

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 II

г. Баку  
2016 г.

## Содержание

Список используемых сокращений .....	3
Введение.....	4
Глава 1. Ароматические углеводороды. Ароматичность. Электрофильное и нуклеофильное ароматическое замещение .....	5
Коллоквиум №1 .....	18
Глава 2. Амины. Нитро- и diaзосоединения. Фенолы и хиноны .....	32
Коллоквиум №2 .....	41
Глава 3. Алициклические и гетероциклические соединения .....	56
Коллоквиум №3 .....	69
Глава 4. Аминокислоты и углеводы .....	82
Глава 5. Типовые экзаменационные задачи по органической химии (II семестр).....	95
Ответы .....	100
Решение задач из главы 1 .....	100
Решение задач из главы 2 .....	109
Решение задач из главы 3 .....	119
Решение задач из главы 4 .....	129
Решение экзаменационных задач из главы 5 .....	138
Заключение.....	157

## Список используемых сокращений

ДМФА	диметилформамид	$\text{HC(O)N(CH}_3)_2$
ДМСО	диметилсульфоксид	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$
ПФК	полифосфорная кислота	
ТГФ	тетрагидрофуран	$(\text{CH}_2)_4\text{O}$
ТЭБАХ	триэтилбензиламмоний хлорид	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{Cl}^-$
ЦНС	центральная нервная система	
AIBN	азобисизобутиронитрил	$\text{NCC(CH}_3)_2\text{N=NC(CH}_3)_2\text{CN}$
<i>m</i> -CPBA	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота	$3\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{C(O)OOH}$
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол	$(\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2)_2\text{C=O}$
DCC (ДЦК)	<i>N,N'</i> -дициклогексилкарбодиимид	$(\text{CH}_2)_5\text{CHN=C=NCH(CH}_2)_5$
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон	
LDA	диизопропиламид лития	$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{N}^-\text{Li}^+$
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид	$\text{BrN[C(O)CH}_2)_2$
(Sia) <sub>2</sub> BH	дисиамилборан	$[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH(CH}_3)]_2\text{BH}$
Ac	ацетил	$\text{CH}_3\text{C(O)}$
Alk	алкил	$\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$
Ar	арил	$\text{C}_n\text{H}_{2n-7}$
Doc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил	$(\text{CH}_3)_3\text{COC(O)}$
Bn	бензил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$
Bu	бутил	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил	$(\text{CH}_3)_3\text{C}$
Bz	бензоил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C(O)}$
Cbz	бензилоксикарбонил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC(O)}$
Et	этил	$\text{C}_2\text{H}_5$
Me	метил	$\text{CH}_3$
Ni-Ra	никель Ренея	
Ph	фенил	$\text{C}_6\text{H}_5$
Pr	пропил	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$
<i>i</i> -Pr	изопропил	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$
Pu	пиридин	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$
Tf	трифторметилсульфонил	$\text{CF}_3\text{SO}_2$
Tr	третил, трифенилметил	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$
Ts	тозил, (4-метилфенил)сульфонил	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$
hν	УФ облучение	
<i>p</i>	давление	
Δ или <i>t</i> °C	нагревание или кипячение	

## *Введение*

Курс органической химии для студентов 3 курса во втором (весеннем) семестре в соответствии с учебным планом традиционно включает следующие формы проведения теоретических занятий: лекции, семинары, коллоквиумы и курсовые контрольные работы. Во втором семестре студенты пишут 4 курсовых контрольных работы, сдают 3 коллоквиума и экзамен. Темы курсовых контрольных работ полностью соответствуют названиям первых четырёх глав данного учебного пособия; темы коллоквиумов – названиям глав 1-3. В главе 5 приведены задачи из экзаменационных билетов предыдущих лет. Многие задачи из глав 1-4 и все задачи из главы 5 снабжены подробными решениями.

Вместе с аудиторными занятиями студенты выполняют практические работы в лаборатории, а также регулярные домашние задания по конкретным темам. В конце второго семестра студенты выполняют зачётный синтез, включающий несколько стадий (две и более). При его выполнении они должны продемонстрировать хорошее овладение навыками экспериментальной работы: планирование и осуществление синтеза, грамотное проведение выделения и очистки веществ: экстракция, дистилляция, фильтрование, вакуумная перегонка и т.д. Учебный план второго семестра заканчивается зачётом и экзаменом. Экзаменационные билеты, как и в первом семестре, включают два теоретических вопроса из различных разделов учебной программы и задачу, успешное решение которой предполагает активное владение учебным материалом двух семестров.

Во второй части данного учебного подробно рассматриваются методы получения, строение и химические свойства ароматических углеводородов, алифатических и ароматических аминов, нитросоединений, диазосоединений, фенолов, алициклических и основных гетероциклических соединений, аминокислот и углеводов, а также механизмы реакций с их участием. Многие представители этих классов соединений являются биологически активными веществами широкого спектра действия (витамины, антиоксиданты, лекарственные средства и др.) или в качестве структурных фрагментов входят в состав более сложных биогенных молекул.

Авторы надеются, что данное учебно-методическое пособие поможет студентам, изучающим органическую химию, более основательно подготовиться к контрольным испытаниям различного уровня, в том числе к экзаменам в магистратуру и государственному экзамену по специальности «Органическая химия».

## Глава 1. Ароматические углеводороды. Аromaticность. Электрофильное и нуклеофильное ароматическое замещение

Обсуждение концепции ароматичности начинается, как правило, с рассмотрения особых химических свойств бензола по сравнению с другими ненасыщенными углеводородами (алкенами и полиенами). Несмотря на то, что молекулярная формула бензола –  $C_6H_6$  – предполагает наличие четырёх степеней ненасыщенности по сравнению с циклогексеном (2 степени ненасыщенности), бензол удивительно инертен и не вступает в реакции электрофильного присоединения ( $Ad_E$ ), характерных для алкенов и сопряжённых полиенов. Эти давно известные факты опровергают наличие в молекуле бензола трёх изолированных  $C=C$ -связей, что позволило Робинсону и Полингу сделать вывод об эквивалентности всех связей  $C-C$  и  $C-H$  в молекуле бензола. На настоящий момент доказано, что все шесть атомов углерода и шесть атомов водорода лежат в одной плоскости, длины всех связей  $C-C$  (0,139 нм) и всех связей  $C-H$  (0,109 нм) одинаковые, а все углы также одинаковые и составляют  $120^\circ$ . Спектральные данные также подтверждают эквивалентность всех атомов водорода: ЯМР  $^1H$ ,  $\delta_H = 7,27$  м.д. (синглет); ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C = 128,5$  м.д. (синглет).

Такая геометрия молекулы обеспечивает максимальное перекрывание негибридизованных  $2p_z$ -орбиталей атомов углерода над и под плоскостью кольца. Иными словами, реальную молекулу бензола можно представить в форме плоского шестиугольника, лежащего между двумя торами, символизирующими равномерное распределение (делокализацию)  $\pi$ -электронной плотности между всеми углеродными атомами кольца (рис. 1).

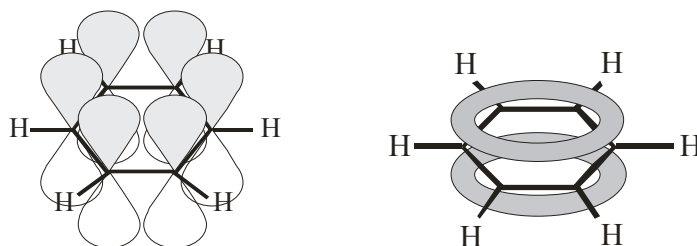


Рис. 1. Электронное строение молекулы бензола.

Делокализация  $\pi$ -электронной плотности в бензольном кольце даёт выигрыш энергии в 36,6 ккал/моль (энергия стабилизации, или энергия резонанса) по сравнению с энергией молекулы гипотетического циклогексатриена с изолированными двойными связями. Вследствие этого для бензола наиболее характерны реакции электрофильного замещения ( $S_E$ ) и нехарактерны реакции электрофильного присоединения ( $Ad_E$ ).

Отнесение циклических сопряжённых полиенов к ароматическим, антиароматическим или неароматическим можно сделать в соответствии с **правилом Хюккеля** (1930 г.), сформулированным на основе квантово-химических расчётов. В соответствии с ним, *ароматическими* являются плоские моноциклические соединения, содержащие замкнутую сопряжённую систему  $(4n+2)$   $\pi$ -электронов, где  $n = 0, 1, 2$  и т.д. *Антиароматическими* являются соединения, содержащие  $4n$   $\pi$ -электронов в сопряжённой системе. Неплоские молекулы или молекулы, в которых отсутствует замкнутая сопряжённая система связей, называют *неароматическими*.

Критериями (доказательствами) ароматичности рассматривают термодинамические, структурные и магнитные свойства ароматических систем. Согласно термодинамическому (энергетическому) критерию ароматичности, сопряжение в ароматических системах приводит к понижению энергии их основного состояния и, как следствие, к увеличению их термодинамической устойчивости. В случае антиароматических систем наблюдается обратная ситуация: вследствие сопряжения энергия их основного состояния увеличивается, что приводит к понижению их термодинамической устойчивости. По этой

причине, если в сопряжении находятся  $4n$   $\pi$ -электронов, то молекула будет стремиться стать неплоской (циклооктатетраен) или превратиться в бирадикал (циклобутadiен) с искажением геометрии, чтобы избежать дестабилизации из-за повышения энергии её основного состояния. Несмотря на то, что в молекуле циклооктатетраена находятся в сопряжении 8  $\pi$ -электронов ( $4n$ , где  $n = 2$ , антиароматичность), однако данная молекула неплоская и, следовательно, является неароматической (эффект Яна-Теллера). Антиароматическими являются молекулы и ионы с небольшим размером цикла, которые не могут стать неплоскими.

Согласно структурному критерию ароматичности, все атомы углерода цикла должны лежать в одной плоскости, что способствует максимальному перекрытию  $2p_z$ -орбиталей атомов углерода и выравниванию длин всех С–С-связей в цикле. На самом деле, все связи С–С эквивалентны только в бензоле, моноциклических ионах  $C_3H_3^+$ ,  $C_5H_5^-$ ,  $C_7H_7^+$ , а также в ароматическом [18]-аннулене.

Наиболее простой и доступный способ определения ароматичности – анализ положения сигналов протонов в спектрах ЯМР  $^1H$  сопряжённых полиенов (магнитный критерий ароматичности). Надёжность этого метода обусловлена тем, что только в ароматических молекулах, помещённых в постоянное магнитное поле, возникает кольцевой ток, индуцирующий появление вторичного магнитного поля. В случае молекулы бензола вне кольца (в зоне расположения H-атомов) силовые линии наведённого магнитного поля направлены вдоль внешнего магнитного поля  $H_0$  и усиливают его (рис. 2), в результате чего протоны бензольного кольца вступают в резонанс в слабом поле (слабее, чем  $H_0$ ) и имеют химический сдвиг  $\delta = 7,26$  м.д. (синглет).

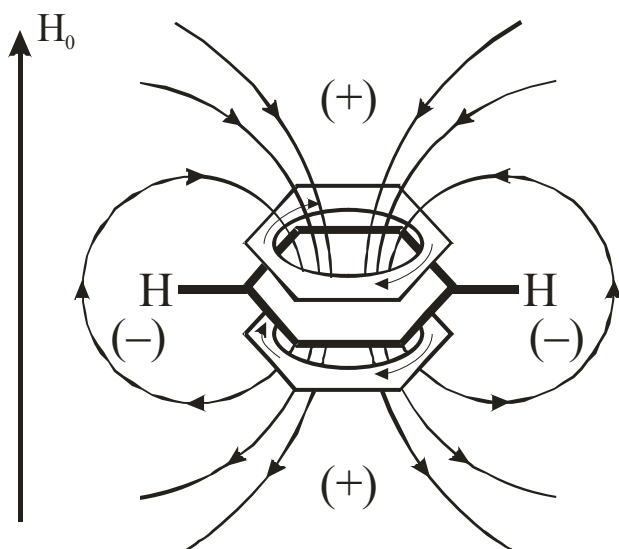


Рис. 2. Бензол во внешнем магнитном поле

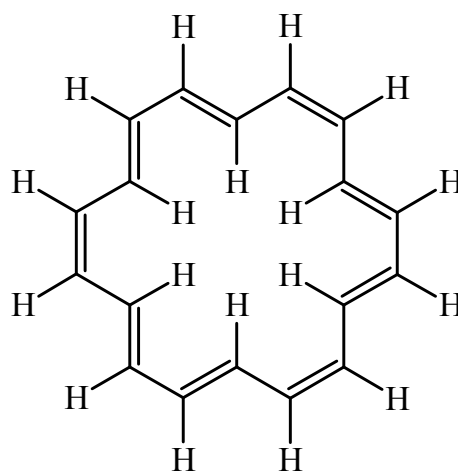
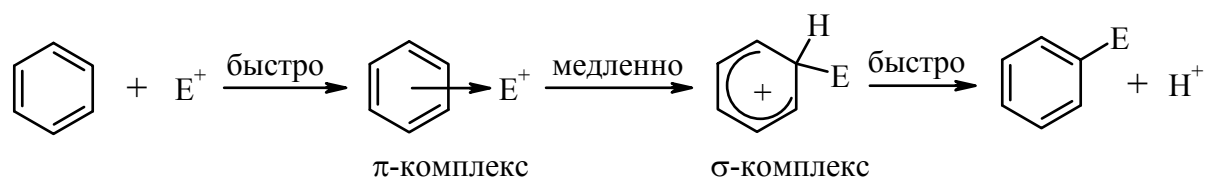


Рис. 3. [18]-Аннулен

Внутри бензольного кольца силовые линии наведённого магнитного поля направлены против внешнего поля  $H_0$  и ослабляют его (рис. 2). По этой причине 12 внешних протонов ароматического [18]-аннулена проявляются в слабом поле ( $\delta = 9,3$  м.д.), а 6 внутренних протонов – в сильном поле ( $\delta = -3$  м.д.). Таким образом, появление синглетта в области  $\delta = 7,0-9,0$  м.д. в спектрах ЯМР  $^1H$  является надёжным критерием ароматичности сопряжённых полиенов.

Выше отмечалось, что бензол обладает низкой реакционной способностью и реагирует только с сильными электрофилами с образованием продуктов электрофильного замещения, а не присоединения, что является следствием его ароматичности. В общем виде механизм электрофильного замещения в бензоле включает в себя три основные стадии: образование  $\pi$ -комплекса, медленная перегруппировка  $\pi$ -комплекса в  $\sigma$ -комплекс и стабилизация  $\sigma$ -комплекса отщеплением протона с образованием продукта электрофильного замещения.



Первая стадия – образование  $\pi$ -комплекса. В соответствии с теорией Льюиса арены являются  $\pi$ -основаниями и образуют донорно-акцепторные комплексы со многими электрофильными реагентами (кислотами Льюиса).  $\pi$ -Комплексы с участием аренов гораздо устойчивее  $\pi$ -комплексов с участием алкенов, т.к. нарушение ароматической системы требует значительных затрат энергии. Во многих случаях  $\pi$ -комплексы аренов можно зафиксировать физико-химическими методами и даже выделить в свободном виде. Как правило, стадия образования  $\pi$ -комплексов протекает быстро и не является лимитирующей стадией всего процесса.

Вторая стадия – медленная перегруппировка  $\pi$ -комплекса в  $\sigma$ -комплекс, которая является лимитирующей стадией всего процесса. На этой стадии происходит нарушение ароматической системы арена и образуется связь С–Е.  $\sigma$ -Комплекс – карбокатион, в котором положительный заряд делокализован в диеновой системе; атом углерода, связанный с электрофилом, находится в  $sp^3$ -гибридизации. Устойчивость  $\sigma$ -комплексов определяется двумя факторами: природой заместителей в ароматическом ядре и природой противоиона. Наиболее устойчивы  $\sigma$ -комплексы с электронодонорными заместителями в бензольном кольце и ненуклеофильными анионами ( $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  и др.) в качестве противоионов.

Третья стадия – стабилизация  $\sigma$ -комплекса отщеплением протона. Элиминирование протона – более энергетически выгодный процесс, чем присоединение нуклеофила, т.к. при этом регенерируется ароматическая система. Замена водорода в ароматическом кольце на дейтерий или тритий не приводит к существенному замедлению реакций электрофильного замещения, следовательно, стадия отщепления протона не является лимитирующей стадией всего процесса. Отсутствие изотопного кинетического эффекта является веским доводом в пользу того, что медленной (лимитирующей) стадией всего процесса электрофильного замещения является стадия образования  $\sigma$ -комплекса.

Все электрофильные реагенты  $\text{E}^+$  можно условно разделить на три группы:

- сильные электрофилы:  $\text{NO}_2^+$  (ион нитрония), комплексы  $\text{Cl}_2$  и  $\text{Br}_2$  с различными кислотами Льюиса ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BCl}_3$  и др.),  $\text{HSO}_3^+$ ,  $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ ;
- электрофилы средней силы: комплексы алкил- и ацилгалогенидов с кислотами Льюиса ( $\text{RCI} \cdot \text{AlCl}_3$ ,  $\text{RC(O)Cl} \cdot \text{AlCl}_3$  и др.), комплексы спиртов с кислотами Льюиса ( $\text{ROH} \cdot \text{BF}_3$ ,  $\text{Me}_3\text{COH} \cdot \text{AlCl}_3$  и др.), алкены в присутствии кислот Брёнстеда ( $\text{RCH}=\text{CH}_2 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$  и др.);
- слабые электрофилы:  $\text{ArN}_2^+$  (катион диазония),  $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{H}_2$  (катион иминия),  $\text{NO}^+$  (нитрозоний-катион),  $\text{CO}_2$  (очень слабый электрофил).

Сильные электрофилы реагируют с бензолом и с соединениями ряда бензола, содержащими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители. Электрофилы средней силы реагируют с бензолом и его производными, содержащими заместители I рода (электронодонорные группы и галогены), и не реагируют с производными бензола, содержащими заместители II рода (электроноакцепторные группы). Слабые электрофилы реагируют только с производными бензола, содержащими сильные электронодонорные заместители I рода ( $\text{OH}$ ,  $\text{OR}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NR}_2$ ,  $\text{O}^-$  и др.). Производные бензола, содержащие заместители II рода, не реагируют с электрофилами средней силы и слабыми электрофилами, что необходимо учитывать при планировании многостадийных синтезов.

В молекуле бензола все шесть СН-групп эквивалентны и электрофильному замещению в равной степени подвергается любой атом водорода. При наличии в бензольном кольце заместителя X скорость и результат электрофильного замещения будет определяться его пространственными и электронными свойствами. Заместители в бензольном кольце с учётом их электронного влияния и ориентирующей способности можно

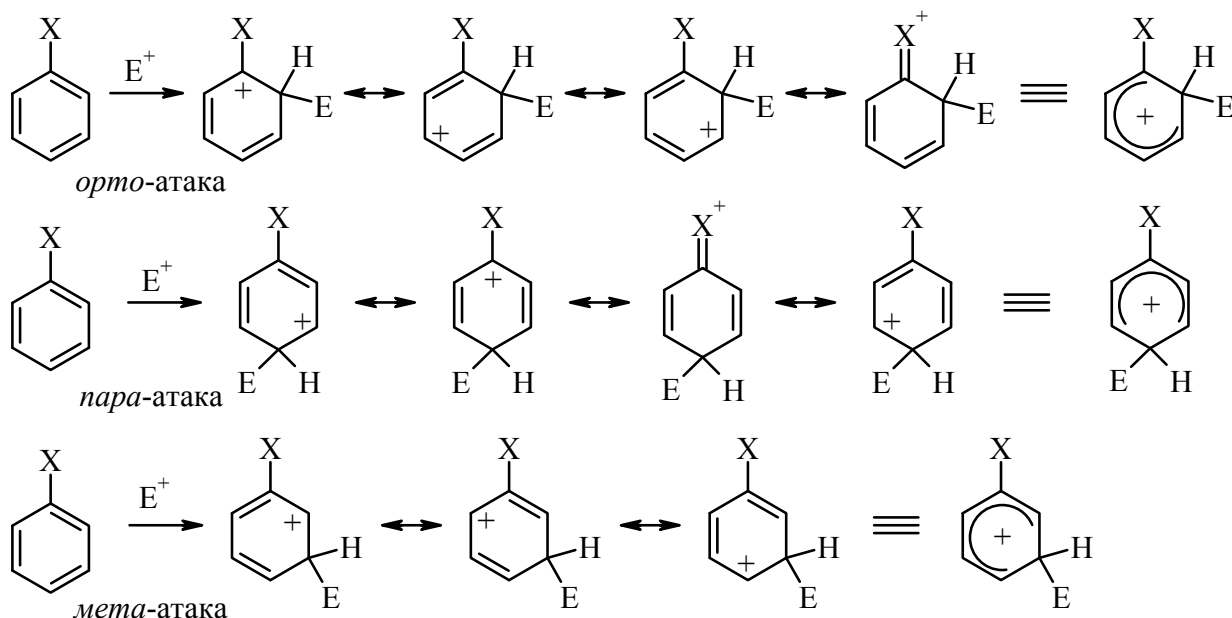
разделить на две большие группы: заместители I рода (*орто*- и *пара*-ориентанты) и заместители II рода (*мета*-ориентанты) (табл. 1).

Таблица 1. Ориентирующая способность заместителей в ароматической системе

Заместители I рода ( <i>орто</i> - и <i>пара</i> -ориентанты)	Заместители II рода ( <i>мета</i> -ориентанты)
<i>активирующие</i>	<i>дезактивирующие</i>
Alk, OR, OH, OAc, NH <sub>2</sub> , NHR, NR <sub>2</sub> , NHAc, O <sup>-</sup> , S <sup>-</sup> , SH, SR, -N=N-, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , CH <sub>2</sub> =CH- и др.	NO <sub>2</sub> , NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> , N <sup>+</sup> R <sub>3</sub> , NO, SO <sub>3</sub> H, SO <sub>2</sub> R, S(O)R, CN, C(O)R, CHO, COOH, COOR, CONH <sub>2</sub> , CCl <sub>3</sub> , CF <sub>3</sub> , POR <sub>2</sub> , B(OH) <sub>2</sub> и др.
<i>дезактивирующие</i>	
F, Cl, Br, I	

Важную роль в определении места электрофильной атаки играют пространственные препятствия, создаваемые объёмными заместителями в субстрате и размер атакующего электрофила, что необходимо учитывать в каждом конкретном случае.

Скорость определяющей стадией в электрофильном замещении является образование катионного  $\sigma$ -комплекса (аренииевого иона). Заместитель X может стабилизировать или дестабилизировать этот аренииевый ион.



Ориентанты I рода стабилизируют аренииевые ионы, причём максимальная стабилизация наблюдается в случае *орто*- или *пара*-атаки электрофилом. В этом случае донорный заместитель обязательно окажется при атоме углерода, несущего положительный заряд (третичный карбокатион), что энергетически выгодно. Если донорный заместитель обладает +M-эффектом, то возможна ещё одна резонансная форма, в которой положительный заряд локализован на заместителе X. Ориентанты II рода дестабилизируют аренииевые ионы, причём в меньшей степени в результате *мета*-атаки электрофилом. В этом случае положительный заряд не оказывается на атоме углерода, связанном с электроноакцепторной группой X.

При наличии двух и более заместителей в бензольном кольце возможны два варианта суммарного электронного влияния этих заместителей: *согласованная* и *несогласованная* ориентация атаки электрофильного реагента. *Согласованная ориентация* двух заместителей наблюдается: а) если два ориентанта I рода или два ориентанта II рода находятся в *мета*-положении друг к другу; б) если один ориентант I рода и один ориентант II рода находятся в *орто*- или *пара*-положении друг к другу. *Несогласованная ориентация* заместителей наблюдается в случае: а) когда два заместителя I рода или два



заместителя II рода находятся в *орто*- или *пара*-положении по отношению друг к другу; б) когда один заместитель I рода и один заместитель II рода находятся в *мета*-положении друг к другу. Общие закономерности электрофильного замещения при наличии двух и более заместителей:

– сильноактивирующие заместители по своей ориентирующей способности преобладают как над слабоактивирующими заместителями I рода (алкильные группы), так и над слабодезактивирующими заместителями I рода (атомы галогенов);

– слабоактивирующие и слабодезактивирующие заместители I рода преобладают над дезактивирующими заместителями II рода. Более подробно этот вопрос рассматривается в учебниках по органической химии и обсуждается на лекциях и семинарах.

Электрофильному замещению в ароматических субстратах подвергаются не только атомы водорода, но и другие заместители. Это так называемое *ипсо*-замещение\*, которое является следствием *ипсо*-атаки электрофилом атома углерода, имеющего заместитель (будущая уходящая группа). Заместители X по легкости их отрыва от арениевых ионов в виде  $X^+$  от  $sp^3$ -гибридного атома углерода располагаются в следующий ряд:



Обратимость реакции сульфирования, благодаря *ипсо*-атаке протона ( $H_2O$ ,  $110^\circ C$  или  $H_2SO_4$ ,  $H_2O$ ,  $100^\circ C$ ), позволяет использовать сульфо-группу в качестве защитной. Также для защиты *пара*-положения бензольного кольца иногда удобно использовать *трет*-бутильную группу, удаление которой происходит по аналогичному механизму электрофильного *ипсо*-замещения.

Для алкилбензолов, в молекулах которых присутствуют бензильные атомы водорода, наиболее характерны два типа реакций: реакции электрофильного замещения в бензольном кольце и реакции радикального замещения по бензильному положению, протекающие через стадию образования устойчивых бензильных радикалов. Алкильные группы также подвергаются окислению: в жестких условиях – до карбоксильной группы, в мягких условиях алкильные группы могут быть окислены до альдегидов или кетонов. Окисление кумола (реакция Удриса-Сергеева) – промышленный метод получения фенола и ацетона.

Полициклические конденсированные ароматические системы (нафталин, антрацен, фенантрен и т.п.) подвергаются электрофильному замещению с большей скоростью, чем бензол, что связано с их менее выраженным ароматическим характером и с возможностью дополнительной стабилизации промежуточного  $\sigma$ -комплекса соседним ароматическим ядром. В нафталине электрофильная атака протекает преимущественно в  $\alpha$ -положение, в антрацене и фенантрене – в центральное кольцо (положения 9 и 10), что связано с сохранением ароматичности двух соседних бензольных колец при образовании промежуточного  $\sigma$ -комплекса. В бифениле электрофил преимущественно атакует пространственно более доступное *пара*-положение.

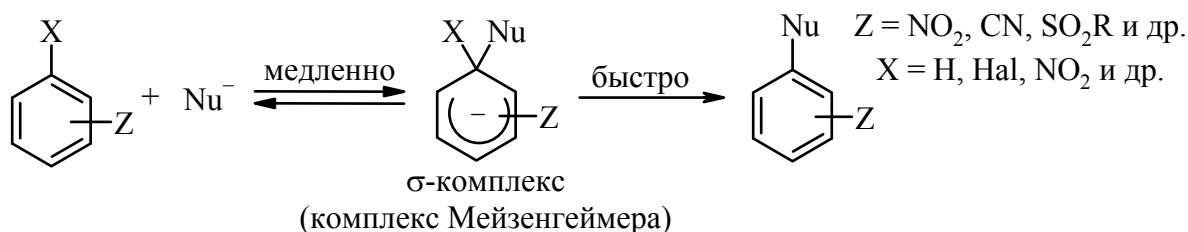
Реакции нуклеофильного ароматического замещения могут протекать по одному из известных механизмов, определяющихся строением и электронными свойствами субстрата: механизм *присоединения-отщепления* ( $S_NAr$ ) реализуется в случае активированных субстратов, тогда как механизм *отщепления-присоединения* (ариновый механизм) – в случае неактивированных субстратов, а также могут быть реализованы иные механизмы.

Бимолекулярный механизм *присоединения-отщепления* ( $S_NAr$ ) реализуется при наличии в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к уходящей группе электронно-акцепторных групп ( $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2R$ ,  $N_2^+$  и др.), стабилизирующих анионный  $\sigma$ -комплекс (комплекс Мейзенгеймера). Образование  $\sigma$ -комплекса – медленная стадия, определяющая скорость всего процесса  $S_NAr$ . При замещении галогена скорость реакций  $S_NAr$

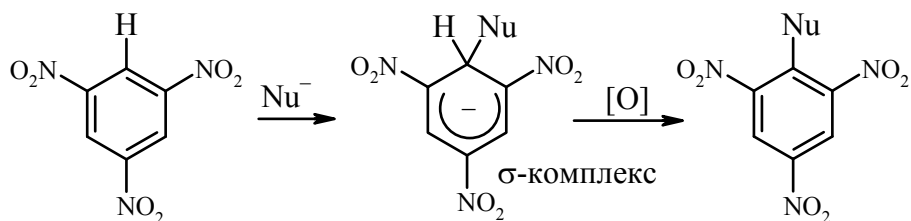
---

\* *ипсо*-Замещение (лат. *ipse* – сам, самый) – вариант замещения в ароматическом ряду, при котором происходит замена заместителя, отличного от водорода, на другую группу.

увеличивается в ряду  $I < Br < Cl \ll F$ , что связано с большей поляризацией связи C–F и уменьшением стерических препятствий при *ipso*-атаке нуклеофила.

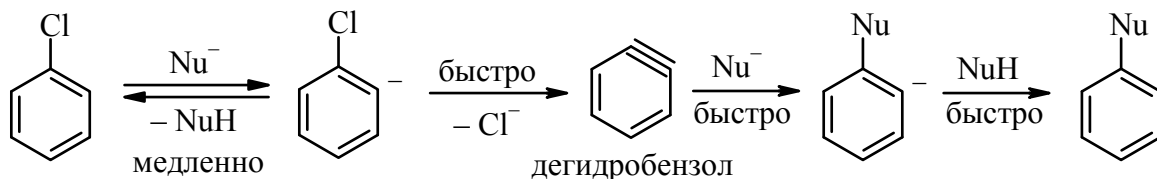


Частным случаем бимолекулярного нуклеофильного замещения  $S_NAr$  является замещение гидрид-иона в активированных субстратах. Гидрид-ион – плохая уходящая группа, поэтому соответствующий  $\sigma$ -комплекс не может самопроизвольно превратиться в конечный продукт замещения и его необходимо окислить.

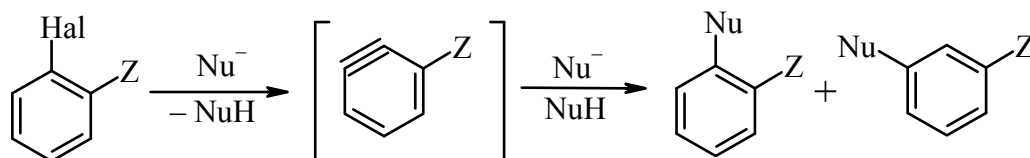


$Nu^- = RO^-, AgO^-,$  енолят-ионы и т.д.;  $[O] = O_2, Br_2, NBS, K_3[Fe(CN)_6]$  и др.

*Механизм отщепления-присоединения* (ариновый механизм) реализуется при взаимодействии арилгалогенидов с сильными нуклеофилами, являющимися одновременно и сильными основаниями.

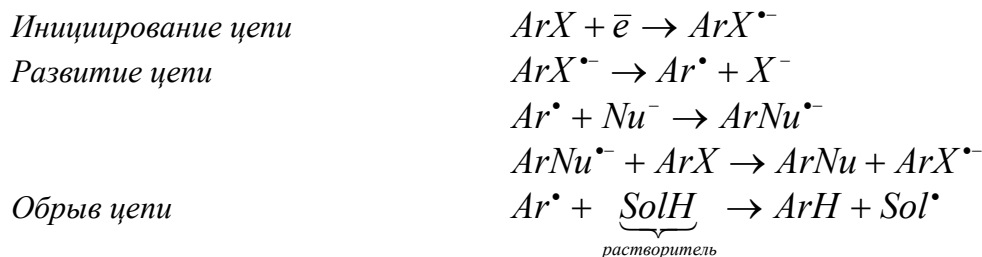


При наличии заместителя  $Z$  в молекуле исходного арилгалогенида в результате замещения атома галогена по ариновому механизму образуется смесь двух (субстрат – *орто*- или *пара*-изомер) или трёх (субстрат – *мета*-изомер) продуктов нуклеофильного замещения. Региоселективность нуклеофильного замещения, протекающего по ариновому механизму, определяется электронной природой заместителя  $Z$  и его способностью стабилизировать карбанион, образующийся на стадии присоединения нуклеофила к арину. Подробнее этот вопрос рассматривается на лекциях и семинарах. В случае *орто*-замещённого галогенбензола образуется смесь двух продуктов (для *пара*-изомера ситуация аналогичная; для *мета*-изомера возможно образование двух изомерных дегидробензолов, что приводит к образованию трёх изомерных продуктов нуклеофильного замещения).

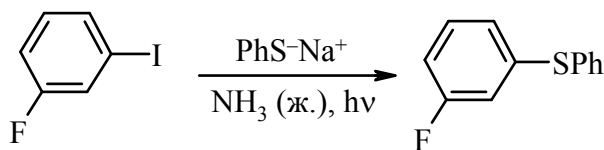


В рассмотренном выше механизме присоединения-отщепления активация ( $S_NAr$ ) исходного субстрата достигается за счёт введения в *орто*- и *пара*-положения к уходящей группе сильных электроноакцепторных групп. Известен другой способ активации арилгалогенидов, основанный на превращении их в неустойчивые анион-радикалы одноэлектронным восстановлением (Дж. Баннет, 1970 г.). В этом методе в качестве восстановителя выступает «сольватированный» электрон (раствор натрия или калия в жидком аммиаке); в

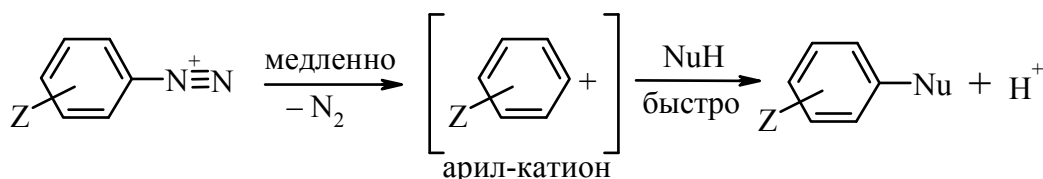
фотохимическом варианте (УФ-облучение) роль восстановителя играет сам нуклеофил. Механизм *радикально-цепного нуклеофильного замещения* ( $S_{RN}1$ ) можно представить следующим образом:



В качестве исходных субстратов используются неактивированные арилгалогениды ( $X = Cl, Br, I$ , но не  $F$ ), а нуклеофилы могут быть самой разной природы. При замещении галогена скорость реакций  $S_{RN}1$  увеличивается в ряду  $Cl < Br < I$ , что совпадает с рядом увеличения поляризуемости галогенов.

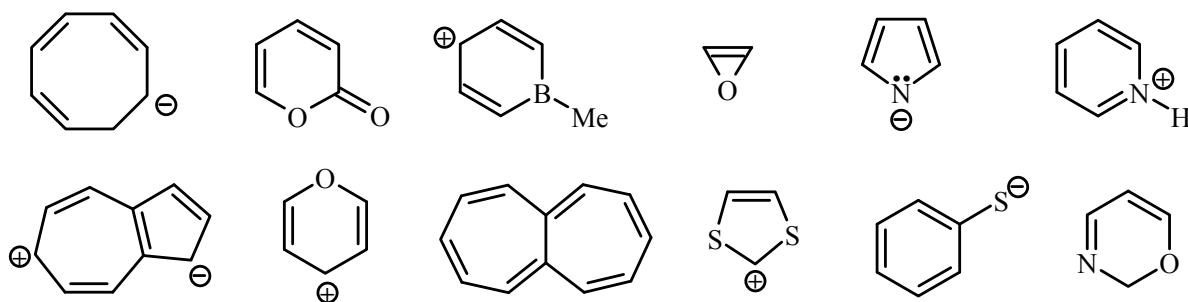


Известен также *мономолекулярный механизм ароматического нуклеофильного замещения* ( $S_{N1} Ar$ ), который предполагает образование арилкатионов в качестве реакционноспособных интермедиатов, образующихся при разложении солей диазония в отсутствие восстановителей и сильных оснований. Подробнее эти реакции будут рассмотрены при изучении химических свойств арилдазониевых солей.

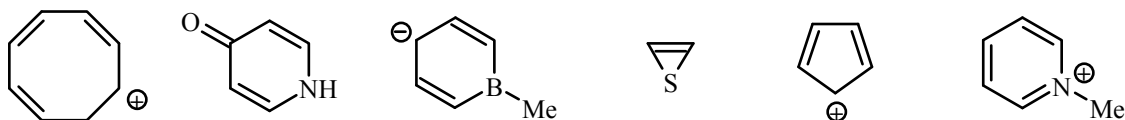


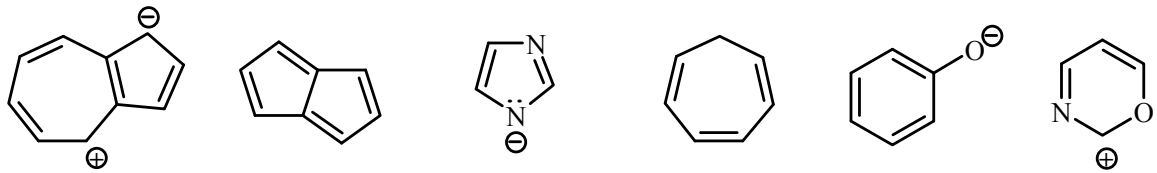
### Задачи

1.1. Среди приведённых ниже структур выберите ароматические, неароматические и антиароматические.

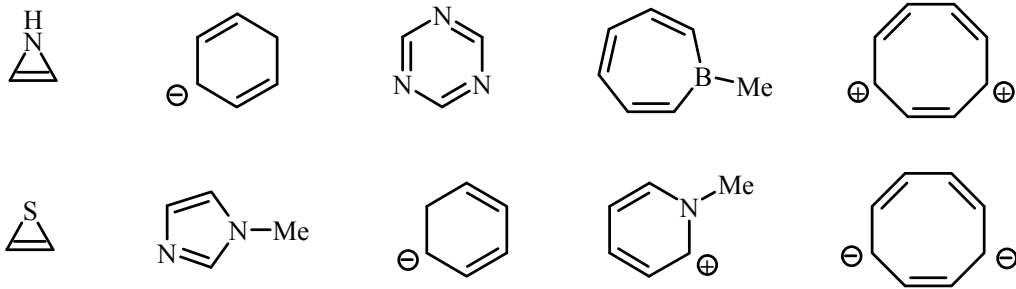


1.2. Среди приведённых ниже структур выберите ароматические, неароматические и антиароматические.

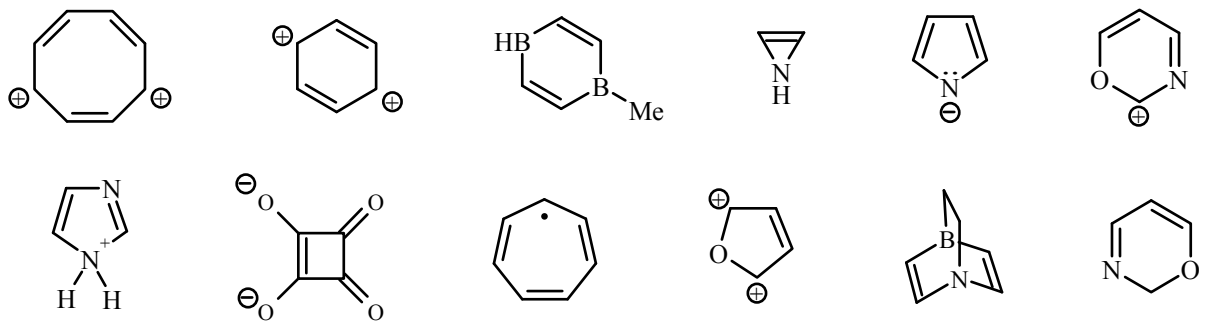




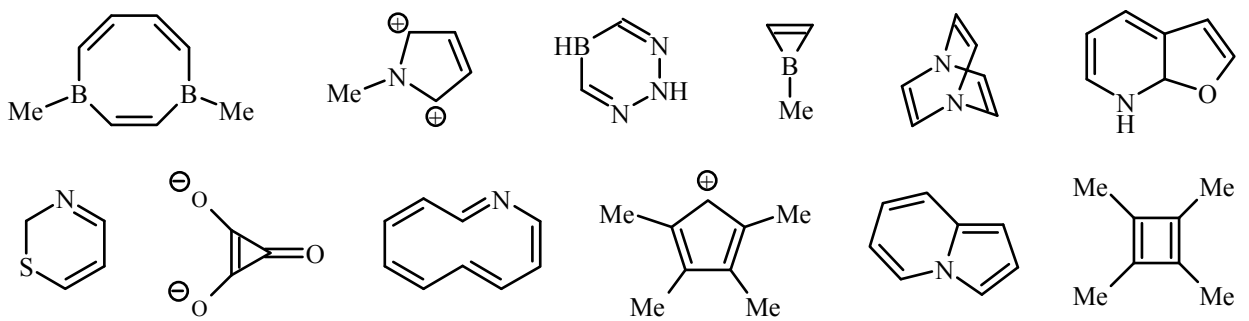
1.3. Среди приведённых ниже структур выберите ароматические, неароматические и антиароматические.



