


Способ 2. Получение тетраметилэтилена из пинаколина

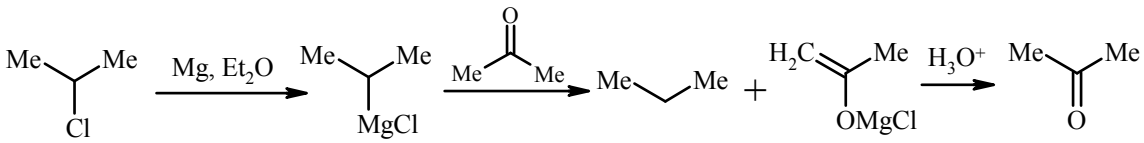


Способ 3. Получение тетраметилэтилена с помощью металлорганических соединений

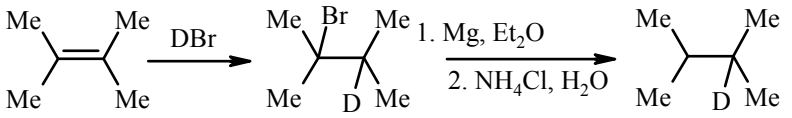




При использовании данной стратегии синтеза тетраметилэтилена нужно использовать именно изопропиллитий, а не изопропилмагний хлорид. В случае изопропилмагнийхлорида – пространственно затруднённого реактива Гриньяра – в реакции с ацетоном будет наблюдаться побочный процесс, связанный с енолизацией ацетона.

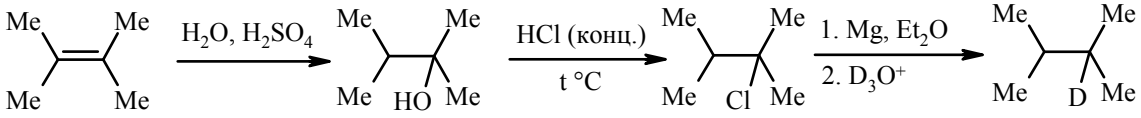


Синтез целевого соединения на основе тетраметилэтилена можно осуществить по следующей схеме:



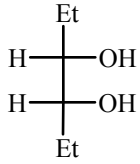
2-дейтеро-2,3-диметилбутан

Можно к тетраметилэтилену присоединить HBr, а промежуточный реактив Гриньяра «погасить» D_2O. Можно было также начать с присоединения воды:



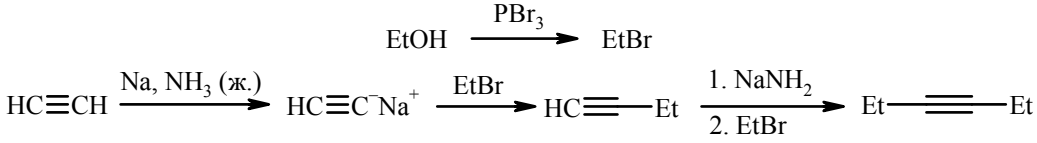
2,3-диметилбутанол-2

6.16. Целевое соединение:



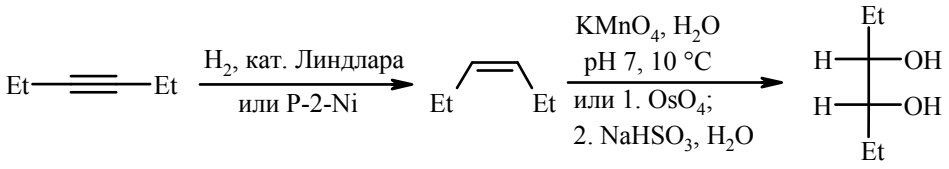
мезо-3,4-гександиол

Целевой продукт с указанной стереохимией может быть получен на основе гексина-3:



Способ 1.

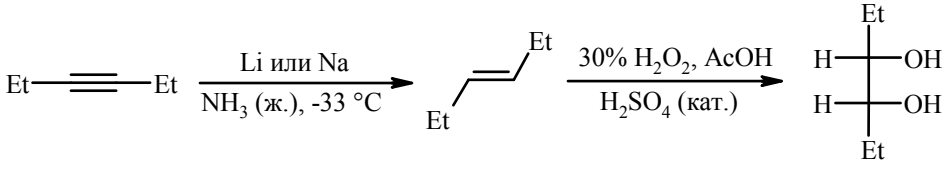
мезо-3,4-Гександиол можно получить *син*-гидроксилированием *цис*-гексена-3 по Вагнеру ($KMnO_4$, H_2O, *p*H 6-7, 10 °C), по Криге (1. OsO_4; 2. $NaHSO_3$, H_2O) или по Майлсу (H_2O_2, OsO_4 (кат.), 0 °C).



цис-гексен-3 *мезо*-3,4-гександиол

Способ 2.

Целевое соединение может быть получено *анти*-гидроксилированием *транс*-гексена-3 по Прилежаеву.

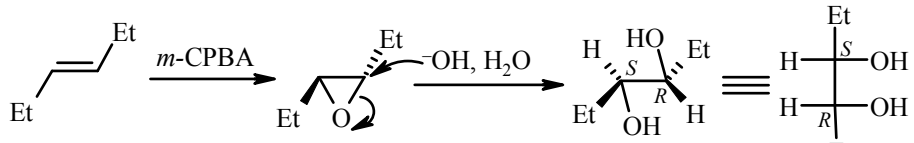


транс-гексен-3 *мезо*-3,4-гександиол

Механизмы обоих процессов подробно рассмотрены в лекциях и учебниках.

Способ 3.

Раскрытие в щелочной среде оксирана, полученного эпоксидированием *транс*-гексена-3.

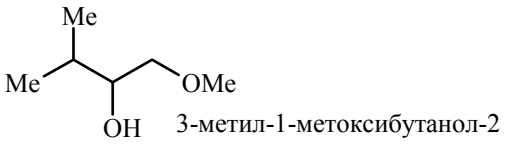


транс-гексен-3 *транс*-2,3-диэтилоксиран *мезо*-форма

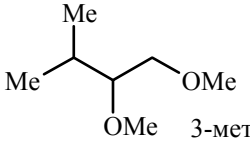
транс-2,3-Диэтилоксиран является промежуточным продуктов в *анти*-гидроксилировании по Прилежаеву.

В отличие от ациклических простых эфиров, устойчивых к действию сильных оснований (щелочи, маталлоорганические соединения и т.д.), оксираны легко с ними реагируют. Причина это явления – значительное угловое напряжение в трёхчленном оксирановом цикле.

6.17. Целевые соединения:

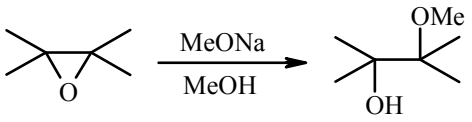


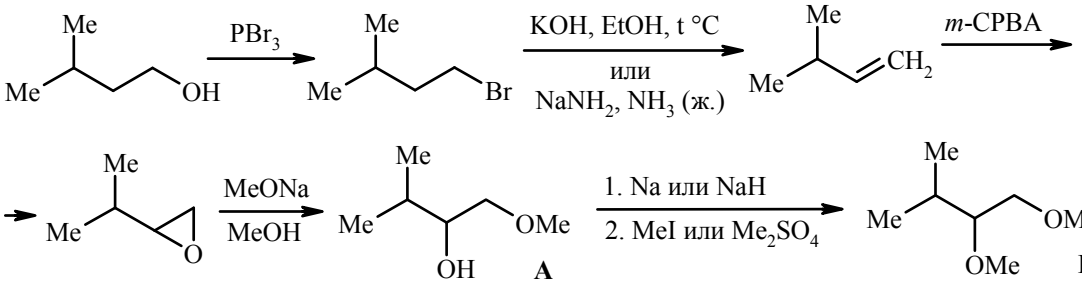
3-метил-1-метоксибутанол-2



3-метил-1,2-диметоксибутан

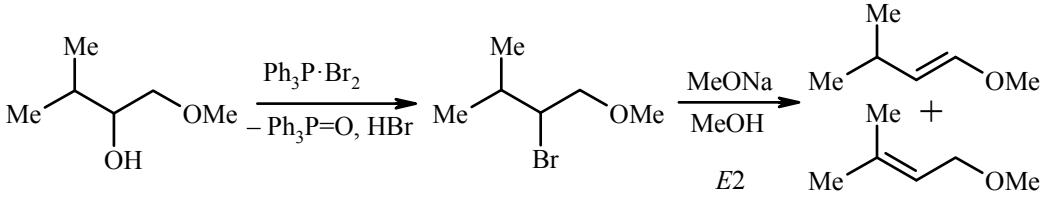
Фрагмент с вицинальным (у соседних атомов углерода) расположением гидрокси- и метокси-групп получают раскрытием соответствующих оксиранов MeONa, MeOH.



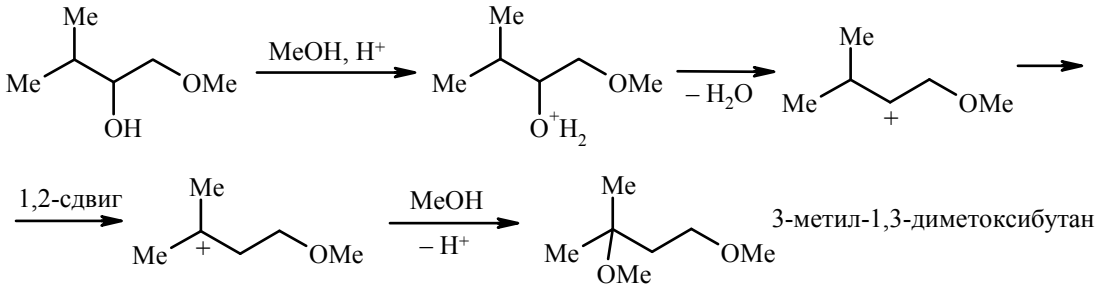


3-метил-1-метоксибутанол-2 3-метил-1,2-диметоксибутан

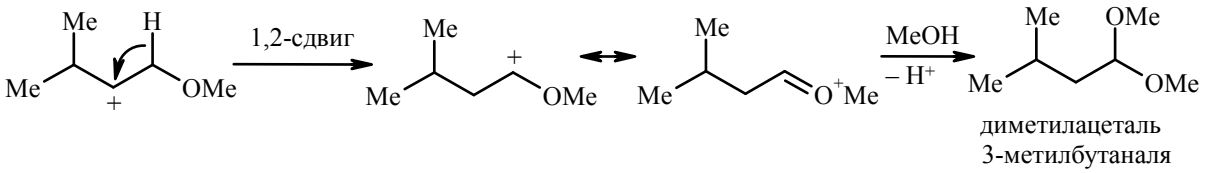
Последняя стадия схемы демонстрирует наиболее оптимальный вариант перехода от спирта **A** к эфиру **B**. Замена гидрокси-группы на атом галогена (например, при действии $Ph_3P{\cdot}Br_2$) и последующая обработка галогенида MeONa в метаноле приведут к *E*2-элиминированию.



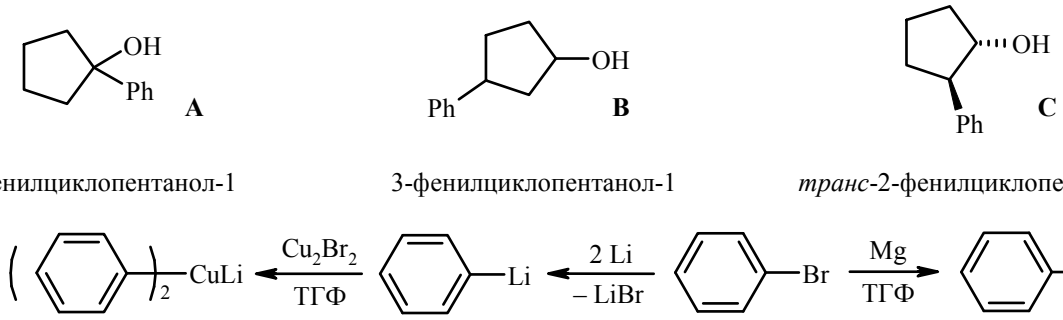
Обработка спирта **A** MeOH в присутствии H_2SO_4 приведут к образованию региоизомеров продукта **B**.



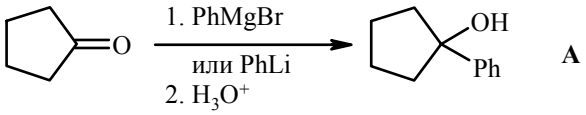
Возможен и другой путь стабилизации вторичного катиона:



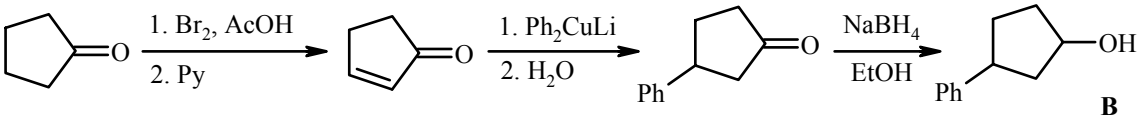
6.18. Целевые соединения:



Соединение **A** может быть легко получено присоединением маталоорганических соединений по карбонильной группе циклопентанона.