1.4. Среди приведённых ниже структур выберите ароматические, неароматические и антиароматические.

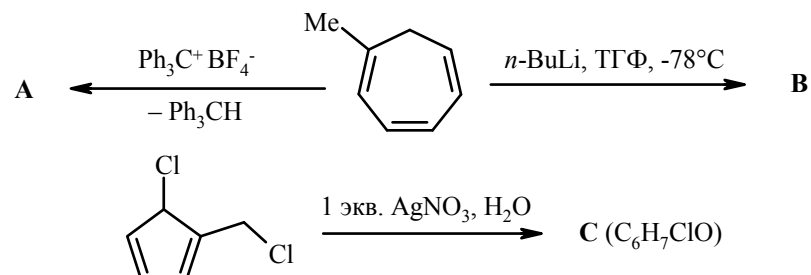


1.5. Среди приведённых ниже структур выберите ароматические, неароматические и антиароматические.

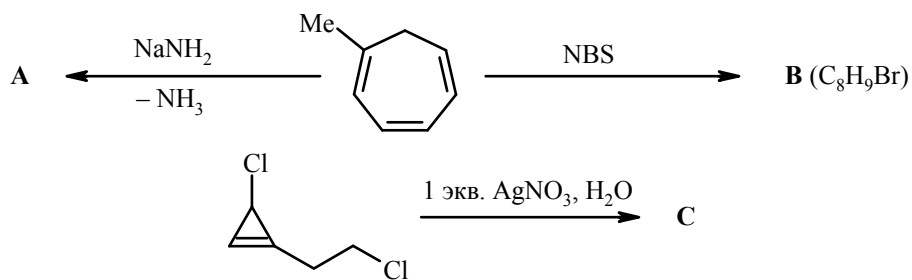


1.6. Какие соединения А-С образуются в результате следующих превращений?

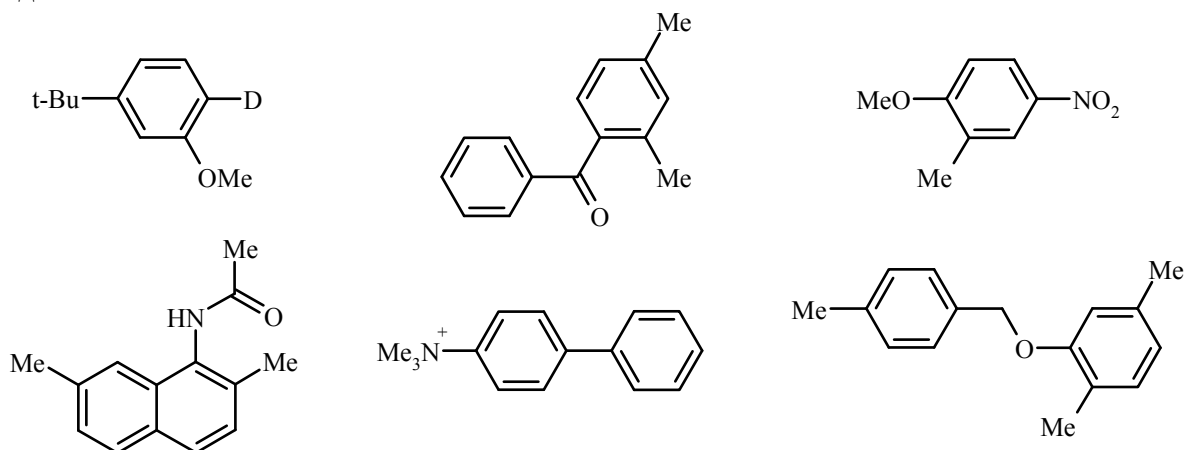
а)



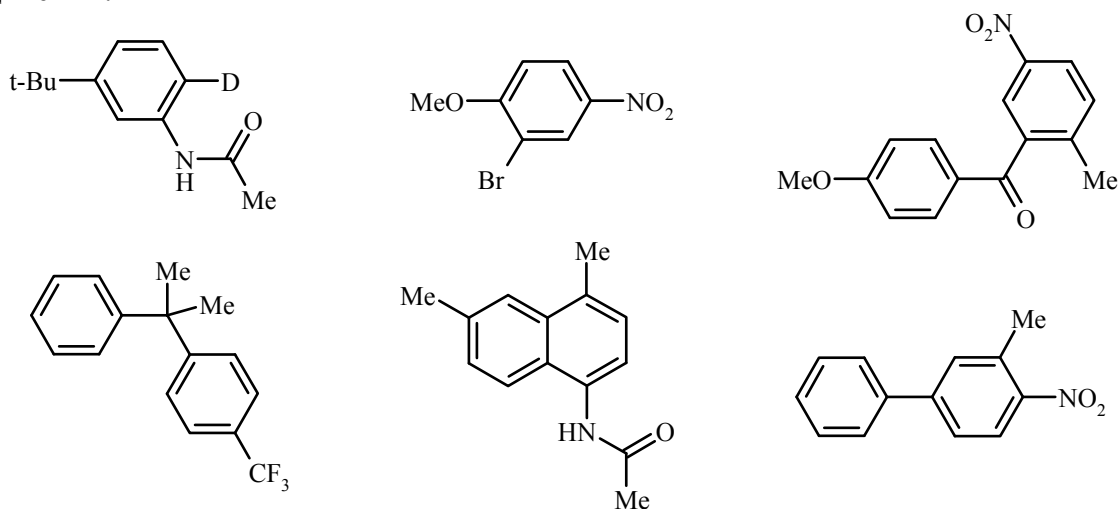
б)



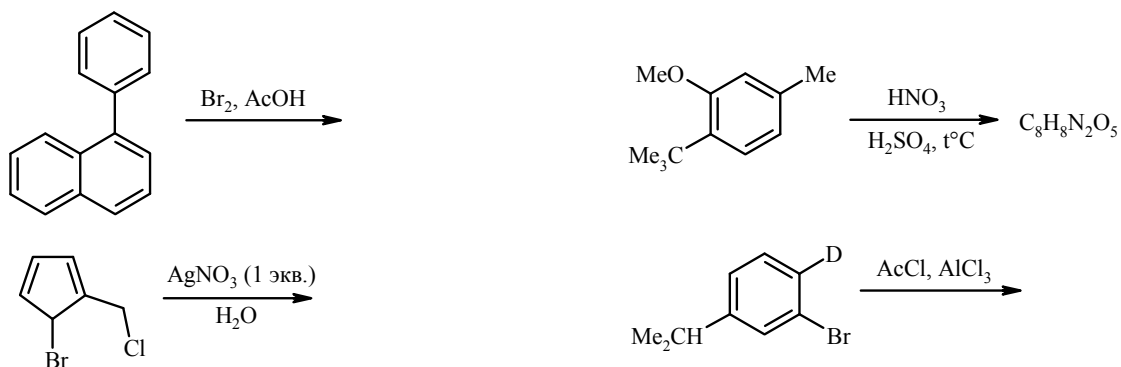
1.7. Какие моонитропроизводные образуются при нитровании приведённых ниже соединений?

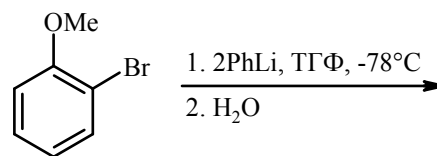
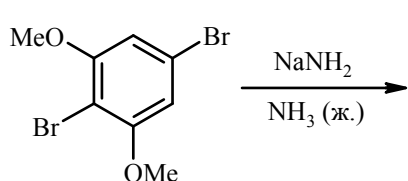


1.8. Какие моонитропроизводные образуются при нитровании приведённых ниже соединений?

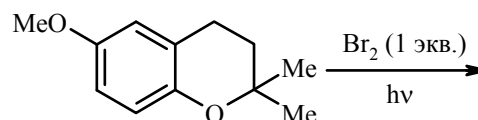
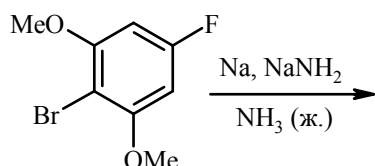
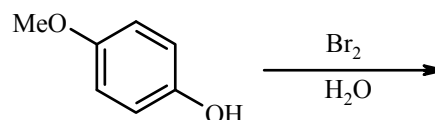
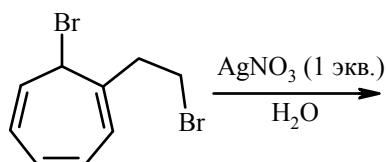
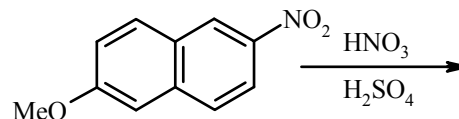
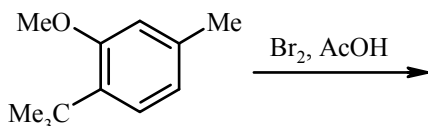


1.9. Какие соединения образуются в результате следующих превращений?





**1.10.** Какие соединения образуются в результате следующих превращений?

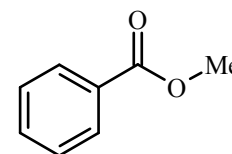
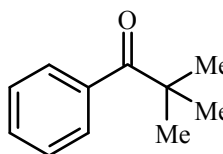
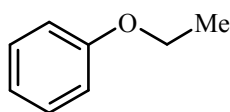
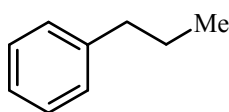


**1.11.** Из толуола и любых необходимых реагентов получите:

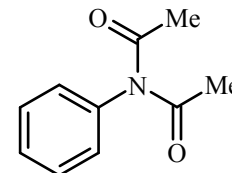
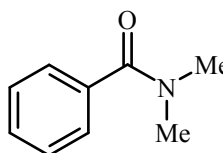
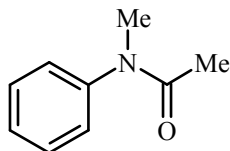
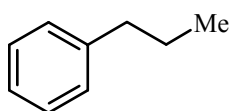
- 3-бром-4-метилбензойную кислоту;
- 2-бром-2-фенилуксусную кислоту;
- 4-метил-3-нитробензойную кислоту;
- (4-бромфенил)уксусную кислоту.

**1.12.** Комплекс брома с уксусной кислотой является мягким бромлирующим реагентом и используется для бромирования активированных ароматических субстратов. Какое из приведённых ниже соединений образует монобромпроизводное с данным реагентом? Какое строение оно имеет? Ответ обоснуйте.

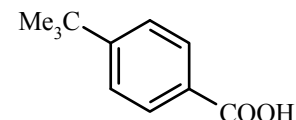
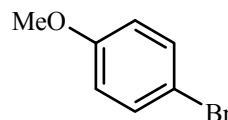
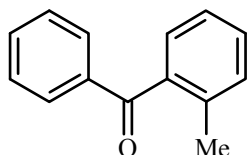
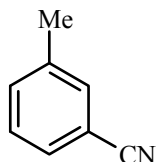
а)

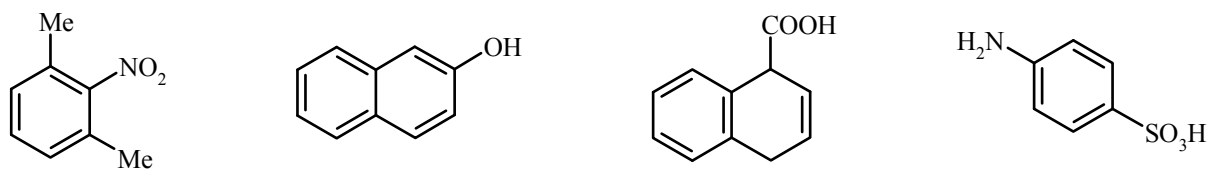


б)

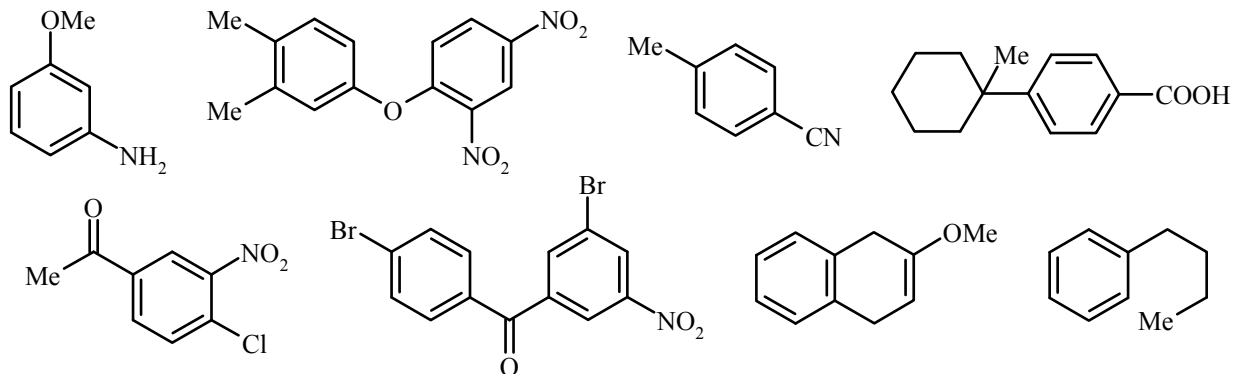


**1.13.** Получите в одну стадию следующие соединения:

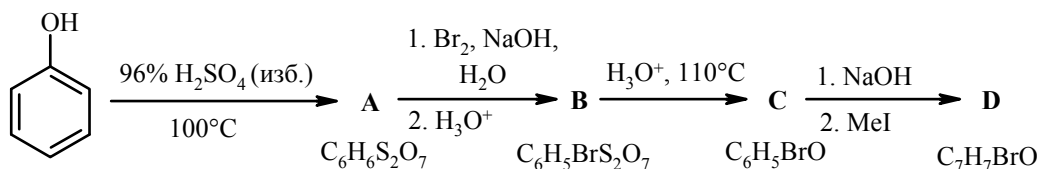




1.14. Получите в одну стадию следующие соединения.



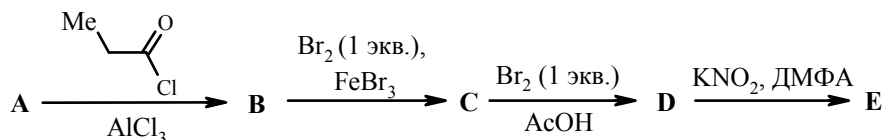
1.15. Использование сульфо-группы для временного блокирования (защиты) определённых положений бензольного кольца продемонстрировано на следующей схеме:



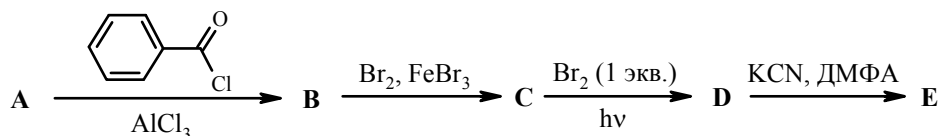
Какое строение имеют соединения **A-D**?

Обработайте соединение **D**: а)  $\text{KNH}_2$ ,  $\text{NH}_3$  (жидк.); б)  $\text{K}$ ,  $\text{KNH}_2$ ,  $\text{NH}_3$  (жидк.) или  $\text{KNH}_2$ ,  $\text{NH}_3$  (жидк.),  $h\nu$ . Какие продукты образуются в обоих случаях?

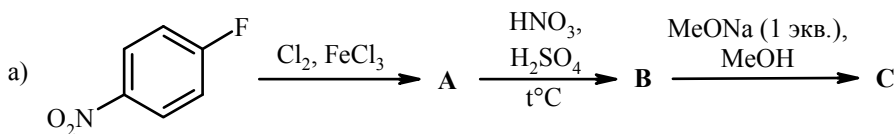
1.16. Из бензола, бутанола-1 и неорганических реагентов получите *n*-бутилбензол (**A**) и введите его в следующие превращения:

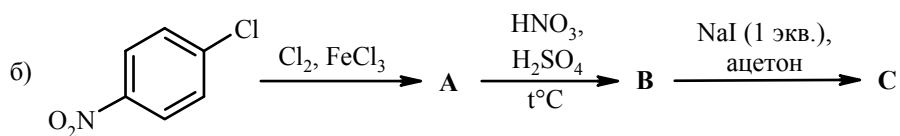


1.17. Из бензола, пропанола-1 и неорганических реагентов получите *n*-пропилбензол (**A**) и введите его в следующие превращения (2 балла):



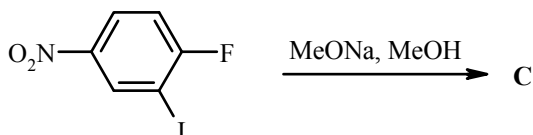
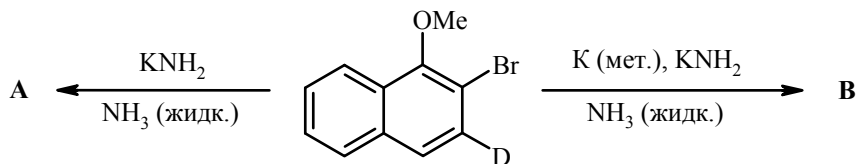
1.18. Расшифруйте цепочку превращений:



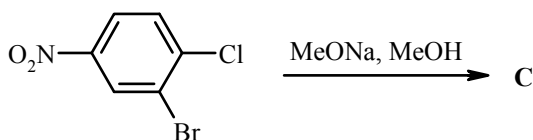
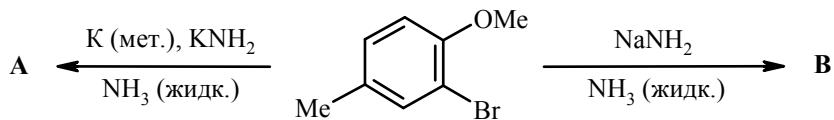


**1.19.** Приведите строение соединений **A-C**, образующихся в результате следующих превращений:

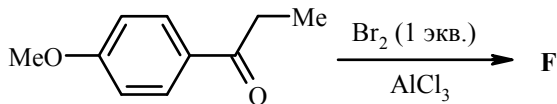
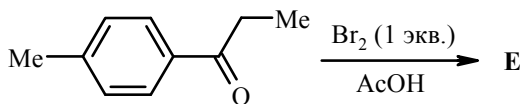
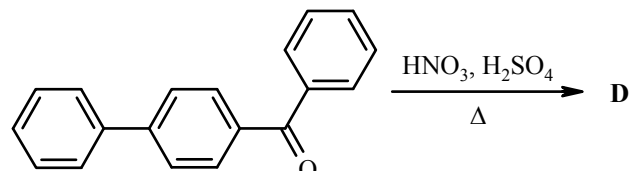
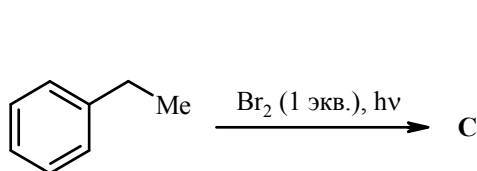
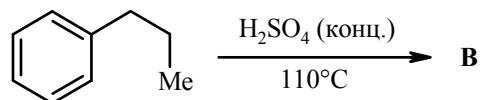
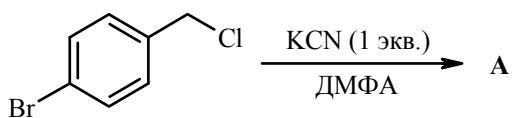
а)



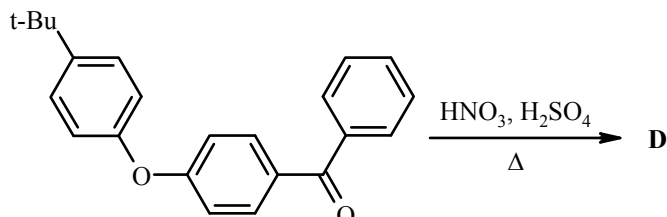
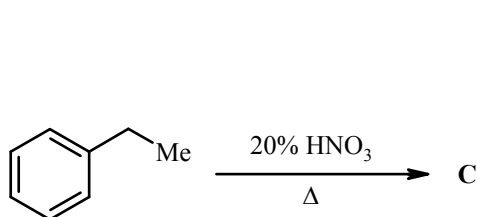
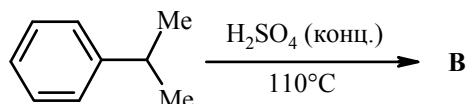
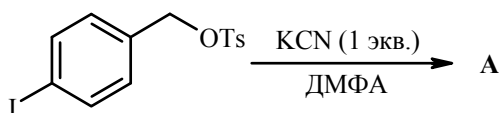
б)



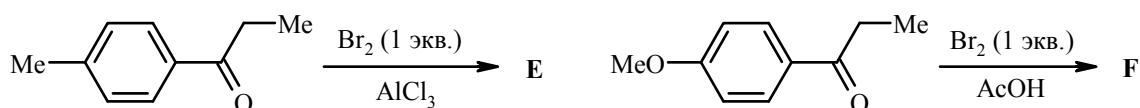
**1.20.** Расшифруйте следующие превращения и приведите строение продуктов реакций **A-F**.



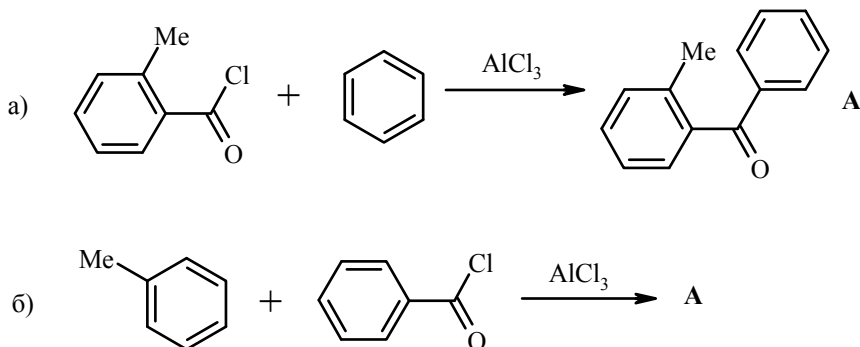
**1.21.** Расшифруйте следующие превращения и приведите строение продуктов реакций **A-F**.



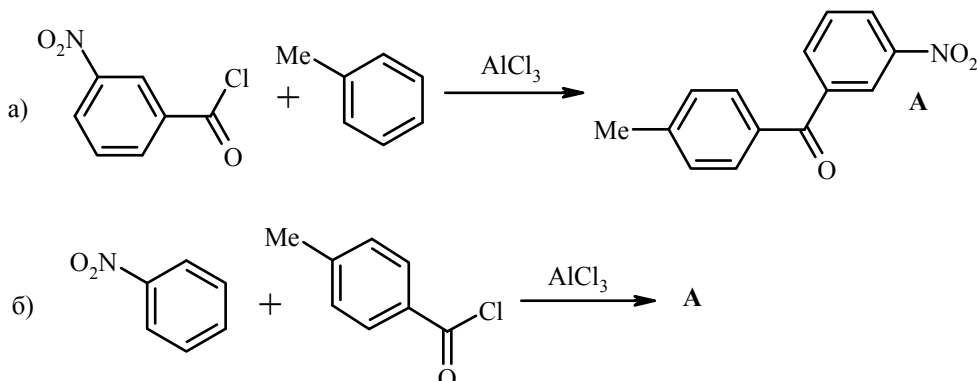




**1.22.** Ниже представлены два метода получения 2-метилбензофенона (**A**). Какой из них правильный? Ответ обоснуйте. Получите необходимый ацилирующий агент, соответствующий выбранному Вами методу (а или б), исходя из бензола или толуола. Все стадии синтеза должны осуществляться региоселективно (т.е. без необходимости разделения смеси продуктов реакции).



**1.23.** Ниже представлены два метода получения 4-метил-3'-нитробензофенона (**A**). Какой из них правильный? Ответ обоснуйте. Получите необходимый ацилирующий агент, соответствующий выбранному Вами методу (а или б), исходя из толуола. Все стадии синтеза должны осуществляться региоселективно (т.е. без необходимости разделения смеси продуктов реакции).



**1.24.** Из фенола, йодметана, ДМФА и неорганических реагентов получите 3-бром-4-метокситолуол и превратите его в 5-метил-2-метоксианилин.

**1.25.** Из толуола, йодметана и неорганических реагентов получите 3-бром-4-метокситолуол и превратите его в 2-метил-5-метоксианилин.

**1.26.** Из анизола (метоксибензола) получите 3-бром-4-метокситолуол и обработайте его следующими реагентами: а)  $\text{KNH}_2$ ,  $\text{NH}_3$  (жидк.); б)  $\text{PhSNa}$ ,  $\text{NH}_3$  (жидк.),  $h\nu$ . Какие продукты образуются в обоих случаях?

**1.27.** Из толуола, метанола и неорганических реагентов получите 2-бром-4-метил-1-метоксибензол и обработайте его следующими реагентами: а)  $\text{PhLi}$  (2 экв.), ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$ ; б)  $\text{LiCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{NH}_3$  (жидк.),  $h\nu$ . Какие продукты образуются в обоих случаях?

**1.28.** Из анилина, уксусного ангидрида и любых других реагентов получите 4-амино-3-бромбензальдегид.

1.29. Из фенола, этанола и любых других реагентов получите 3-бром-4-этоксibenзальдегид.

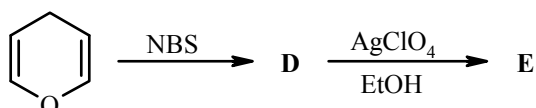
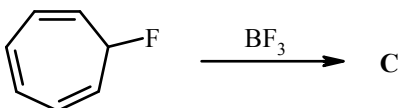
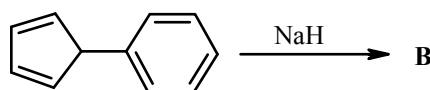
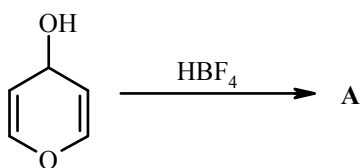
1.30. Из толуола и любых необходимых реагентов синтезируйте: а) (4-карбоксифенил)-уксусную кислоту; б) 4-формилбензойную кислоту.

### Коллоквиум №1

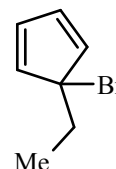
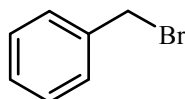
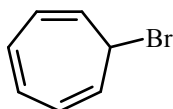
#### Ароматические углеводороды. Ароматичность. Электрофильное и нуклеофильное ароматическое замещение

#### Вопросы и задачи

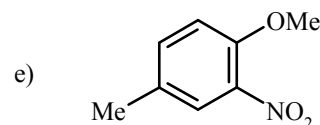
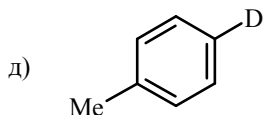
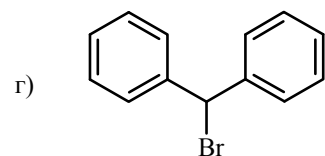
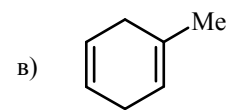
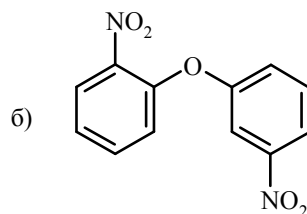
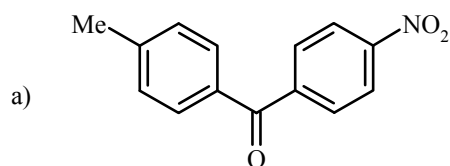
1. В результате следующих превращений образуются ароматические соединения. Приведите их структуры.



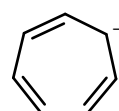
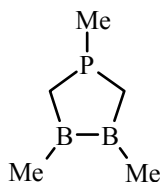
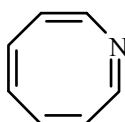
2. Расположите следующие соединения в ряд по увеличению скорости их реакции: а) с металлическим литием в ТГФ; б) с метанолом при нагревании ( $S_N1$ -механизм).

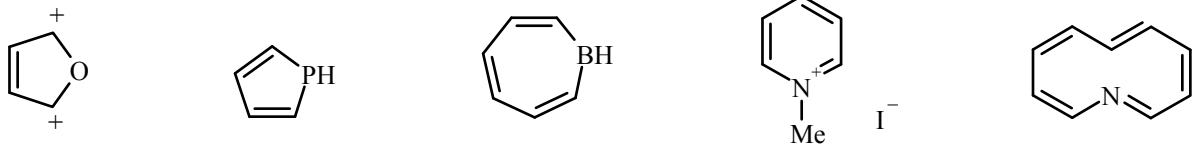


3. Как получить следующие соединения в одну стадию?



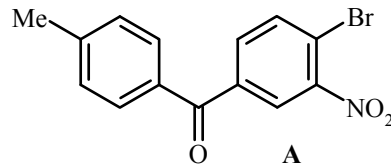
4. Среди приведённых ниже структур выберите ароматические, неароматические и антиароматические.



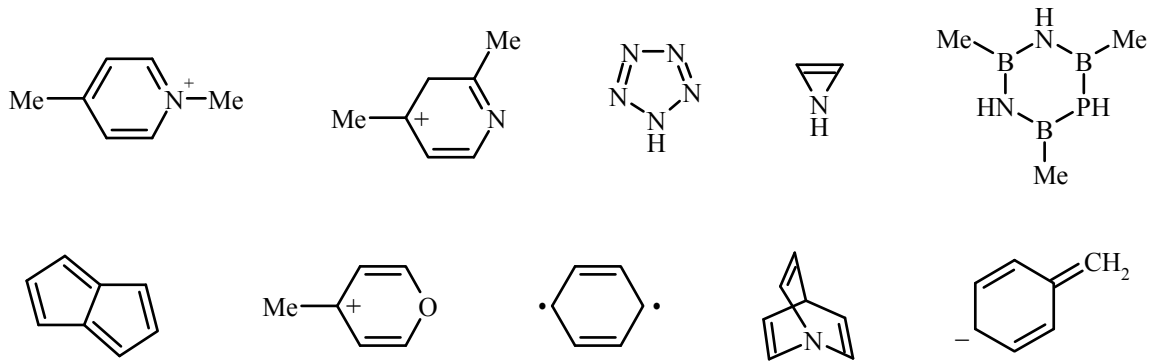


5. В молекуле 3-нитро-4-хлорбензойной кислоты имеются четыре реакционных центра: бензольное кольцо, связь C-Cl, NO<sub>2</sub>- и COOH-группы. Приведите примеры реакций, протекающих по каждому из реакционных центров.

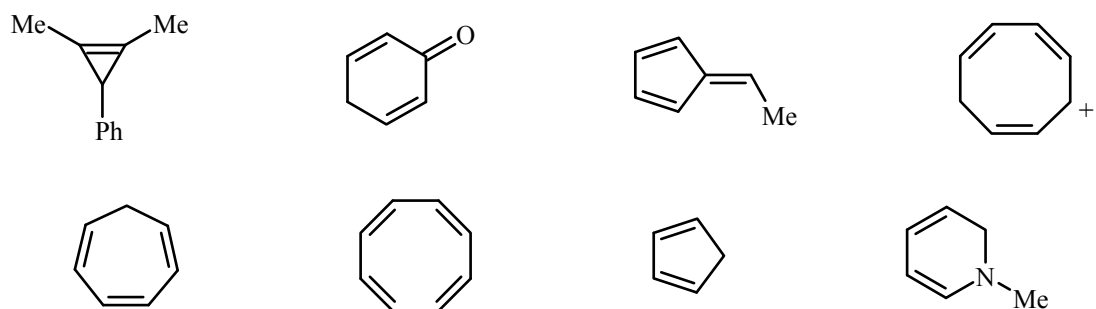
6. В соединении **A** имеются несколько реакционных центров. Приведите примеры реакций, протекающих селективно по каждому из них.



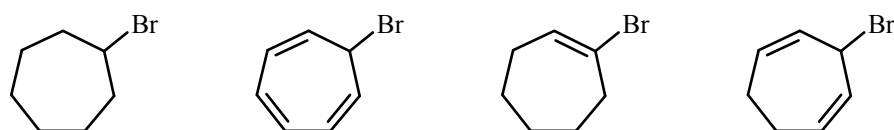
7. Среди приведённых ниже структур выберите ароматические, неароматические и антиароматические.



8. Какие операции (формально) нужно проделать, чтобы следующие молекулы стали ароматическими?



9. Какое из приведённых ниже соединений наиболее легко гидролизуется в водном растворе нитрата серебра? Расположите эти соединения в ряд по возрастанию скорости гидролиза в указанных условиях.



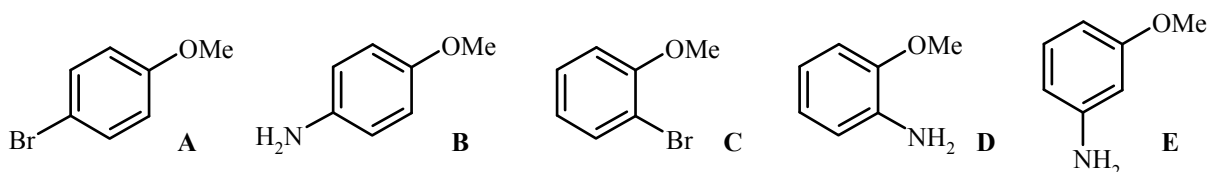
10. Сульфо-группа в ароматических системах легко подвергается электрофильному и нуклеофильному *ipso*-замещению. Приведите примеры конкретных реакций. Из бензола получите *o*-бромтолуол и подействуйте на него следующими реагентами: а) Br<sub>2</sub> (1 экв.), hν; б) KNH<sub>2</sub> (изб.), NH<sub>3</sub> (жидк.); в) K (металл), KNH<sub>2</sub> (изб.), NH<sub>3</sub> (жидк.); г) Ph<sub>2</sub>CuLi (1 экв.).

11. Из бензола, этанола и других необходимых реагентов получите 2-бром-1-этоксibenзол. Обработайте его последовательно: а) ДМФА, POCl<sub>3</sub>, затем водным раствором NaHCO<sub>3</sub>; б) Br<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, в) HNO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при нагревании. Какое соединение при этом получится?

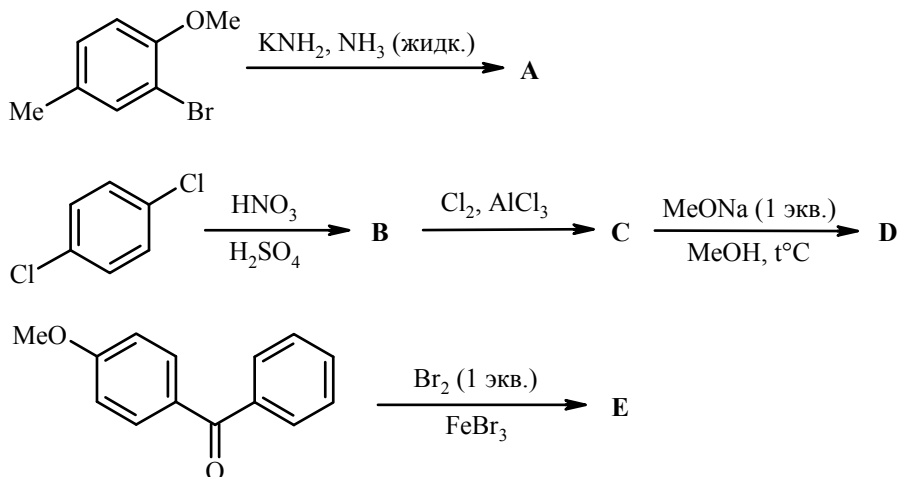
12. Из бензола, янтарного ангидрида и неорганических реагентов получите 1-фенилнафталин. Обработайте его Br<sub>2</sub> в уксусной кислоте. Какое соединение при этом получится?

13. Молекула ацетофенона (метилфенилкетона) содержит в своей молекуле три реакционных центра: метильную группу, кето-группу и фенильную группу. Учитывая взаимное влияние этих групп, приведите по две реакции, протекающие по каждому из этих реакционных центров.

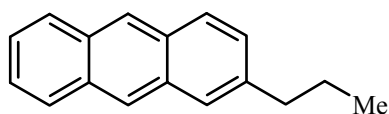
14. Из бензола, метанола и других необходимых реагентов получите соединения А-Е. Используйте реакции ароматического электрофильного и нуклеофильного замещения, сульфо-группу в качестве защитной, а также перегруппировку Гофмана.



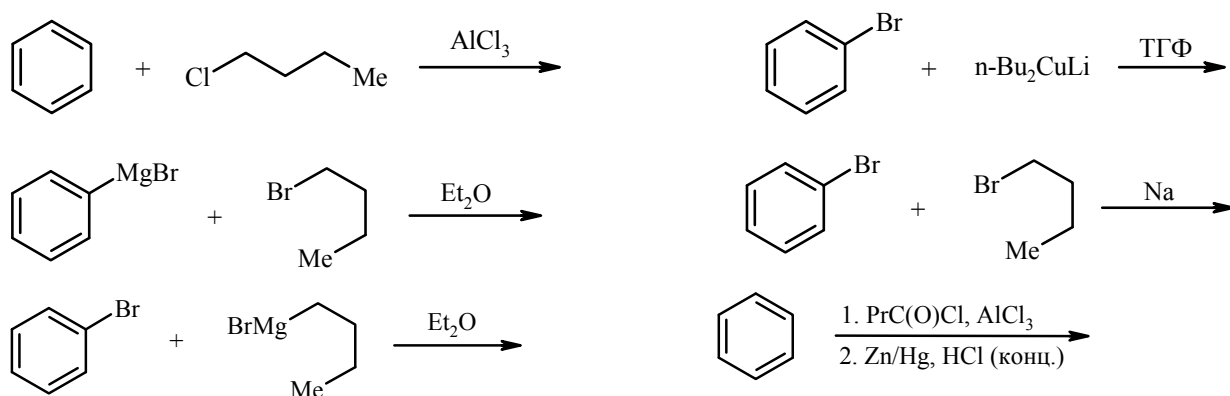
15. Приведите строение основных продуктов, образующихся в результате следующих превращений:



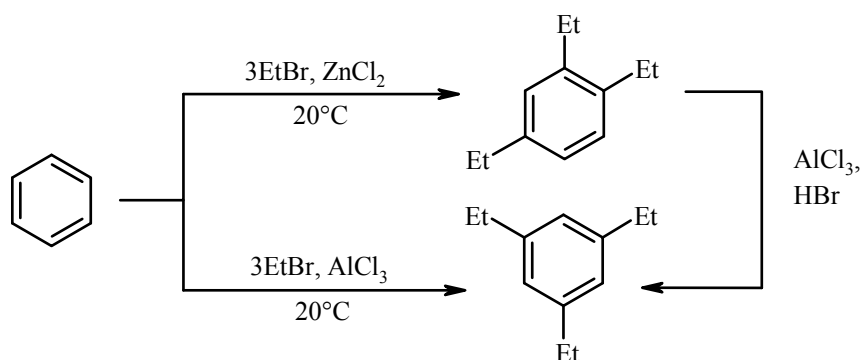
16. Из бензола, пропанола-1 и нафталина получите 2-пропилантрацен.