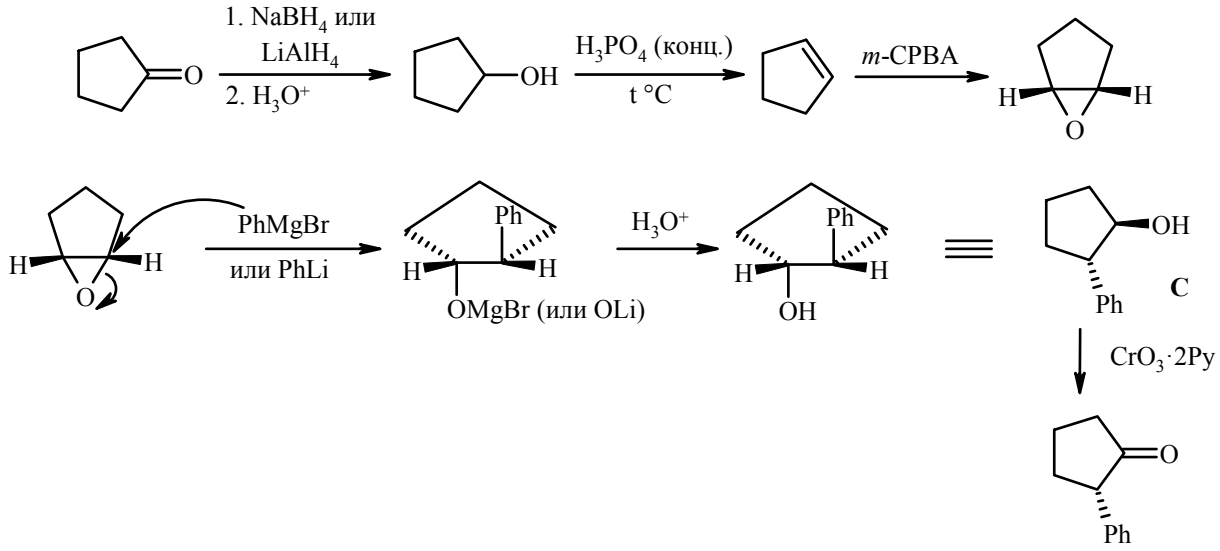


Изомерный спирт **B** может быть получен восстановлением 3-фенилциклопентанона-3. Синтез 3-алкил(арил)замещённых карбонильных соединений осуществляют через 1,4-присоединение диалкил- или диарилкупратов к α,β-ненасыщенным карбонильным соединениям.

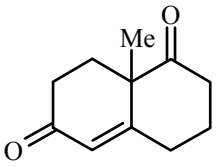


Может показаться, что кратчайший путь к синтезу спирта **C** – восстановление 2-фенилциклопентанона, однако на практике поступают наоборот: окисляют 2-фенилциклопентанол до 2-фенилциклопентанона, который труднодоступен. Если бы вместо фенильного радикала был алкильный, то проблема получения 2-алкилциклопентанонов решалась бы прямым алкилированием енолятов или енаминов на основе циклопентанона (S_N2-реакция). В случае бромбензола это невозможно (атом Br соединён с sp^2-гибридизованным атомом углерода).

Регио- и стереохимию целевого спирта **C** может гарантировать раскрытие оксида циклопентена PhMgBr или PhLi.



6.19. Целевое соединение:



A

8*a*-метил-3,4,8,8*a*-тетрагидро-нафталин-1,6(2*H*,7*H*)-дион

Аннелирование по Робинсону – это пристраивание циклической системы к уже имеющемуся циклу, как правило, это последовательное присоединение по Михаэлю с последующей внутримолекулярной альдольно-кротоновой конденсацией.
Ретросинтетическая схема:

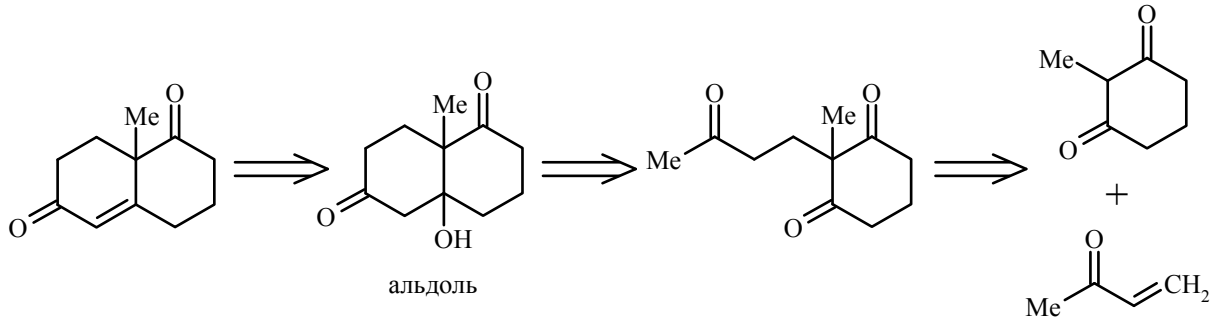
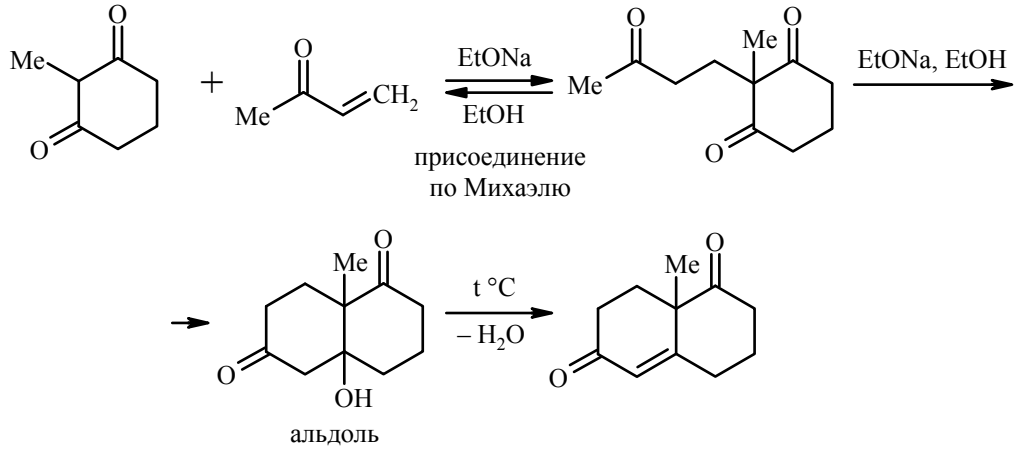
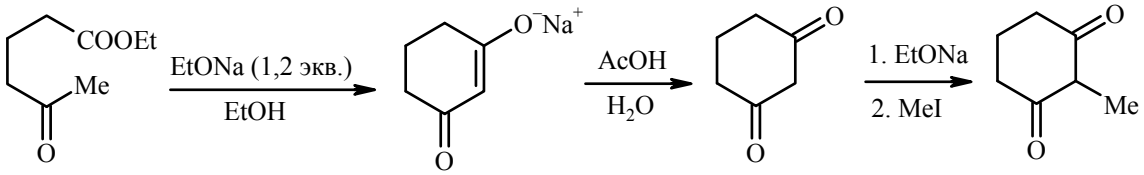


Схема синтеза соединения **A**:



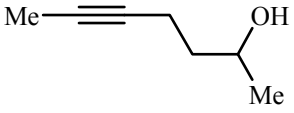
Получение донора Михаэля (2-метилциклогександиона-1,3).



2-метилцикло-
гександион-1,6

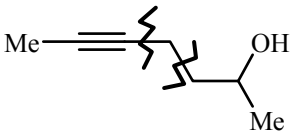
Конденсация ацетона с этилацетатом в присутствии EtONa/EtOH приводит к ацетилацетону (пентандиону-2,4), при этом ацетон (pK_a = 19) выступает вроли метиленовой компоненты, а этилацетат (pK_a = 25) – в роли карбонильной. В случае эфира 5-оксогексановой кислоты оба реакционных центра находятся в составе одной молекулы.

6.20. Целевое соединение:

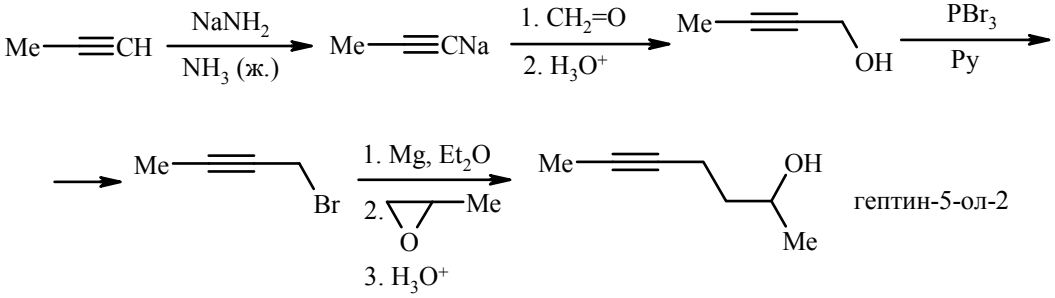


гептин-5-ол-2

Структурную формулу гептин-5-ола-2 можно разбить на фрагменты исходных соединений:

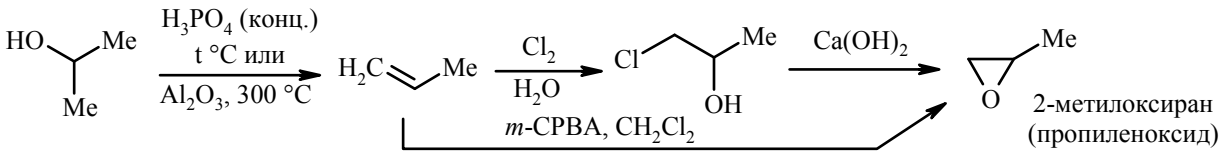


Соединить эти фрагменты можно следующим образом:



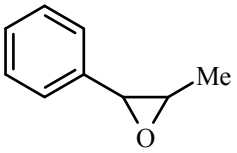
гептин-5-ол-2

Пропиленокисид может быть получен по следующей схеме:



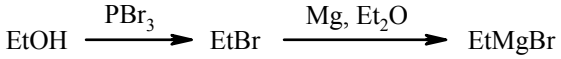
2-метилоксиран
(пропиленоксид)

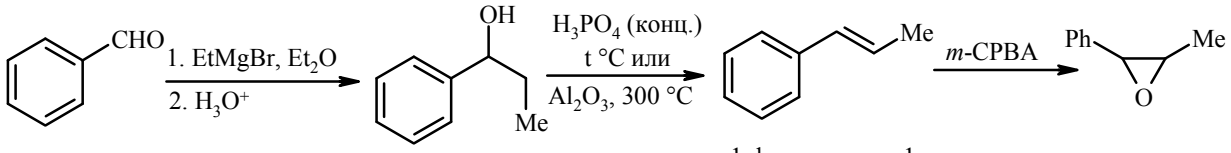
6.21. Целевое соединение:



2-метил-3-фенилоксиран
(1-фенил-1,2-эпоксипропан)

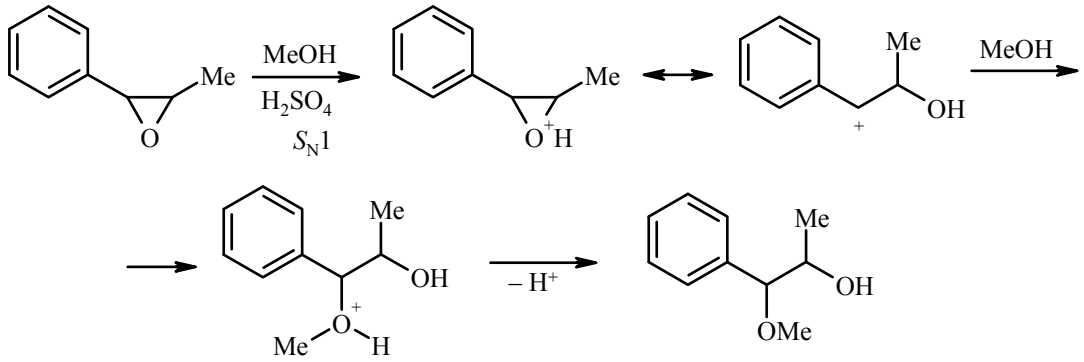
Кратчайший путь получения целевого оксирана – окисление (эпоксидирование) 1-фенилпропена-1, который может быть получен по следующей схеме:



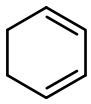


1-фенилпропен-1

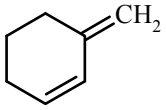
При обработке целевого оксирана метанолом в присутствии каталитических количеств H_2SO_4 образуется 1-метокси-1-фенилпропанол-2 по схеме:



6.22. Целевые соединения:

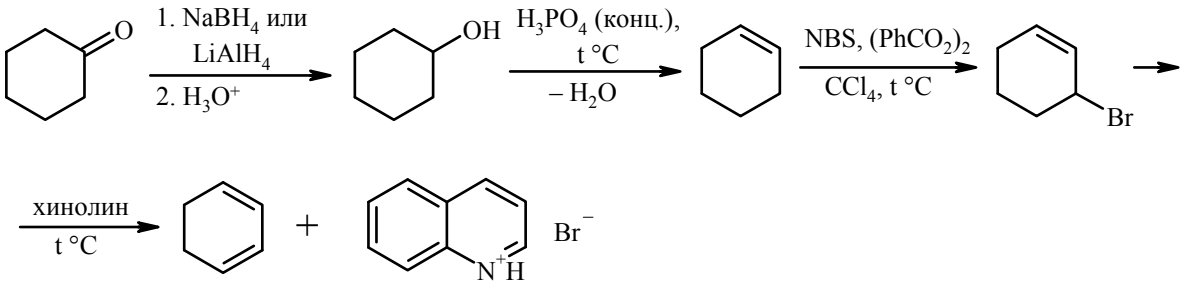


циклогексадиен-1,3



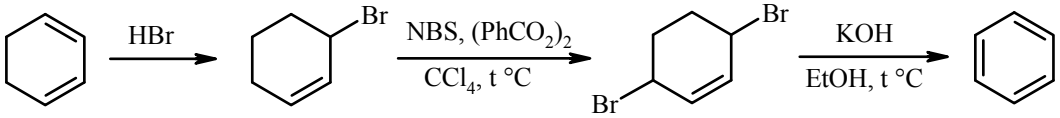
3-метиленциклогексен-1

1. Получение циклогексадиена-1,3:

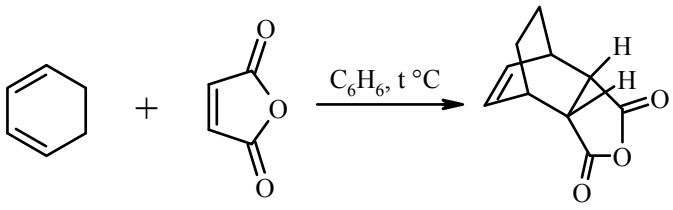


циклогексадиена-1,3

Некоторые химические свойства циклогексадиена-1,3:

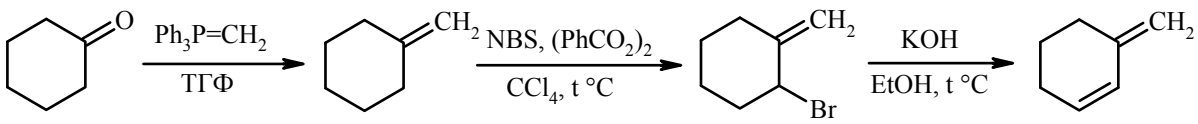


В случае циклических 1,3-диенов продукты 1,2- и 1,4-присоединения HHal идентичны.



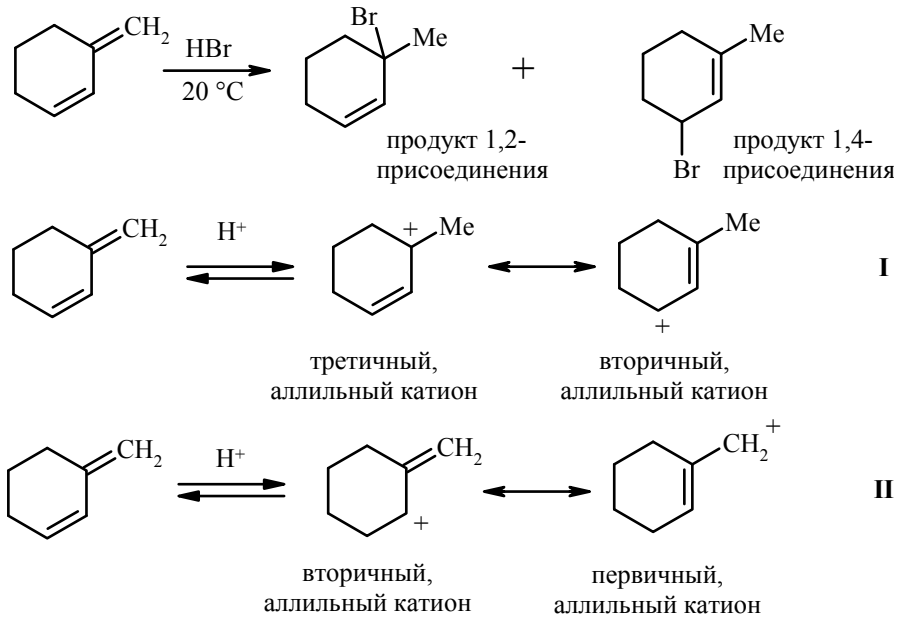
малеиновый ангидрид *эндо*-аддукт

2. Получение 3-метиленциклогексена-1:



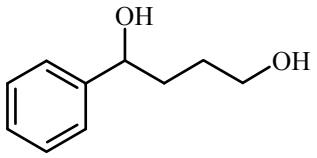
3-метиленциклогексен-1

Некоторые химические свойства 3-метиленциклогекена-1:



Реакция протекает по пути **I**, так как в этом случае образуется более устойчивый аллильный катион. С малеиновым ангидридом этот диен не реагирует, так как он имеет жёстко заданную *s-транс*-конфигурацию.

6.23. Целевое соединение:



1-фенилбутандиол-1,4

Ретросинтетическая схема:

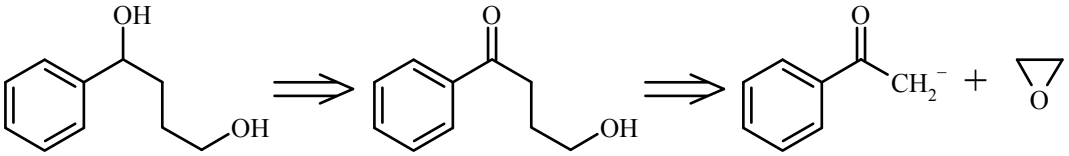
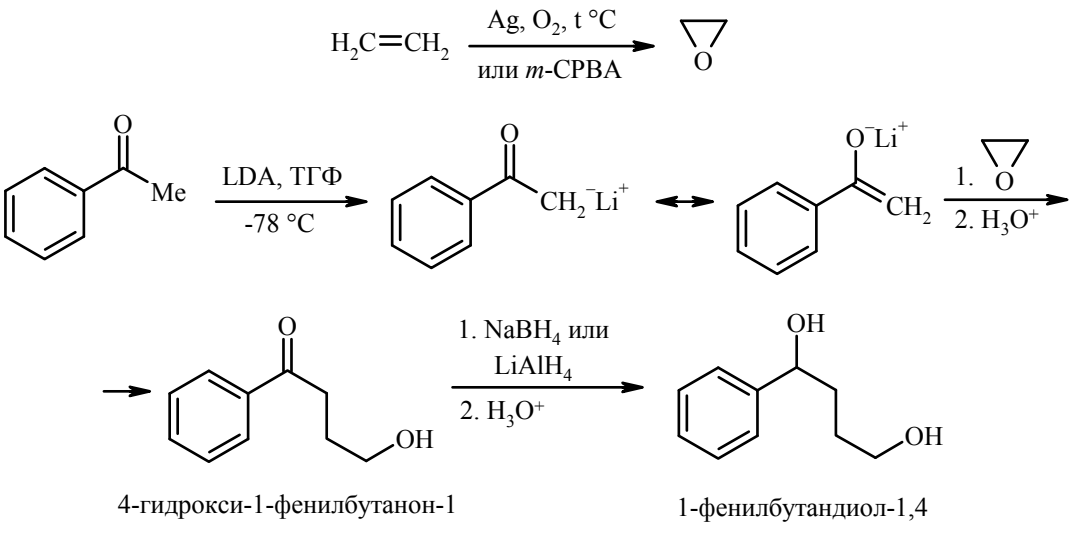
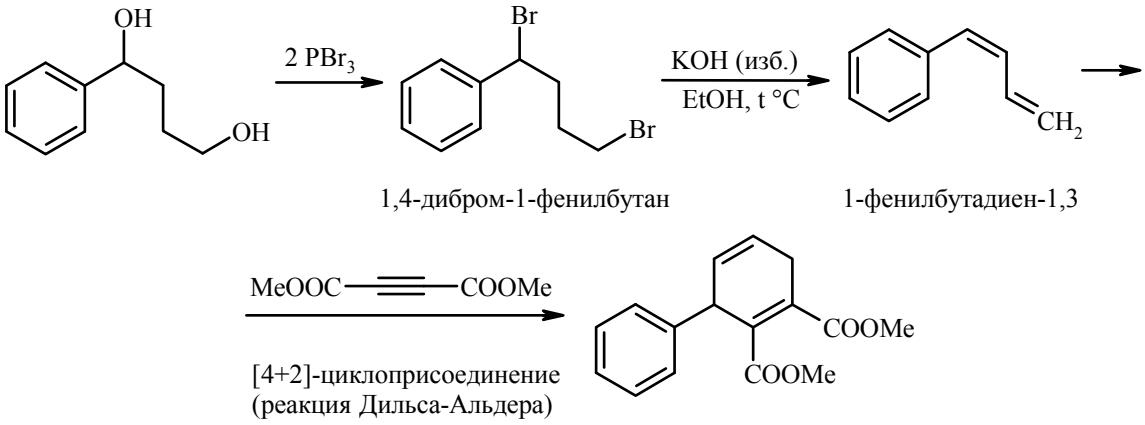


Схема синтеза целевого соединения:

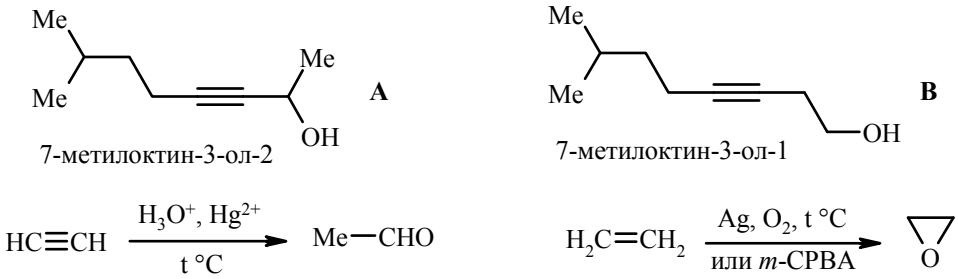


4-гидрокси-1-фенилбутанон-1

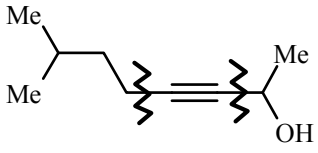
1-фенилбутандиол-1,4



6.24. Целевые соединения:

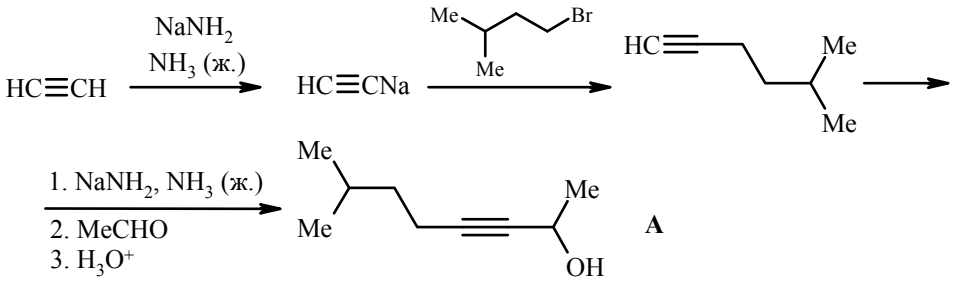


Приблизительное разбиение на фрагменты соединения **A**:

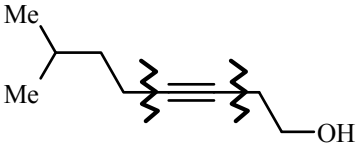


фрагменты изоамилбромида, ацетилена и ацетальдегида

Схема синтеза соединения **A**:

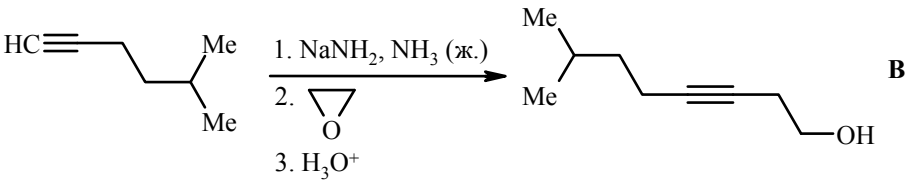


Приблизительное разбиение на фрагменты соединения **B**:

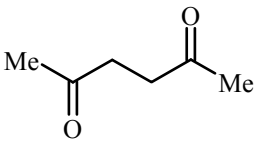


фрагменты изоамилбромида, ацетилена и оксирана

Схема синтеза соединения **B**:

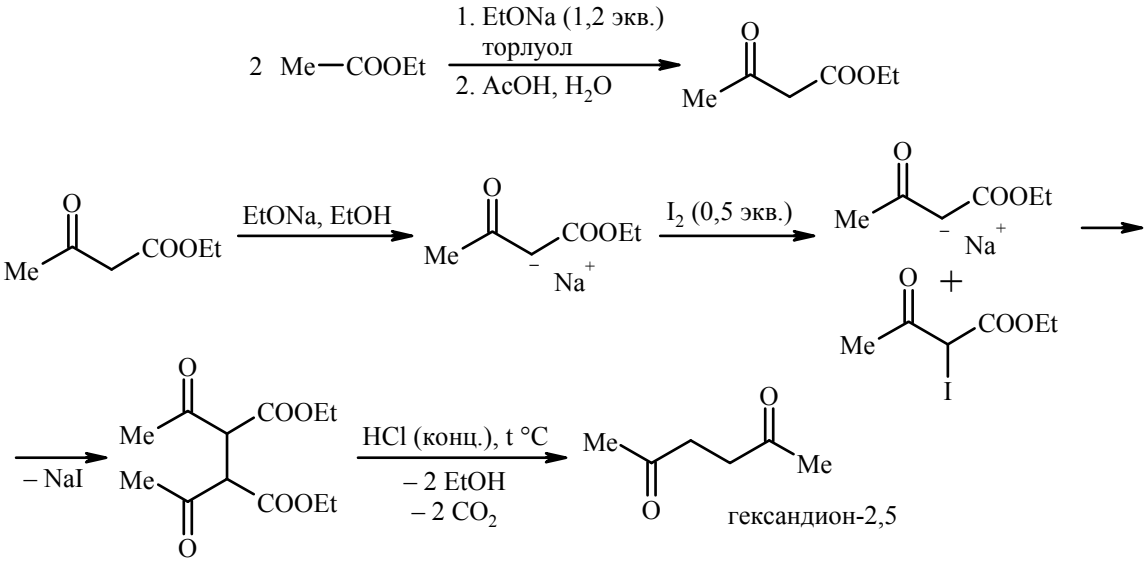


6.25. Целевое соединение:

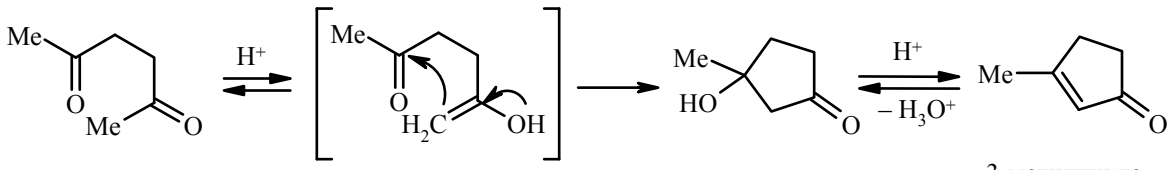


гександион-2,5

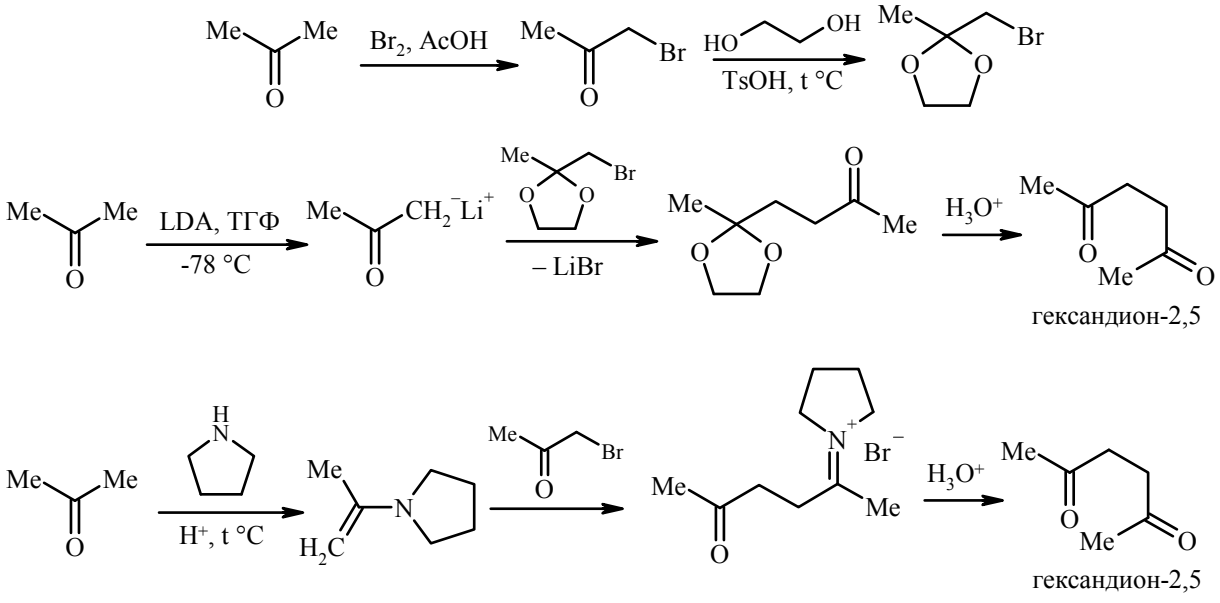
Один из удобных методов синтеза 1,4-дикетонов – сдваивание енолятов ацетоуксусного эфира (или его алкил- и арилпроизводных) под действием молекулярного йода.



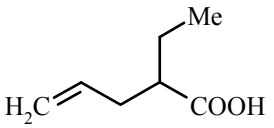
Внутримолекулярная альдольно-кротоновая конденсация гександиона-2,5:



Другой способ получения 1,4-дикетонов – алкилирование енолятов или енаминов кетонов α-галогенкарбонильными соединениями или их скрытыми формами:



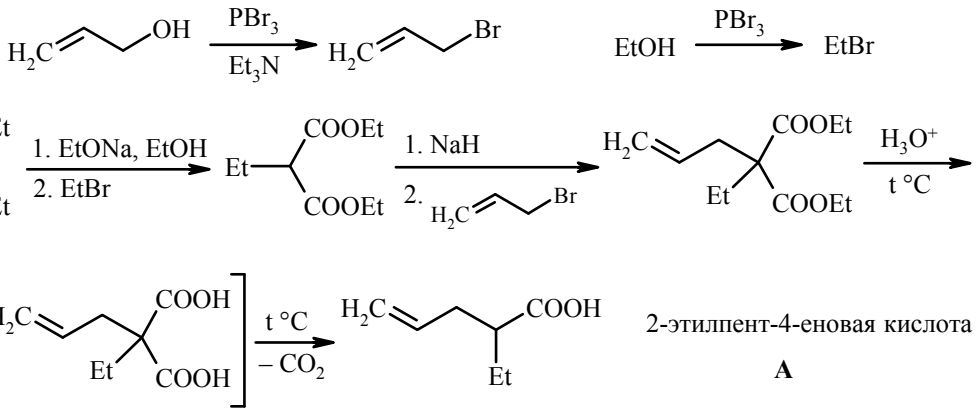
6.26. Целевое соединение:



2-этилпент-4-еновая кислота

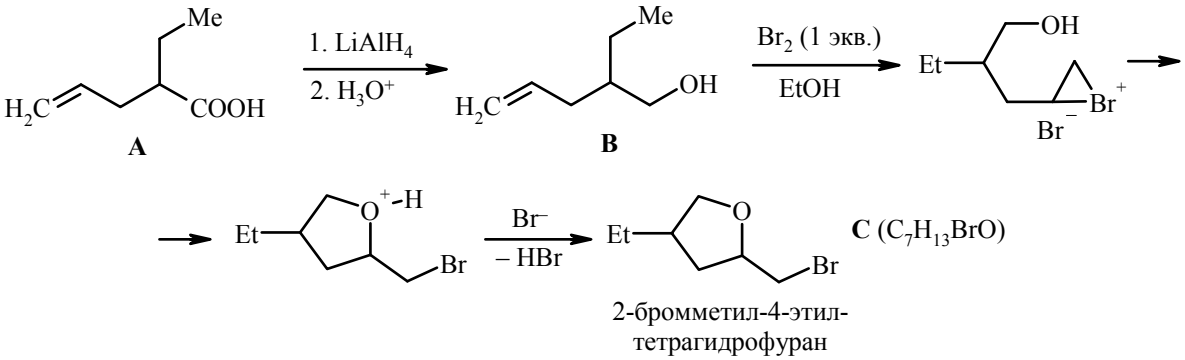
A

Одно из исходных соединений – малоновый эфир, а конечный продукт можно рассматривать как дважды алкилированную уксусную кислоту, которую логично получать гидролизом дважды алкилированного малонового эфира.



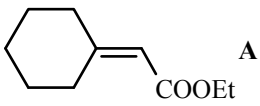
2-этилпент-4-еновая кислота

A



2-бромметил-4-этил-тетрагидрофуран

6.27. Целевое соединение:



A

этиловый эфир циклогексилиденуксусной кислоты

Ретросинтетическая схема:

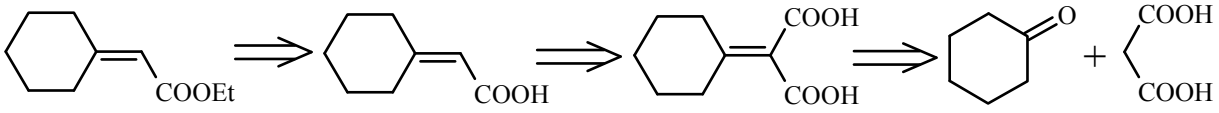
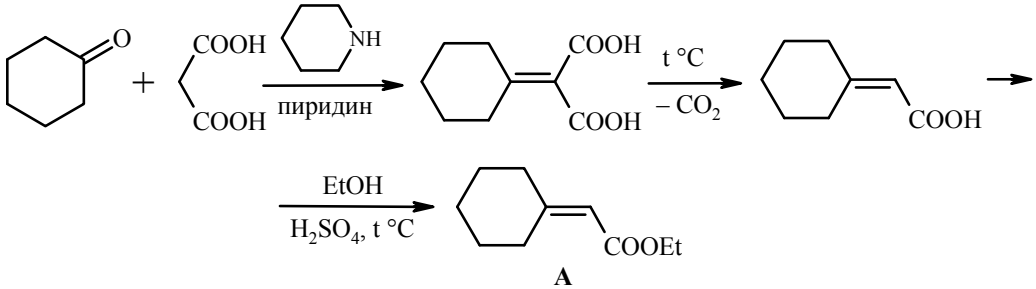


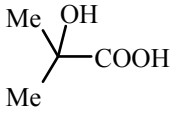
Схема синтеза соединения **A**:



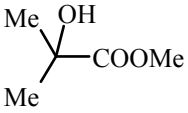
этиловый эфир (1-метилциклогексил)-уксусной кислоты

1,4-присоединение

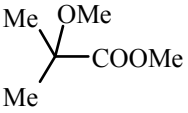
6.28. Целевые соединения:



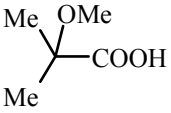
2-гидрокси-2-метил-пропановая кислота



метиловый эфир 2-гидрокси-2-метил-пропановой кислоты



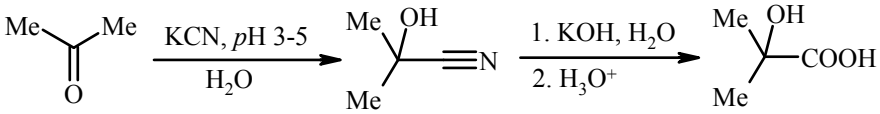
метиловый эфир 2-метил-2-метокси-пропановой кислоты



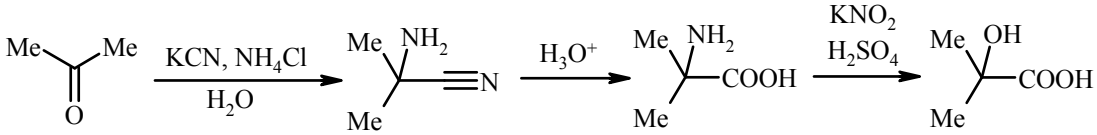
2-метил-2-метокси-пропановая кислота

Известно несколько методов получения α-гидроксикарбоновых кислот.

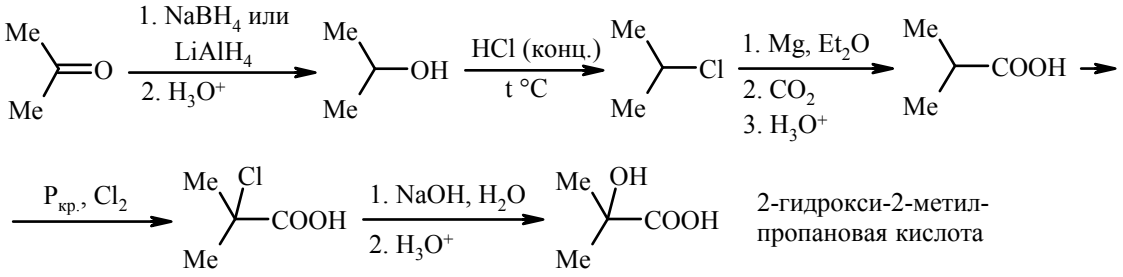
1. Гидролиз циангидринов.



2. Реакция α-аминокислот с азотистой кислотой (реакция Ван-Слайка).

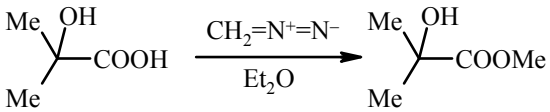


3. Гидролиз α-галогенкарбоновых кислот.

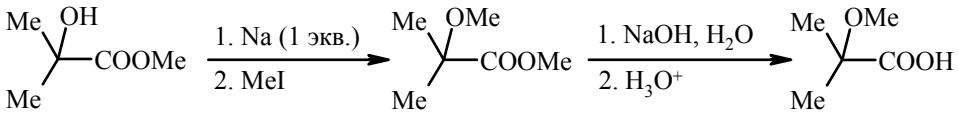


2-гидрокси-2-метил-пропановая кислота

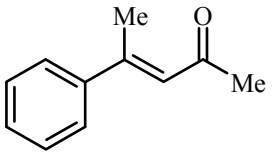
2-Гидрокси-2-метилпропановая кислота – бифункциональное органическое соединение, содержащее две ОН-группы с различной кислотностью. Для того, чтобы превратить её в метиловый эфир 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты, необходимо подействовать эфирным раствором диазометана.



Спирты, в отличие от карбоновых кислот и фенолов, реагируют с диазометаном крайне медленно (практически не реагируют). Прямая этерификация α-гидроксикислот спиртами в присутствии H_2SO_4 при нагревании приводит к смеси продуктов.



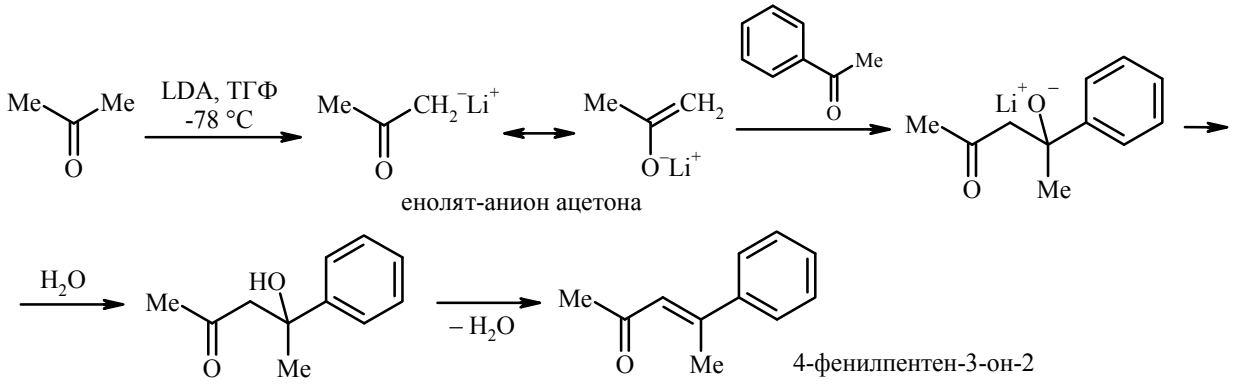
6.29. Целевое соединение:



4-фенилпент-3-ен-2-он

Смысл направленной альдольно-кротоновой конденсации – получение единственного продукта при конденсации двух енолизуемых карбонильных соединений. В данной задаче необходимо сконденсировать два енолизуемых кетона: ацетофенон и ацетон, – причём метиленовой компонентой должен быть ацетон, а карбонильной – ацетофенон.

Одним из распространённых способов осуществления направленной альдольно-кротоновой конденсации является предварительная полная енолизация метиленовой компоненты в кинетических условиях.



енолят-анион ацетона

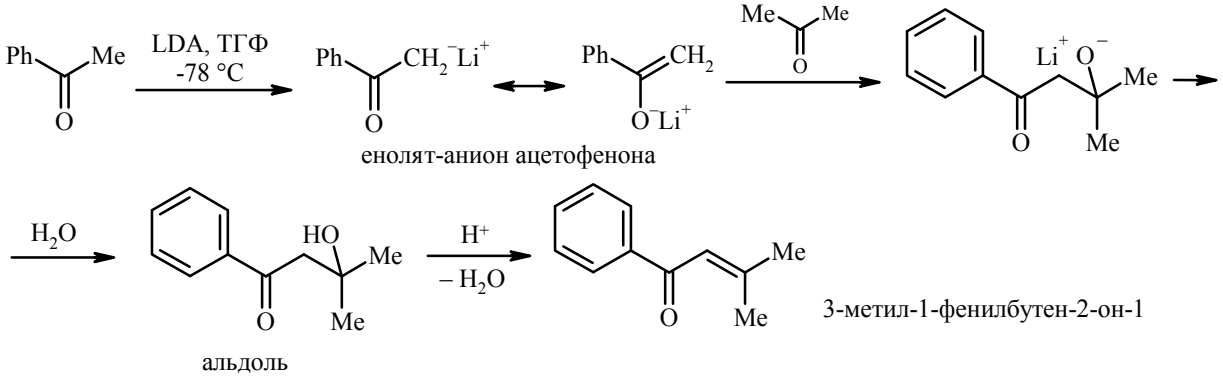
альдоль

4-гидрокси-4-фенилпентан-2-он

4-фенилпентен-3-он-2

Такие альдоли, в которых гидроксильная группа находится в бензильном положении, легко теряют воду и превращаются в продукты кротоновой конденсации.

Если есть необходимость получить второй продукт направленной альдольно-кротоновой конденсации, то предварительно енолизуют другое карбонильное соединение (в нашем случае ацетофенон).

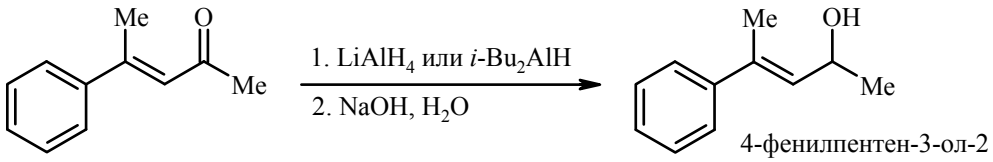


енолят-анион ацетофенона

альдоль

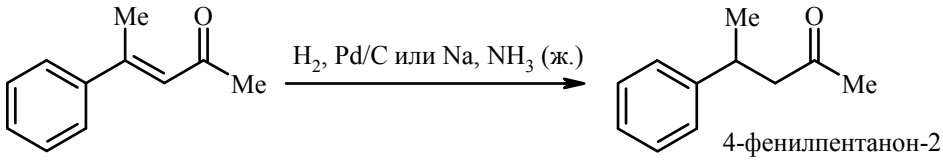
3-метил-1-фенилбутен-2-он-1

Молекулы α,β-непредельных карбонильных соединений – сопряжённые системы: для них известны как селективные реакции по карбонильной группе и по двойной связи, так и процессы 1,4-присоединения с участием всей сопряжённой системы. Селективное восстановление карбонильной группы можно осуществить литийалюминийгидридом ($LiAlH_4$) и диизобутилалюминийгидридом (ДИБАЛ-Н, *i*-Bu_2AlH):



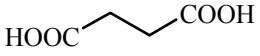
4-фенилпентен-3-ол-2

Селективное восстановление двойной связи осуществляется H_2, Pd/C или Na, NH_3 (ж.).

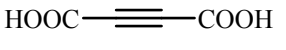


4-фенилпентанон-2

6.30. Целевые соединения:

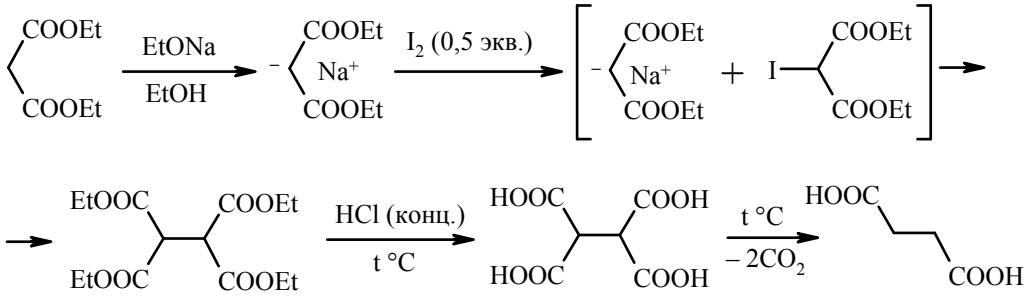


янтарная (бутандиовая) кислота

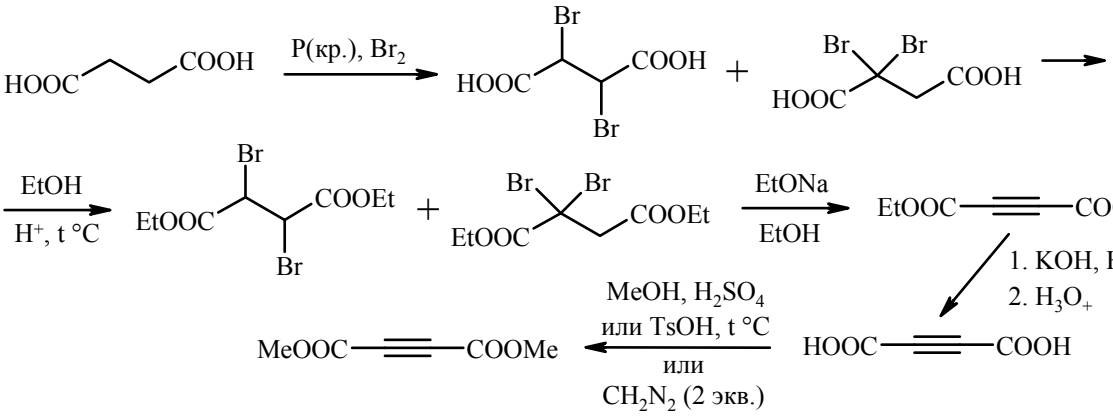


бутин-2-диовая (ацетилендикарбоновая) кислота

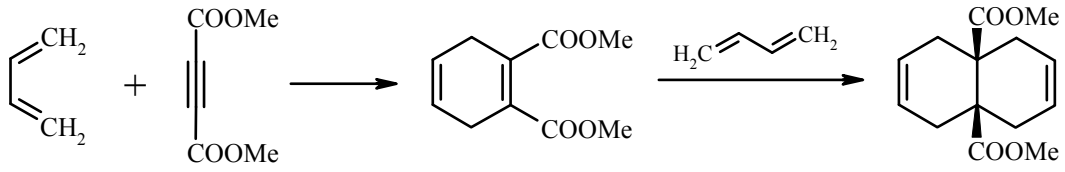
Для синтеза бутандиовой (янтарной) кислоты на основе малонового эфира последний необходимо «сдвоить»:



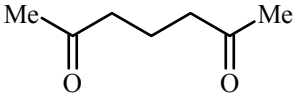
янтарная кислота



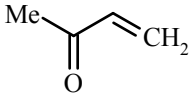
Бутин-2-диовая кислота и её эфиры проявляют свойства активных диенофилов в реакции Дильса-Альдера.