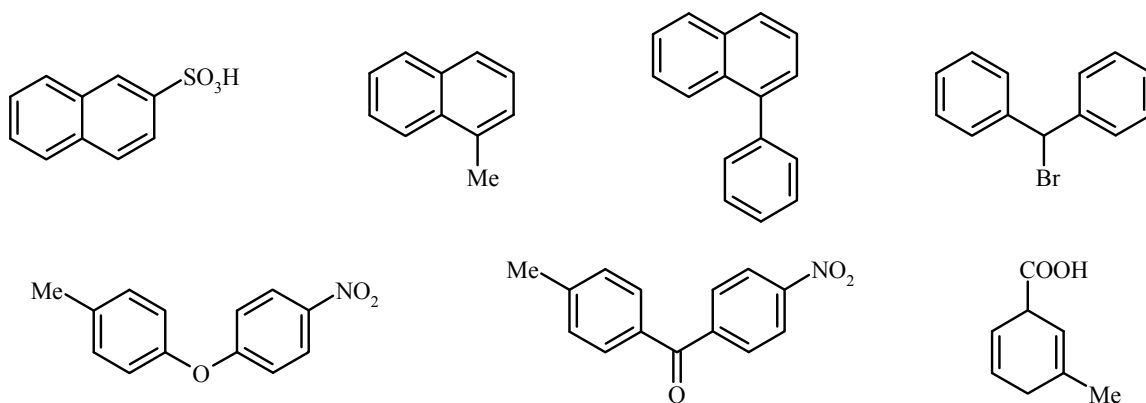
17. Какие из приведённых реакций следует использовать для получения *n*-бутилбензола?



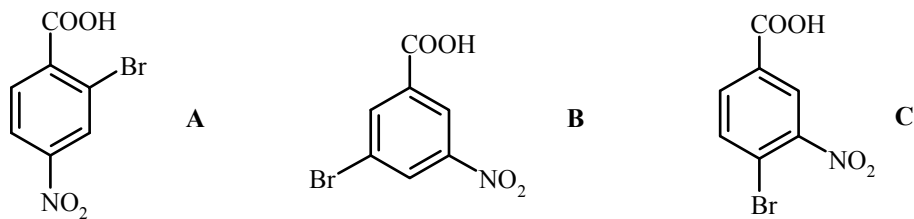
18. При обсуждении результатов многих реакций электрофильного замещения необходимо учитывать следующие факторы: а) обратимость этих реакций, б) электронные и пространственные факторы (свойства) заместителей в бензольном кольце, в) кислотность реакционной среды. Дайте объяснение следующим фактам:



19. Предложите одностадийные методы синтеза следующих соединений.

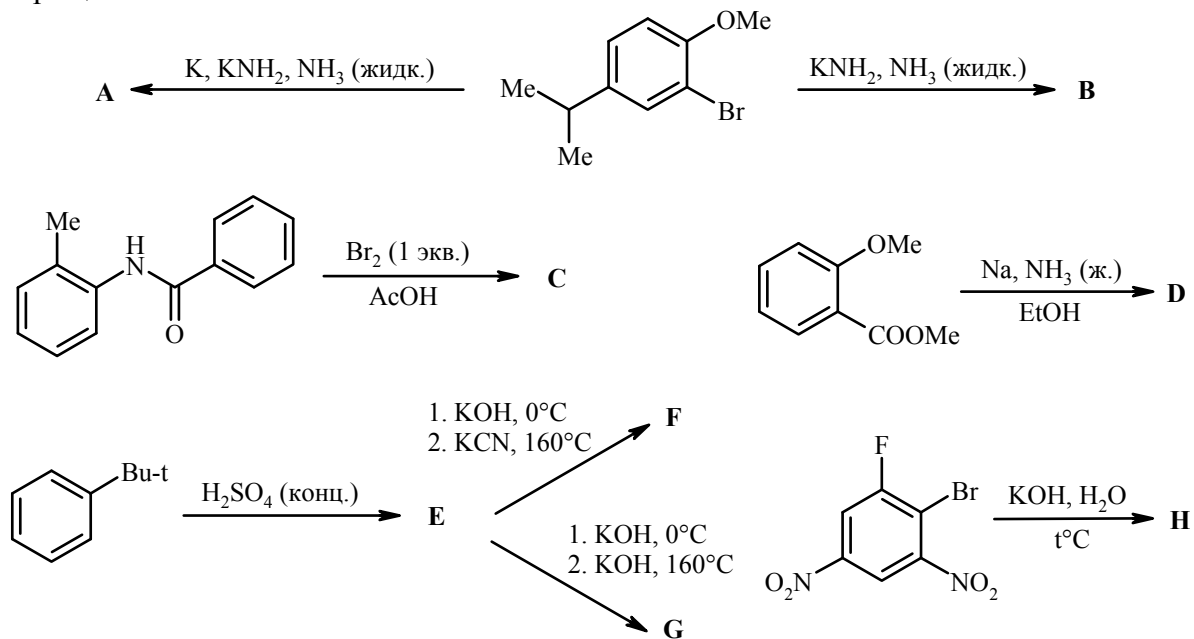


20. Из бензола и неорганических реагентов получите изомерные бензойные кислоты А-С.

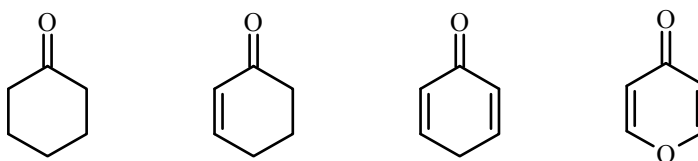


В каком из этих соединений атом брома легче замещается под действием различных нуклеофильных реагентов?

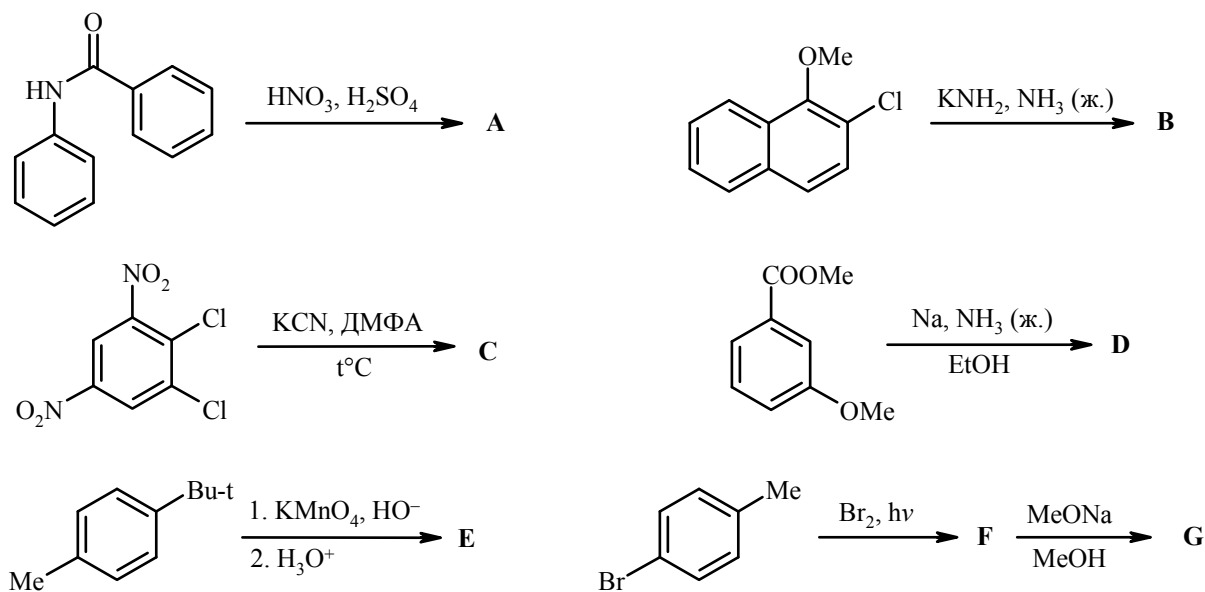
21. Приведите строение основных продуктов, образующихся в результате следующих превращений:



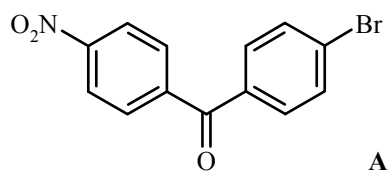
22. Какой из приведённых ниже кетонов является наиболее сильным основанием (например, по отношению к  $\text{HClO}_4$ )?



23. Приведите строение основных продуктов, образующихся в результате следующих превращений:

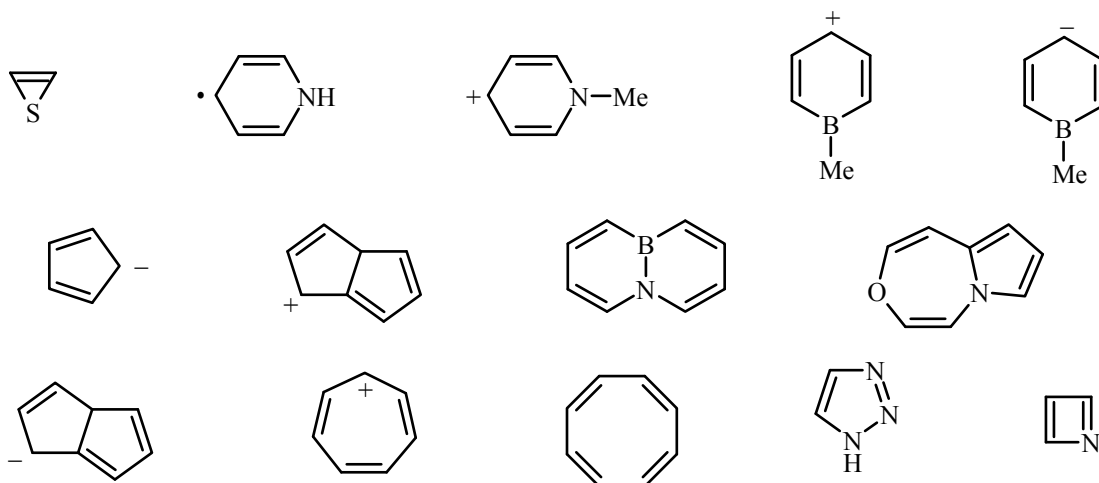


24. Из бензола получите соединение А.

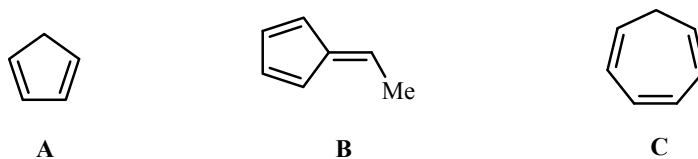


25. Из фенола, метанола, бутанола-1 и неорганических реагентов получите 4-*n*-бутиланизол. Обработайте его последовательно: а) Br<sub>2</sub> (1 экв.) в AcOH, б) KNH<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> (ж.). Какое соединение при этом образуется? Каким будет результат, если в задании б) вместо KNH<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> (ж.) использовать K, KNH<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> (ж.)?

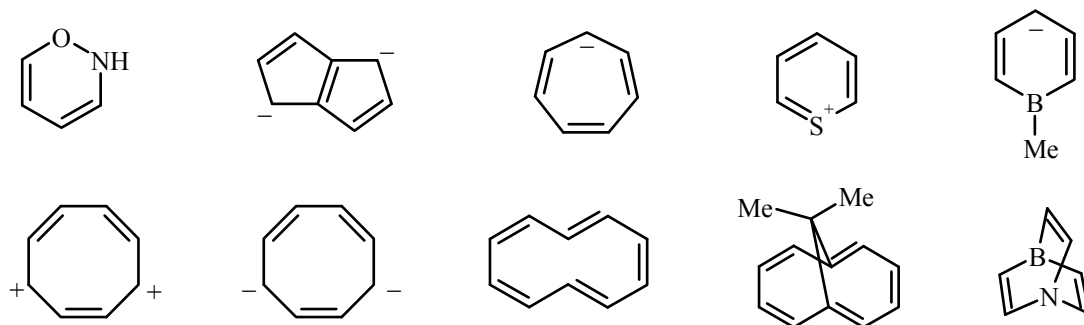
26. Среди приведённых ниже соединений укажите ароматические, неароматические и антиароматические.



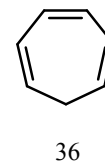
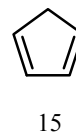
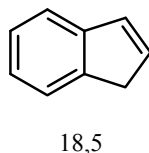
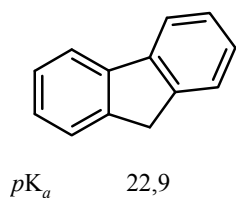
27. Среди приведённых ниже структур только два соединения проявляют достаточно высокую СН-кислотность. С сильными основаниями (например, LDA) они образуют солеобразные продукты, устойчивые при низких температурах в инертной атмосфере. О каких соединениях идёт речь? Приведите строение продуктов кислотно-основного взаимодействия.



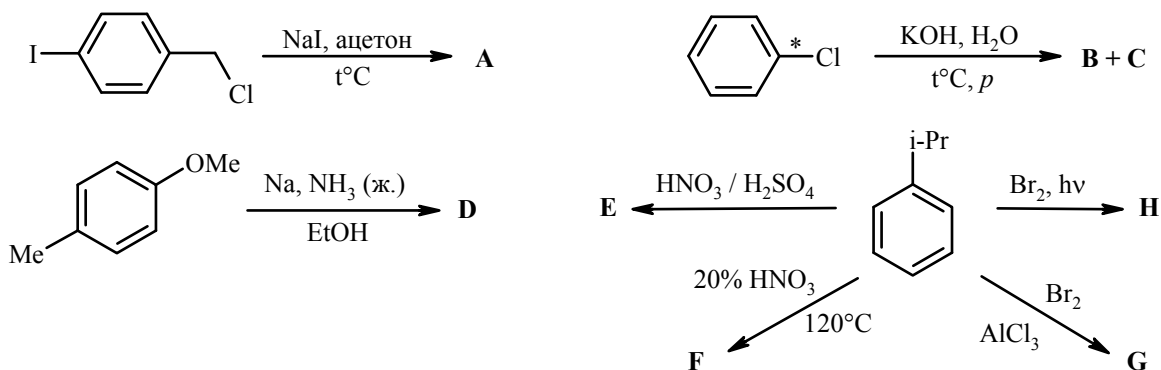
28. Среди приведённых ниже соединений укажите ароматические, неароматические и антиароматические.



29. Объясните различие в СН-кислотности следующих соединений.

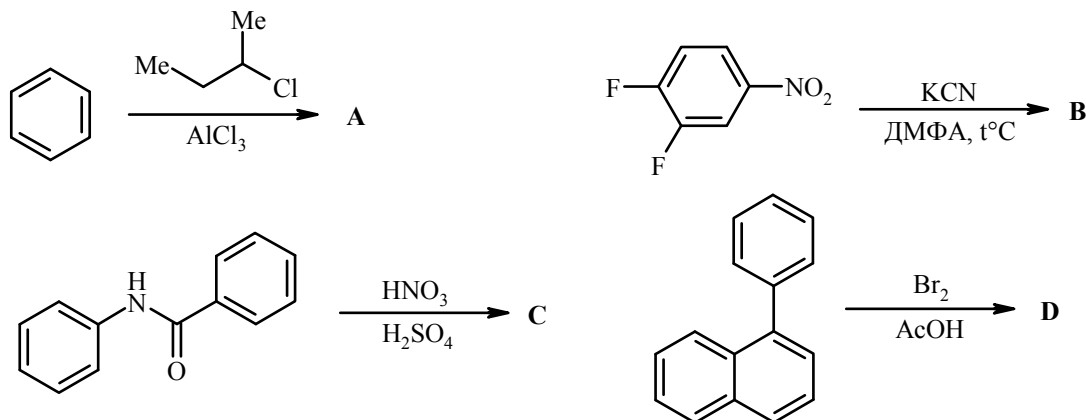


30. Приведите строение основных продуктов, образующихся в результате следующих превращений:

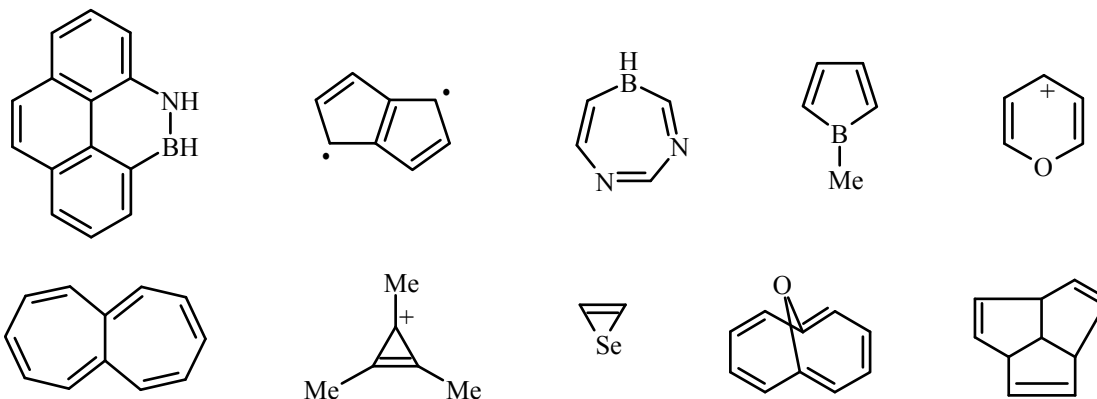


31. Опишите взаимное влияние бензольного кольца и нитро-группы в нитробензоле. Какие реакции электрофильного замещения можно осуществить для нитробензола?

32. Приведите строение продуктов реакций:

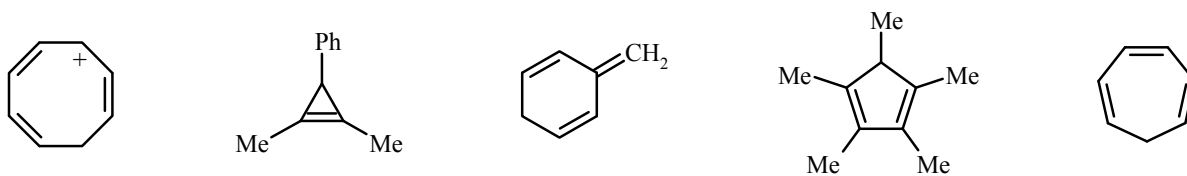


33. Среди приведённых ниже соединений укажите ароматические, неароматические и антиароматические.





34. Выберите реагент для превращения соединений, представленных ниже, в ароматические структуры: а) LDA, ТГФ,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; б)  $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ ; в)  $\text{Ph}_3\text{C}^-\text{Na}^+$ .

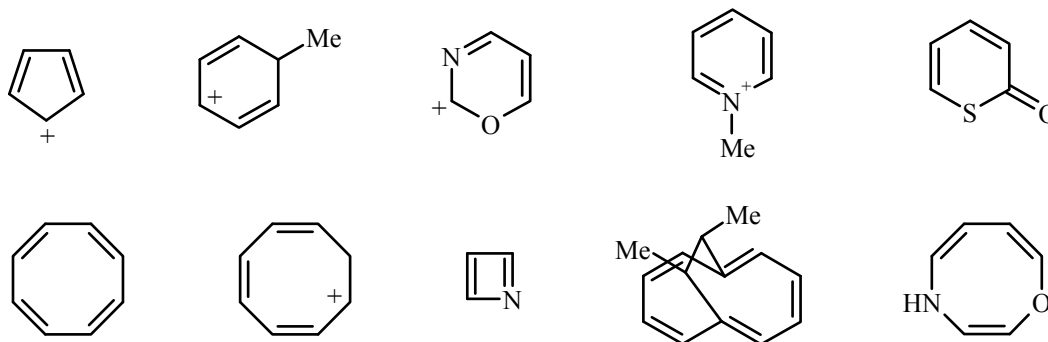


35. Из фенола, этанола и любых неорганических реагентов получите 2-бром-4-(1-нитроэтил)-1-этоксibenзол.

36. Молекула 3-метилбензойной кислоты содержит 3 реакционных центра:  $\text{COOH}$ -группу, бензольное кольцо и  $\text{CH}_3$ -группу. Приведите примеры химических реакций, протекающих селективно по каждому из этих центров.

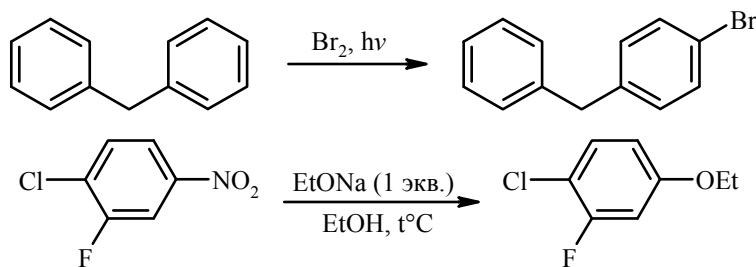
37. Из фенола, метанола, пропанола-1 и неорганических реагентов получите 4-*n*-пропиланизол (1-метокси-4-(1-пропил)бензол). Обработайте его последовательно: а)  $\text{Br}_2$  (1 экв.) в  $\text{AcOH}$ , б)  $\text{KNH}_2$ ,  $\text{NH}_3$  (ж.). Какое соединение при этом образуется? Каким будет результат, если в задании б) вместо  $\text{KNH}_2$ ,  $\text{NH}_3$  (ж.) использовать  $\text{K}$ ,  $\text{KNH}_2$ ,  $\text{NH}_3$  (ж.)?

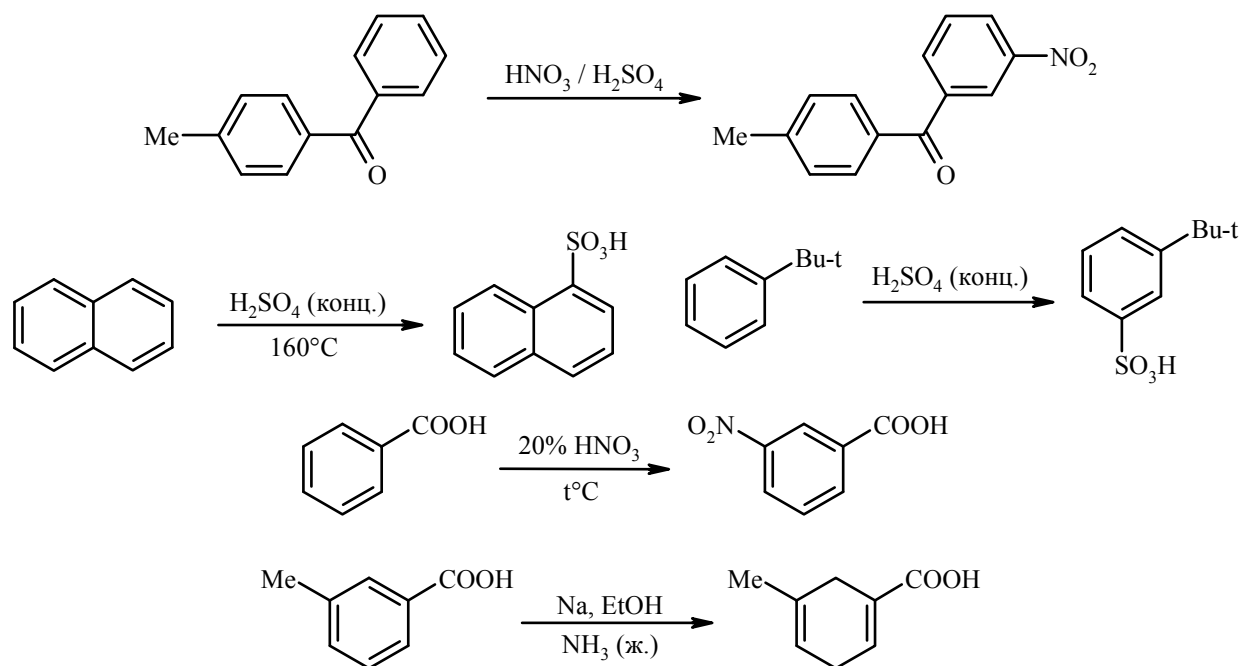
38. Среди приведённых ниже соединений укажите ароматические, неароматические и антиароматические.



39. Из бензола и бутанола-1 получите *n*-бутилбензол и обработайте его следующими реагентами: а)  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $t^{\circ}\text{C}$ ; б)  $\text{Br}_2$  (1 экв.),  $h\nu$ ; в) 20%  $\text{HNO}_3$ ,  $120^{\circ}\text{C}$ ; г)  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.); д)  $\text{AcCl}$ ,  $\text{AlCl}_3$ .

40. В приведённых ниже схемах допущены ошибки: неверные условия, неправильно написаны конечные соединения, необходимо использовать иные реагенты. Исправьте допущенные ошибки.



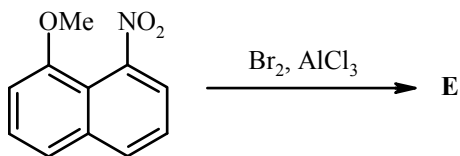
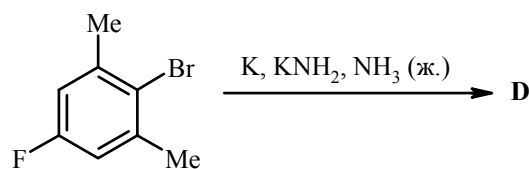
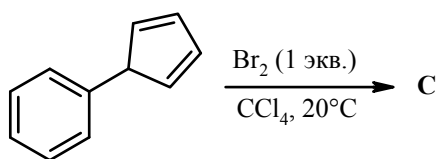
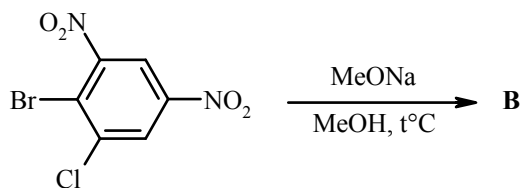
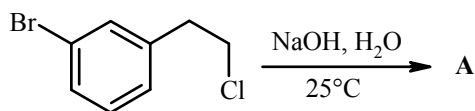


41. Из бензола получите *o*-бромтолуол. Подействуйте на него следующими реагентами и напишите продукты реакций: а) Br<sub>2</sub>, hν, затем NaI, ацетон, t°C; б) Mg, Et<sub>2</sub>O, затем D<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; в) KNH<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> (жидк.); г) K, KNH<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> (жидк.); д) CuCN, KCN, ДМФА, t°C.

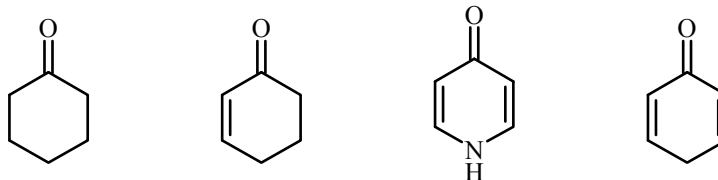
42. Из *n*-ксилола (1,4-диметилбензола), бутадиена-1,3 и других реагентов получите нафталин-1,4-дикарбоновую кислоту.

43. В молекуле 2-нитро-5-фтортолуола имеются 4 реакционных центра: связь C–F, бензольное кольцо, CH<sub>3</sub>-группа и нитро-группа. Приведите примеры реакций по каждому из реакционных центров.

44. Какие продукты образуются в результате следующих превращений?



45. Какой из приведённых ниже кетонов является наиболее сильным основанием (например, в реакции с HClO<sub>4</sub>)?



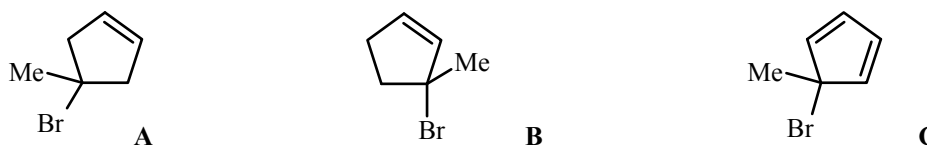
46. 2-Нитротолуол может конденсироваться с бензальдегидом в качестве метиленовой компоненты. Напишите продукт его конденсации с бензальдегидом в присутствии КОН при нагревании.

47. Получите 2,4-диметилбензойную кислоту из *m*-ксилола несколькими способами, используя на одной из стадий: а) электрофильное замещение; б) нуклеофильное ароматическое замещение; в) магний или магнийорганические соединения.

48. В распоряжении имеются следующие реагенты: а) *t*-BuOK; б)  $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ ; в)  $\text{SbF}_5$ ; г)  $\text{HClO}_4$ . Используйте их для получения ароматических производных из соединений, представленных ниже.

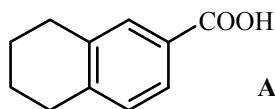


49. Какое из приведённых ниже соединений подвергается алкоголизу с наименьшей скоростью? Объясните свой ответ.

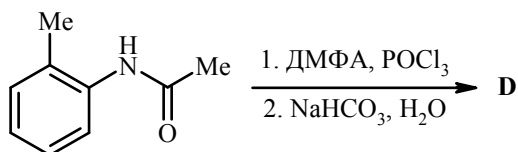
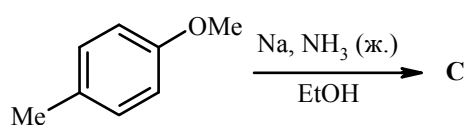
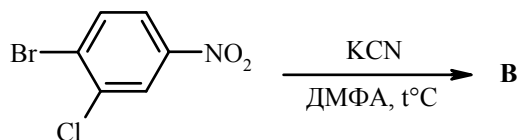
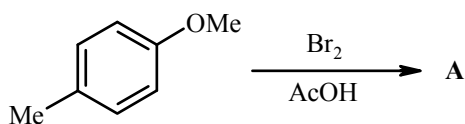


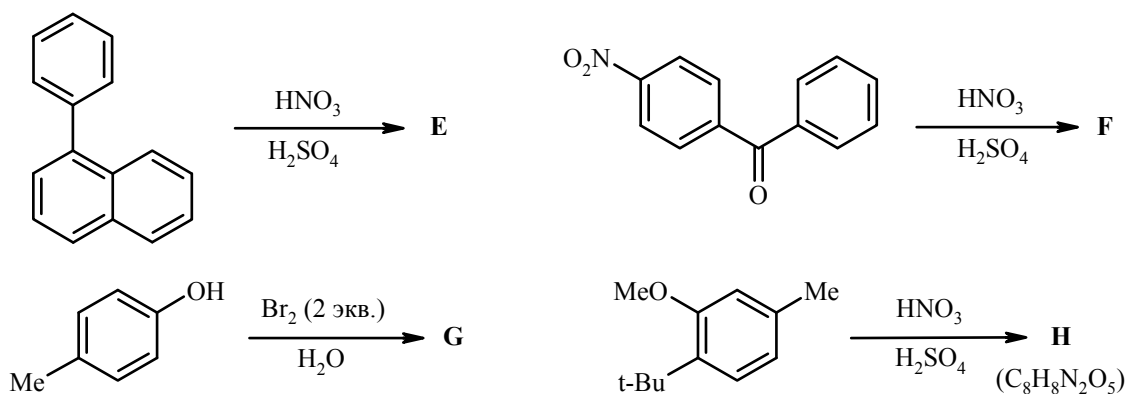
50. Из толуола получите 3-бром-5-нитробензойную кислоту и превратите её в 3-бром-5-нитроанилин.

51. Из бромбензола, янтарного ангидрида и других необходимых реагентов получите соединение А.



52. Какие продукты образуются в результате следующих превращений?

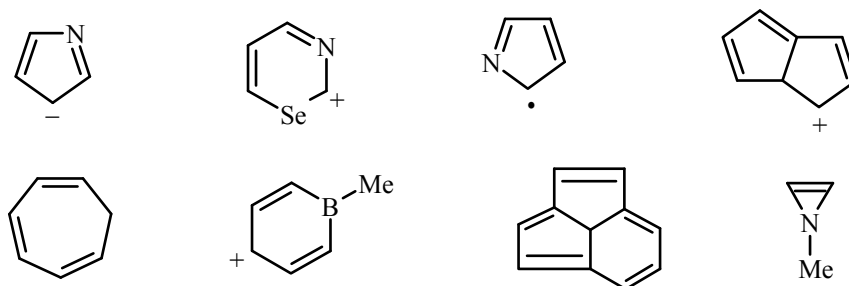




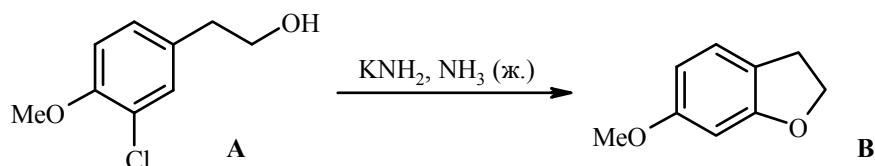
53. Из нафталина получите  $\alpha$ - и  $\beta$ -нафтойные кислоты.

54. В молекуле 4-метил-3-нитробензойной кислоты имеются 4 реакционных центра:  $\text{COOH}$ -группа,  $\text{CH}_3$ -группа, нитро-группа и бензольное кольцо. Приведите примеры реакций по каждому из реакционных центров.

55. Среди приведённых ниже ароматических структур выберите ароматические, неароматические и антиароматические.

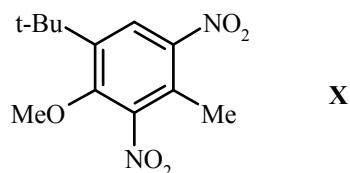


56. Предложите механизм следующего превращения:



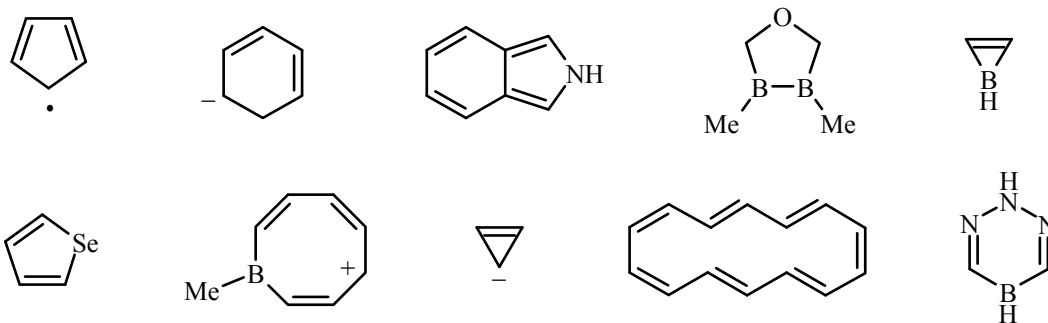
Соединение **B** обработайте  $\text{Na}$ ,  $\text{NH}_3$  (жидк.),  $\text{EtOH}$ . Какое соединение при этом образуется?

57. Из *tert*-бутилбензола, метанола и других необходимых реагентов получите соединение **X**, являющееся синтетическим компонентом душистого вещества амбрового мускуса.



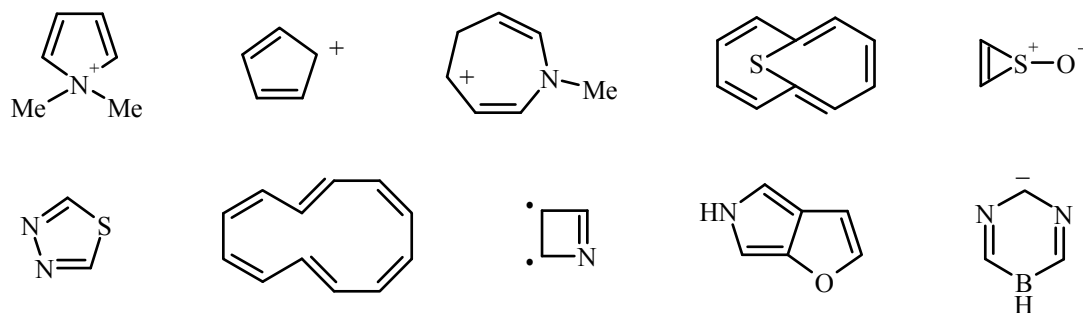
58. Из бензола, пропанола-1 и необходимых неорганических реагентов получите 1-фенилпропанон-1 и пропилбензол. Какие монобромпроизводные могут быть получены из этих соединений в зависимости от условий бромирования?

59. Среди приведённых ниже соединений укажите ароматические, неароматические и антиароматические.

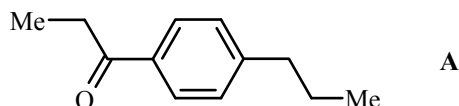


60. Из толуола получите все изомерные бромбензойные кислоты и фенилуксусную кислоту.

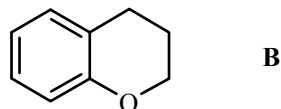
61. Среди приведённых ниже соединений укажите ароматические, неароматические и антиароматические.



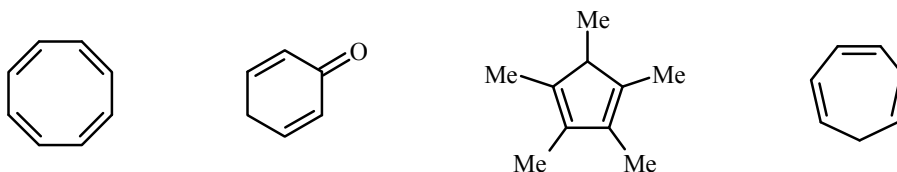
62. Из бензола и пропанола-1 получите соединение **A** и подействуйте на него следующими реагентами: а)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ ; б)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ .



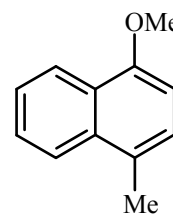
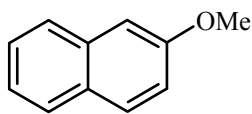
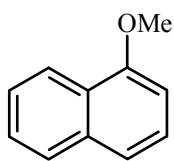
63. Получите 3-(*o*-хлорфенил)пропанол-1 (**A**) из *o*-хлортолуола, малонового эфира и других неорганических реагентов. Обработка соединения **A** диизопропиламидом лития приводит к соединению **B**. Предложите механизм этого превращения.



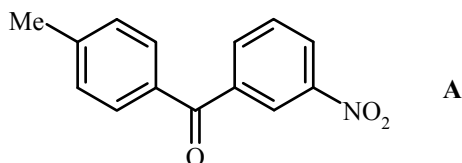
64. В распоряжении имеются следующие реагенты: а)  $\text{LDA}$ , ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$ ; б)  $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ ; в)  $\text{Ph}_3\text{P}^-\text{Na}^+$ ; г) металлический калий. Используйте их для получения ароматических производных из соединений, представленных ниже.



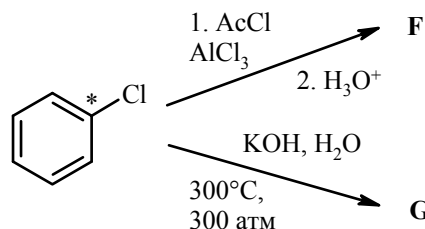
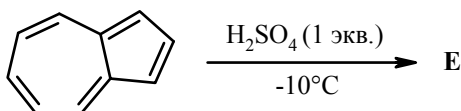
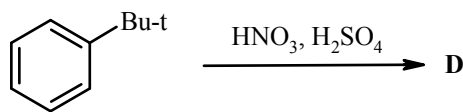
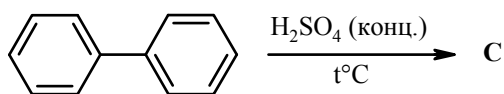
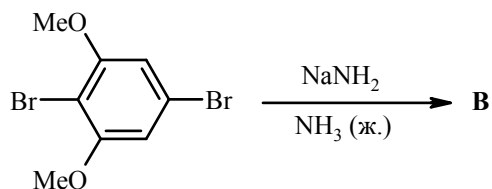
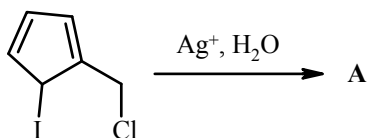
65. Из нафталина, метанола и других необходимых реагентов получите следующие соединения.



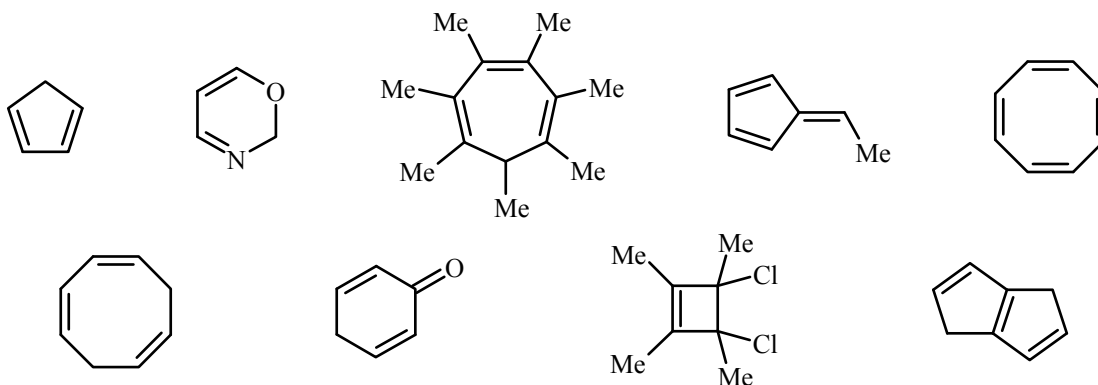
66. Из толуола и неорганических реагентов получите соединение **A** и обработайте его последовательно следующими реагентами: а)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{FeBr}_3$ ; б)  $\text{Br}_2$ ,  $h\nu$ ; в)  $\text{KCN}$ , ДМФА.



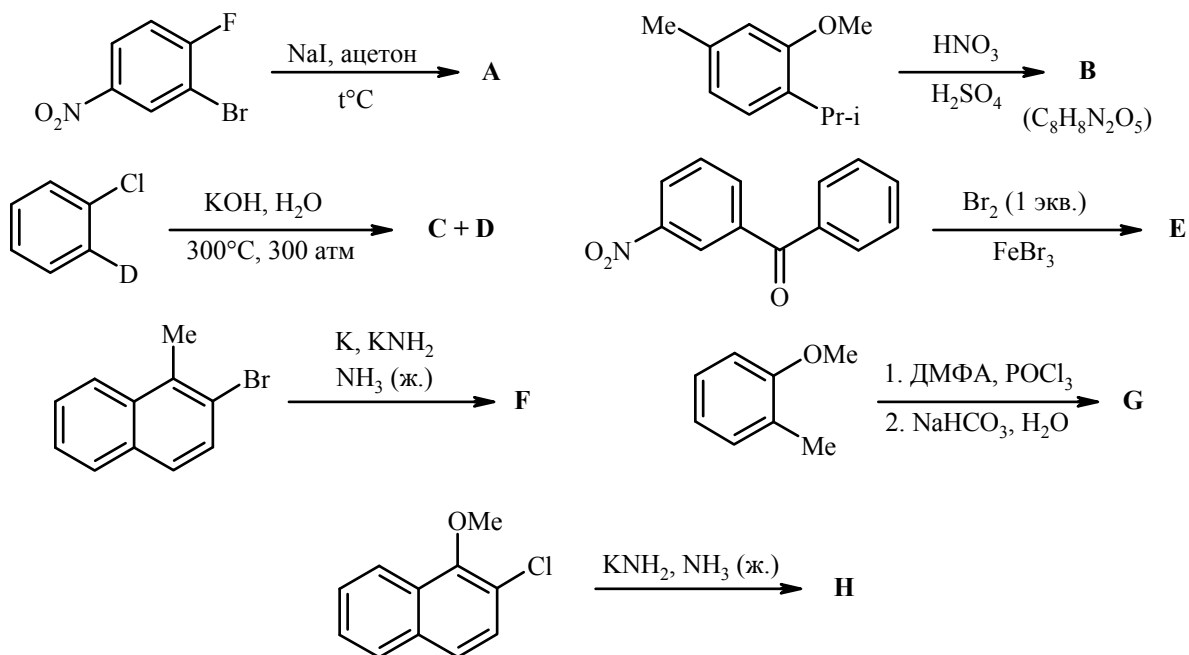
67. Какие продукты образуются в результате следующих превращений?



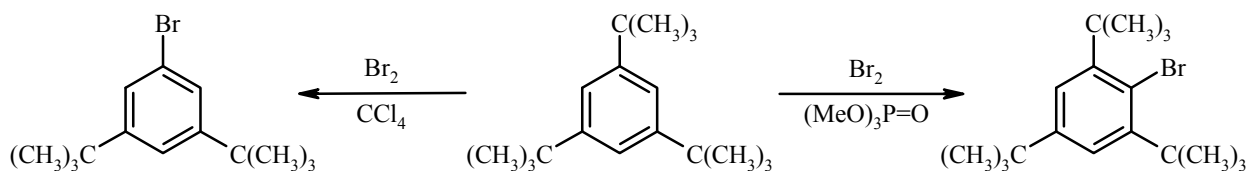
68. Какие операции необходимо осуществить, чтобы следующие молекулы стали ароматическими?



69. Приведите строение основных продуктов, образующихся в результате следующих превращений:

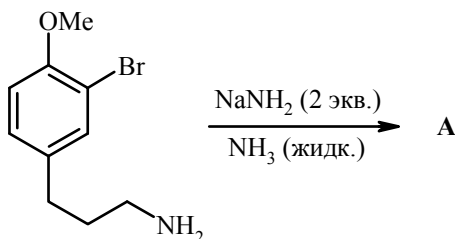


70. Предложите объяснение различного протекания процессов бромирования 1,3,5-три-(*tert*-бутил)бензола: а) в тетрахлорметане; б) в триметилфосфате.



71. Сколько изомерных метил(бром)анизолов существует? Обработайте их NaNH<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub> (жидк.). Какие соединения при этом образуются? Какой из изомерных метил(бром)анизолов не реагирует с NaNH<sub>2</sub> и почему?

72. Какое строение имеет соединение А, образующееся в результате следующего превращения? Приведите механизм данной реакции.



73. Из толуола получите 2-метил-3-нитробензойную кислоту.

74. Из бензойной кислоты получите 3,5-диметоксибензойную кислоту и подвергнете её восстановлению по Бёрчу (Na, NH<sub>3</sub> (ж.), EtOH). Какое соединение при этом образуется?

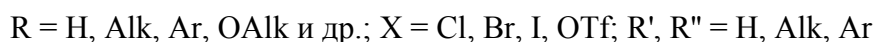
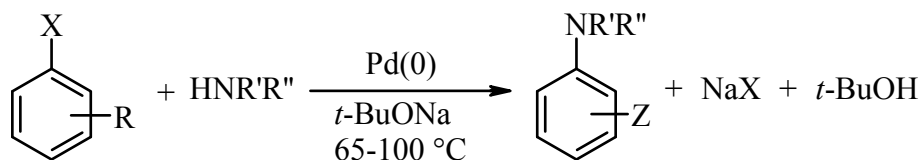
75. При обработке 3-(1-нафтил)пропановой кислоты безводным HF образуются два трициклических кетона: А (выход 81%) и В (выход 6%). Какие это кетоны? Получите исходную 3-(1-нафтил)пропановую кислоту из нафталина, формальдегида и малонового эфира

## Глава 2. Амины. Нитро- и диазосоединения. Фенолы и хиноны

Амины – один из важнейших классов органических соединений, многие представители которого обладают биологической активностью широкого спектра действия и участвуют в обеспечении нормальной жизнедеятельности человеческого организма (лекарства, гормоны, нейромедиаторы и др.). Обычно амины рассматриваются как производные аммиака, полученные заменой атомов водорода на алкильные или арильные заместители. Различают *первичные*  $\text{RNH}_2$ , *вторичные*  $\text{R}_2\text{NH}$  и *третичные* амины  $\text{R}_3\text{N}$ . С учётом химической природы радикала R, амины можно разделить на алифатические, ароматические (амино-группа сопряжена с бензольным кольцом) и енамины (амино-группа сопряжена с  $\text{C}=\text{C}$ -связью). Такая классификация аминов не только подчёркивает их структурные особенности, но и обращает внимание на особенности их химического поведения. В аммиаке и аминах атом азота находится в  $sp^3$ -гибризованном состоянии, что объясняет их пирамидальное строение (три вершины – заместители, а четвёртая – неподелённая пара электронов).

Существует множество методов получения аминов: ацилирование аммиака и аминов алкилгалогенидами, спиртами, диалкилсульфатами, тозилатами и др.; восстановительное аминирование; синтез Габриэля; реакции Лёйкарта, Эшвайлера-Кларка, Риттера; восстановление производных карбоновых кислот (амидов и нитрилов); восстановление нитрозо- и нитросоединений; восстановление иминов, оксимов и азидов; секстетные перегруппировки Гофмана, Курциуса, Шмидта и Лоссеня.

Специальные методы получения ароматических аминов (производных анилина): палладий-катализируемое аминирование арилгалогенидов аммиаком или аминами (реакция Бухвальда-Хартвига); нуклеофильное ароматическое замещение (механизмы присоединения-отщепления, отщепления-присоединения и  $S_{\text{RN}}1$ ). Реакция Бухвальда-Хартвига – современный метод создания  $\text{C}-\text{N}$ -связи, позволяющий работать как с полифункциональными субстратами, так и с оптически активными аминосоединениями.



Благодаря наличию неподелённой пары электронов у  $sp^3$ -гибризованного атома азота, аммиак и амины являются типичными основаниями и нуклеофилами, причём более сильными, чем вода и спирты. Для алифатических аминов основность увеличивается в следующем порядке (в газовой фазе, эффекты сольватации отсутствуют):  $\text{NH}_3 < \text{RNH}_2 < \text{R}_2\text{NH} < \text{R}_3\text{N}$  – в соответствии с увеличением вклада  $+I$ -эффекта радикалов R. В водной среде ряд основности алифатических аминов несколько иной:  $\text{NH}_3 < \text{RNH}_2 \leq \text{R}_3\text{N} < \text{R}_2\text{NH}$  (для третичных аминов важную роль играют пространственные эффекты алкильных групп, создающие стерические препятствия как для переноса протона, так и для сольватации соответствующего аммонийного катиона).

По отношению к очень сильным основаниям ( $\text{RLi}$  или  $\text{RMgX}$ ) аммиак, первичные и вторичные амины выступают в роли слабых  $\text{NH}$ -кислот ( $pK_a \sim 35-40$ ). Например, LDA – диизопропиламид лития – сильное слабонуклеофильное основание для синтеза енолят-анионов различной природы.

В реакциях алкилирования аммиак и амины выступают в роли нуклеофилов средней силы ( $S_{\text{N}}2$ -реакции). Ацилирование аммиака и аминов можно осуществить реакцией с различными производными карбоновых кислот, а также нагреванием соответствующих аммонийных солей карбоновых кислот.



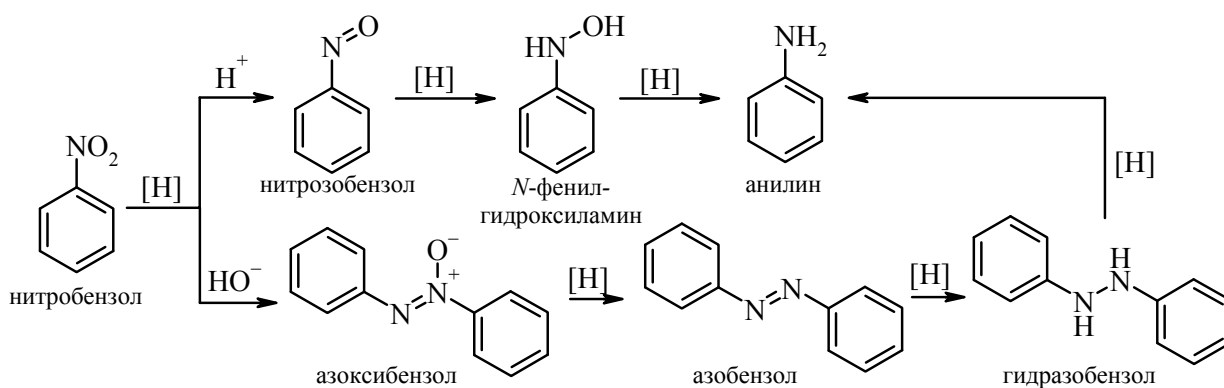
В реакции с азотистой кислотой амины ведут по разному в зависимости от строения и природы заместителей при атоме азота: алифатические третичные амины дают аммонийную соль, вторичные – *N*-нитрозосоединения, а первичные – дезаминируются с образованием спиртов и алкенов; ароматические третичные амины нитрозируются в *para*-положение бензольного кольца, вторичные ароматические и жирноароматические также образуют *N*-нитрозосоединения, а первичные (анилины) превращаются в арилдиазониевые соли. Эти превращения являются качественными реакциями на амины различного строения.

В синтетической практике аминогруппу приходится защищать от нежелательных превращений в случае модификации других функциональных групп в полифункциональных соединениях (пептидный синтез, реакции окисления, реакции электрофильного замещения в анилинах и др.). Часто для этой цели достаточно ацилирования (например, при проведении реакций электрофильного замещения в анилине аминогруппу защищают ацилированием; ацетиламиногруппа подавляет полибромирование, окисление и направляет большинство электрофилов в *para*-положение), но ацильная группа удаляется в жестких условиях. Если защитную группу необходимо удалить в мягких условиях (пептидный синтез), то используют *трет*-бутилоксикарбонильную (Boc) и бензилоксикарбонильную (Cbz) защитные группы. Более подробно защитные группы обсуждаются в главе 4.

Методы синтеза нитросоединений алифатического и ароматического рядов принципиально отличаются по своей сути. Для алифатических нитросоединений это реакции радикального  $S_R$  (нитрование по Коновалову) и нуклеофильного замещения ( $S_N2$ ), различные варианты присоединения по Михаэлю, в которых  $\alpha,\beta$ -непредельные нитросоединения являются акцепторами Михаэля, а анионы нитроалканов играют роль доноров Михаэля. Нитросоединения с шестичленным алициклическим фрагментом также могут быть получены по реакции Дильса-Альдера, если использовать  $\alpha,\beta$ -непредельные нитросоединения в качестве диенофилов. Сами  $\alpha,\beta$ -нитросоединения можно синтезировать конденсацией нитроалканов, обладающих высокой  $CH$ -кислотностью и выступающих в роли метиленовой компоненты, с карбонильными соединениями (реакция Анри).

Ароматические нитросоединения получают двумя путями: нитрование ароматических углеводородов и их производных, а также окислением соответствующих анилинов (что применяется редко).

Анилины – это продукты исчерпывающего восстановления  $NO_2$ -группы в нитроаренах. В зависимости от *pH* процесс восстановления нитрогруппы в ароматическом соединении протекает в несколько стадий по разному (см. схему).

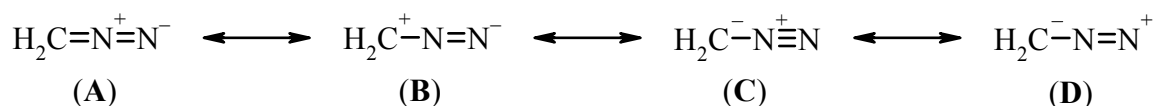


Конкретные условия для получения всех промежуточных продуктов восстановления нитробензола подробно рассматриваются в учебниках, на лекциях и семинарах.

Большое значение в органическом синтезе имеют арилдиазониевые соли, для которых известны многочисленные реакции как с выделением, так и без выделения азота. К реакциям без выделения азота относятся получение арилгидразинов, реакция азосочетания, образование триазенов, диазогидратов и диазотатов, а также реакции ароматического нуклеофильного замещения, активированные диазогруппой. Реакции с выделением азота:

замещение диазогруппы на водород, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, HO, RO, SH, синтез биариллов по Гомбергу-Бахману. Другой старый метод получения биариллов – бензидиновая перегруппировка. В настоящее время биариллы получают различными вариантами кросс-сочетания, которые протекают в мягких условиях и позволяют использовать полифункциональные субстраты.

Другой тип диазосоединений – диазоалканы, простейшим представителем которых является диазометан, широко использующийся в органическом синтезе: метилирование карбоновых кислот, фенолов и спиртов; гомологизация карбоновых кислот по Арндту-Эйстерту; превращение альдегидов в метилкетоны; расширение цикла в циклических кетонах; получение производных циклопропана ([2+1]-циклоприсоединение к С=С-связи); реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Такое множество химических превращений с участием диазометана обусловлено особенностями его строения (биполярный ион):



Резонансная структура **C** отвечает за свойства диазометана как основания и нуклеофила, а резонансные структуры **B** и **D** объясняет его склонность к реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения. Синтез диазометана осуществляют действием щёлочи на *N*-нитрозо-*N*-метилмочевину или *N*-нитрозо-*N*-метилуретан. Диазоуксусный эфир, сходный по своему строению и химическим свойствам с диазометаном, получают диазотированием гидрохлорида этилового эфира глицина (аминоуксусной кислоты).

Основные методы синтеза фенолов: кумольный метод (реакция Удриса-Сергеева), различные варианты ароматического нуклеофильного замещения (замена H, Hal, N<sub>2</sub><sup>+</sup>, SO<sub>3</sub>H на OH-группу). Удобный метод синтеза фенолов – обработка ароматических альдегидов надкислотами с последующим гидролизом образующихся арилформиатов (реакция Дэкина). Первая стадия данного подхода – реакция Байера-Виллигера. Показана также принципиальная возможность каталитического окисления бензола кислородом воздуха и пероксидом водорода, а также возможность электрофильного (HO<sup>+</sup>) и радикального (HO•) гидроксирования бензола, однако эти методы не нашли широкого практического применения.

Подобно анилину, фенол легко окисляется при действии сильных окислителей (например, нитрующая смесь), при действии бромной воды образует 2,4,6-трибромфенол. OH-Группа фенолов реагирует со многими кислотами Льюиса (AlCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>), что делает невозможным их прямое алкилирование и ацилирование по Фриделю-Крафтсу. В промышленности фенолы алкилируют алкенами и спиртами в присутствии протонных кислотных катализаторов (KY-2, HF, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и др.). Ацилирование фенола в *para*-положение можно осуществить комплексом AcOH·BF<sub>3</sub> при 0 °С. Другой метод введения ацильной группы в ароматическое кольцо фенола – перегруппировка Фриса (при низкой температуре образуется *para*-изомер, а при высокой – *ortho*-изомер). Защиту OH-группы фенола можно осуществить алкилированием, однако удаление такой защитной группы осуществляется в жёстких условиях: сухой HBr в присутствии BF<sub>3</sub> при нагревании; бензильную защитную группу можно удалить гидролизом (мягкие условия).

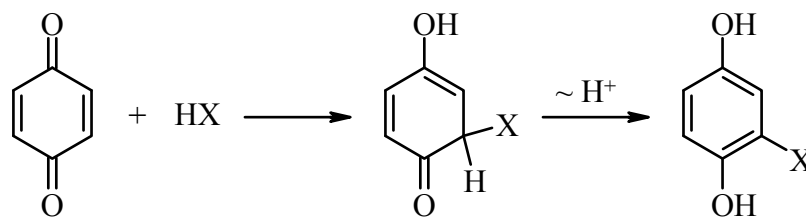
Аллиловые эфиры фенолов при 200 °С подвергаются перегруппировке Кляйзена, результатом которой является миграция аллильной группы в *ortho*-положение бензольного кольца ([3,3]-сигматропная перегруппировка).

Перевод фенола в фенолят-анион существенно увеличивает нуклеофильность атома кислорода и настолько сильно активирует бензольное кольцо для электрофильной атаки, что становится возможным использование очень слабых электрофилов, например, CO<sub>2</sub> (реакция Кольбе), а также дихлоркарбена (формилирование фенола по Реймеру-Тиману). Взаимодействие фенолят-анионов с ацилирующими агентами (неравновесные

условия) – основной метод синтеза фениловых эфиров, которые не могут быть синтезированы в равновесных условиях из-за низкой нуклеофильности ОН-группы фенола.

Универсальным окислителем для анилина и фенола до 1,4-бензохинона служит соль Фреми, являющаяся устойчивым неорганическим радикалом  $(\text{KO}_3\text{S})_2\text{N}-\text{O}\cdot$ . Гидрохинон и *para*-аминофенол окисляются до 1,4-бензохинона с высокими выходами реагентом Килиани ( $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4-\text{H}_2\text{O}$ ). Для синтеза 1,2-бензохинона пирокатехин окисляют карбонатом серебра в бензоле или оксидом серебра в безводном эфире.

1,4-Бензохиноны – типичные  $\alpha,\beta$ -непредельные кетоны, для которых известны реакции 1,2- и 1,4-присоединения. Реакции 1,2-присоединения: образование моно- и диоксимов при взаимодействии с гидросиламином; образование гидразонов с гидразином и его производными. Реакции 1,4-присоединения:



X = Cl, CN, AcO, RO, RS, RNH, CH(COOEt)<sub>2</sub> и др.

В зависимости от природы группы X может возникнуть необходимость кислотного катализа ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  и др.) или катализа основанием.

Подобно другим  $\alpha,\beta$ -непредельным кетонам, хиноны являются активными электронодефицитными диенофилами.

Хиноны, содержащие несколько электронодефицитных групп, например, 2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинон (хлоранил) и 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) являются очень сильными окислителями, которые широко применяются в качестве дегидрирующих реагентов для превращения неароматических соединений в ароматические.

## Задачи

2.1. Расположите в ряд по увеличению основности следующие соединения:

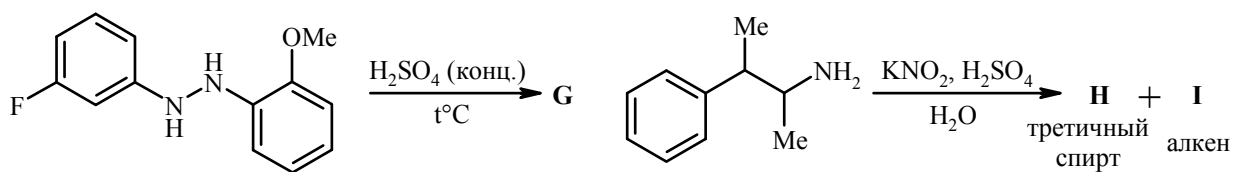
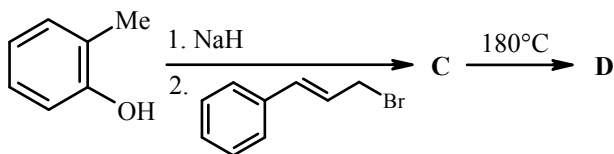
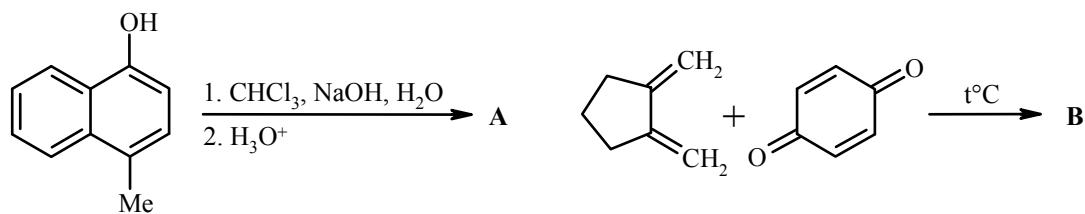
- метиламин, *N*-метиланилин, *N*-метилпиперидин, 4-нитроанилин, 4-хлоранилин;
- n*-бутиламин, *N*-бутиланилин, пиперидин, 4-нитроанилин, 4-броманилин;
- аммиак, анилин, *n*-гексиламин, пиперидин, *o*-нитроанилин, *m*-нитроанилин;
- аммиак, анилин, циклогексиламин, пирролидин, 4-нитроанилин, 3-нитроанилин;
- диметиламин, *N,N*-диметиланилин, *N*-метилпирролидин, 2-нитроанилин, 4-хлоранилин
- циклогексиламин, *N*-метилциклогексиламин, *N*-метил-4-нитроанилин, анилин, *N*-метил-4-метоксианилин.

2.2. Расположите в ряд по увеличению кислотности следующие соединения:

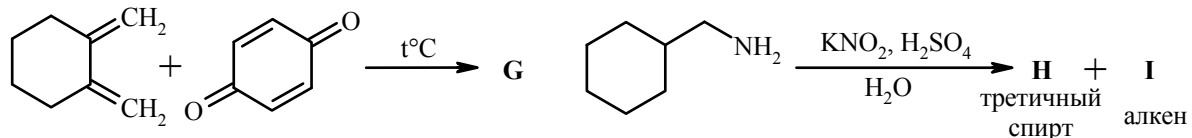
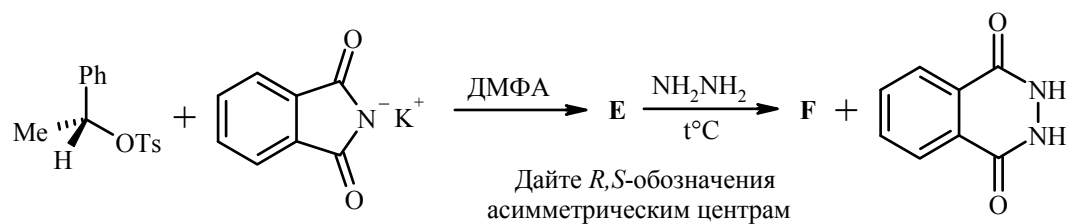
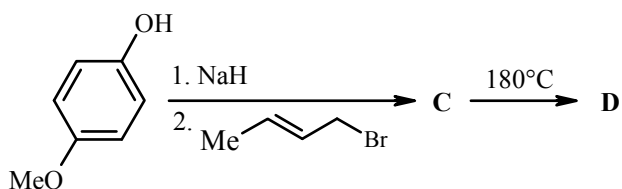
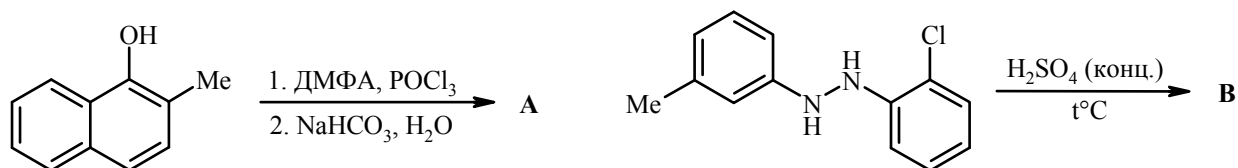
- фенол, 4-изопропилфенол, 4-ацетилфенол, 4-хлорфенол, 2-нитрофенол;
- 4-метилфенол, фенол, 4-цианофенол, 4-хлорфенол, 4-нитрофенол;
- вода, фенол, *n*-крезол (4-метилфенол), 2-нитрофенол, 3-нитрофенол, 3-хлорфенол;
- 2-метилфенол, циклогексанол, фенол, 4-нитрофенол, 3-нитрофенол, 3-бромфенол;
- фенол, циклогексанол, вода, *para*-нитрофенол, 4-метилфенол;
- фенол, циклогексанол, *ortho*-нитрофенол, 2-нитроциклогексанол, 3-нитрофенол.

2.3. Какие основные продукты А-I образуются в результате следующих превращений?

-

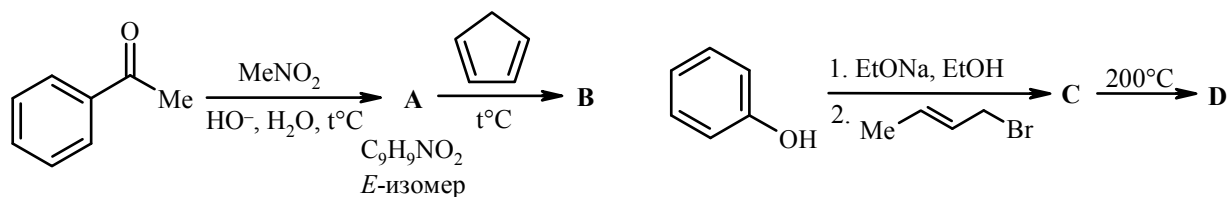


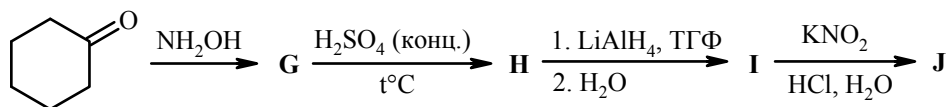
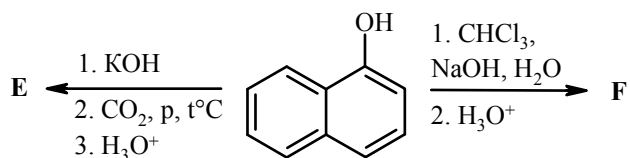
б)



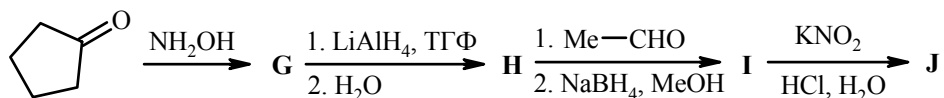
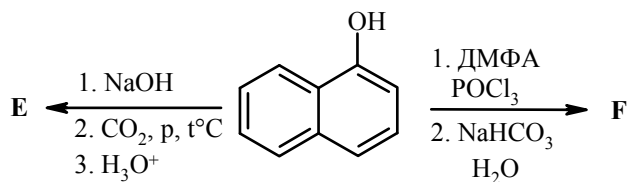
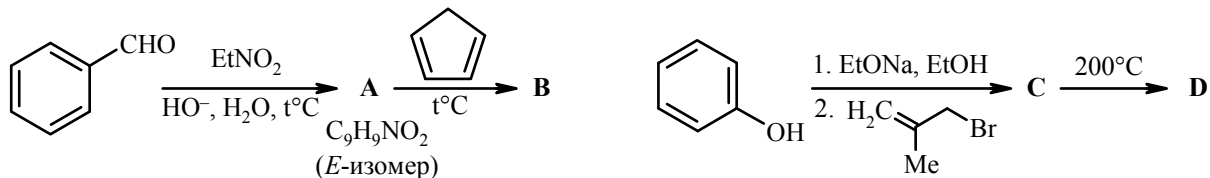
2.4. Какие основные продукты А-Ж образуются в результате следующих превращений?

а)



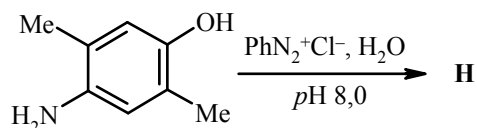
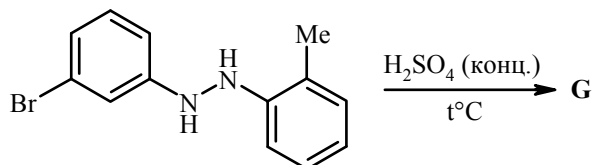
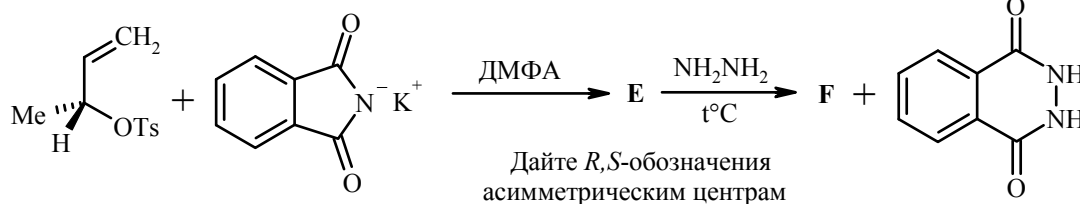
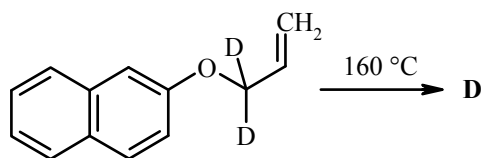
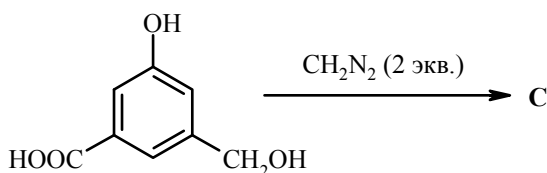
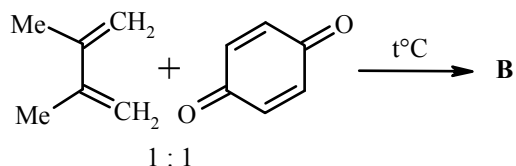
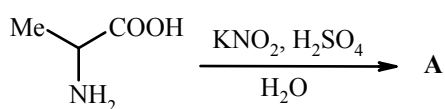


б)

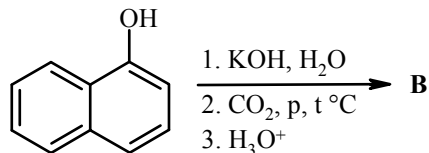
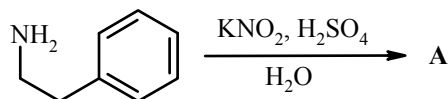


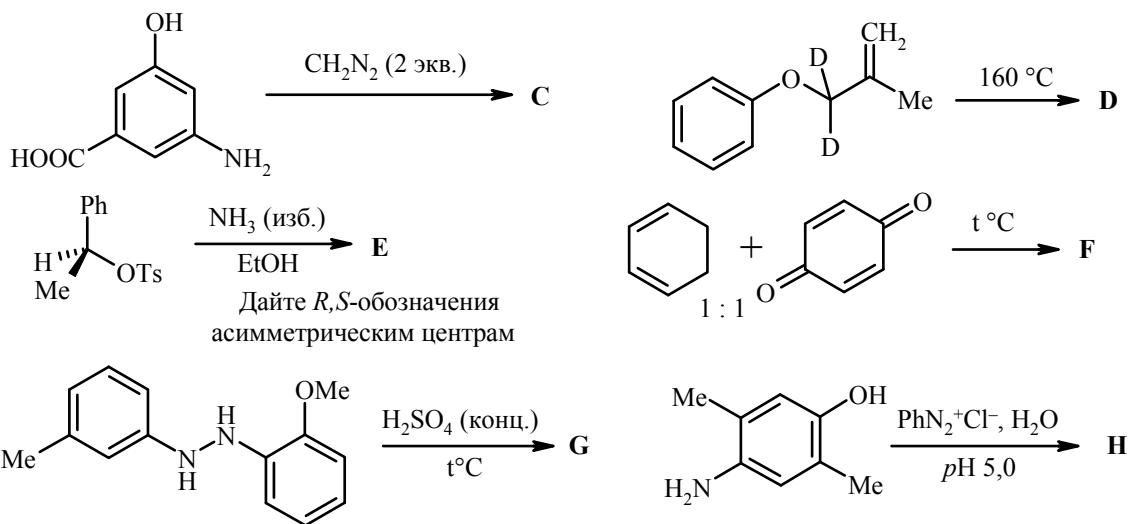
2.5. Какие основные продукты А-Н образуются в результате следующих превращений?

а)

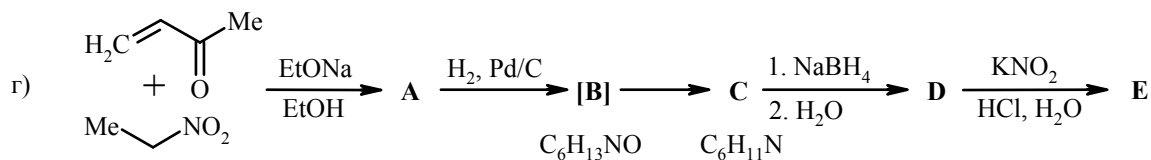
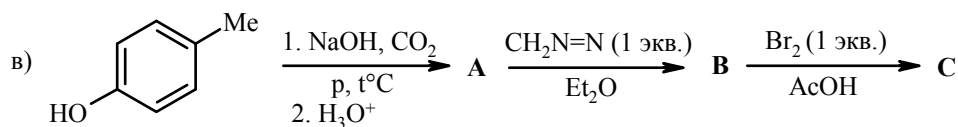
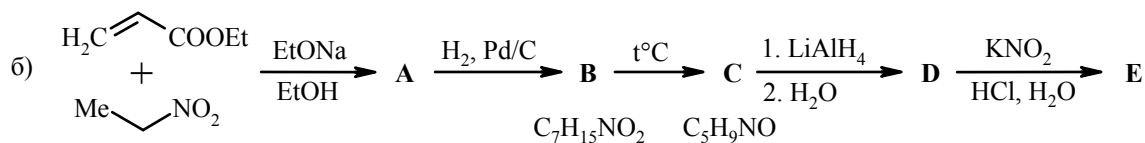
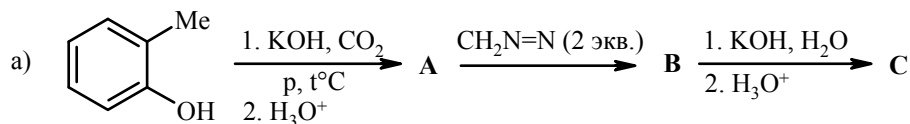


б)





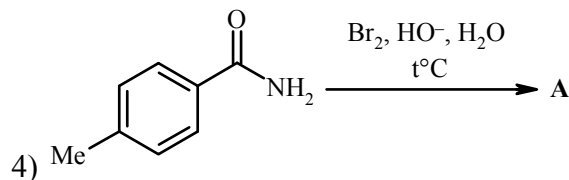
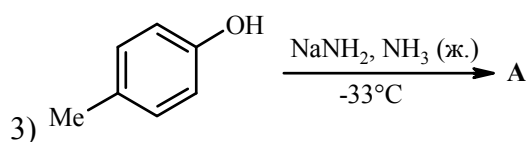
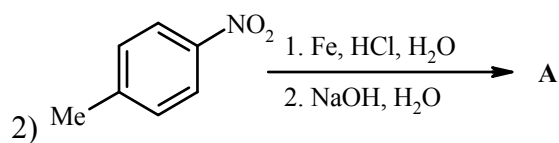
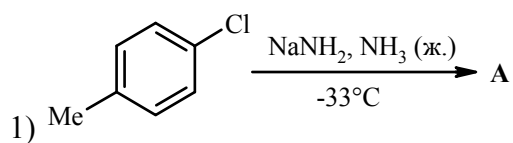
2.6. Расшифруйте следующие цепочки превращений:



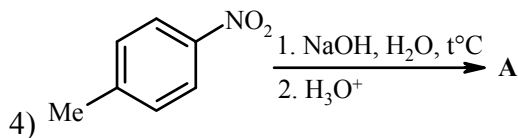
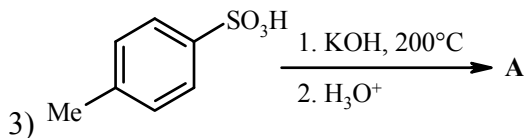
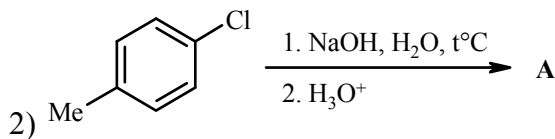
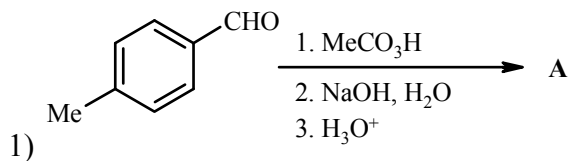
2.7. Из фенола, пропионовой кислоты и неорганических реагентов получите 2-феноксипропиламин.

2.8. Из фенола, этилового эфира акриловой (пропеновой) кислоты и неорганических реагентов получите 3-феноксипропиламин.

2.9. Какие из приведённых ниже реакций приведут к получению 4-метиланилина (А) в качестве единственного продукта? Мотивируйте свой выбор.



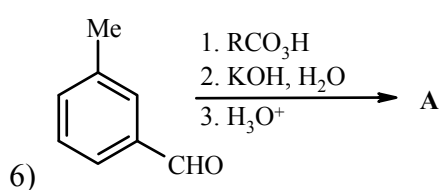
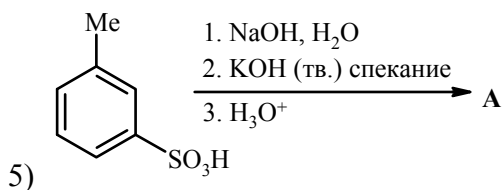
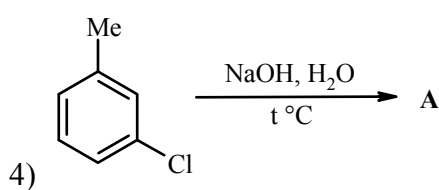
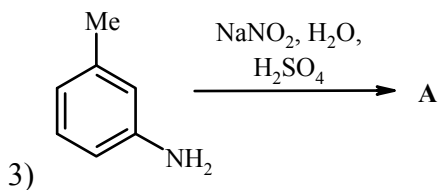
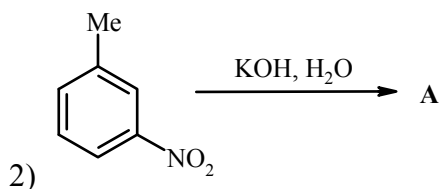
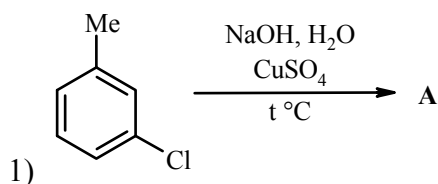
2.10. Какие из приведённых ниже реакций приведут к получению 4-метилфенола (A) в качестве единственного продукта? Мотивируйте свой выбор.