6.31. Целевые соединения:

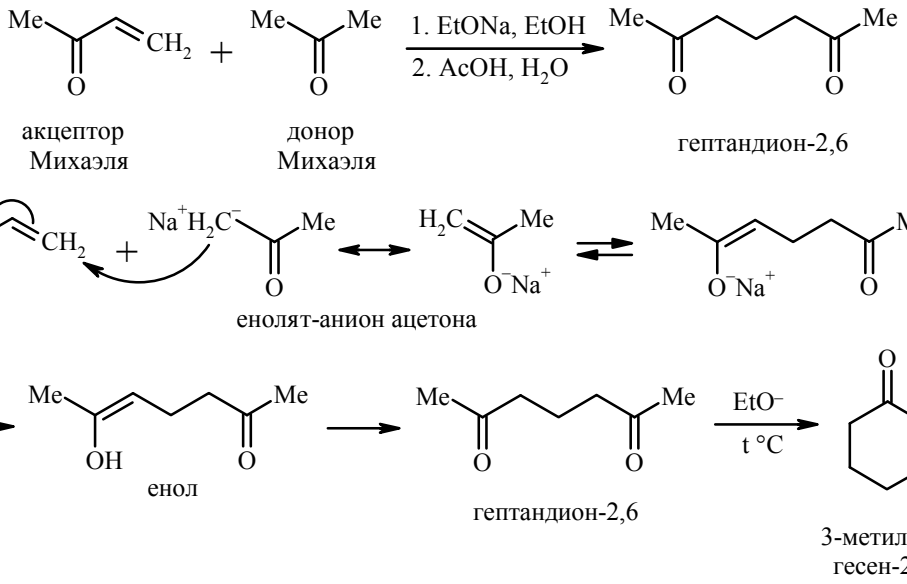


гептандион-2,6



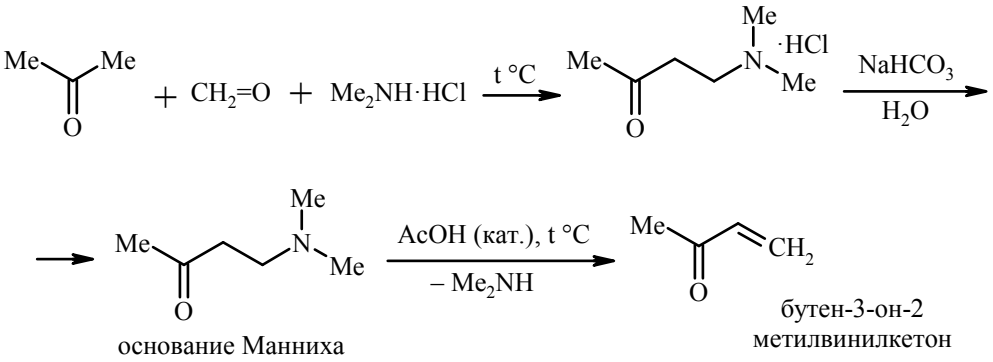
бутен-3-он-2 метилвинилкетон

Получение гептандиона-2,6 присоединением по Михаэлю:



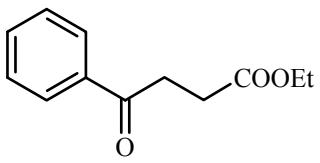
Внутримолекулярная альдольно-кротоновая конденсация приводит, ка правило, к получению термодинамически устойчивых пяти- и шестичленных циклов.

Получение бутен-3-она-2 (метилвинилкетона).



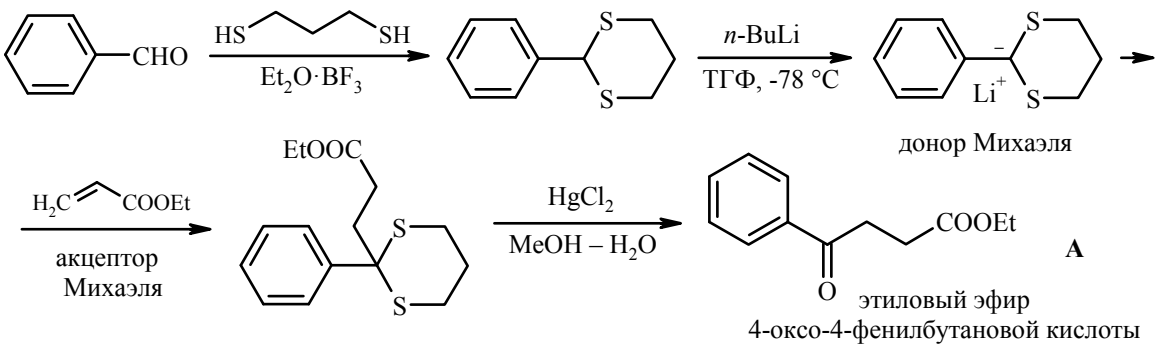
Этот метод основан на обратимости реакции Манниха.

6.32. Целевое соединение:

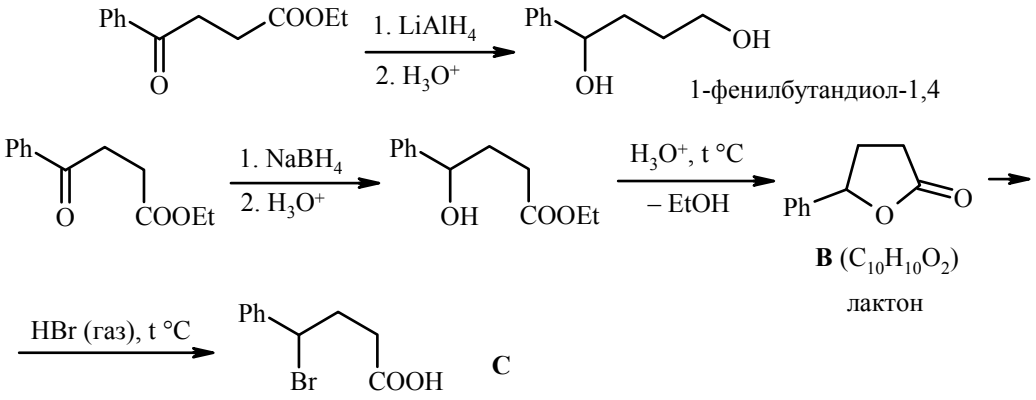


этиловый эфир
4-оксо-4-фенилбутановой кислоты

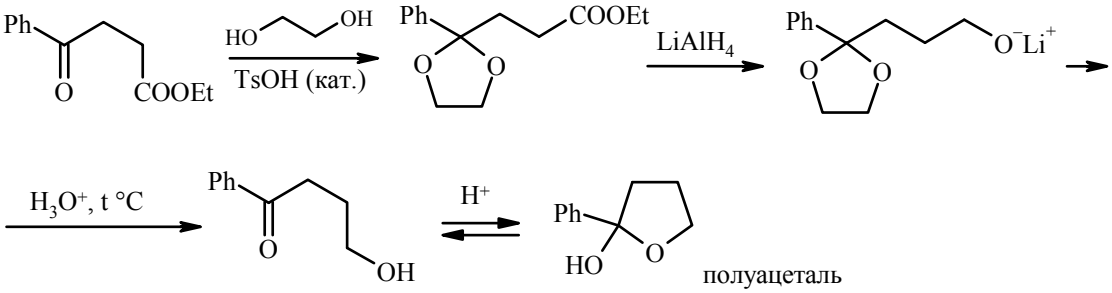
Для синтеза целевого соединения можно воспользоваться присоединением по Михаэлю, предварительно «обратив» полярность карбонильной группы.



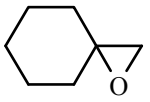
Целевое соединение **A** содержит две карбонильные группы разной природы: кетонную и метоксикарбонильную группы. Селективное восстановление более реакционноспособной кетонной группы происходит под действием боргидрида натрия ($NaBH_4$), тогда как обе функциональные группы восстанавливаются $LiAlH_4$.



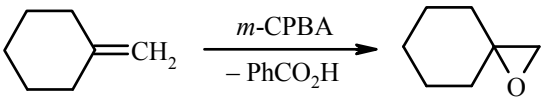
Если возникает необходимость селективно восстановить менееактивную сложноэфирную группу, то необходимо предварительно защитить более активную карбонильную группу.



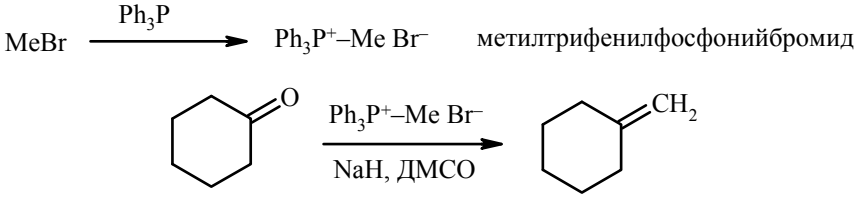
6.33. Целевое соединение:


1-оксаспиро[2,5]октан

Кратчайшим способом получения целевого соединения является окисление метиленциклогексана.

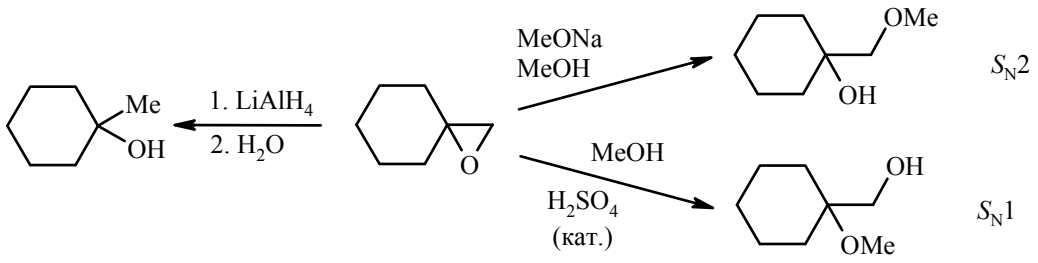


Для синтеза метиленциклогексана из указанных в условии задачи исходных реагентов (циклогексанон и бромметан) целесообразно использовать реакцию Виттига.

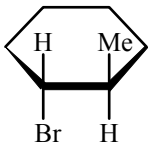


В данном случае реактив Виттига ($Ph_3P{=}CH_2$) генерируется в реакционной смеси (*in situ*), а сама реакция, как правило, не сопровождается побочными процессами.

Другой метод синтеза метиленциклогексана – элиминирование по Гофману (см. решение задачи **6.2.**).

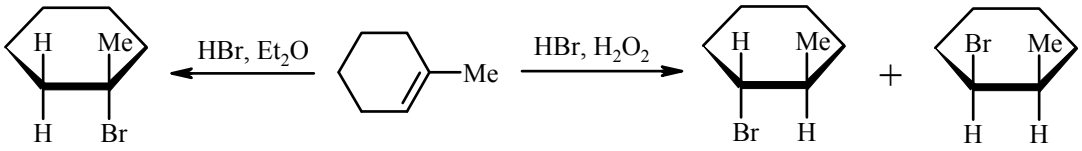


6.34. Целевое соединение:



транс-1-бром-2-метилциклогексан

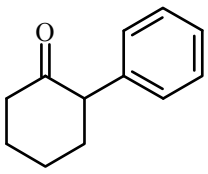
При присоединении бромоводорода к исходному 1-метилциклогексену-1 в качестве продукта реакции образуется другой региоизомер. Радикальное присоединение HBr по Харашу сопровождается образованием нужного региоизомера, однако не будет протекать стереоселективно.



транс-изомер *цис*-изомер

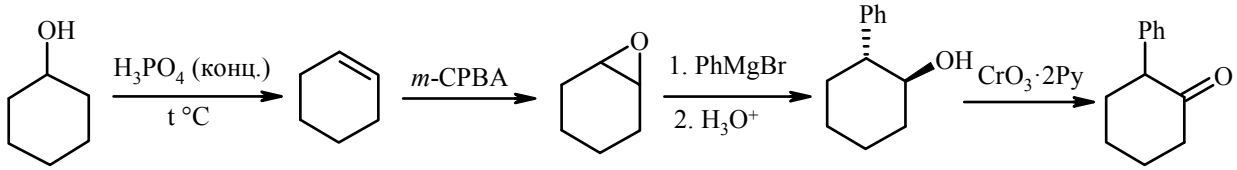
Высокая стереоселективность гарантируется при гидроборировании непредельных органических соединений и последующем расщеплении связи C–B.