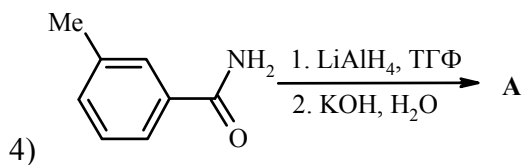
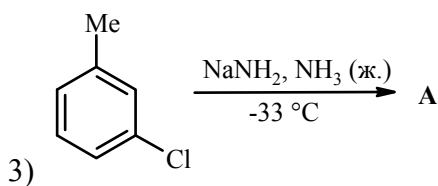
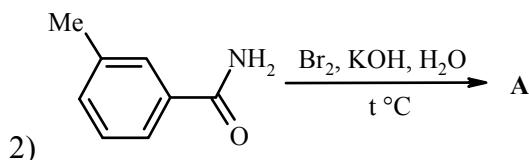
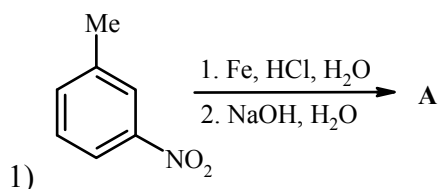
2.11. Из 2-нитротолуола и любых необходимых реагентов получите 2-фторбензиламин и обработайте его  $\text{KNO}_2$ ,  $\text{HCl-H}_2\text{O}$ .

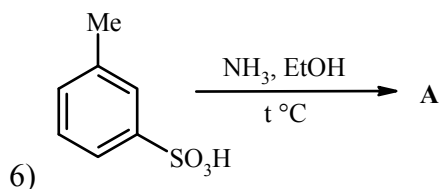
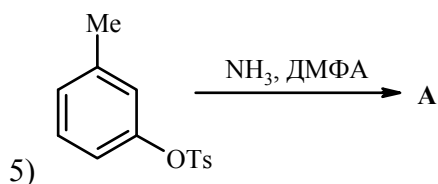
2.12. Из 4-нитротолуола и любых необходимых реагентов получите 4-бромбензиламин и обработайте его  $\text{KNO}_2$ ,  $\text{HCl-H}_2\text{O}$ .

2.13. Какие из приведённых ниже реакций пригодны для получения 3-метилфенола (A)? Ответ кратко обоснуйте.

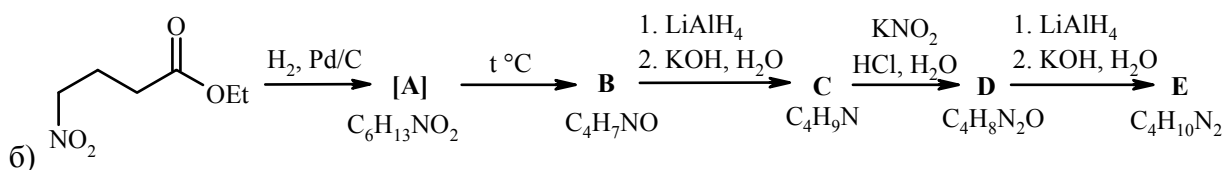
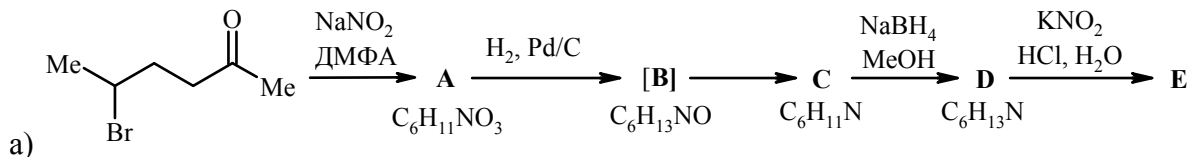


2.14. Какие из приведённых ниже реакций пригодны для получения 3-метиланилина (A) в качестве основного продукта? Ответ кратко обоснуйте.





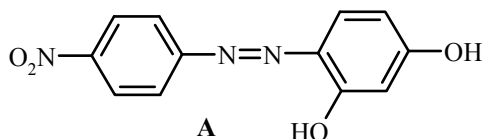
2.15. Расшифруйте цепочку превращений:



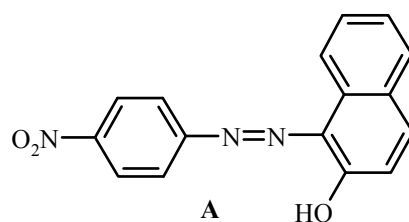
2.16. Из бензола и любых неорганических реагентов получите 3-йодбензонитрил.

2.17. Из бензола и любых неорганических реагентов получите 3-фторфенол.

2.18. Из анилина, бензола и любых неорганических реагентов получите азокраситель А (2,4-дигидрокси-4'-нитроазобензол).



2.19. Из анилина, нафталина и любых неорганических реагентов получите азокраситель паракрасный (А).



2.20. Из нитробензола и фенола, а также других необходимых реагентов получите 3-броманилин и 3-бром-4-гидроксибензойную кислоту.

2.21. Из *n*-нитротолуола и анилина, а также других необходимых реагентов получите 1-бром-4-фторбензол и 2-бром-4-метиланилин.

2.22. Из анилина и других необходимых реагентов получите *орто*-динитробензол.

2.23. Из анилина и других необходимых реагентов получите *пара*-динитробензол.

2.24. Из этилбензола и любых других необходимых реагентов получите 1-(4-этилфенил)-этиламин.

2.25. Из этилбензола, уксусной кислоты и других необходимых реагентов получите *N*-этил-1-фенилэтиламин.



## Коллоквиум №2

### Амины. Нитро- и diaзосоединения. Фенолы и хиноны

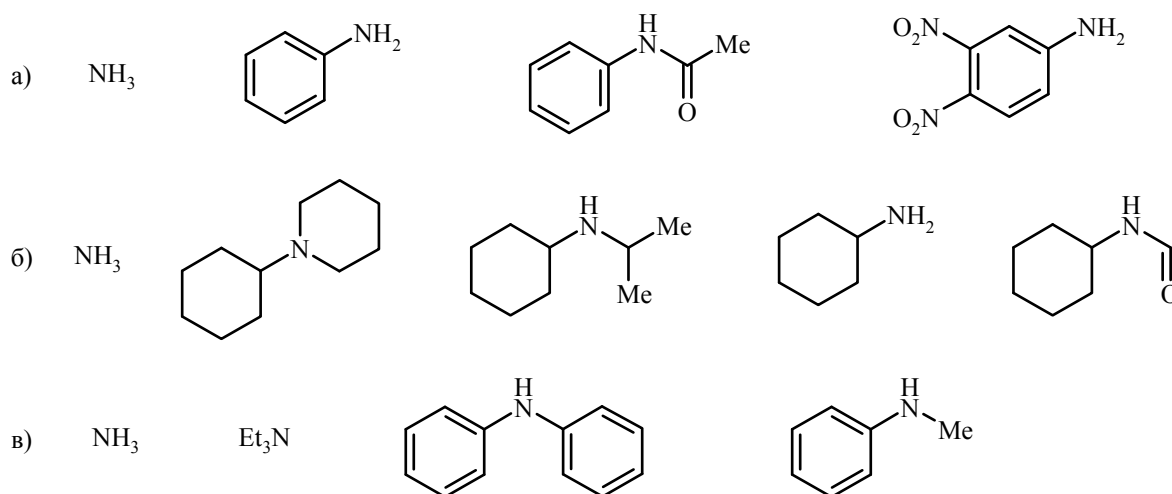
#### Вопросы и задачи

1. Из бензола получите три изомерных нитроанилина и расположите их в ряд в порядке увеличения основных свойств.

2. Из толуола получите 3,5-динитробромбензол. На одной из стадий используйте перегруппировку Гофмана.

3. Из толуола получите 3-бром-4-фтортолуол и превратите его в 3-бром-4-фторбензнитрил. Какое соединение образуется при взаимодействии этого вещества с пиперидином?

4. Расположите в ряд по возрастанию основности следующие соединения:

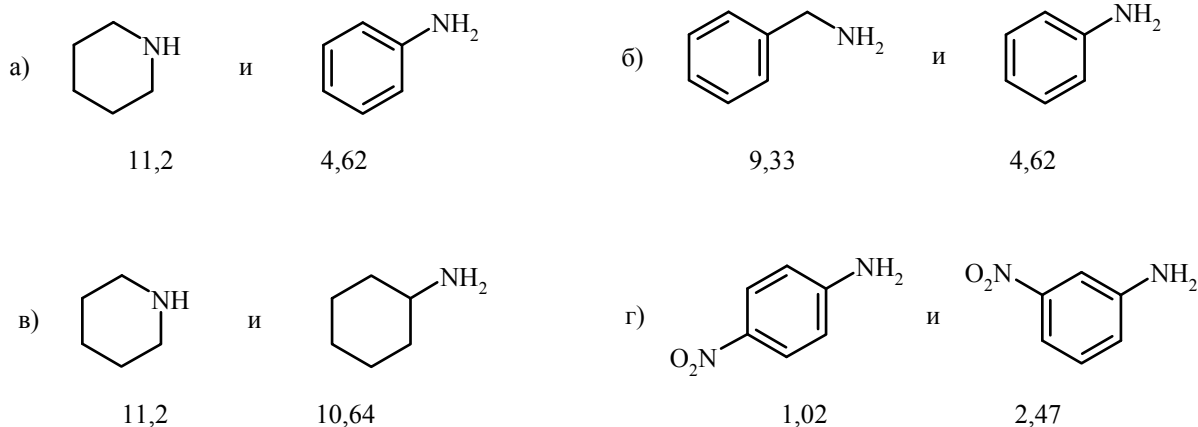


5. Из бензола получите три изомерных нитрофенола и расположите их в ряд по возрастанию OH-кислотности.

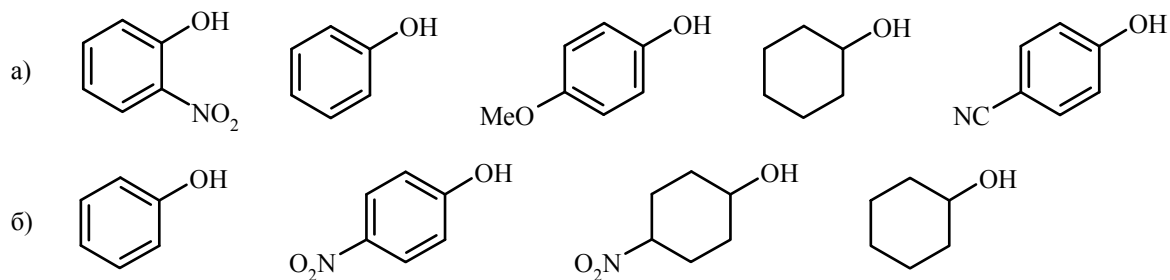
6. Из фенола получите соединение **A** и превратите его в соединение **B**.



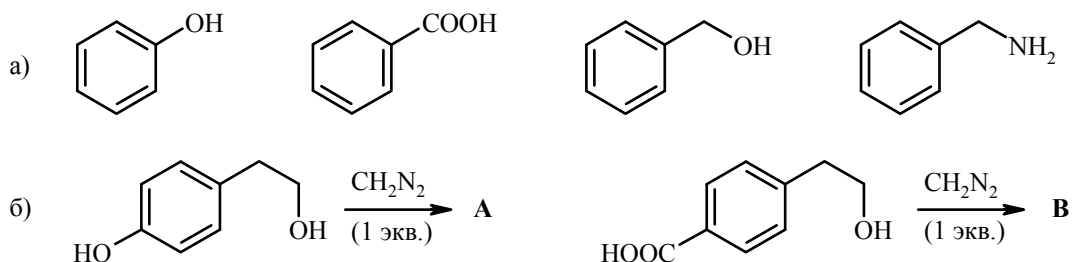
7. Объясните величины  $pK_{\text{BH}^+}$  в следующих парах соединений:



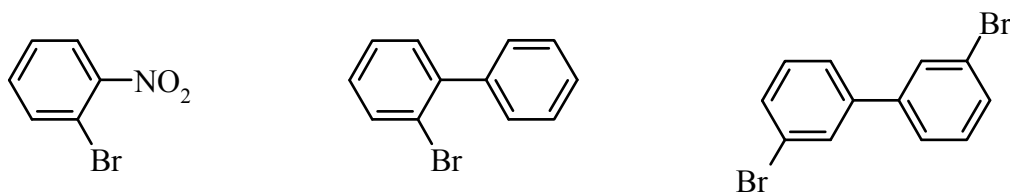
8. Расположите в ряд по возрастанию кислотности следующие соединения:



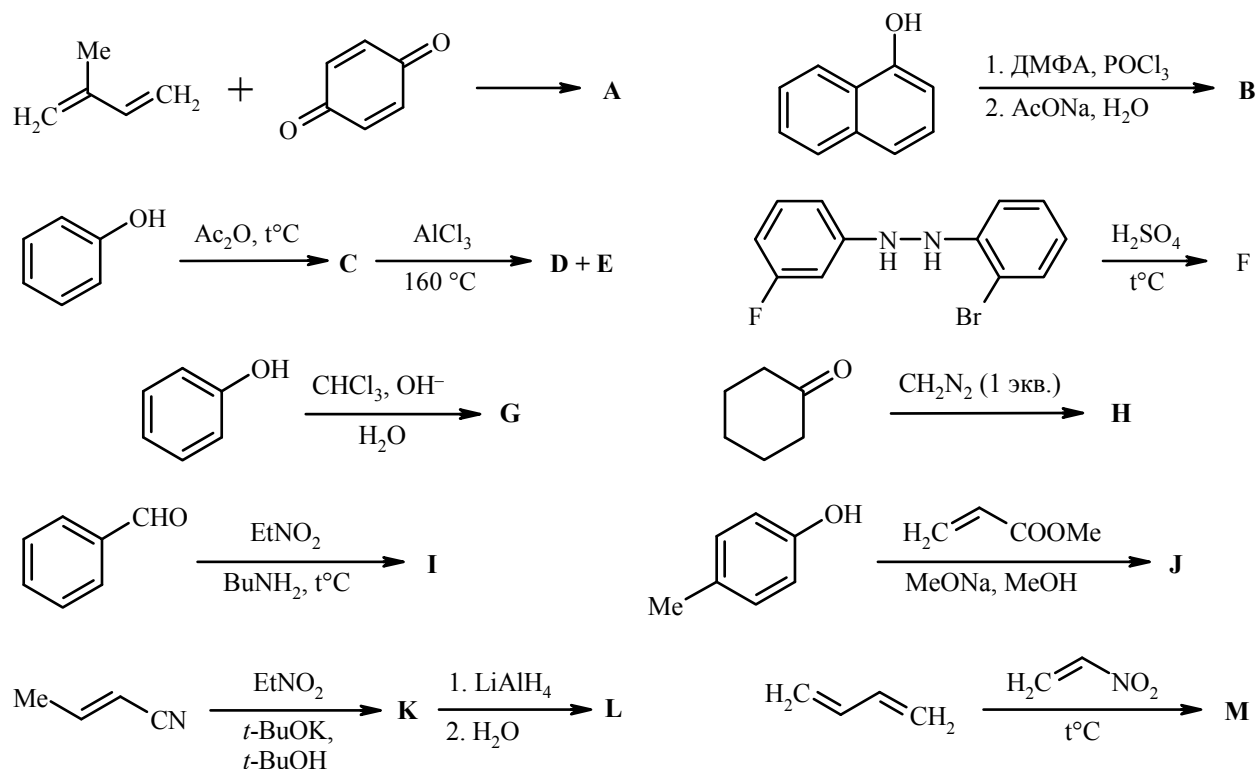
9. Какие из функциональных групп в приведённых ниже соединениях реагируют с диазометаном с образованием метилированных производных?



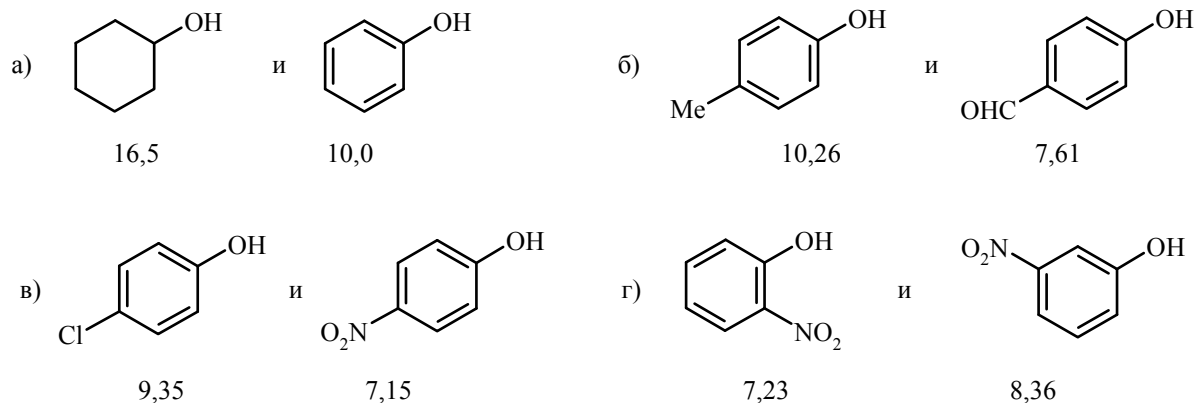
10. Из анилина получите *o*-броманилин и превратите его в следующие соединения, используя любые необходимые реагенты:



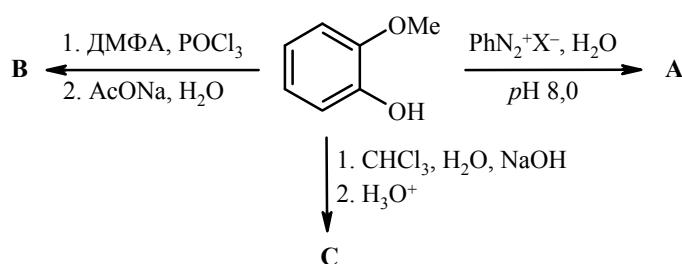
11. Какие продукты образуются в результате следующих превращений:



12. Объясните величины  $pK_a$  в следующих парах соединений:



13. Какие продукты образуются в результате следующих превращений? Приведите механизмы реакций.

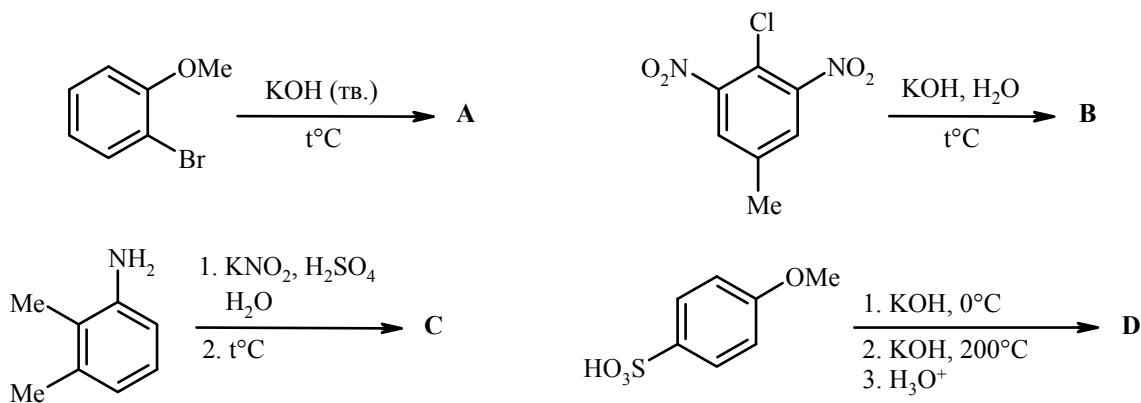


14. Из циклопентанона, этанола и других необходимых реагентов получите циклопентил-(этил)амин и превратите его в метил(циклопентил)этиламин. Как различить эти амины химическим путём?

15. Нарисуйте формулы 2-метил-2-нитропропана, 1-нитробутана и 2-нитробутана. Какой из этих нитроалканов будет реагировать с бензальдегидом по альдольно-кетоновому типу? Приведите механизм реакции.

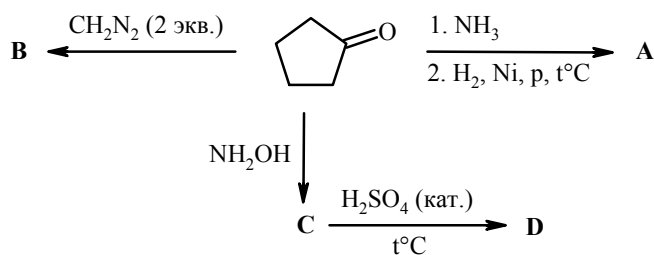
16. Расположите следующие амины в ряд по увеличению основных свойств: аммиак, анилин, циклогексиламин, *o*-нитроанилин, *m*-нитроанилин, *p*-нитроанилин.

17. Какие продукты образуются в результате следующих превращений? Приведите механизмы реакций.

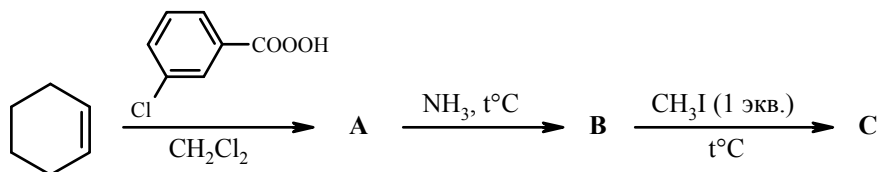


18. Из анилина получите *o*-бромнитробензол и превратите его в 3,3'-дибромбифенил.

19. Какие продукты образуются в результате следующих превращений?



20. Расшифруйте цепочку превращений:



21. Расположите в ряд по возрастанию кислотности следующие фенолы: фенол, *o*-нитрофенол, *m*-нитрофенол, *n*-нитрофенол, *n*-метоксифенол.

22. Из анилина и любых других реагентов получите изомерные нитрофторбензолы.

23. Из бензола и любых реагентов получите *m*-йодбензойную кислоту.

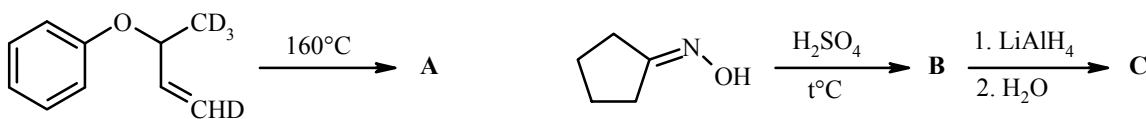
24. Из анилина и любых неорганических реагентов получите 1-бром-3-фтор-5-хлорбензол.

25. Из толуола получите 2-метиланилин (*o*-толуидин) и 3-метиланилин. Исходя из полученных толуидинов, получите 2,2'-диметилдифенил с использованием бензидиновой перегруппировки и 2-метилдифенил по реакции Гомберга-Бахмана.

26. Из *tert*-бутанола, этанола и других необходимых реагентов получите этил(*tert*-бутил)амин и превратите его в метил(этил)(*tert*-бутил)амин.

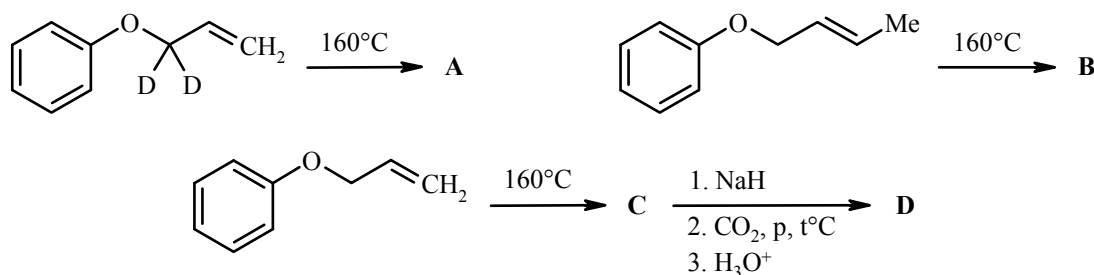
27. Из *tert*-бутиламина, бензойной кислоты и других необходимых реагентов получите бензил(*tert*-бутил)амин и превратите его в метил(бензил)(*tert*-бутил)амин. Как различить эти амины химическим путём.

28. Осуществите следующие перегруппировки и приведите их механизмы.



29. Из *n*-метоксиацетофенона получите 4-метоксибензиламин и *n*-метоксианилин.

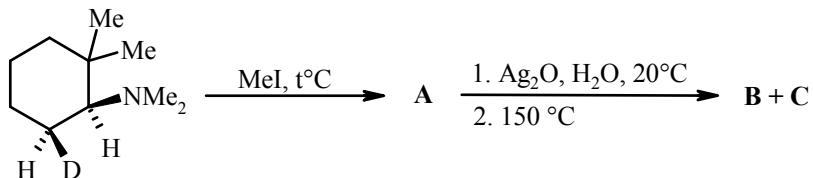
30. Осуществите следующие превращения:



31. При диазотировании анилина в недостаточно кислой среде в качестве одного из продуктов образуется дифенилтриазен. Какое строение он имеет и как образуется? Какое соединение (формально триазен) образуется при диазотировании *o*-фенилендиамин в системе  $\text{KNO}_2, \text{AcOH-H}_2\text{O}$ ?

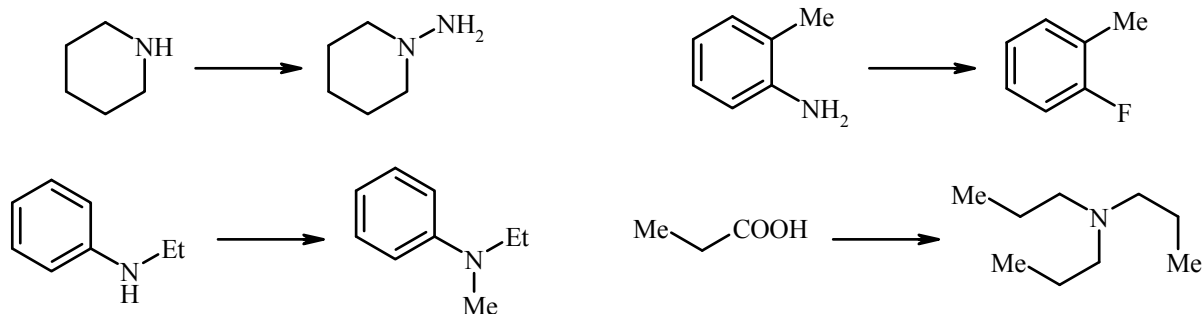
32. Предложите несколько (минимум 4) методов получения 1-амино-1-метилциклогексана и превратите его в метиленициклогексан.

33. Осуществите цепочку превращений:

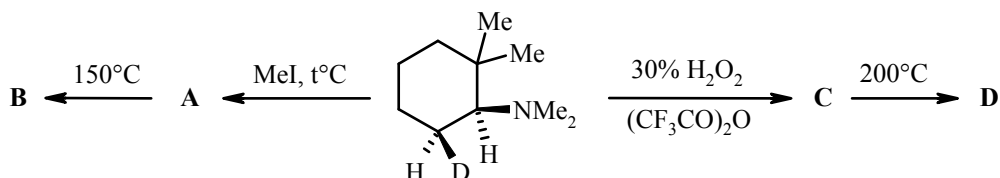


34. Из фенола и метанола получите 3,5-дибром-4-фторанизол.

35. Осуществите следующие превращения (число стадий – произвольное, реагенты – любые):

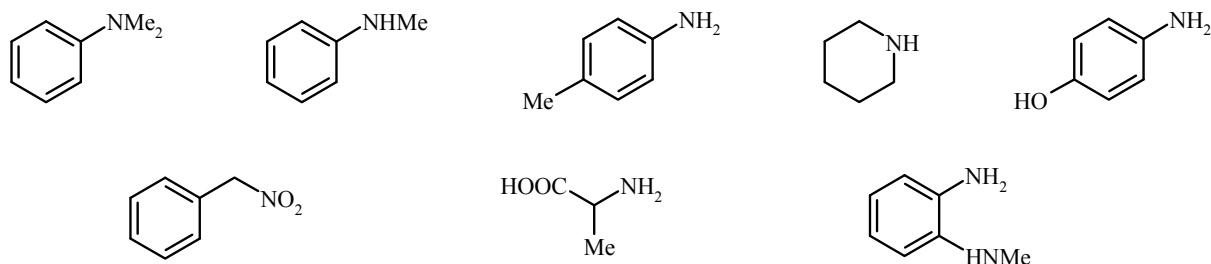


36. Осуществите цепочку превращений:



37. Приведите примеры химических реакций с участием  $\alpha$ -метиленовой группы нитроэтана. Получите нитроэтан из этанола.

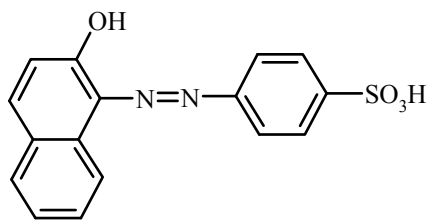
38. Обработайте следующие соединения азотистой кислотой и приведите строение возможных продуктов.



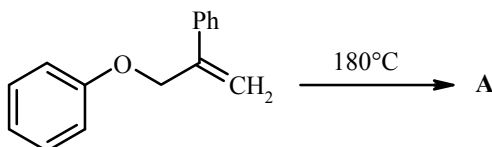
39. Из бензола и неорганических реагентов получите 4-метил-4'-метоксиазобензол.

40. Из бензола и неорганических реагентов получите 4-бромдифенил.

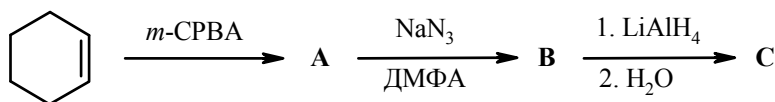
41. Из нафталина и анилина получите краситель со следующей структурой:



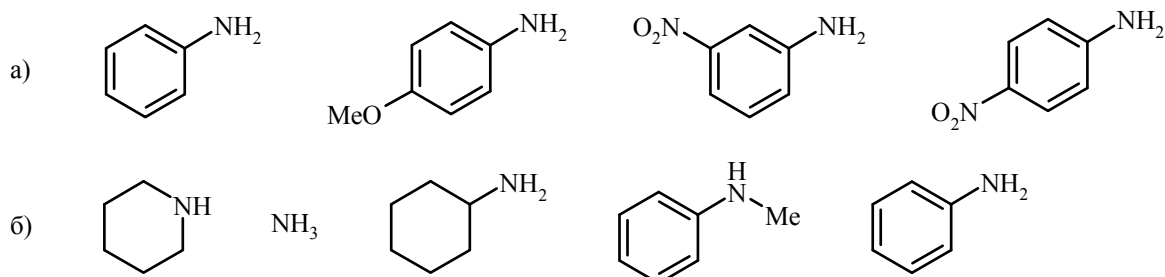
42. Осуществите следующее превращение. Приведите его механизм.



43. Осуществите цепочку превращений и приведите строение продуктов реакций с учётом стереохимии.

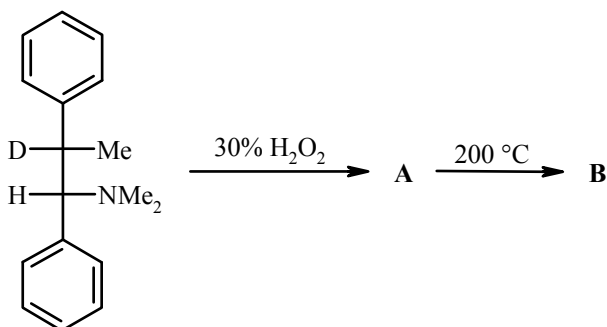


44. Расположите соединения в ряд в порядке увеличения основности.



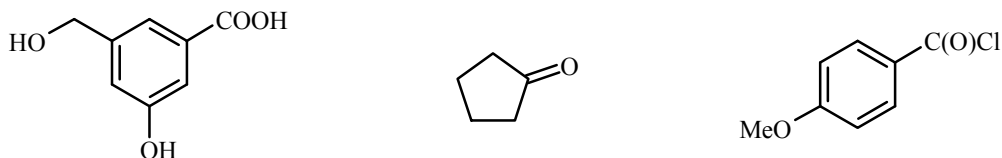
45. Анилин, нитроэтан, 4-метил-2,6-динитротолуол и 1-нитро-1-фенилэтан реагируют с бензальдегидом при определённых условиях. Укажите эти условия и приведите продукты этого взаимодействия.

46. Осуществите цепочку превращений с учётом стереохимии:

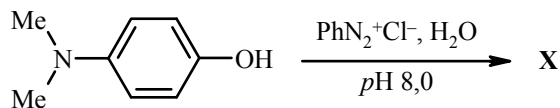


47. Фенилдиазоний не сочетается с 2-метиланизолом, а 2,4,6-тринитрофенилдиазоний реагирует с ним. Объясните это явление. Какое строение имеет продукт азосочетания?

48. Приведённые ниже соединения обработайте двумя эквивалентами диазометана.



49. Напишите продукт реакции и объясните результат.

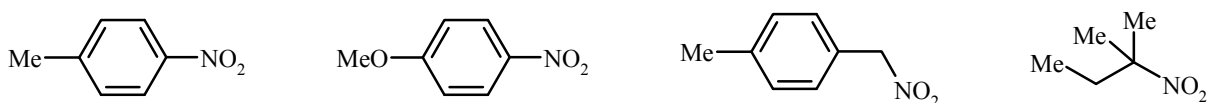


50. Из приведённых соединений (толуол, фенол, анизол, 4-аминофенол, 3-гидроксифенол) только два сочетаются с фенилдиазоний хлоридом. Приведите условия.

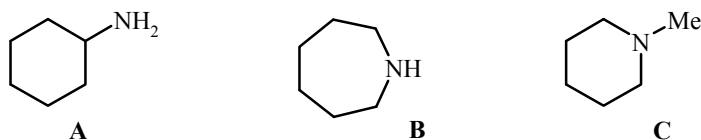
51. Получите *m*-нитроанилин а) из толуола, б) из бензола. Превратите его в *m*-йодфторбензол.

52. Из бензола и неорганических реагентов получите изомерные 2,4-динитробромбензол и 2,5-динитробромбензол. Какой из них будет легче реагировать с водным раствором NaOH?

53. Среди приведённых ниже соединений только 2 конденсируются с бензальдегидом в щелочной среде. О каких соединениях идёт речь? Какие продукты получаются в результате реакции и почему?



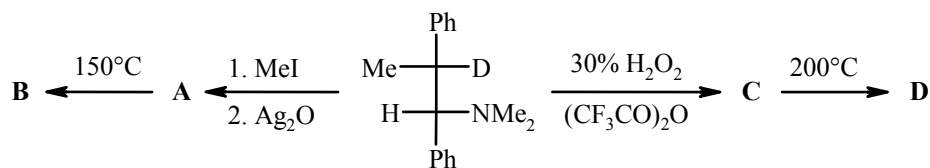
54. Из циклогексанона получите соединения А-С и обработайте их азотистой кислотой. Приведите структуры продуктов этих реакций.



55. Из фенола, формальдегида, малонового эфира, фталимида и неорганических реагентов получите 2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту (тирозин).

56. Из циклопентанона получите пиперидин и превратите его в *N*-метилпиперидин.

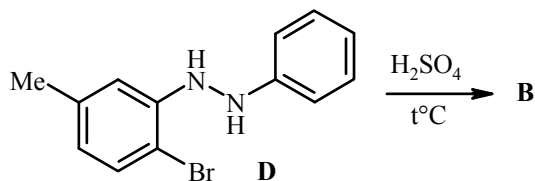
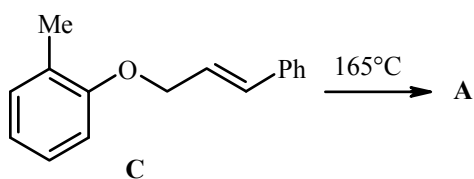
57. Осуществите цепочку превращений и приведите строение продуктов реакций с учётом стереохимии.



58. Из бензола получите *m*-фторбензойную кислоту и превратите её в 3-фторбензнитрил.

59. Из толуола получите все изомерные бромтолуолы.

60. Какое строение имеют продукты следующих перегруппировок?

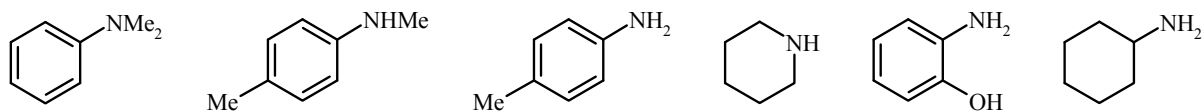


Получите исходное соединение **C** из бензола, толуола и пропанола-1, а соединение **D** – из бензола и толуола. Превратите соединение **B** в соответствующий дифенил и предложите альтернативный метод его синтеза.

61. Получите изопропиламин из: а) пропана; б) ацетона; в) 2-метилпропановой кислоты. Превратите его в ди- и триизопропиламин. Как различить химическим путём упомянутые амины? Как меняется основность и нуклеофильность в ряду этих аминов?

62. Из фенола получите *n*-аминофенол и обработайте его следующими реагентами: а)  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1 экв.),  $\text{H}_2\text{O}$ ; б)  $\text{CH}_3\text{I}$  (1 экв.),  $t^\circ\text{C}$ ; в)  $\text{PhN}_2^+\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $p\text{H } 8$ ; г)  $\text{PhN}_2^+\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $p\text{H } 5$ ; д)  $\text{CH}_2\text{N}_2$  (1 экв.).

63. Обработайте следующие соединения азотистой кислотой и приведите строение возможных продуктов.

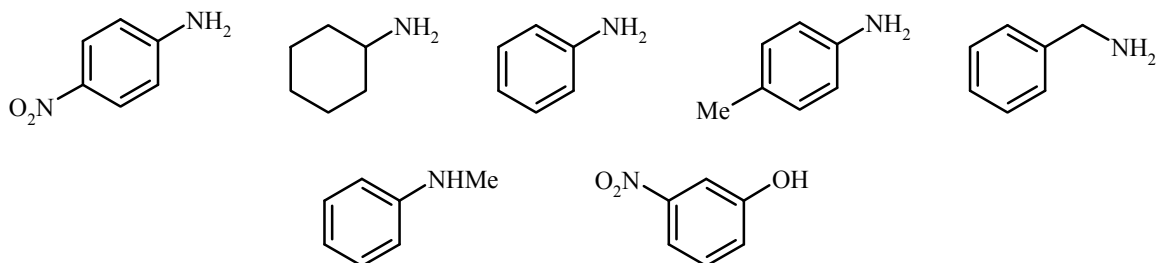


64. Используя в качестве исходных соединений бензойную и 2-метилпропановую кислоты, получите *N*-изобутиланилин и бензил(изопропил)амин. Превратите их в третичные метиловые аминопроизводные.

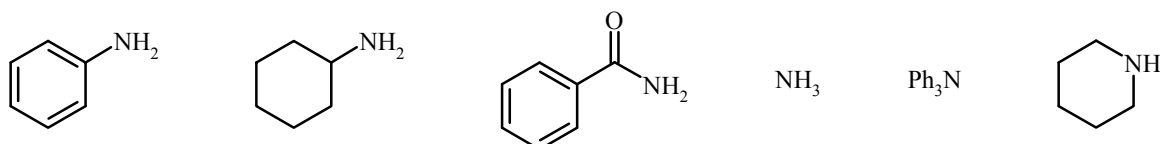
65. Из анилина получите все изомерные бромфенолы. *o*-Бромфенол превратите в 2-бром-1,4-бензохинон.

66. Из бензола получите 4-фтордифенил, используя на одной из стадий синтеза: а) реакцию Гомберга-Бахмана; б) бензидиновую перегруппировку; в) реакцию кросс-сочетания (любой вариант).

67. Расположите соединения в ряд в порядке увеличения основности.

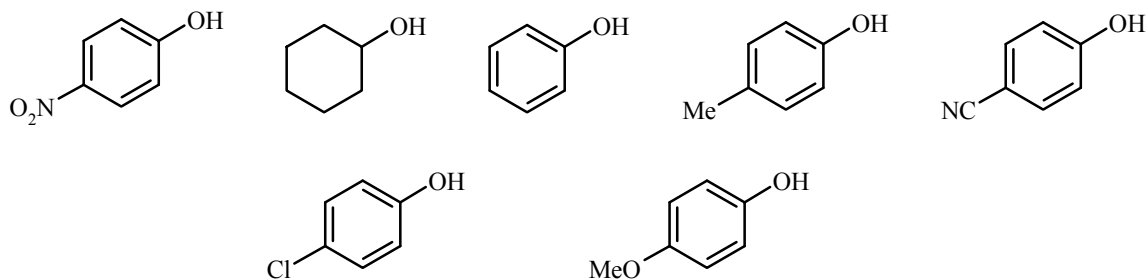


68. Расположите соединения в ряд в порядке увеличения основности.



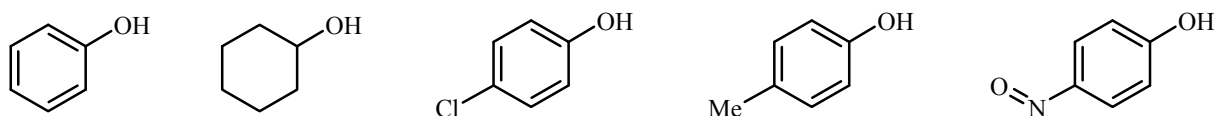


69. Расположите соединения в ряд в порядке увеличения кислотности.

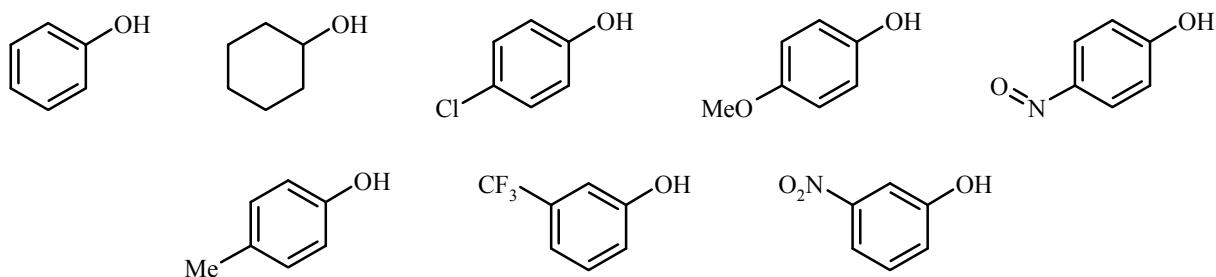


70. Приведите в соответствие приведённые ниже величины  $pK_a$  и структурные формулы гидроксисоединений.

$pK_a$ : 16,5; 10,26; 10,0; 9,35; 6,33

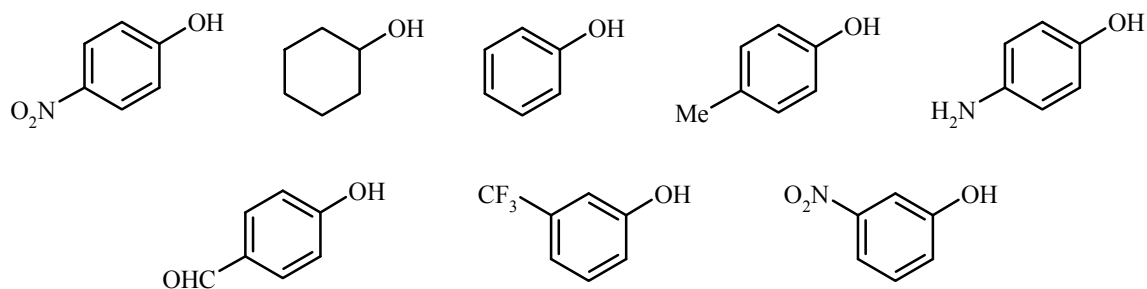


71. Расположите соединения в ряд по увеличению кислотности.

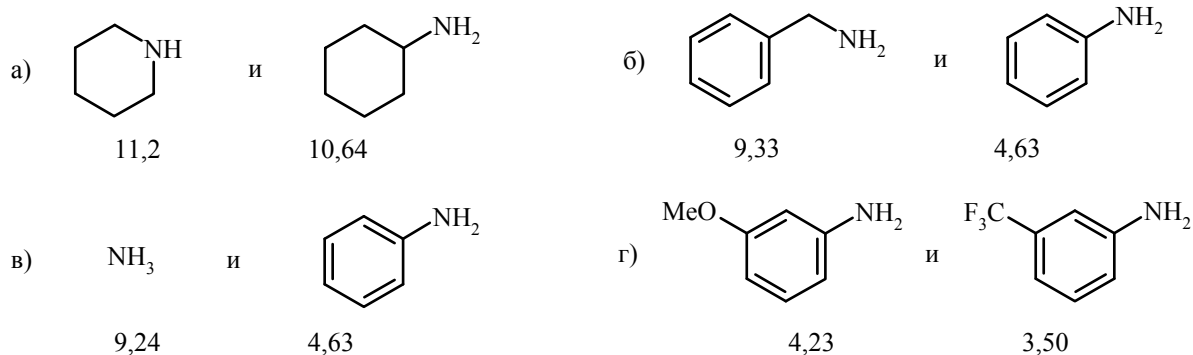


72. Получите *трет*-бутиламин любым известным методом.

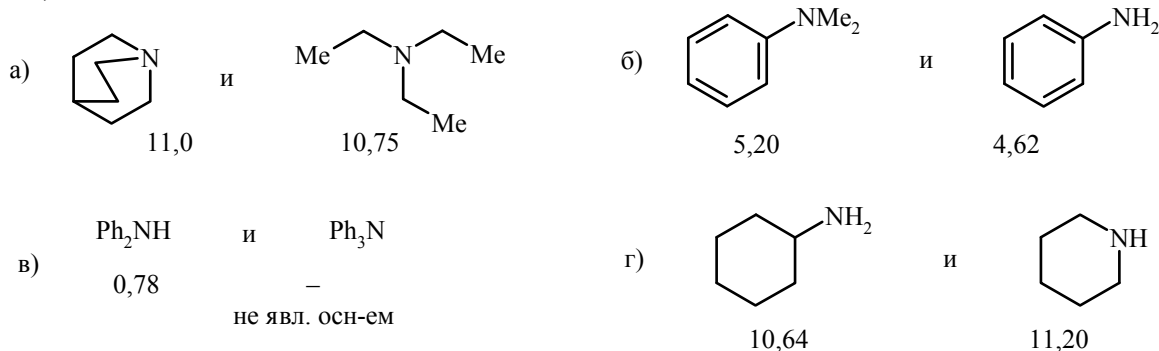
73. Расположите соединения в ряд в порядке увеличения кислотности.



74. Объясните величины  $pK_{BH^+}$  в следующих парах соединений:



75. Объясните разницу в основности следующих пар соединений (приведены величины  $pK_{BH^+}$ ):



76. Из анилина и пропанола-1 получите *N*-пропиланилин и превратите его в *N*-метил-*N*-пропиланилин.

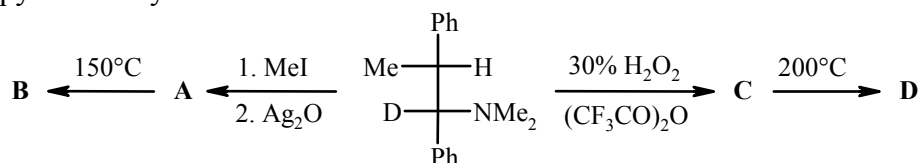
77. Получите 3-фторбифенил: а) реакцией кросс-сочетания; б) по Гомбергу-Бахману; в) бензидиновой перегруппировкой.

78. Из бензола получите 2-фтордифенил: а) реакцией кросс-сочетания; б) по Гомбергу-Бахману; в) бензидиновой перегруппировкой.

79. Получите бензиламин: а) из толуола; б) фенилуксусной кислоты; в) бензилового спирта. Превратите его в дибензиламин.

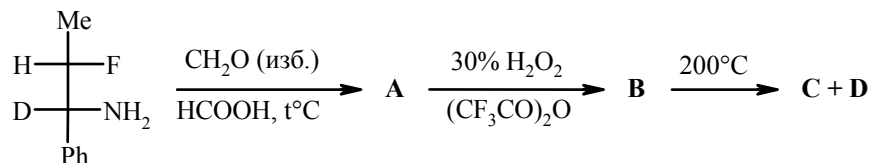
80. Нитрование по Коновалову (20%  $HNO_3$ ,  $110^\circ C$ ) изобутана приводит к образованию двух изомерных нитроалканов. Какое строение они имеют? Приведите механизм их образования. Как их можно различить химическим путём?

81. Расшифруйте схему:

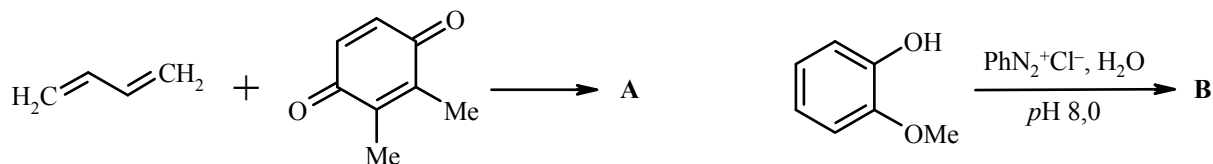


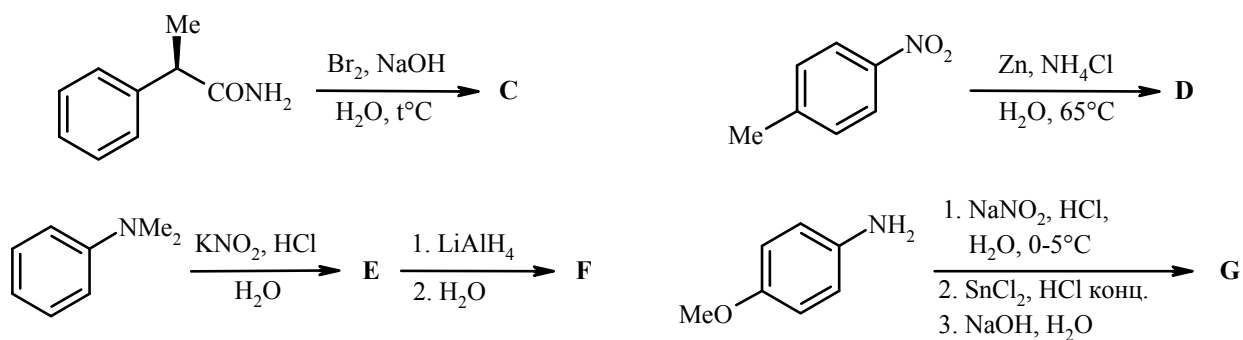
82. Нитрование по Коновалову (20%  $HNO_3$ ,  $110^\circ C$ ) 4-изопропилбензойной кислоты приводит к образованию двух изомерных нитропроизводных. Какое строение они имеют? Приведите механизм их образования. Как их можно различить химическим путём?

83. Расшифруйте схему:

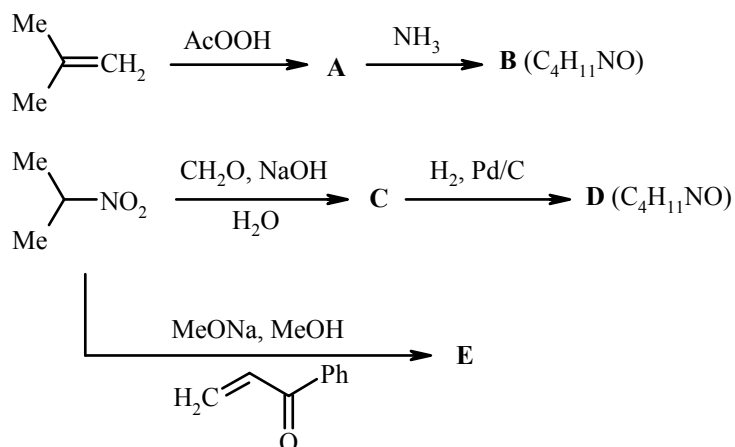


84. Какие соединения образуются в результате следующих превращений?





85. Расшифруйте цепочки превращений:

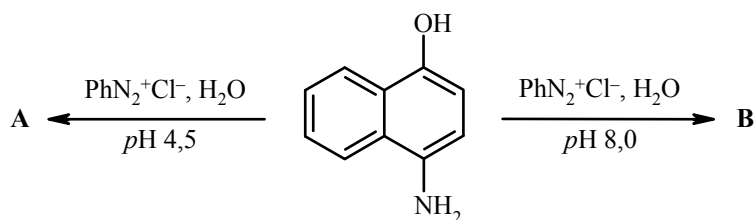


86. Приведите по два примера реакций, которые можно осуществить по: а) метильной группе; б) бензольному кольцу; в) нитрогруппе 4-нитротолуола.

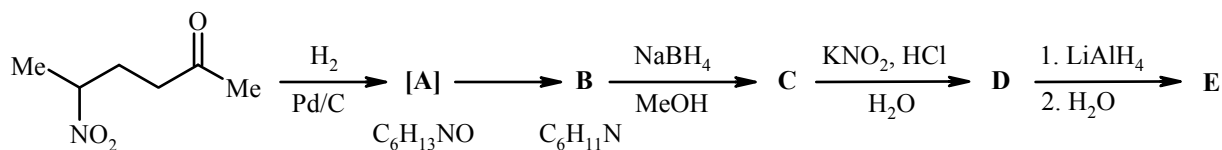
87. Как различить химическим путём циклогексиламин и пиперидин? Как разделить смесь этих аминов? Оба амина обработайте бензальдегидом и восстановите полученные соединения. Какие амины при этом получатся?

88. Из бензильного спирта и анилина получите *N*-бензиланилин и превратите его в *N*-бензил-*N*-метиланилин.

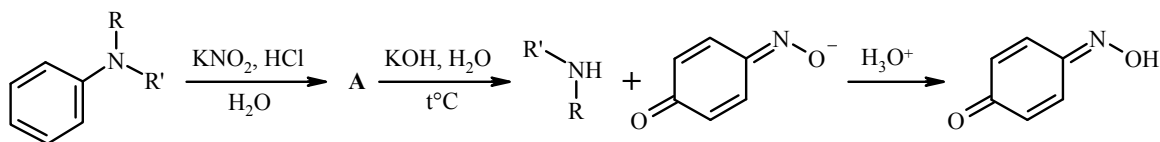
89. Осуществите следующие превращения и приведите строение продуктов реакций.



90. Расшифруйте цепочку превращений:



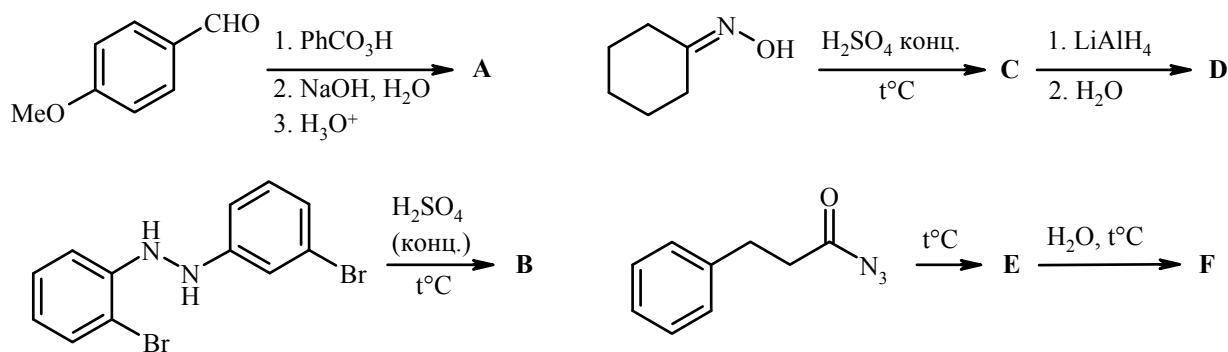
91. Вторичные амины можно получать по следующей схеме:



Вторая стадия – нуклеофильное замещение диалкиламино-группы, активированное нитрозо-группой. Приведите механизм всех стадий.

92. (*R*)-3-фенилпропанол-2 превратите в (*S*)-3-фенилпропанамин-2. Приведите клиновидные проекции всех соединений. Укажите, какие продукты образуются (с учётом стереохимии) при обработке конечного амина азотистой кислотой.

93. Какое строение имеют продукты следующих превращений?



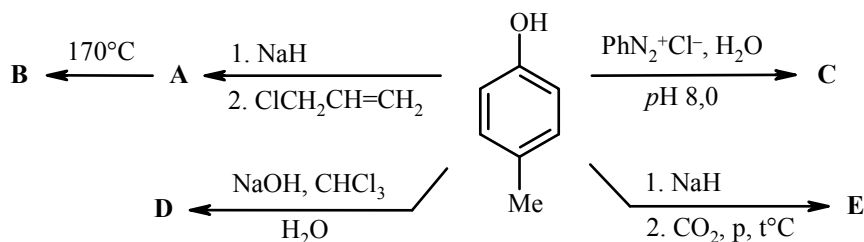
94. Получите *трет*-бутиламин а) из *трет*-бутанола и неорганических реагентов; б) из *трет*-бутанола и синильной кислоты (один из вариантов реакции Риттера).

95. Объясните, почему *N,N*,2,6-тетраметиланилин не вступает в реакцию азосочетания, тогда как *N,N*-диметиланилин активно реагирует фенолдиазонием. Приведите условия сочетания *N,N*-диметиланилина и *m*-нитрофенолдиазония и строение конечного продукта данной реакции.

96. Объясните, почему при диазотировании *p*-броманилина в соляной кислоте с последующей обработкой  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  наряду с основным продуктом (каким?) образуется небольшое количество 1,4-дихлорбензола, а при диазотировании *p*-хлоранилина в бромоводородной кислоте с последующим азосочетанием с *N,N*-диметиланилином образуется значительное количество 4-бром-4'-*N,N*-диметилазобензола. Приведите уравнения реакций и механизм образования приведённых соединений.

97. Из анилина получите 3-фторбензонитрил и 3-йоднитробензол.

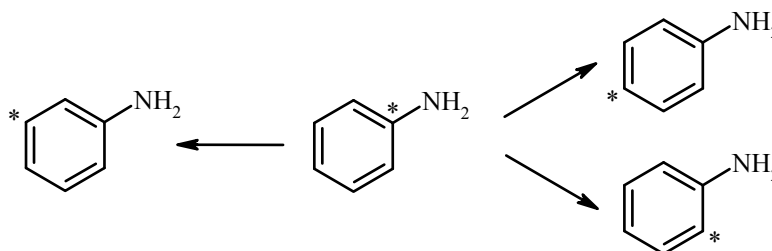
98. Из толуола получите *p*-крезол (4-метилфенол) и обработайте его следующими реагентами.



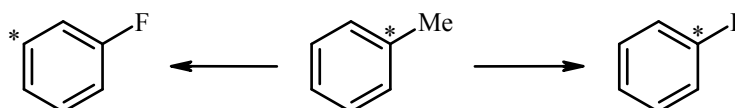
99. Превратите *трет*-бутилбензол в 3-хлор-*трет*-бутилбензол.

100. Из толуола и любых необходимых реагентов получите 2-метилбензиламин.

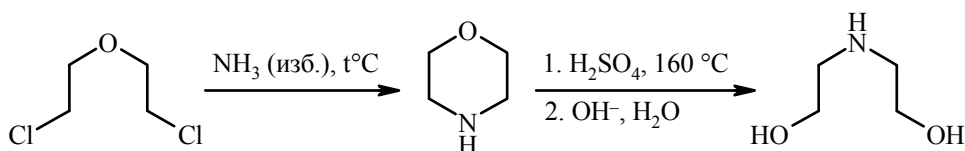
101. Осуществите следующие превращения:



102. Осуществите следующие превращения:

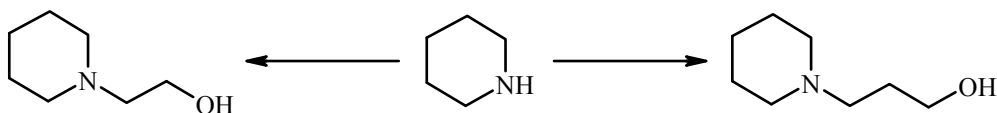


103. Морфолин можно получить двумя способами:

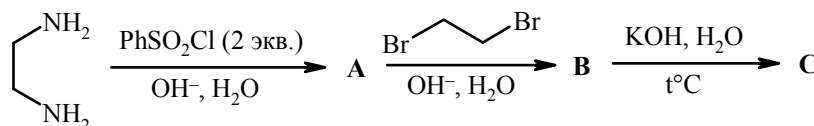


Получите исходные соединения, необходимые для получения морфолина, из этилена.

104. Превратите пиперидин в аминокспирты **A** и **B**.



105. Расшифруйте следующую цепочку превращений:



Приведите механизм всех стадий.

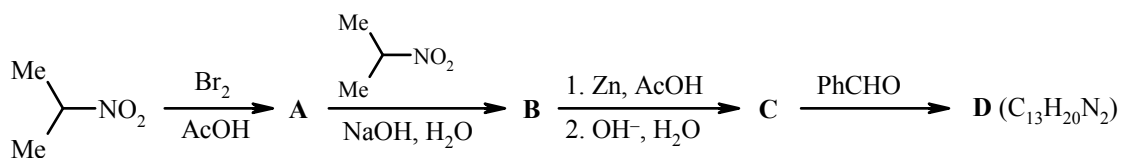
106. Получите изомерные аминокспирты **A** и **B**, используя любые простые органические соединения. В качестве азотсодержащих реагентов используйте  $\text{NH}_3$  и 2-нитропропан.



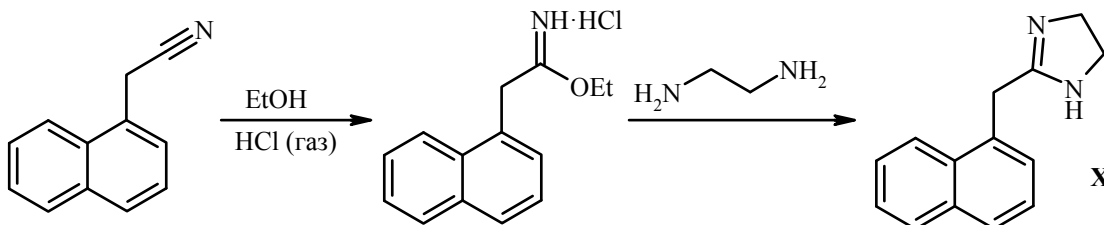
107. Из *n*-крезола (4-метилфенола), метанола и других необходимых реагентов получите 2-бром-4-метиланизол и превратите его в изомерный 3-бром-4-метиланизол.

108. Из метиламина, окиси этилена и других необходимых реагентов получите *N*-метилморфолин. Обработайте его избытком  $\text{MeI}$  при нагревании, а затем влажным оксидом серебра (I) при  $160^\circ\text{C}$ . Какое соединение при этом образуется?

109. Расшифруйте цепочку превращений:



110. Лекарственные средства от насморка Нафтизин и Санорин в качестве активного вещества содержат 2-(1-нафтилметил)имидазолин (**X**), который получают по схеме:

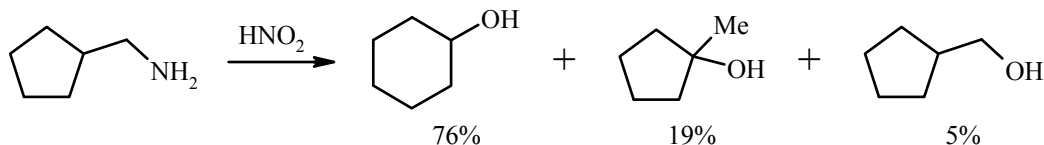


Предложите механизмы описанных превращений.

111. Из бензойной и циклогексанкарбоновой кислот получите бензил(циклогексил)амин и превратите его в третичный метил(бензил)циклогексиламин.

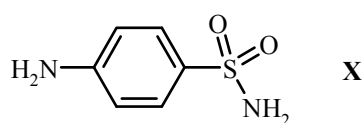
112. Из бензойной и циклогексанкарбоновой кислот получите *N*-(циклогексил)анилин и превратите его в *N*-метил-*N*-(циклогексил)анилин. Оба амина обработайте  $\text{HNO}_2$ .

113. При обработке первичного (циклопентилметил)амина  $\text{HNO}_2$  образуется смесь спиртов следующего состава:

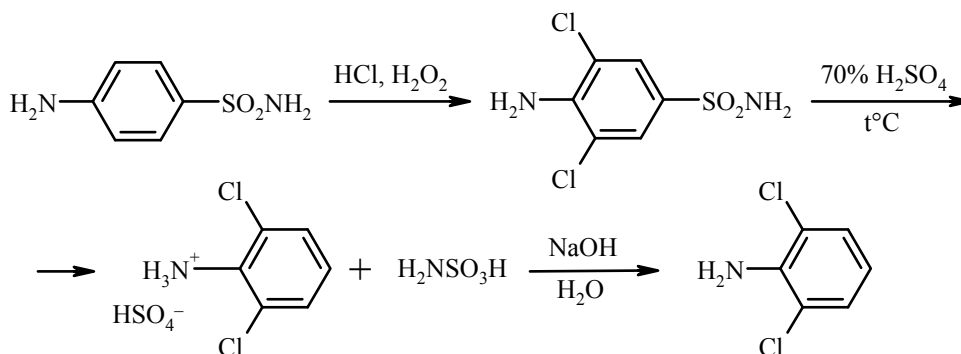


Дайте объяснение этому факту. Получите исходный (циклопентилметил)амин из (циклопентил)карбинола.

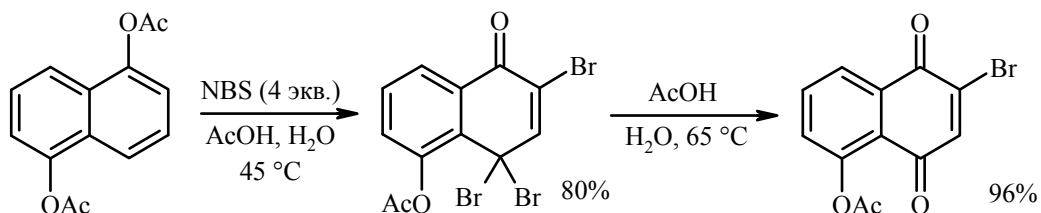
114. Из нитробензола получите антимикробный препарат белый стрептоцид (**X**).



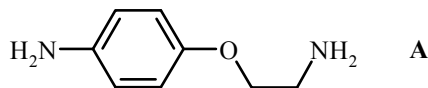
115. Объясните механизмы следующих превращений:



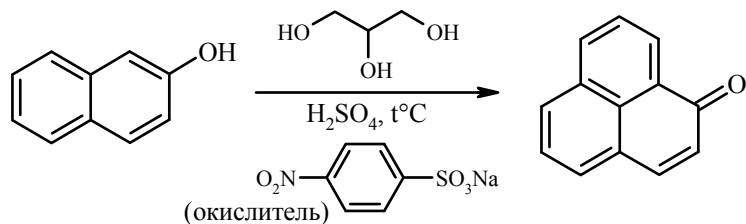
116. Предложите механизмы для следующих превращений:



117. Из *n*-нитрофенола, 2-хлорэтанола и других необходимых реагентов получите 4-(2-аминоэтокси)анилин (А).



118. Предложите механизм следующего превращения:

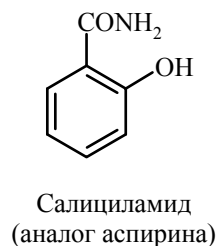
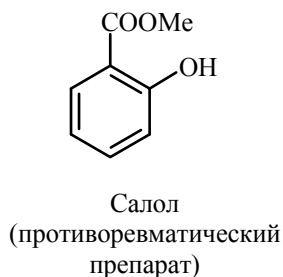
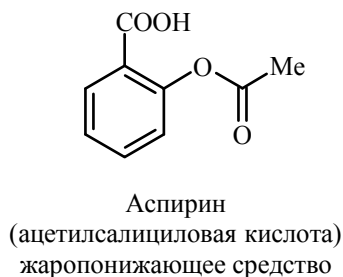


Получите исходный  $\beta$ -нафтол из нафталина и других необходимых реагентов.

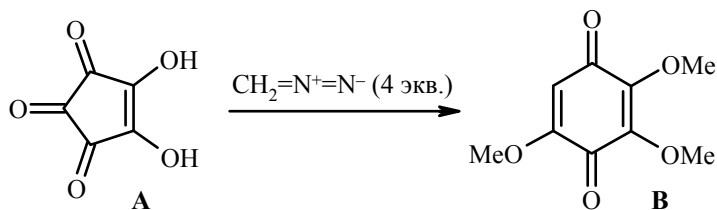
119. Из бензола, изопропанола и неорганических реагентов получите 2-метил-5-изопропилфенол (карвакрол).

120. Из 1,4-нафтохинона, бутадиена-1,3, *n*-бутанола и других необходимых реагентов получите 9,10-дибутокси-1,4-дигидроантрацен.

121. Из фенола и других необходимых реагентов получите лекарственные препараты:



122. Кроконовая кислота (А) присоединяет 4 экв. диазометана и превращается в хинон В. Приведите механизм этого превращения.



### Глава 3. Алициклические и гетероциклические соединения

Молекулы многих органических соединений в качестве структурных единиц содержат циклы разной природы. Если цикл образован только атомами углерода, то такие соединения называются *карбоциклическими*. В свою очередь, карбоциклические соединения разделяют на *ароматические* и *неароматические*, или алициклические. Если в карбоцикле один или несколько атомов углерода заменить на гетероатом (атом элемента, отличный от углерода), то такие соединения называются *гетероциклическими*. Гетероциклические соединения также разделяют на ароматические и неароматические.

Алициклы с различным числом углеродных атомов (алициклы разного размера) содержатся в молекулах стероидов, простагландинов, терпенов и других классов природных органических веществ, обладающих биологической активностью. Алициклические и гетероциклические фрагменты входят в состав молекул лекарственных средств и витаминов (до 60% современных лекарственных препаратов – гетероциклы), а также многих природных соединений, играющих важнейшую роль в процессах жизнедеятельности (хлорофилл, витамин В<sub>12</sub>, аскорбиновая кислота – витамин С и др.). По этой причине актуальной задачей современной органической химии является совершенствование методов синтеза и расширение ассортимента соединений обоих типов, обладающих полезными свойствами.

В соответствии с размером цикла (числом атомов углерода, образующих цикл) алициклические соединения можно разделить на малые циклы (С<sub>3</sub>–С<sub>4</sub>), обычные, или «нормальные» циклы (С<sub>5</sub>–С<sub>7</sub>), средние циклы (С<sub>8</sub>–С<sub>11</sub>) и макроциклы (С<sub>12</sub> и более). Такая классификация учитывает структурные особенности алициклических молекул, их термодинамическую устойчивость, а также заостряет внимание как на особенностях их химического поведения, так и на специфике методов их синтеза.

Количественной характеристикой термодинамической устойчивости карбоцикла является величина общей энергии его напряжения, которая рассчитывается на основе термодинамических данных по теплотам образования или теплотам сгорания. Для малых и обычных циклов энергия напряжения складывается из *углового напряжения* (напряжение Байера) и *торсионного напряжения* (напряжение Питцера). В случае средних циклов, вследствие их конформационных особенностей, возникает один тип напряжения – *трансаннулярное напряжение* (напряжение Прелога). Трансаннулярное напряжение возникает из-за пространственного отталкивания атомов водорода или других групп, находящихся на противоположных концах цикла.

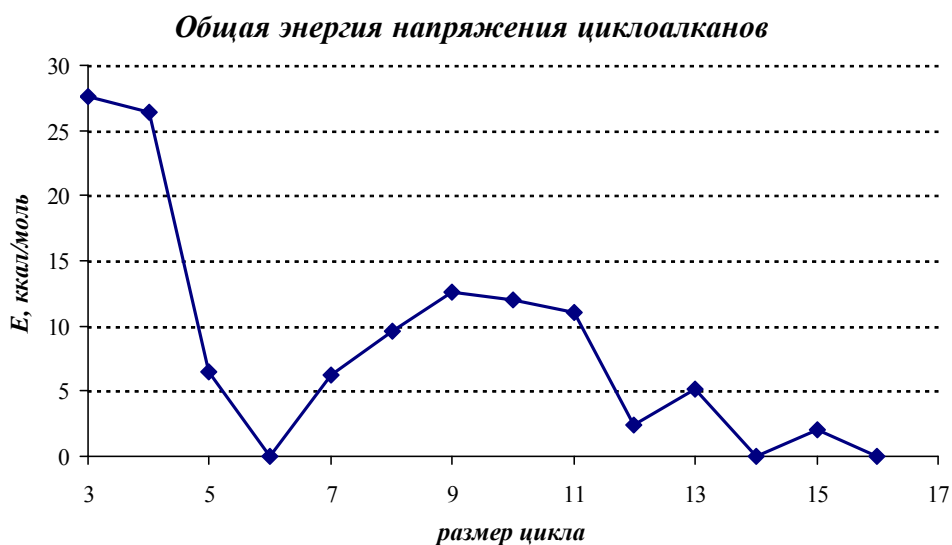


Рис. 3. Изменение энергии напряжения циклоалканов в зависимости от размера цикла.



Как следует из графика (рис. 3), наибольшую энергию напряжения имеют малые циклы  $C_3$  и  $C_4$ , цикл  $C_5$  имеет низкую, а цикл  $C_6$  – нулевую энергию напряжения. Средние циклы  $C_8$ – $C_{11}$  характеризуются промежуточными значениями энергии напряжения, а для макроциклов, начиная с  $C_{14}$ , напряжение в циклах перестаёт проявляться вследствие их большой гибкости по сравнению с циклами меньшего размера. Все алициклы, за исключением циклопропана, неплоские и имеют определённую пространственную организацию, позволяющую уменьшить их напряжённость за счёт возможности атомов водорода или других заместителей занимать скошенные или трансoidные положения (конформации).

Для получения циклоалканов используют два подхода: первый – это создание цикла из нециклических соединений; второй – модификация имеющихся в молекуле циклических фрагментов. В большинстве случаев для получения циклов используются внутримолекулярные варианты известных органических реакций: альдольно-кетоновая конденсация, сложноэфирная конденсация (реакция Дикмана), ацилоиновая,  $\omega, \omega'$ -динитрильная и другие конденсации, аннелирование по Робинсону, циклизация  $\omega, \omega'$ -дигалогеналканов, кетонизация солей дикарбоновых кислот. Практически все эти методы имеют чёткие ограничения, связанные с размером формирующегося цикла и его термодинамической устойчивостью. Универсальный метод синтеза алициклов, начиная с  $C_4$ , – ацилоиновая конденсация (силильный вариант). Кроме перечисленных выше методов создания циклических структур, широко используются реакции [2+1], [2+2] и [4+2]-циклоприсоединения. Для синтеза производных циклопропана и циклобутана широко используется циклический вариант малонового синтеза.

Модификация циклов, уже имеющихся в исходных молекулах органических соединений, может быть проведена в следующих направлениях: превращение ароматических карбоциклов в алифатические (каталитическое гидрирование ароматических соединений), расширение и сужение циклов (перегруппировки Демьянова и Фаворского), расширение циклов в циклоалканах под действием diaзометана, расширение циклов в условиях пинакон-пинаколиновой перегруппировки (получение спиросоединений).

Наличие напряжения в цикле, а также его конформационные особенности существенно влияют на его реакционную способность, результатом чего является появление у алициклов особых химических свойств, нехарактерных для алканов.

В молекуле циклопропана, в которой все атомы водорода заслонены, а углы имеют максимальное отклонение (более  $49^\circ$ ) от тетраэдрического ( $109^\circ 28'$ ) реализуется особый вид одинарной C–C-связи: все атомы углерода соединены «банановыми», или  $\tau$ -связями, более слабыми, чем  $\sigma$ -связи.

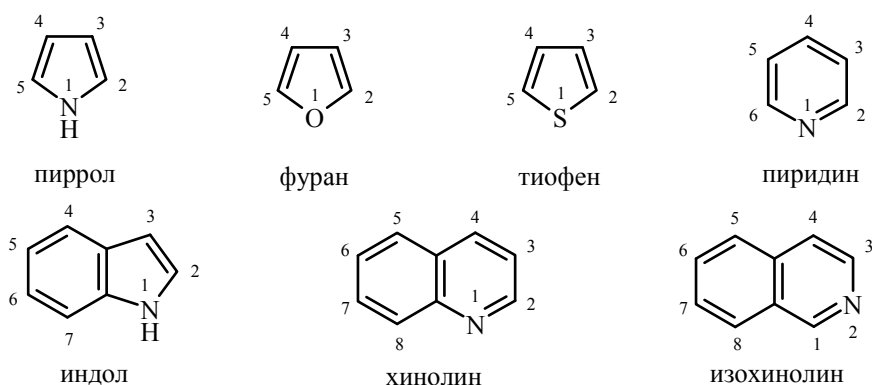
Особое электронное строение молекулы циклопропана объясняет его особые свойства, присущие только ему: повышенная CН-кислотность ( $pK_a = 36$ ) и его способность раскрываться под действием электрофильных реагентов ( $Br_2$ ,  $Hg(OAc)_2$ ,  $HCl$ ,  $HBr$ ,  $HI$ ,  $H_2SO_4$  и др.) в соответствии с правилом Марковникова. Циклопропаны с электроноакцепторными заместителями устойчивы в кислой среде. Кроме того, циклопропан раскрывается в условиях каталитического гидрирования ( $25^\circ C$ ) с образованием пропана.

В кресловидной конформации циклогексана напряжение практически отсутствует: все атомы водорода находятся в скошенном состоянии, а все углы C–C–C равны  $111,05^\circ$  (т.е. отсутствуют угловое и торсионное напряжения). В случае производных циклогексана реакционная способность функциональных групп существенно зависит от их конформационного положения. Для корректной интерпретации кинетических данных, а также для объяснения или предсказания конечного результата многих химических реакций необходимо грамотно провести конформационный анализ исходного субстрата, знать детали основных механизмов химических реакций и уметь анализировать пространственное влияние заместителей на разных стадиях процесса.

Для алициклов со средним размером цикла ( $C_8$ – $C_{11}$ ) характерны трансаннулярные реакции, при которых реагируют функциональные группы, находящиеся на разных сторонах циклической молекулы.

В настоящее время химия гетероциклических соединений является одной из самых динамично развивающихся областей органической химии, что связано с их широким использованием в качестве биологически активных веществ, лекарственных средств, аналитических реагентов, хелатирующих лигандов. Известно множество гетероциклических соединений, отличающихся числом и природой гетероатомов, размером циклов, наличием нескольких циклов и способами их сочленения, степенью ненасыщенности (ароматические и неароматические). Наличие гетероатома в ароматическом цикле приводит к появлению новых химических свойств, нехарактерных для соответствующих карбоциклов. Например, благодаря наличию электроотрицательного  $sp^2$ -гибридизованного атома азота, пиридин не склонен к реакциям электрофильного замещения, но легче вступает в реакции ароматического нуклеофильного замещения (по сравнению с бензолом).

В рамках общего курса органической химии рассматриваются основные методы синтеза и особенности химического поведения пяти- и шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом (пиррол, фуран, тиофен и пиридин), а также конденсированных гетероциклов (индол, хинолин и изохинолин). Синтез гетероциклов различной природы имеет свою специфику в каждом конкретном случае, за исключением реакции Паалы-Кнорра – общего метода синтеза пятичленных ароматических гетероциклов (пиррола, фурана и тиофена). Из множества известных в настоящее время методов синтеза гетероциклов, в данной главе рассмотрены только самые главные методы, которые основаны на реакциях, широко обсуждаемых в рамках общего курса органической химии: это реакции конденсации, электрофильного замещения, присоединения по Михаэлю и др.