6.35. Целевое соединение:

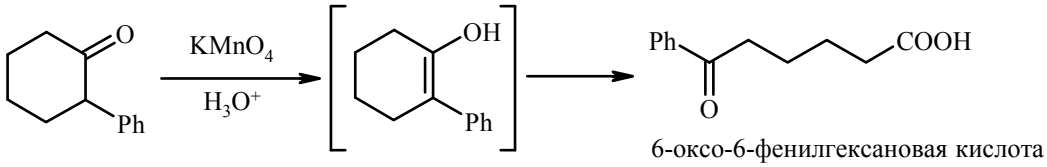


2-фенилциклогексанон

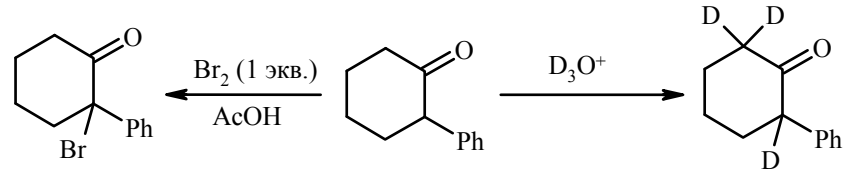
Схема получения целевого соединения:



транс-продукт



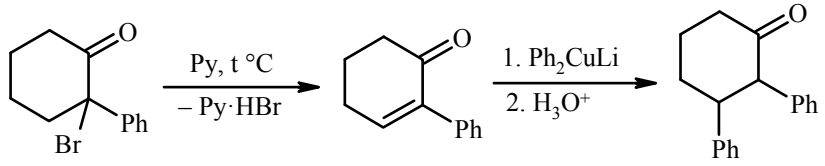
6-оксо-6-фенилгексановая кислота



2-бром-2-фенил-циклогексанон

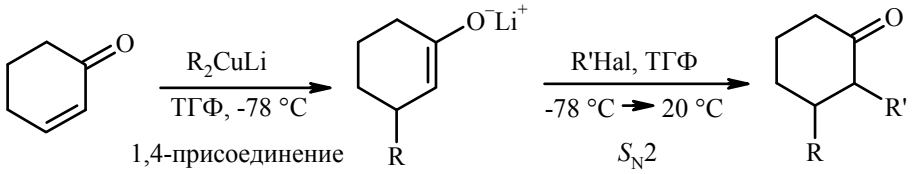
2,6,6-тридейтеро-2-фенил-циклогексанон

На основе 2-бром-2-фенилциклогексанона может быть получен 2,3-дифенилциклогексанон по следующей схеме:



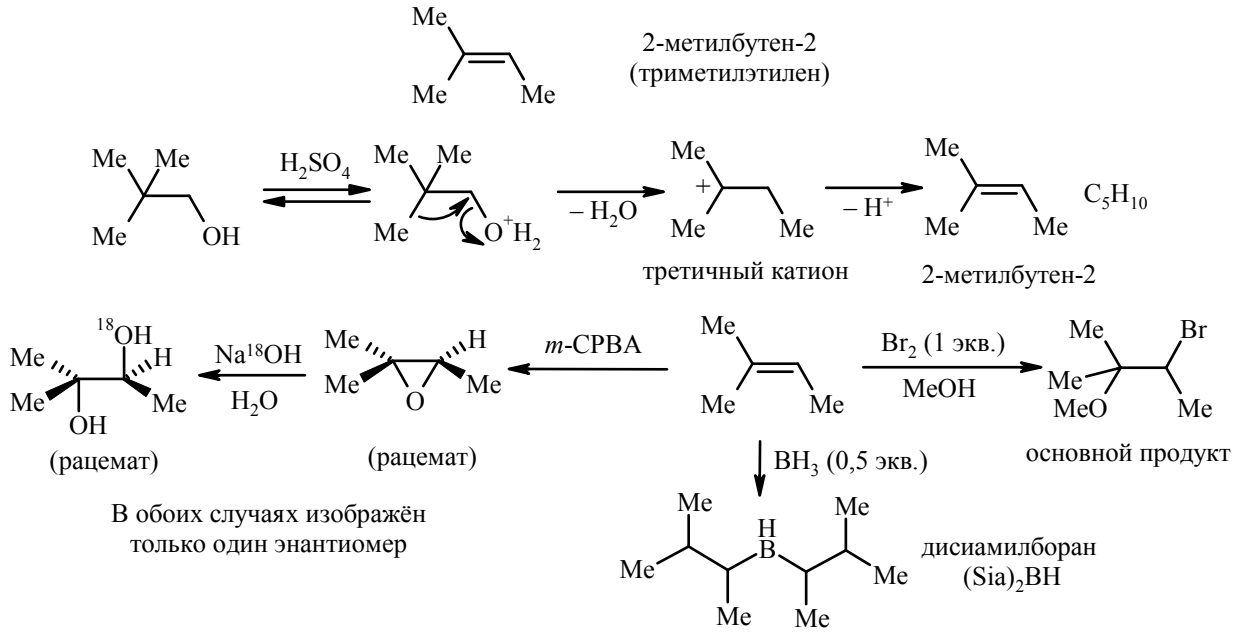
2-фенилциклогексен-2-он 2,3-дифенилциклогексанон

2,3-Диалкилциклогексаноны получаются существенно проще:

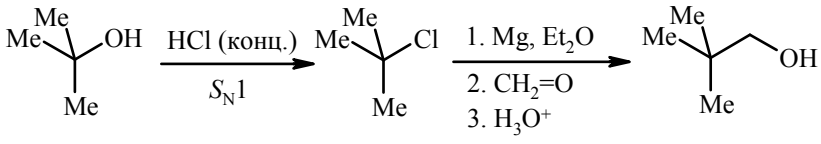


Арилгалогениды не реагируют по S_N2-механизму, т.к. атом галогена связан с sp^2-гибридным атомом углерода, в отличие от алкилгалогенидов. По этой причине целевой 2-фенилциклогексанон невозможно получить арилированием галогенбензолом енолята циклогексанона или енамина, полученного на его основе (если не рассматривать Pd-катализируемые реакции).

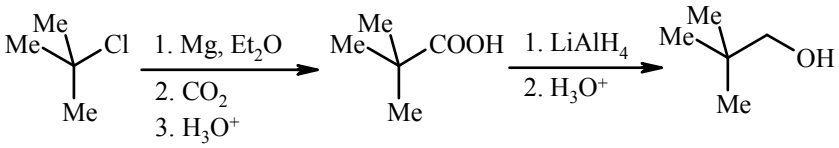
6.36. Целевое соединение:



Получение неопентилового спирта из *трет*-бутилового спирта:

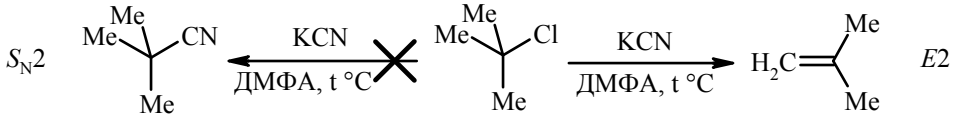


трет-бутанол неопентанол

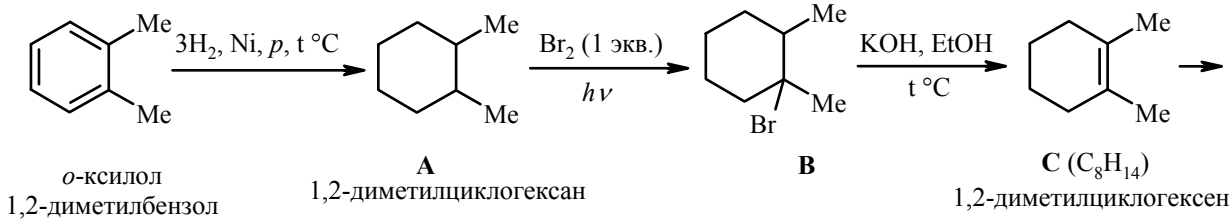


неопентанол

Использовать KCN для увеличения углеродной цепи на один атом углерода в этом случае нельзя, так как субстрат третичный, что приводит к продукту *E*2-элиминирования.



6.37. Схема синтеза:

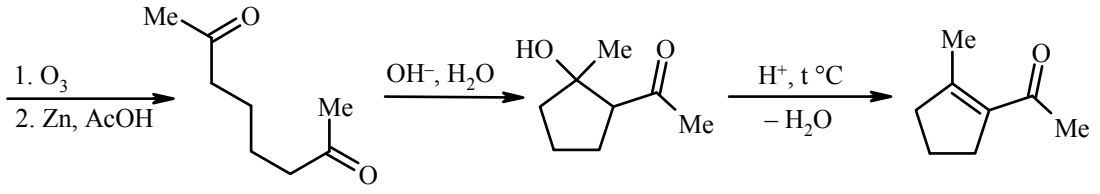


о-ксилол
1,2-диметилбензол

A
1,2-диметилциклогексан

B

C (C_8H_{14})
1,2-диметилциклогексен



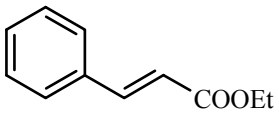
D
2,7-октандион

E ($C_8H_{14}O_2$)

F ($C_8H_{12}O$)
1- ацетил-2-метилциклопентен

Внутримолекулярная альдольно-кротоновая конденсация приводит к образованию термодинамически выгодных пяти- и шестичленных циклов.

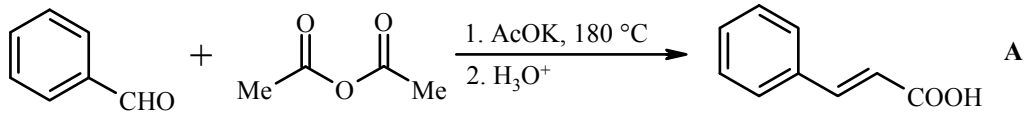
6.38. Целевое соединение:



этиловый эфир
коричной (*транс*-3-фенилпропен-2-овой) кислоты

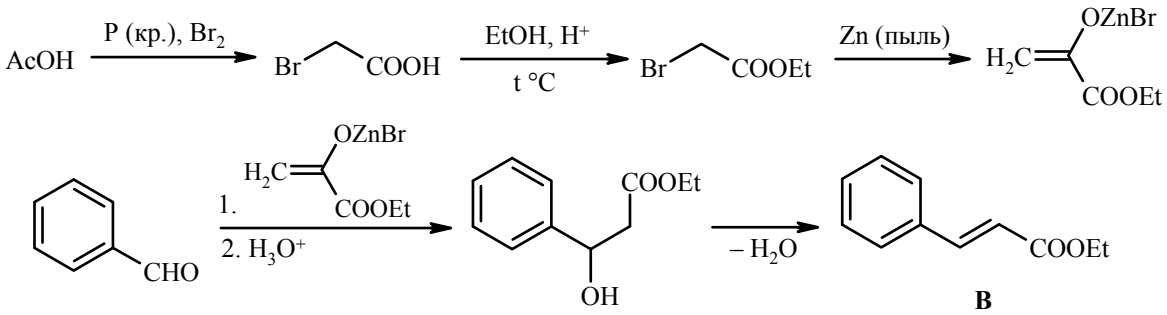
Можно предложить целый ряд методов синтеза как коричной кислоты (**A**), так и её этилового эфира (**B**) на основе бензальдегида.

1. Реакция Перкина.

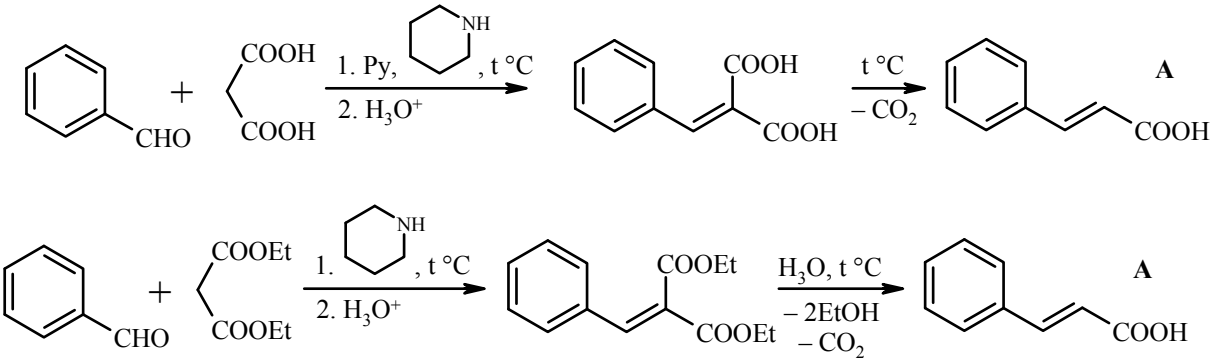


A

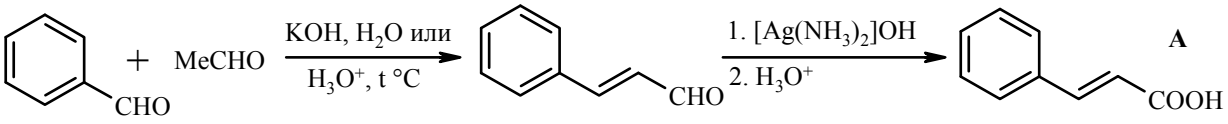
2. Реакция Реформатского.



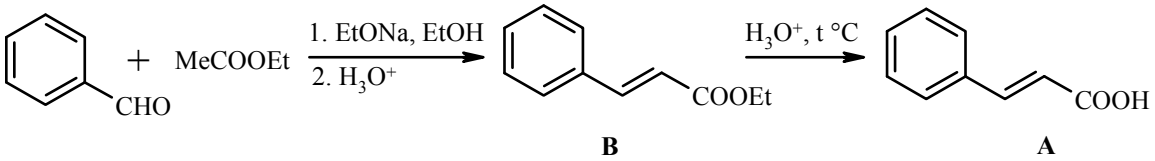
3. Реакция Кнёвенагеля.