Пятичленные гетероциклы получают по *методу Паалы-Кнорра* на основе 1,4-дикарбонильных соединений: пирролы образуются при взаимодействии с аммиаком или первичными аминами; фураны получают их взаимодействием с дегидратирующими реагентами ( $\text{TsOH}$ ,  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  и др.), а тиофены – с осерняющими реагентами ( $\text{P}_2\text{S}_5$  или реагент Лоуссона). Исходные 1,4-дикарбонильные соединения могут быть получены: сдвайванием енолятов ацетоуксусного эфира и его моноалкильных (или арильных) производных йодом или бромом с последующим кетонным расщеплением продуктов сдвайвания; алкилированием енолятов карбонильных соединений и енолятов ацетоуксусного эфира  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями; алкилированием литиированных производных дитиана и моноалкил(арил)дитианов  $\beta$ -галогенкарбонильными соединениями.

Среди специфических методов получения фурана и его производных важное место занимает кислотно-катализируемая дегидратация пентоз, приводящая к фурфуролу (фуран-2-карбальдегиду). Другой специфический метод синтеза производных фурана – взаимодействие  $\alpha$ -галогенкарбонильных и 1,3-дикарбонильных соединений в присутствии основания (*метод Фейста-Бенари*).

Среди специфических методов синтеза пиррола следует отметить *реакцию Кнорра* (взаимодействие  $\alpha$ -аминокарбонильных и 1,3-дикарбонильных соединений).  $\alpha$ -Аминокарбонильные соединения получают из  $\alpha$ -галогенпроизводных обработкой аммиаком или восстановлением монооксимов 1,2-дикарбонильных соединений. В промышленности пиррол получают фракционной перегонкой каменноугольной смолы, а также при пропус-

кании смеси паров фурана с аммиаком над оксидом алюминия при 400 °С (реакция Юрьева).

Создание тиофенового кольца с симметричным расположением заместителей можно осуществить конденсацией 1,2-дикарбонильных соединений с эфирами тиодиксусной кислоты в присутствии сильных оснований (реакция Хинсберга). В промышленности тиофен получают пропуская паров бутана, бутенов, бутадиена-1,3 и серы через реактор, нагретый до 600 °С.

Фуран, пиррол и тиофен –  $\pi$ -электронные ароматические системы, в молекулах которых ароматический секстет образован за счёт  $\pi$ -электронов двух С=C-связей и неподелённой пары электронов гетероатома. По сравнению с бензолом, это  $\pi$ -избыточные ароматические системы, а неравномерное распределение  $\pi$ -электронной плотности делает их менее ароматическими по сравнению с бензолом. Совместное влияние этих двух факторов объясняет большую реакционную способность пятичленных гетероциклов по сравнению с бензолом в реакциях электрофильного замещения.



В реакциях с электрофильными реагентами пятичленные гетероциклы ведут себя как типичные ароматические системы (реакции электрофильного замещения) или проявляют свойства 1,3-диенов (реакции 1,4-присоединения, диеновый синтез). Реакции электрофильного замещения протекают преимущественно в положении 2, которое более активировано к электрофильной атаке. Если положения 2 и 5 заняты, то замещение может идти по положению 3.

Среди особых свойств пиррола и фурана следует отметить их ацидофобность: в присутствии кислот оба гетероцикла полимеризуются, а в случае фурана также происходит раскрытие цикла. По этой причине электрофильное замещение в пирроле и фуране осуществляют специально подобранными электрофильными реагентами, позволяющими избегать сильноокислых сред. Тиофен не проявляет ацидофобных свойств, и для него многие реакции электрофильного замещения можно проводить в условиях, аналогичных превращениям бензола. Особенное свойство тиофена – его способность к восстановительной десульфуризации (удаление атома серы при гидрировании над никелем Ренея).

Особые химические свойства фурана связаны с его способностью выступать в роли сопряжённого диена (диеновый синтез, реакции электрофильного замещения протекают по механизму присоединения–отщепления).

В случае пиррола особые химические свойства обусловлены его NH-кислотностью ( $pK_a = 17,5$ ). При действии сильных оснований (гидриды щелочных металлов, RLi, RMgX) пиррол превращается в соответствующие *N*-металлированные производные, являющиеся амбидентными нуклеофилами. Ионные соли натрия и калия алкилируются и ацилируются по атому азота, а ковалентные литиевые и магниевые соли – по атому углерода С2. *N*-Алkil- и *N*-ацильные производные пиррола термически изомеризуются в термодинамически более устойчивые С2-производные. Использование пространственно затруднённых *N*-защитных групп (*трет*-бутильной или триизопропилсилильной) позволяет изменить ориентацию электрофильного замещения и направить его в положение 3 пиррольного цикла. Электроноакцепторные заместители при атоме азота (Вос- и PhSO<sub>2</sub>-группа) также направляют электрофильную атаку по атому С3 пиррольного кольца.

Широкие синтетические возможности открывает использование С2 и С3-металлированных гетероциклов: их можно алкилировать, ацилировать, арилировать в условиях

металлокомплексного катализа, вводить в реакции с электрофильными реагентами различной природы (в том числе с элементарными органическими).

Среди шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом наиболее изученным является пиридин. Известно несколько методов синтеза производных пиридина различного строения: 1) взаимодействие 1,5-дикарбонильных соединений с аммиаком с последующим окислением промежуточно образующихся 1,4-дигидропиридинов; 2) взаимодействие 1,5-дикарбонильных соединений с гидроксиламином; 3) трёхкомпонентная конденсация альдегида, 1,3-дикарбонильного соединения и аммиака (*синтез Ганча*), приводящая к получению соответствующих 1,4-дигидропиридинов, которые при окислении превращаются в замещённые пиридины.

Пиридин – бл-электронная ароматическая система, образованная за счёт сопряжения двух C=C и одной C=N-связи. Неподделённая пара электронов азота, располагающаяся в плоскости кольца, не принимает участия в создании ароматического секстета и обуславливает основные и нуклеофильные свойства пиридинового кольца. Пиридин реагирует с кислотами разной природы, алкил- и ацилгалогенидами с образованием кватернизованных пиридиниевых солей. С кислотами Льюиса ( $\text{SO}_3$ ,  $\text{BH}_3$ ,  $\text{NO}_2^+$ ,  $\text{Hal}^+$ ) пиридин образует комплексы донорно-акцепторного типа, являющиеся мягкими электрофильными агентами (см. электрофильное замещение в фуране и пирроле). Ацилпиридиниевые соли, превосходящие по ацилирующей способности ангидриды и галогенангидриды карбоновых кислот, используются для ацилирования пространственно затруднённых спиртов и слабоосновных аминов.

Более высокая электроотрицательность атома азота делает ароматическое кольцо пиридина  $\pi$ -дефицитным. По этой причине электрофильное замещение в пиридине протекает в существенно более жёстких условиях, чем в бензоле. Более того, пиридин менее реакционно способен в реакции электрофильного замещения, чем нитробензол. Вторая причина столь низкой реакционной способности пиридина в реакциях электрофильного замещения – кватернизация атома азота в условиях электрофильных реакций, что одновременно резко повышает его электроотрицательность и увеличивает  $\pi$ -дефицитный характер пиридинового кольца. То есть, в случае пиридина наблюдается электрофильное замещение в дезактивированном пиридиний-катионе, образующемся в результате атаки неподделённой пары электронов атома азота протоном или другим электрофилом.

Реакции электрофильного замещения в пиридине идут по C3-атому (резонансная стабилизация соответствующего  $\sigma$ -комплекса). В случае пиридина удаётся осуществить ограниченное число реакций электрофильного замещения: бромирование, сульфирование и нитрование. Пиридин не алкилируется и не ацилируется по Фриделю-Крафтсу. Алкильные заместители в пиридиновый цикл можно ввести алкилированием соответствующих литиированных производных или с помощью реакций кросс-сочетания галогенпиридинов с подходящими реагентами (например, алкилкупратами).

Активирование пиридинового кольца по отношению к электрофильной атаке можно осуществить двумя путями: 1. введением электронодонорных заместителей в молекулу пиридина; 2. превращением пиридина в N-оксид действием пероксида водорода или надкислот. N-Оксид пиридина нитруется в положение 4 и обладает рядом особых свойств, рассмотрение которых не входит в программу общего курса органической химии. Для восстановления N-оксида пиридина используют широкий спектр восстановителей (в основном  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ).

Благодаря наличию электроотрицательного  $sp^2$ -гибризованного атома азота в пиридиновом ядре активируются процессы с участием анионов: процессы нуклеофильного замещения атома водорода (реакция Чичибабина, взаимодействие с  $\text{RLi}$ ) и галогенов в 2- и 4-галогенпиридинах, присоединение по Михаэлю с участием 2- и 4-винилпиридинов, конденсация 2- и 4-алкилпиридинов в качестве метиленовой компоненты.

Среди конденсированных пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом индол имеет наибольшее значение с точки зрения биологической активности. Индолы различно-

го строения получают по *методу Фишера* – циклизацией арилгидразонов карбонильных соединений в условиях кислотного катализа (HCl в EtOH, TsOH, ZnCl<sub>2</sub>, PCl<sub>3</sub>, ПФК, SOCl<sub>2</sub> в EtOH и др.) или в термических условиях без катализатора, однако незамещённый индол по реакции Фишера циклизацией фенилгидразона ацетальдегида получить не удалось.

Подобно пирролу, индол – π-избыточная ароматическая система, в которой 10π-электронов распределены между девятью атомами бицикла. По этой причине многие химические свойства индола сходны с химическими свойствами пиррола: индол ацидофобен, а по реакционной способности индол занимает промежуточное положение между пирролом и бензолом. Электрофильное замещение в индоле осуществляется в положение 3 пиррольного кольца, что связано с лучшей резонансной стабилизацией соответствующего σ-комплекса.

NH-Кислотность индола ( $pK_a = 17,0$ ) сравнима с NH-кислотностью пиррола ( $pK_a = 17,5$ ). При депротонировании молекулы индола сильными основаниями (BuLi, RMgX, NaN, KN, NaNH<sub>2</sub>) образуется амбидентный индолил-анион, который может реагировать с электрофильными реагентами как по атому азота, так и по C3-атому индольной системы. Как и в случае пиррола, ионные N-металлированные производные индола (Na, K) реагируют с электрофильными реагентами по атому азота N1, а ковалентные (Li, Mg) – по атому углерода C3. Для введения заместителей в положение 2 N-замещённые индолы сначала литируют в положение 2 пиррольного цикла, а затем обрабатывают соответствующим электрофильным реагентом.

Пятичленное (пиррольное) кольцо в индоле можно селективно восстановить комплексными гидридами бора (NaBH<sub>4</sub>, BH<sub>3</sub>·NMe<sub>3</sub> и др.) в кислой среде. При этом образуется 2,3-дигидроиндол – индолин – электрофильное замещение в котором осуществляется в *пара*-положение бензольного кольца (циклический аналог анилина). Окислительная ароматизация (окисление хлоранилом или DDQ) продуктов электрофильного замещения в индолине приводит к получению 5-замещённых индолов.

Конденсированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом, рассматриваемые в общем курсе органической химии, представлены хинолином и изохинолином.

Среди множества методов синтеза хинолина и изохинолина наиболее общими являются «старые» методы: *синтез Скраупа* (получение хинолина и его производных из анилина и глицерина в присутствии окислителя, 1880 г.) и *синтез Бишлера-Напиральского* (получение изохинолина и его производных циклизацией β-фенилэтиламидов с последующим окислением образующегося 3,4-дигидропроизводного, 1893 г.), – хорошо зарекомендовавшие себя в синтетической практике. В случае *метода Скраупа* в качестве окислителя образующихся 1,2-дигидрохинолинов могут выступать соли Fe<sup>3+</sup>, As<sub>2</sub>O<sub>5</sub> или нитросоединения, соответствующие исходному анилину. Позднее было показано, что вместо глицерина в синтезе Скраупа можно использовать α,β-непредельные карбонильные соединения в присутствии кислотного катализатора (ZnCl<sub>2</sub>, ПФК и т.п.) – *модификация Дёбнера-Миллера*, которая позволяет существенно расширить синтетические возможности получения замещённых хинолинов.

Замещённые изохинолины получают по методу Бишлера-Напиральского из соответствующих N-ацилированных производных β-фенилэтиламина, которые нагревают с дегидратирующими агентами (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, ПФК, PCl<sub>3</sub> или POCl<sub>3</sub>), а образующиеся 3,4-дигидроизохинолины превращают в изохинолины окислительным дегидрированием (Pd/C, хлоранил или DDQ). Стадия циклизации – типичный пример внутримолекулярного электрофильного замещения, поэтому введение электронодонорных заместителей в бензольное кольцо исходных β-фенилэтиламинов облегчает реакцию Бишлера-Напиральского и увеличивает выходы целевых замещённых 3,4-дигидроизохинолинов, тогда как электроноакцепторные заместители оказывают обратное действие.

β-Фенилэтиламины, содержащие в *мета*-положении бензольного кольца сильноактивирующие заместители (OH, OR, NR<sub>2</sub> и т.п.), используют для получения изохинолинов по *методу Пикте-Шпенглера*: кислотнокатализируемая конденсация активированных

$\beta$ -фенилэтиламинов с карбонильными соединениями приводит к 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинам, которые могут быть превращены в изохинолины под действием дегидрирующих агентов. *мета*-Расположение активирующих заместителей по отношению к аминоэтильной группе и, соответственно, её *пара*-расположение к месту будущей атаки – обязательное условие успешного протекания реакции Пикте-Шпенглера; при другом расположении реакция не идёт по причине низкой электрофильности иминиевой соли, образующейся в процессе реакции.

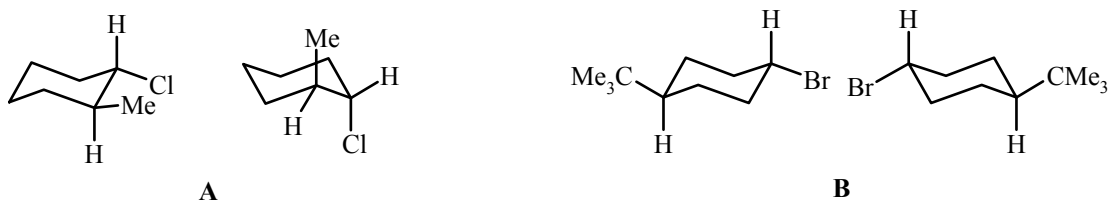
Электронное строение хинолина и изохинолина сходно с электронным строением пиридина, что объясняет сходство многих свойств этих гетероциклов. Подобно пиридину ( $pK_{aBH^+} = 5,20$ ), хинолин ( $pK_{aBH^+} = 4,99$ ) и изохинолин ( $pK_{aBH^+} = 5,40$ ) являются слабыми основаниями и слабыми нуклеофилами. Для них характерны те же реакции по атому азота, что и в случае пиридина: протонирование, алкилирование и ацилирование, образование донорно-акцепторных комплексов с кислотами Льюиса, образование *N*-оксидов.

Электрофильное замещение в хинолине и изохинолине протекает в более мягких условиях, чем в пиридине, и осуществляется в положения 5 и 8 бензольного кольца. Окисление хинолина надкислотами приводит к образованию *N*-оксида, который в условиях электрофильного замещения ведёт себя подобно *N*-оксиду пиридина, образуя продукты замещения по положению 4 (нитрование). Нуклеофильное замещение в хинолине и изохинолине осуществляется по пиридиновому кольцу: в хинолине – в положения 2 и 4, в изохинолине – в положение 1.  $\alpha$ -Водородные атомы в 2- и 4-алкилхинолинах и 1-алкилизохинолинах обладают достаточно кислыми свойствами, что позволяет им вступать в реакции, катализируемые основаниями (различные конденсации, в которых они играют роль метиленовой компоненты). Окисление обоих гетероциклов  $KMnO_4$  в щелочной среде приводит к образованию соответствующих пиридиндикарбоновых кислот.

### Задачи

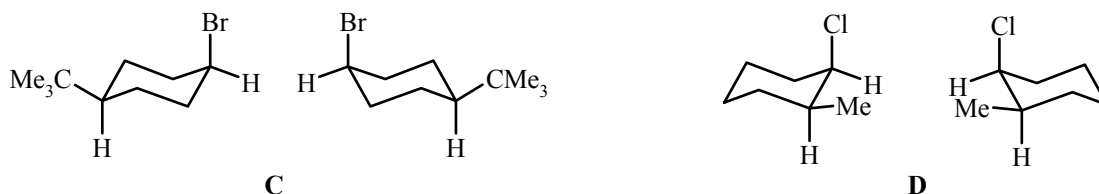
**3.1.** В каких стереохимических отношениях находятся следующие пары соединений (**A-D**): они идентичны, являются конформерами (конформационными изомерами), конфигурационными изомерами или энантиомерами?

а)



б)

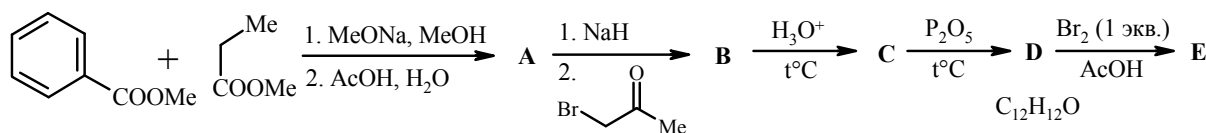




3.2. Из пиридина и неорганических реагентов получите 3-цианопиридин. Используя любые необходимые реагенты, превратите его в 3-пропаноилпиридин (1-(пиридил-3)-пропанон-1). Какой монобромид получится, если конечное вещество обработать  $\text{Br}_2$  (1 экв.) в  $\text{AcOH}$ ?

3.3. Из пиридина и любых других необходимых реагентов получите никотиновую (3-пиридинкарбоновую) кислоту и превратите её в 3-бензоилпиридин. Какое мононитропроизводное получится, если конечное вещество обработать  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  при нагревании?

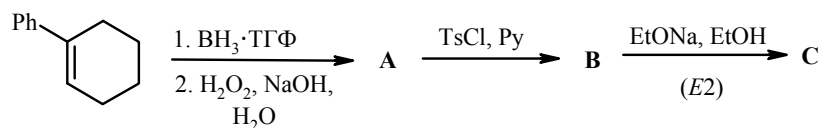
3.4. Расшифруйте следующую цепочку превращений:



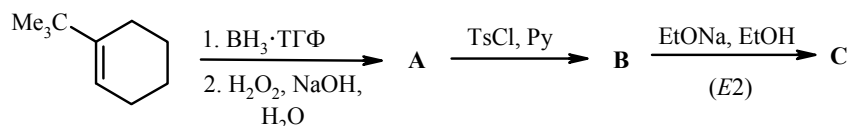
3.5. Из этилбензола, этанола и любых других необходимых реагентов получите: а) *цис*-1-фенил-2-этилциклопропан; б) *транс*-1-фенил-2-этилциклопропан.

3.6. Расшифруйте следующую цепочку превращений:

а)

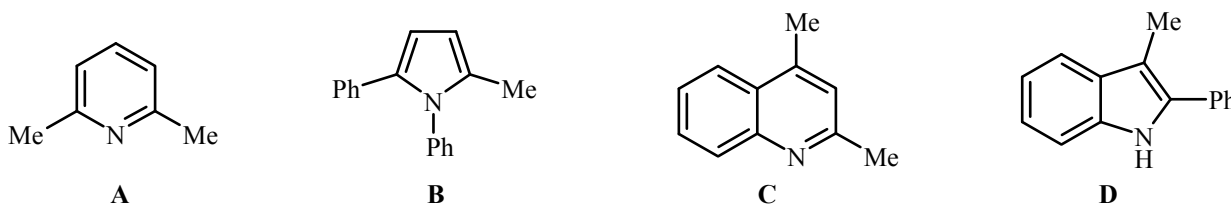


б)

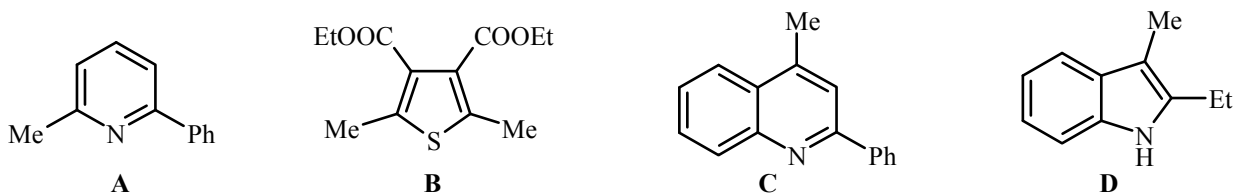


Для описания пространственного строения соединений **A-B** и механизма превращения **B** в **C** используйте конформационные формулы в форме «кресло».

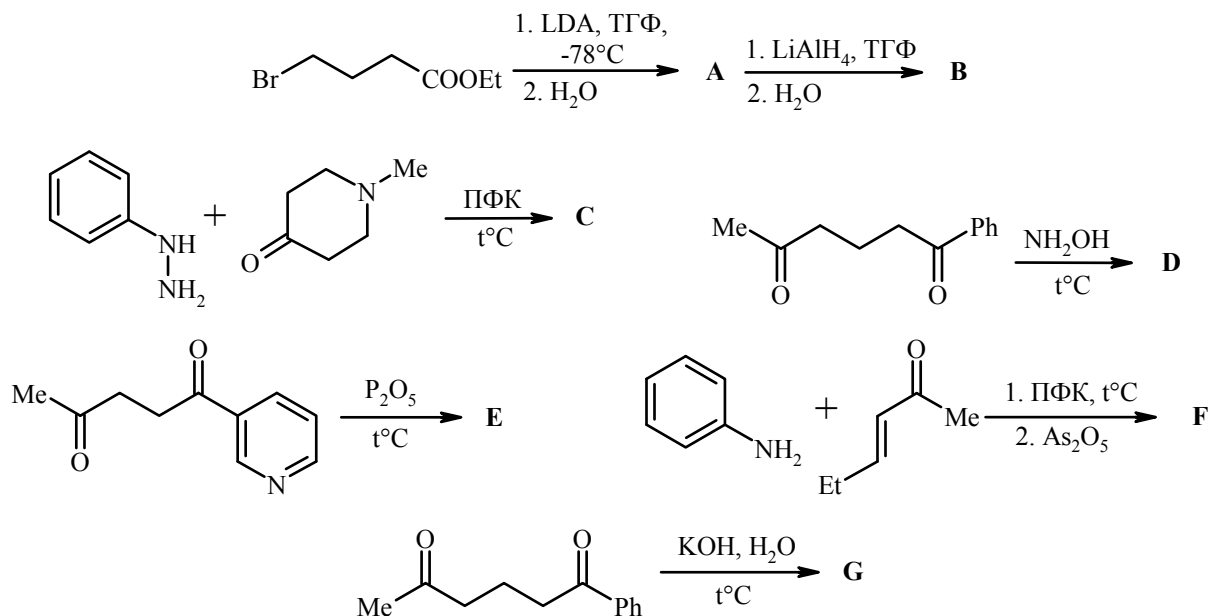
3.7. Приведённые ниже соединения **A-D** можно получить в одну стадию из подходящих реагентов, не содержащих гетероциклического фрагмента. Укажите эти реагенты и условия их взаимодействия.



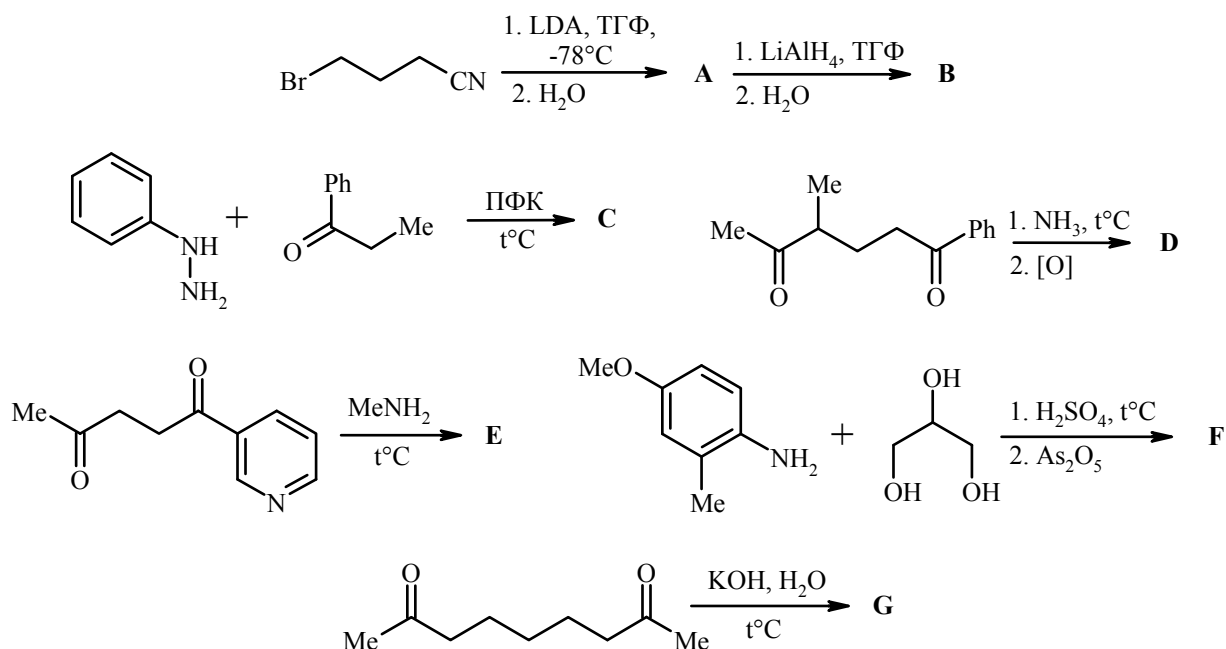
3.8. Приведённые ниже соединения **A-D** можно получить в одну стадию из подходящих реагентов, не содержащих гетероциклического фрагмента. Укажите эти реагенты и условия их взаимодействия.



**3.9.** Какие алициклические и гетероциклические соединения **A-G** образуются в результате следующих превращений?

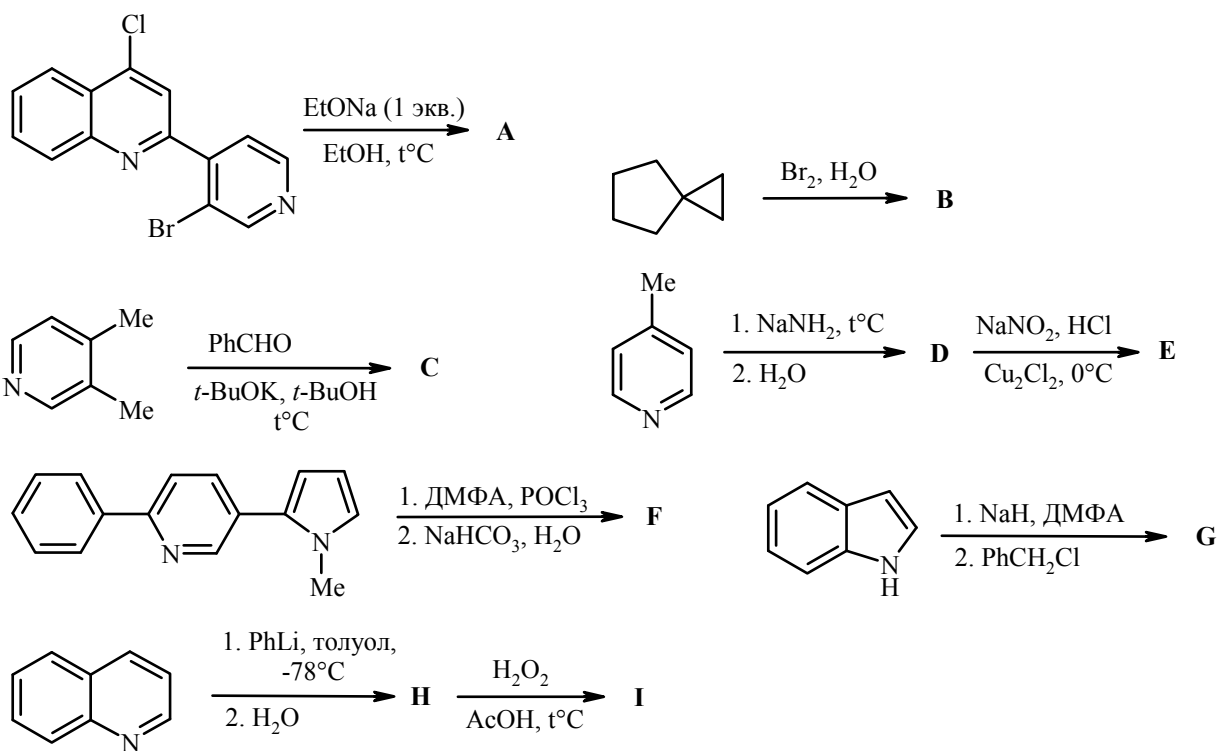


**3.10.** Какие алициклические и гетероциклические соединения **A-G** образуются в результате следующих превращений?

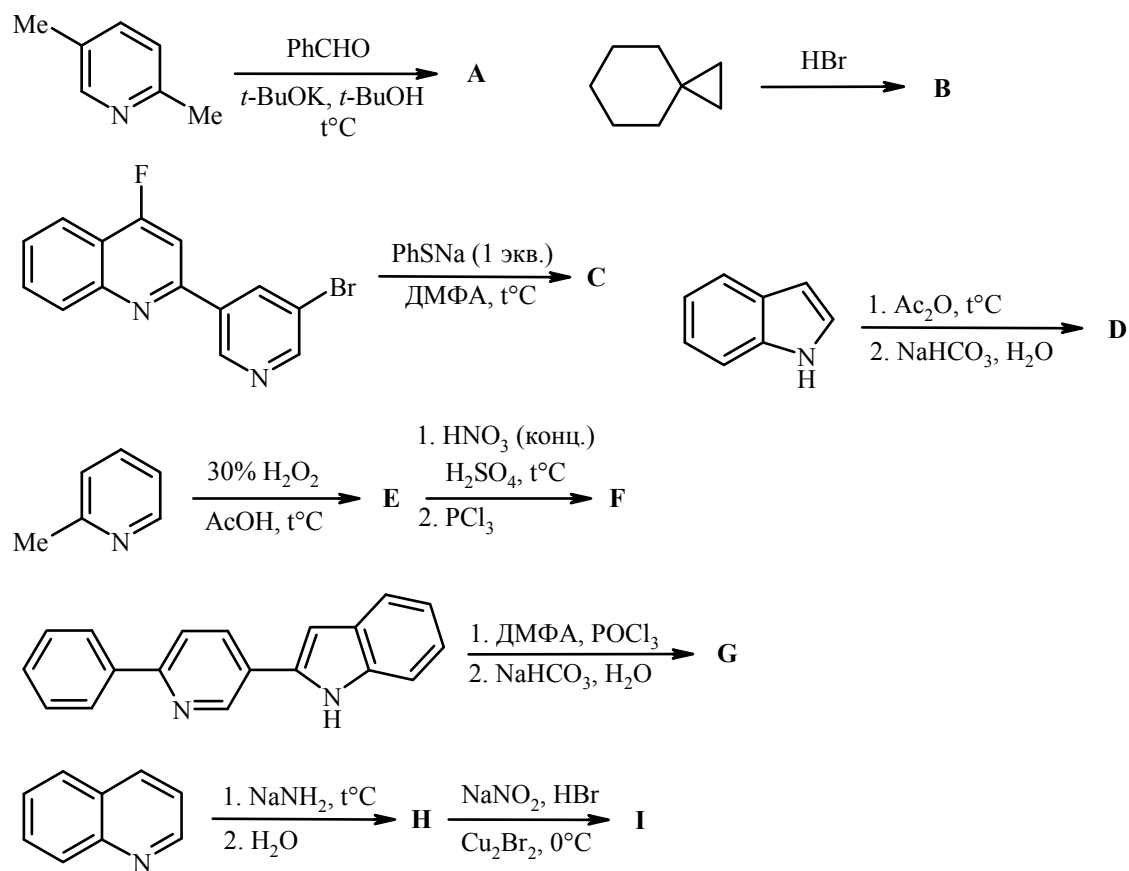


**3.11.** Какие алициклические и гетероциклические соединения **A-I** образуются в результате следующих превращений?

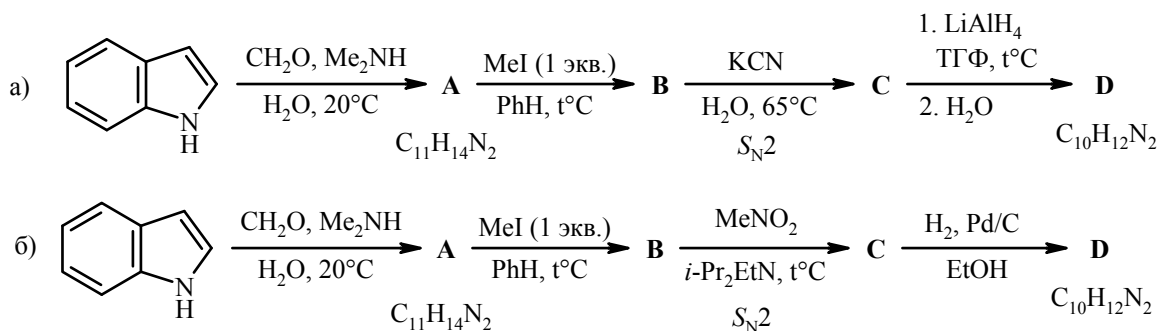




**3.12.** Какие алициклические и гетероциклические соединения **A-I** образуются в результате следующих превращений?



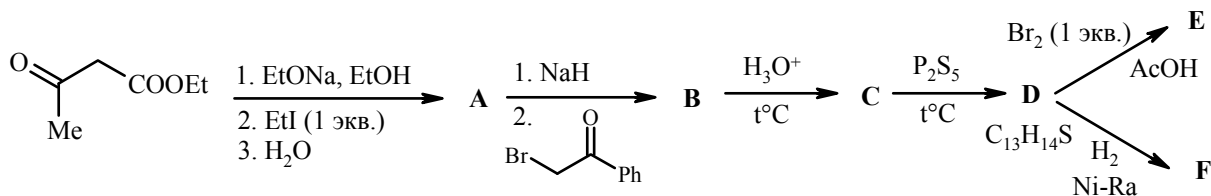
**3.13.** Расшифруйте цепочки превращений, в результате которых образуется триптамин (**D**), играющий важную роль в функционировании нервной системы человека, и приведите структуры соединений **A-D**.



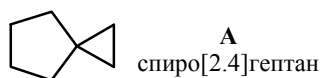
3.14. Из циклогексанона, йодистого метила и любых других необходимых реагентов синтезируйте спиро[2.5]октан (A).



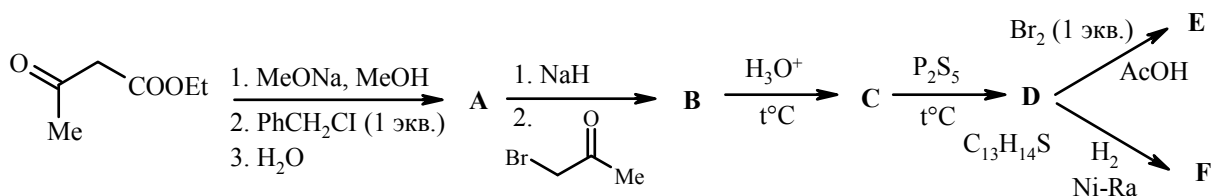
3.15. Расшифруйте следующую цепочку превращений:



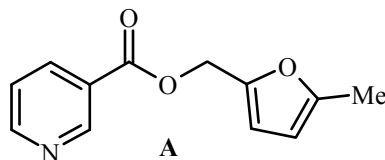
3.16. Из циклопентанона, йодистого метила и любых других необходимых реагентов синтезируйте спиро[2.4]гептан (A).



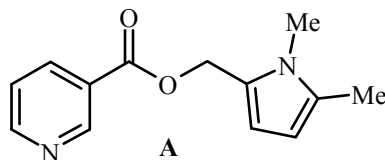
3.17. Расшифруйте следующую цепочку превращений:



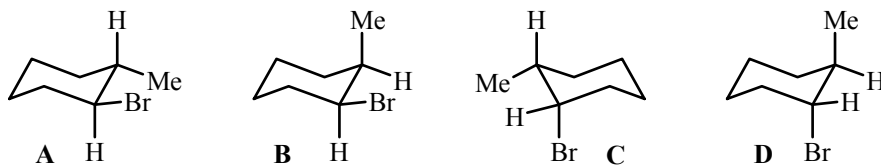
3.18. Из β-пиколина (3-метилпиридина) и сивлана (2-метилфурана) получите (5-метил-2-фурил)метилэфир никотиновой (пиридин-3-карбоновой) кислоты (A).



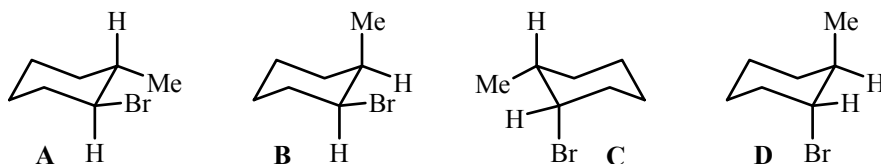
3.19. Из β-пиколина (3-метилпиридина), 2-метилпиррола и йодметана получите (1,5-диметил-2-пирролил)метилэфир никотиновой (пиридин-3-карбоновой) кислоты (A).



**3.20.** Определите: 1. Какие из приведённых ниже структур **A-D** относятся к *цис*-1-бром-2-метилциклогексану? 2. Обработайте *цис*-1-бром-2-метилциклогексан *трет*-бутилатом калия в *трет*-бутаноле при нагревании и приведите структуры продуктов реакции с объяснением механизма их образования. 3. Какая из структур **A-D** является наиболее, а какая наименее термодинамически выгодной? Ответ кратко обоснуйте.



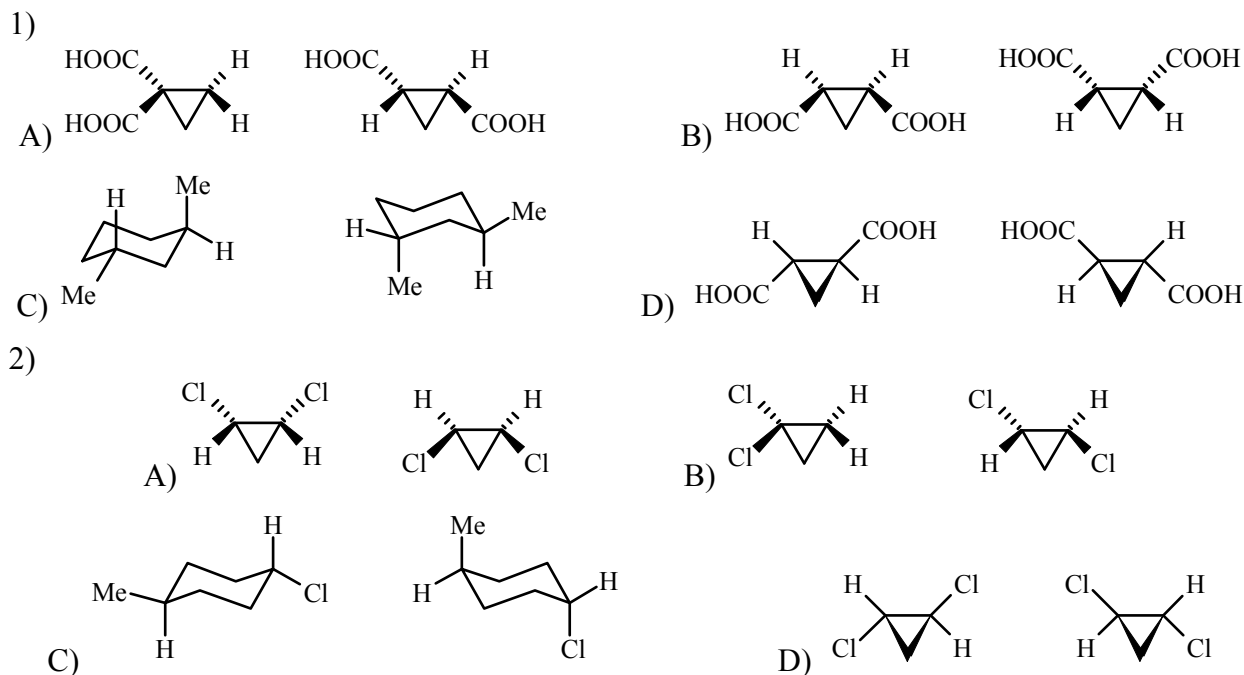
**3.21.** Определите: 1. Какие из приведённых ниже структур **A-D** относятся к *транс*-1-бром-2-метилциклогексану? 2. Обработайте *транс*-1-бром-2-метилциклогексан *трет*-бутилатом калия в *трет*-бутаноле при нагревании и приведите структуру продукта реакции с объяснением механизма его образования. 3. Какая из структур **A-D** является наиболее, а какая наименее термодинамически выгодной? Ответ кратко обоснуйте.