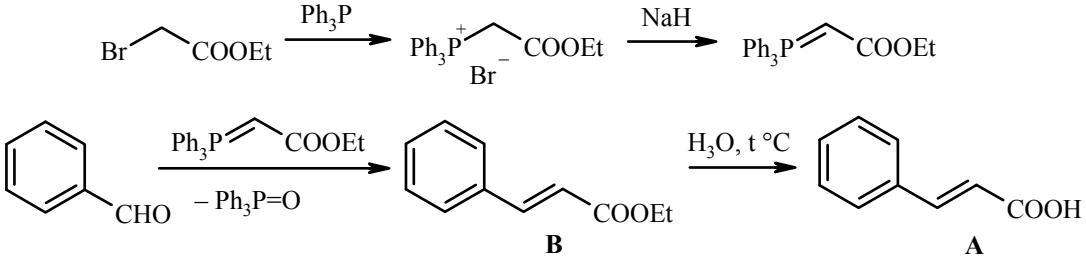
4. Перекрёстная альдольно-кротоновая конденсация.



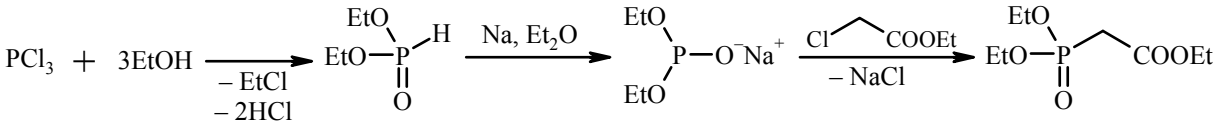
5. Конденсация бензальдегида с этилацетатом.



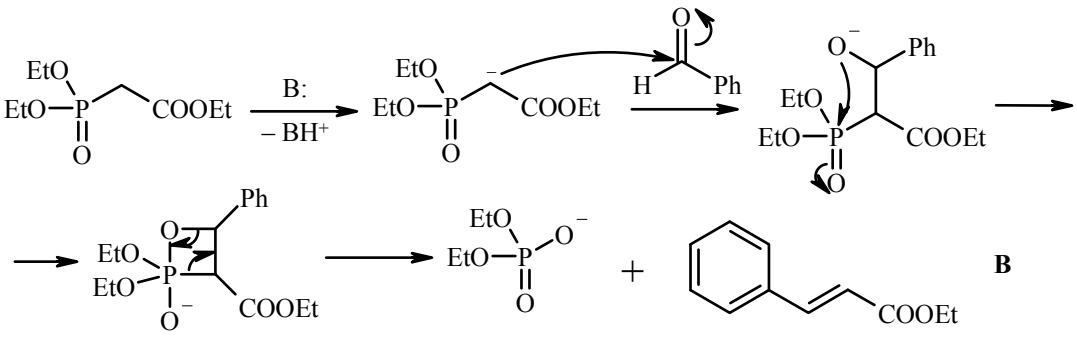
6. Реакция Виттига.



7. Реакция Хорнера-Вудсворта-Эммонса.



диэтилфосфит фосфонуксусный эфир

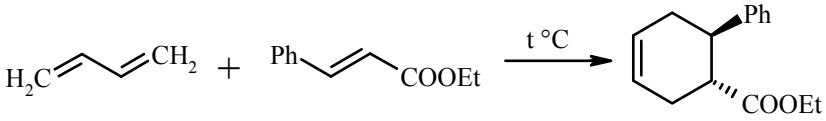


B: = Na, K, $NaNH_2$, KNH_2, *t*-BuOK, PhK, NaH, KH, DBU и др. сильные основания

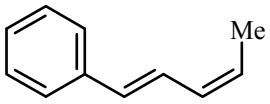
Если анион фосфонуксусного эфира предварительно проалкилировать, то продуктом реакции будет эфир α-алкилкоричной кислоты (**C**). При использовании формальдегида в качестве электрофильного реагента образуется этиловый эфир α-алкилакриловой кислоты (**D**).

Другие карбонильные соединения образуют α,β-непредельные сложные эфиры разнообразного строения.

Эфиры коричной кислоты принимают участие в реакции Дильса-Альдера в качестве диенофилов.

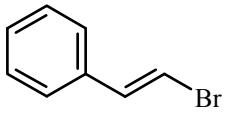


6.39. Целевое соединение:

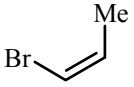


(1*E*,3*Z*)-1-фенилпентадиен-1,3

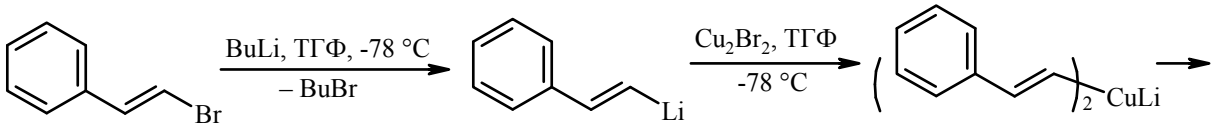
E,E- и *Z,Z*-Диены-1,3 можно получить стереоселективным восстановлением диинов-1,3; *E,Z*-диены-1,3 так получить невозможно. Для их синтеза необходимо использовать метод кросс-сочетания. В нашем случае необходимо иметь:

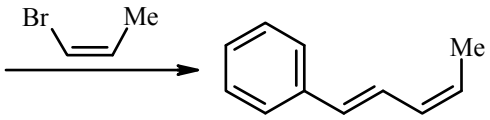


транс-1-бром-2-фенилэтилен (*транс*-ω-бромстрирол)



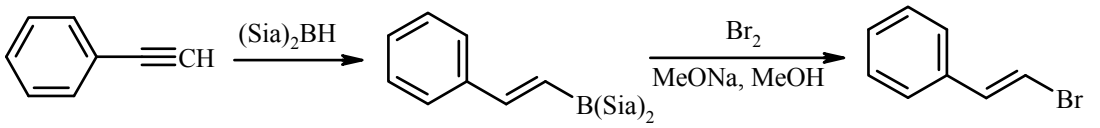
цис-1-бромпропен



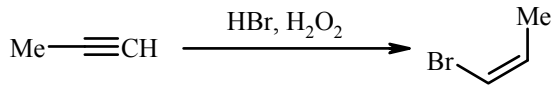


Можно получить купрат из *цис*-1-бромпропена и осуществить весь синтез аналогичным образом.

Исходные галогеналкены получают по следующей схеме:

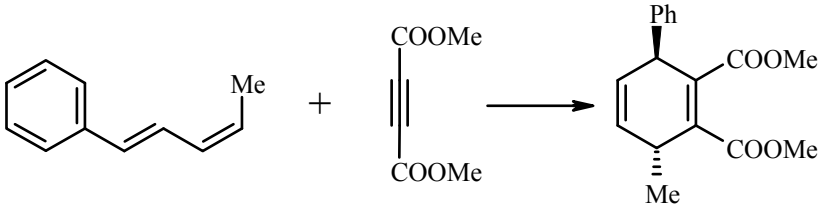


транс-1-бром-2-фенилэтилен

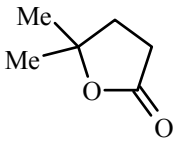


цис-1-бромпропен

Диеновый синтез с участием (1*E*,3*Z*)-1-фенилпентадиена-1,3.

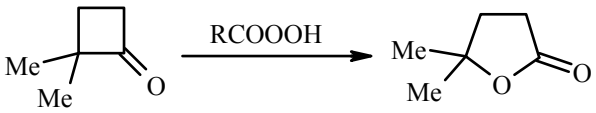


6.40. Целевое соединение:

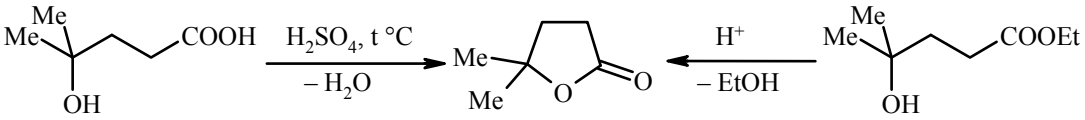


5,5-диметилдигидрофуранон-2

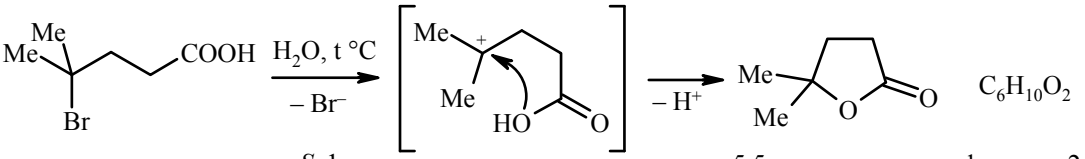
Для синтеза целевого лактона могут быть использованы разные методы:
1. Окисление 2,2-диметилциклобутанона по Байеру-Виллигеру.



2. Синтез на основе 4-гидрокси-4-метилпентановой кислоты.



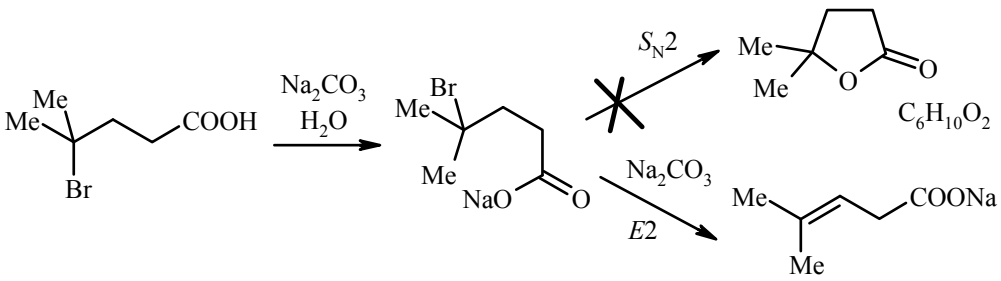
В нашем случае исходное соединение – 4-бром-4-метилпентановая кислота.



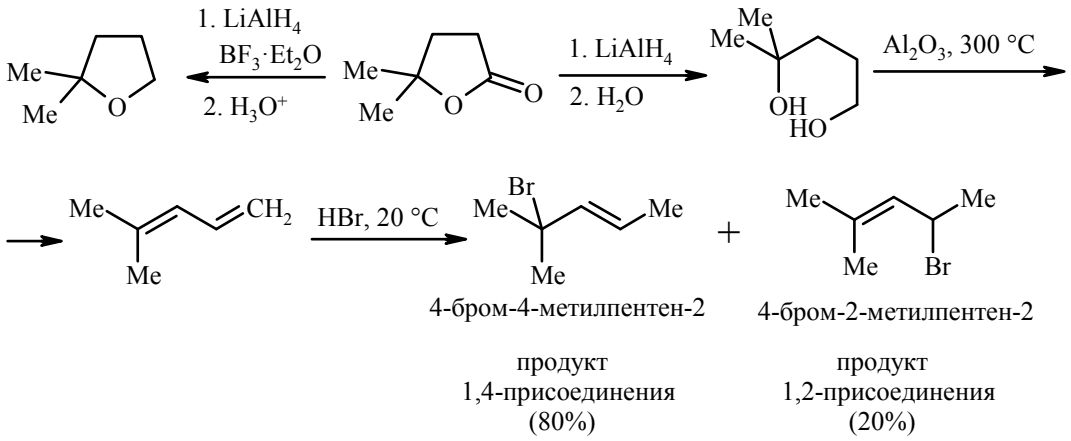
S_N1

5,5-диметилдигидрофуранон-2

Замыкание пятичленного цикла в условиях S_N2-реакции невозможно, так как в реакции участвует третичный субстрат.



Восстановление полученного лактона можно провести селективно по карбонильной группе, как с сохранением цикла, так и с его раскрытием.



Присоединение HBr к сопряжённому диену всегда протекает по пути образования наиболее устойчивого мезомерно стабилизированного аллильного катиона (см. 6.22.).

Заключение

Задачи разных уровней и подробное решение экзаменационных задач, представленные в данном учебно-методическом пособии, словно рыболовная сеть, охватывают обширную программу по органической химии. Сложность обучения в первом семестре для многих студентов связана не столько с большим объёмом новой информации, сколько с её многоплановостью, причём на начальном этапе обучения значительную часть сведений приходится заучивать наизусть. В такой ситуации систематическое решение разнообразных обучающих задач может не только стимулировать интерес студентов к изучению предмета, но и оказать им серьёзную помощь в подготовке к контрольным испытаниям разного уровня.