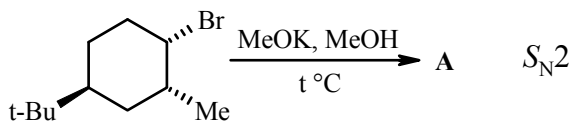
**3.22.** Из бензола, уксусной кислоты, метилбромида и любых других необходимых реагентов получите 1-метил-1-фенилциклопропан. Обработайте его следующими реагентами: а)  $\text{Br}_2$  в  $\text{H}_2\text{O}$ ; б)  $\text{HBr}$  (следы воды).

**3.23.** Из диэтилового эфира 2-фенилпропандиовой кислоты, метилйодида и других необходимых реагентов получите 1-метил-1-фенилциклопропан. Обработайте его: а)  $\text{Br}_2$  в  $\text{MeOH}$ ; б)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.).

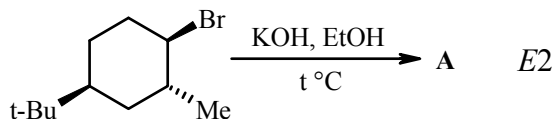
**3.24.** Среди приведённых ниже структур выберите: а) энантимеры; б) конформеры; в) структурные изомеры и г) идентичные структуры.



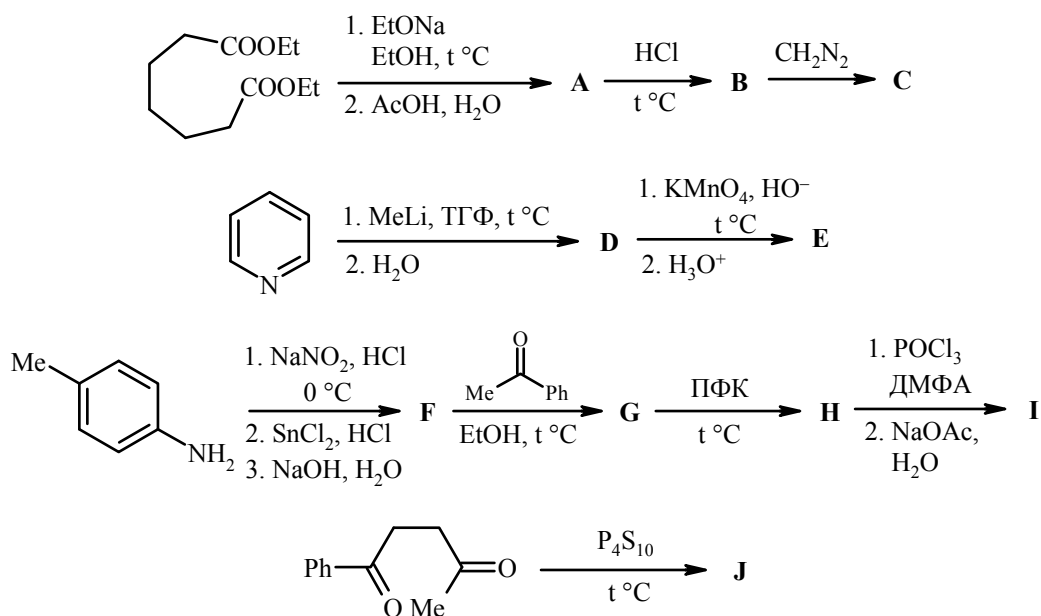
3.25. Какое строение имеет соединение **A**, образующееся в результате следующего превращения? Ответ подробно мотивируйте, используя кресловидную конформацию замещённого шестичленного цикла.



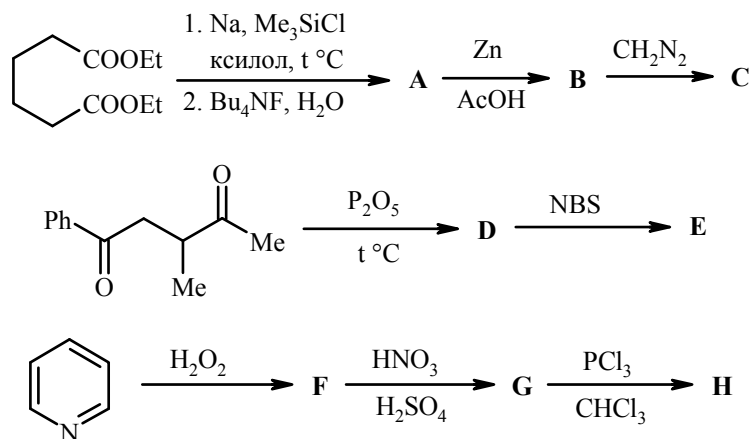
3.26. Какое строение имеет соединение **A**, образующееся в результате следующего превращения? Ответ подробно мотивируйте, используя кресловидную конформацию замещённого шестичленного цикла.

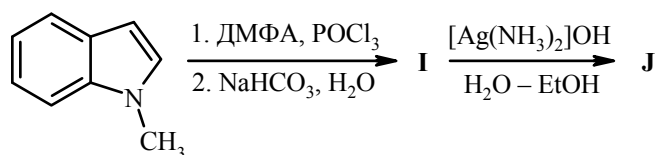


3.27. Какое строение имеют соединения **A-J**, образующиеся в результате следующих превращений?



3.28. Какое строение имеют соединения **A-J**, образующиеся в результате следующих превращений?



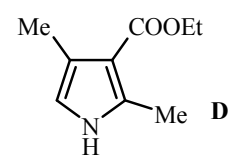
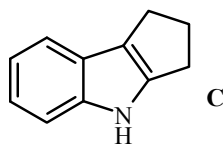
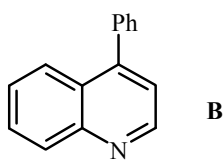
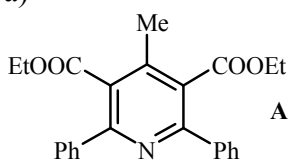


**3.29.** Из бензола, тиофена и других необходимых реагентов получите 2-бензоилтиофен (А). Какое мононитропроизводное В образуется при обработке кетона А нитрующей смесью?

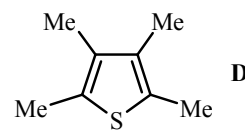
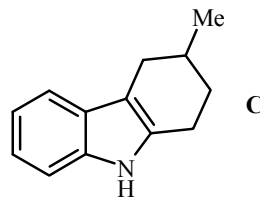
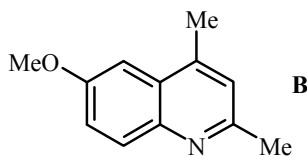
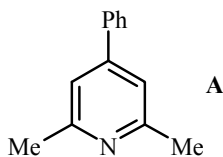
**3.30.** Из пиридина, бензола и других необходимых реагентов получите 3-бензоилпиридин (А). Какое монобромпроизводное В образуется при обработке кетона А бромом в присутствии  $\text{AlCl}_3$ ?

**3.31.** Получите соединения А-Д, исходя их любых реагентов, не содержащих гетероциклический фрагмент.

а)



б)



### Коллоквиум №3

#### Алициклические и гетероциклические соединения

#### Вопросы и задачи

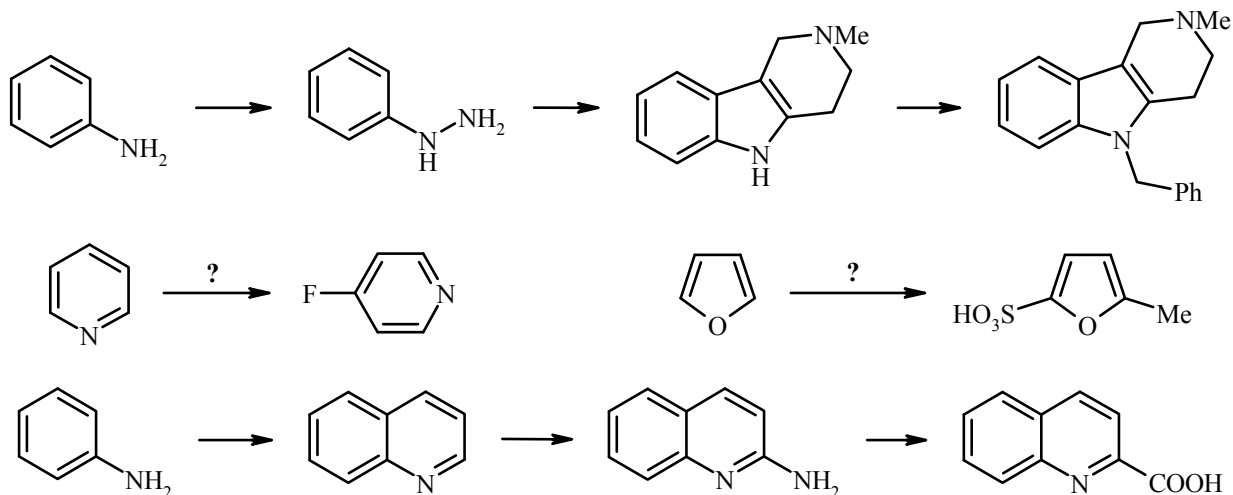
**1.** Из ацетона, метилвинилкетона и других необходимых реагентов получите 2,6-диметилпиридин. Превратите его в следующие соединения: а) пиридин-2,6-дикарбоновую кислоту; б) 2,6-диметилпиридин-3-карбоновую кислоту; в) 2,6-диметилпиридин-4-карбоновую кислоту.

**2.** *цис*-2-Хлор-1-этилциклогексан обработайте  $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3$  (ж.). Какие продукты при этом образуются? Ответ подробно мотивируйте с использованием конформационных формул.

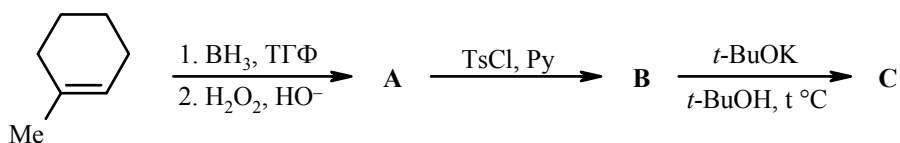
**3.** Приведите примеры реакций, которые можно осуществить для фурана и нельзя для тиофена.

**4.** *транс*-1-Изопропил-2-хлорциклогексан обработайте  $\text{KOH}$  в  $\text{EtOH}$ . Каким будет результат этой реакции? Ответ подробно мотивируйте с привлечением конформационных формул.

**5.** Осуществите превращения (реагенты – любые, число стадий – произвольное):

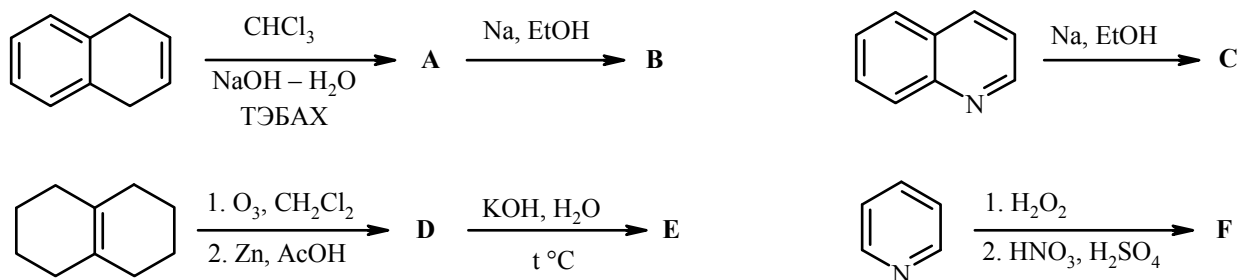


6. Расшифруйте следующую схему:

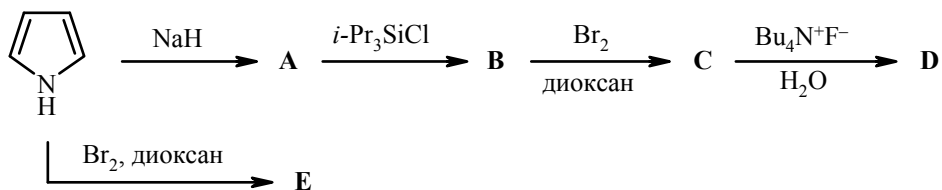


Для соединений **B** и **C** сделайте конформационный анализ.

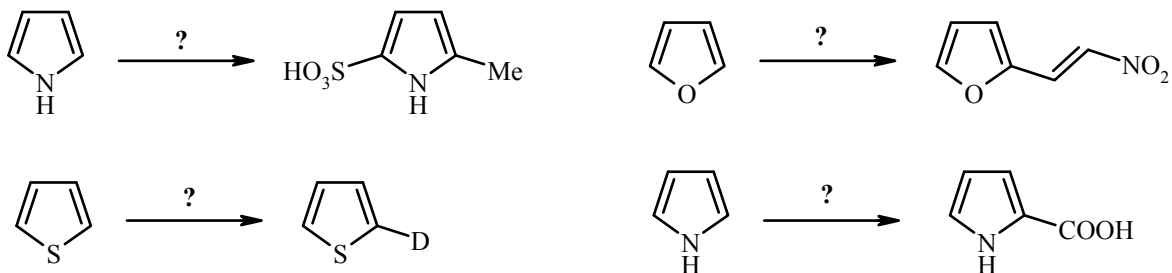
7. Осуществите следующие превращения:



8. Расшифруйте цепочку превращений:



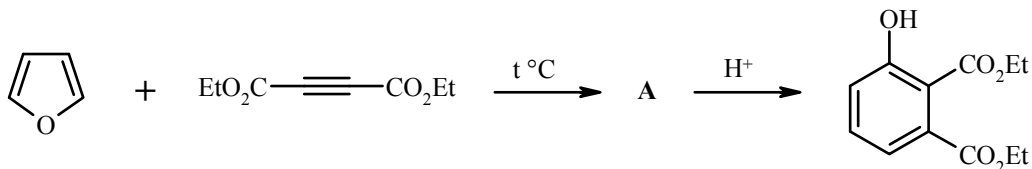
9. Осуществите превращения (реагенты – любые, число стадий – произвольное):



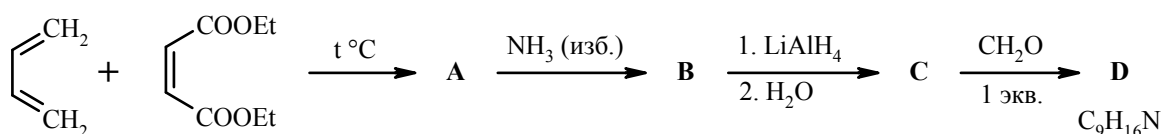
10. *цис*-1-Изопропил-2-хлорциклогексан обработайте  $\text{NaNH}_2$  в жидком  $\text{NH}_3$ . Каким будет результат этой реакции? Ответ подробно мотивируйте с привлечением конформационных формул.

11. Из бензола, пропанола-1 и других необходимых реагентов получите *цис*- и *транс*-1-метил-2-фенилциклопропаны.

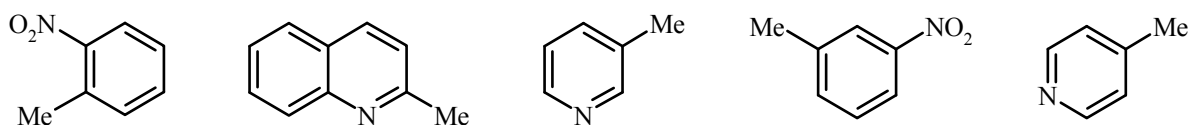
12. Расшифруйте цепочку превращений. Для последней стадии приведите механизм.



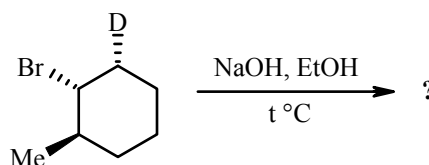
13. Расшифруйте цепочку превращений. Приведите структуры всех соединений с учётом стереохимии.



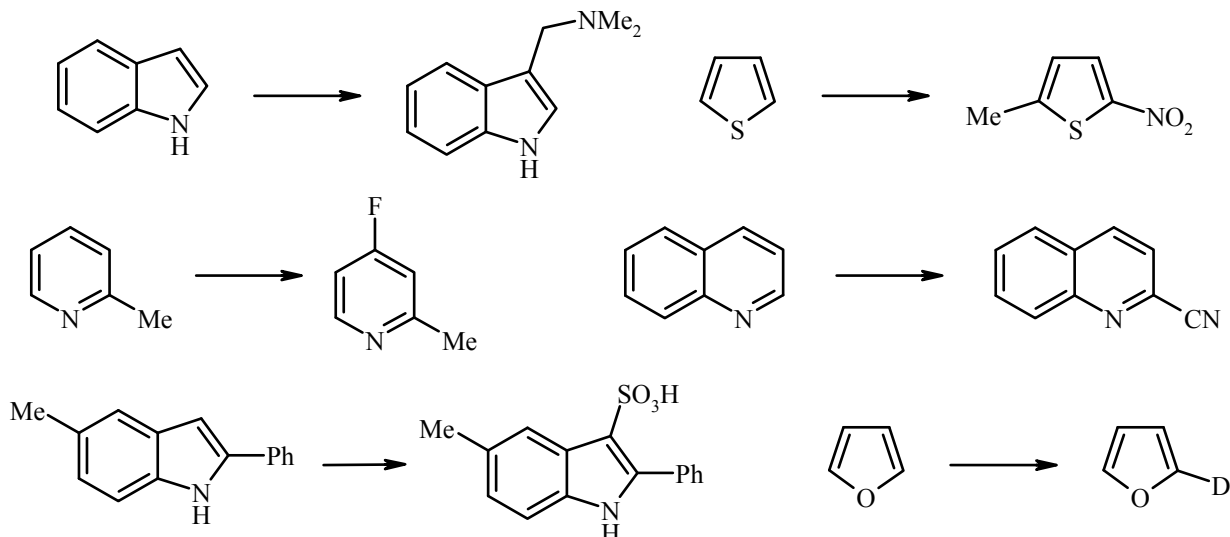
14. Какие из приведённых соединений будут реагировать с фурфуролом в щелочной среде? Напишите продукт реакции.



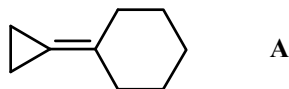
15. Установите стереохимическое строение продукта реакции. Ответ мотивируйте с привлечением конформационных формул.



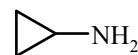
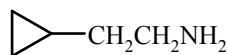
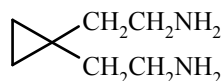
16. Осуществите следующие превращения (число стадий любое, реагенты – любые):



17. а) Из малонового эфира, 1,2-дибромэтана и других необходимых реагентов получите бромциклопропан.  
 б) Из гептан-1,7-диовой кислоты получите циклогексанон.  
 в) Из бромциклопропана и циклогексанона синтезируйте соединение А.



18. Из малонового эфира, 1,2-дибромэтана и других необходимых реагентов получите соединения А-С.



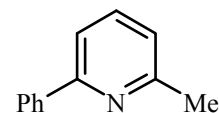
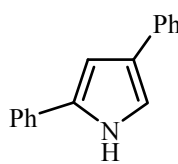
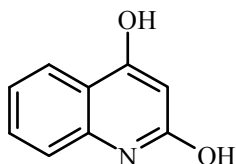
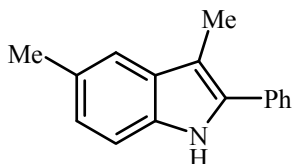
19. Из малонового эфира, 1,3-дибромпропана и других необходимых реагентов получите соединение А. Обработайте его бромом в этаноле.



20. Из малонового эфира, 1,2-дибромэтана и других необходимых реагентов получите соединение А. Обработайте его бромом в этаноле.

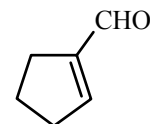
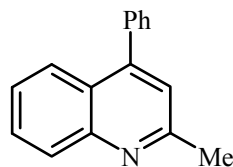
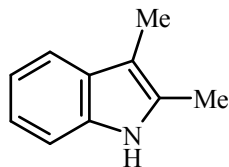
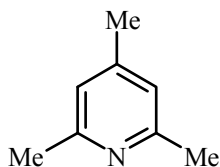


21. Получите в одну стадию следующие соединения:

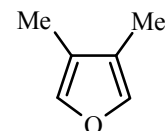
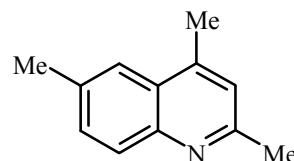
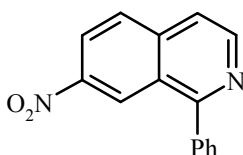
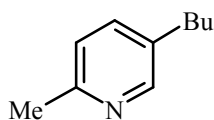


22. 4,6-Диметилхинолин был получен по Дёбнеру-Миллеру. Приведите исходные соединения и схему синтеза. Обработайте 4,6-диметилхинолин 1 экв. фурфурола (фуран-2-карбальдегида) в присутствии щёлочи.

23. Получите в одну стадию следующие соединения.



24. Получите в одну стадию следующие соединения.





25. Приведите механизмы следующих превращений.



26. Из хлористого аллила, малонового эфира и других необходимых реагентов получите аминоклобутан и аминометилциклобутан. Оба соединения обработайте  $\text{KNO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ – $\text{H}_2\text{O}$ .

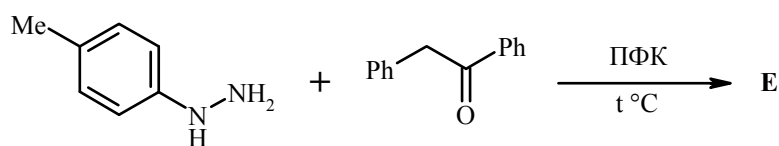
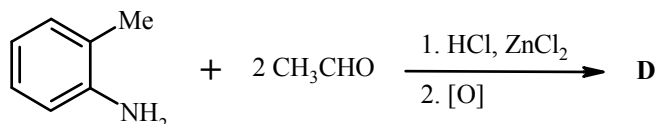
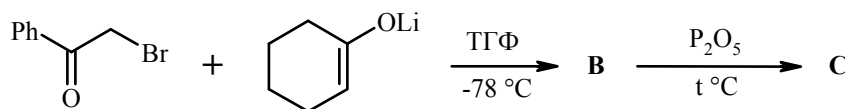
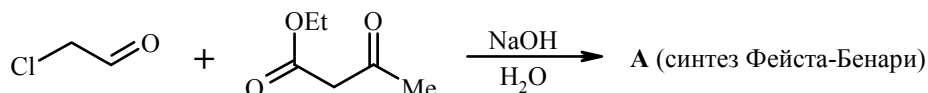
27. Из ацетоуксусного эфира, пинаколина (3,3-диметилбутанона-2) и других необходимых реагентов получите 2-*трет*-бутил-5-метилтиофен.

28. Из ацетоуксусного эфира, бензилхлорида и других необходимых реагентов получите 3,4-добензил-2,5-диметилтиофен.

29. Из ацетоуксусного эфира, метилйодида и других необходимых реагентов получите 2,3,4,5-тетраметилпиррол.

30. Из ацетоуксусного эфира, бензола и других необходимых реагентов получите 2,5-диметил-1-фенилпиррол. Обработайте его ацетилнитратом при  $0^\circ\text{C}$ .

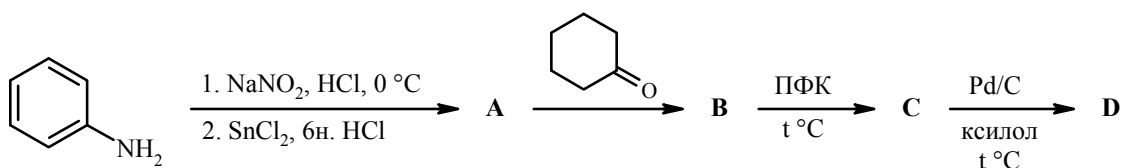
31. Какие соединения образуются в результате следующих превращений?



32. Из бензола, пентанола-3 и других необходимых реагентов получите 3-метил-2-этилиндол.

33. Из фурана и бензола получите 2-фенилфуран. Обработайте его последовательно: а)  $\text{BuLi}$ , ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$ ; б)  $\text{D}_2\text{O}$ .

34. Расшифруйте цепочку превращений.



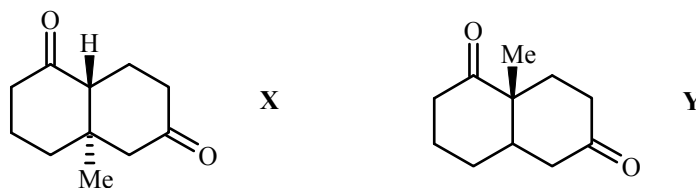
35. Из бензола и пировиноградной (2-оксопропановой) кислоты получите индол-2-карбоновую кислоту и превратите её в индол-3-карбоновую кислоту.

36. Приведите примеры реакций, которые характерны для тиофена и нехарактерны для бензола.

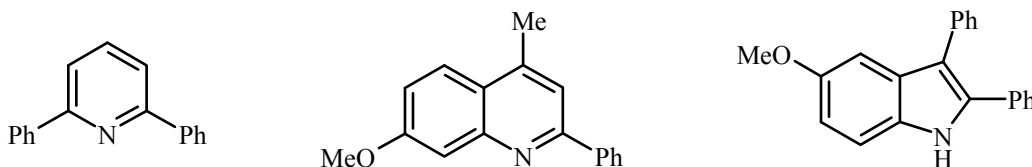
37. Из пиридина синтезируйте все изомерные бромпиридины.

38. В распоряжении имеются *транс*- и *цис*-1-бром-2-этилциклогексаны, которые обработали KOH в EtOH. Обсудите результат этих превращений с рассмотрением конформационных формул.

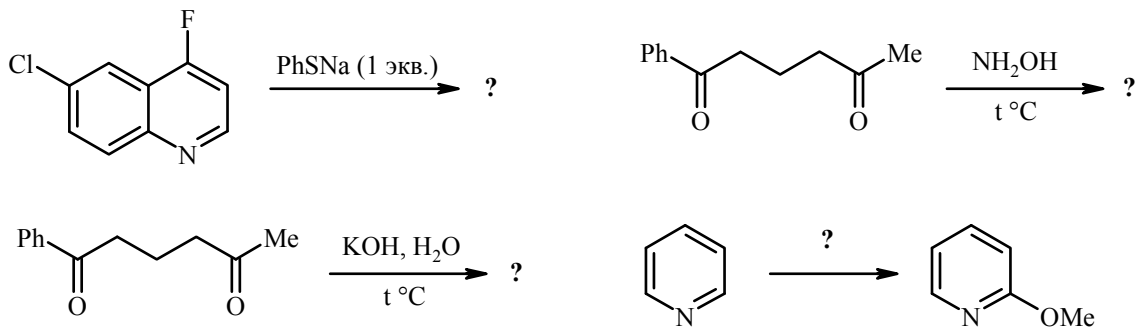
39. Из резорцина (1,3-дигидроксибензола), метилвинилкетона, метилйодида и других необходимых реагентов получите бициклические дикетоны X и Y.



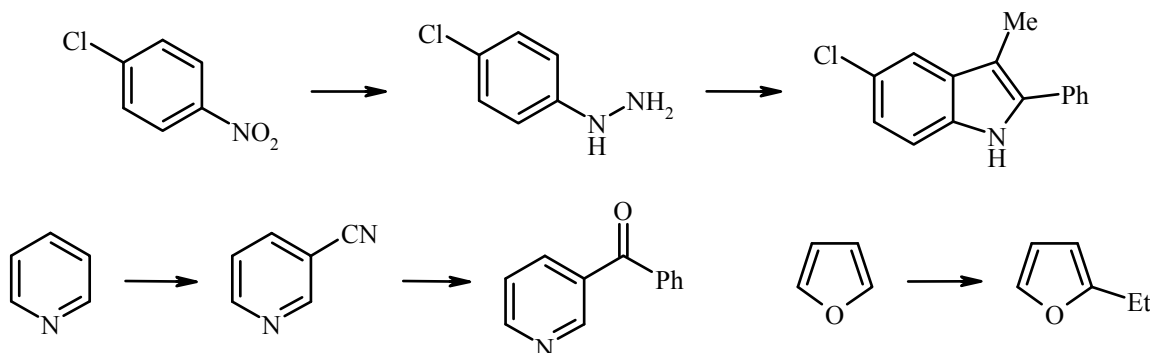
40. Получите в одну стадию следующие соединения.

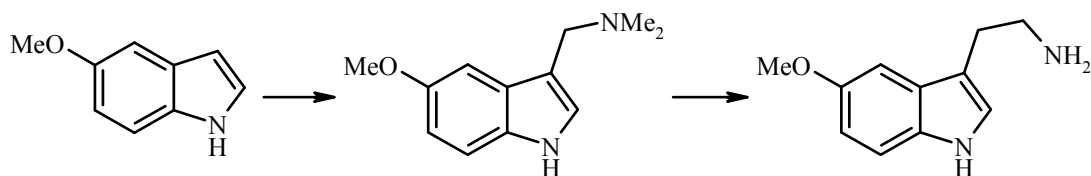


41. Осуществите следующие превращения (реагенты – любые, число стадий – произвольное):

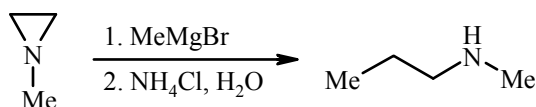


42. Осуществите превращения (реагенты – любые, число стадий – произвольное):





43. Трёхчленный цикл *N*-метилазиридина легко раскрывается под действием сильных нуклеофилов.

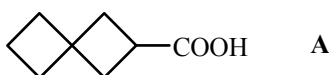


Предложите механизм этого процесса. Почему реакции подобного типа не реализуются в случае ациклических аминов и циклических аминов с большим размером цикла?

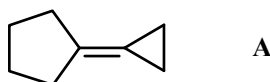
44. Какой из четырёхчленных циклических углеводородов: циклобутан, циклобутен или циклобутadiен – является наиболее напряжённым и почему? Какие типы напряжений присутствуют в молекуле циклобутана? Какое пространственное строение имеет молекула циклобутана?

45. Какой из трёхчленных углеводородов: циклопропан или циклопропен – является наиболее напряжённым и почему? Какие типы напряжений присутствуют в молекуле циклопропана? Какое пространственное строение имеет молекула циклопропана?

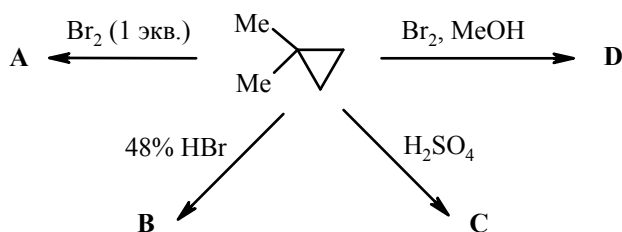
46. Из малонового эфира, 1,3-дибромпропана и других необходимых реагентов получите соединение **A**.



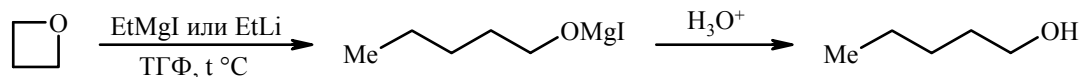
47. Из малонового эфира, 1,2-дибромэтана и других необходимых реагентов получите **бромциклопропан**. Используйте его и циклопентанон для получения соединения **A**.



48. Получите 1,1-диметилциклопропан: а) из малонового эфира, 1,2-дибромэтана и других необходимых реагентов; б) из изобутилена и других необходимых реагентов. Проведите с ним следующие превращения

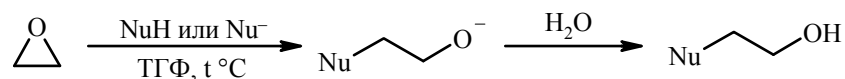


49. Для удлинения углеродной цепи сразу на 3 атома углерода используют реакцию:



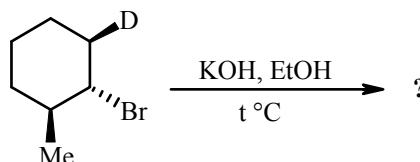
Почему таким образом не раскрываются пяти- и шестичленные циклические простые эфиры?

50. Оксираны легко вступают в следующие реакции с нуклеофилами, где Nu – частица, содержащая неподелённую пару электронов:



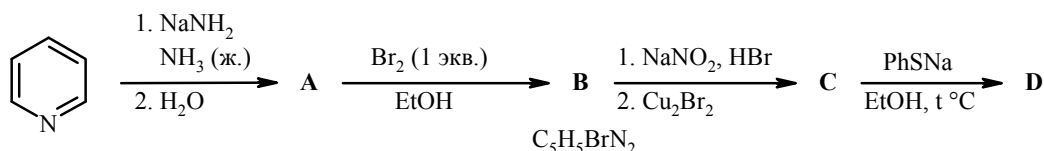
Почему реакции подобного типа не реализуются в случае ациклических диалкилэфиров, а также в случае циклических простых эфиров большего размера?

51. Замещённый циклогексилбромид **X** обработали спиртовым раствором щёлочи. Какой продукт при этом образуется и почему? Ответ мотивируйте с приведением конформационных формул.

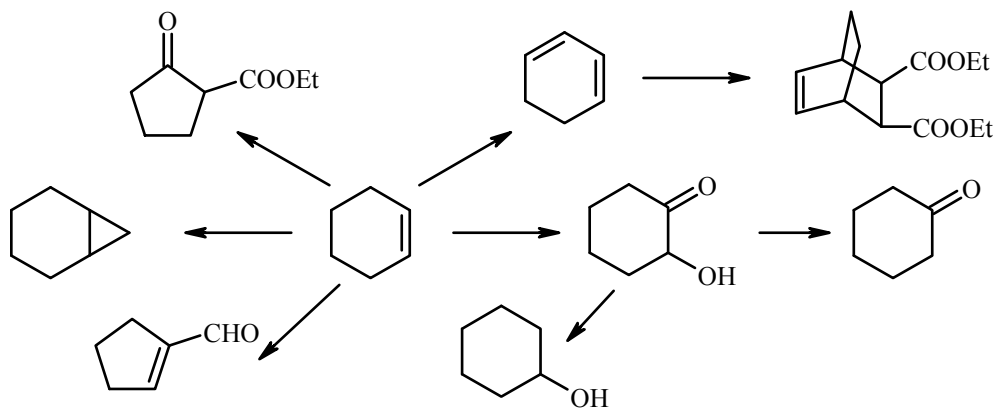


52. Из бензола, бутанола-2 и других необходимых реагентов получите 5-бром-2,3-диметилиндол.

53. Расшифруйте цепочку превращений:

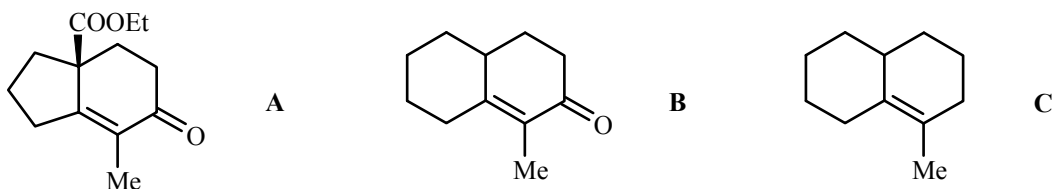


54. Превратите циклогексен в следующие соединения (реагенты – любые, число стадий – произвольное):



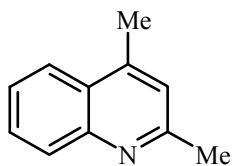
55. Приведите примеры реакций, характерных для циклопропана, но нехарактерных для других алициклов.

56. Из диэтилового эфира адипиновой (гександиовой) кислоты, винилэтилкетона и других необходимых реагентов получите соединения **A-C** с использованием аннелирования по Робинсону.

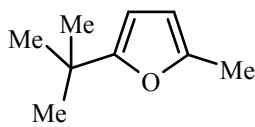


57. Из пиррола синтезируйте 5-метилпиррол-2-сульфоокислоту.

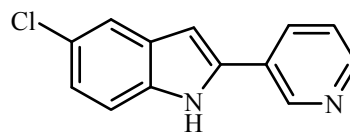
58. Получите приведённые ниже соединения:



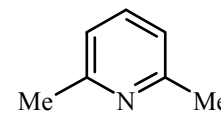
по Дёбнеру-Миллеру



по Паалю-Кнорру

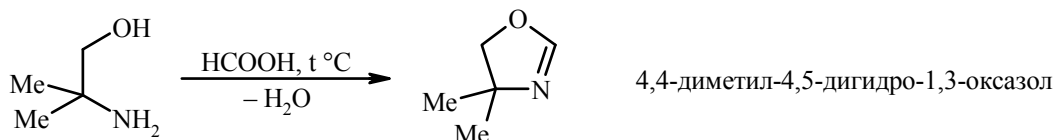


по Фишеру



из 1,5-дикетона

59. Предложите механизм следующего превращения:



Получите исходный 2-амино-2-метилпропанол-1 из 2-бромпропана и формальдегида, а также других необходимых реагентов.

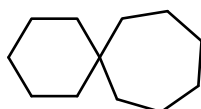
60. Изобразите стереоизомеры тозилатов *цис*- и *транс*-4-*трет*-бутилциклогексанола в конформации «кресло». Какой из них легко подвергается элиминированию при действии *t*-BuOK/*t*-BuOH и почему? Получите тозилаты *цис*- и *транс*-4-*трет*-бутилциклогексанола из *трет*-бутилбензола.

61. Из толуола, уксусной кислоты и акролеина (пропен-2-аля) получите 2-(4-метилфенил)-пиридин и обработайте его следующими реагентами: а)  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ; б)  $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3$  (ж.), а затем  $\text{H}_2\text{O}$ .

62. Из анилина и других необходимых реагентов получите 2-метил- и 4-метилхинолины.

63. Приведите примеры реакций, протекающих: а) только по бензольному кольцу хинолина; б) только по его пиридиновому кольцу. Получите незамещённый хинолин по реакции Скраупа.

64. Из циклогексанона и других необходимых реагентов получите спиро[5.6]додекан (А).

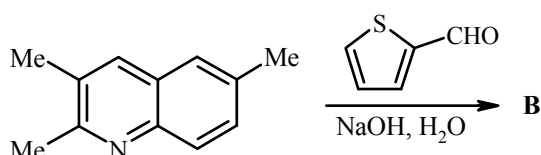
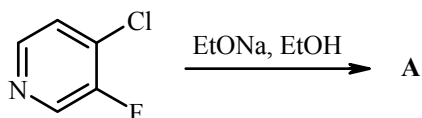


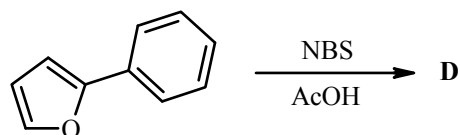
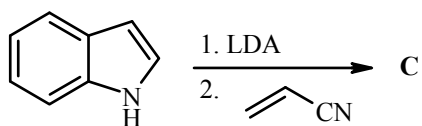
спиро[5.6]додекан  
А

65. Из пиридина и других необходимых реагентов получите 3-ацетилпиридин.

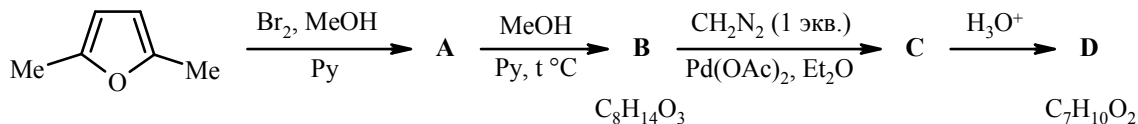
66. Под действием сильных оснований пиррол ведёт себя как NH-кислота. Приведите примеры реакций, демонстрирующих амбидентный характер соответствующего сопряжённого основания.

67. Укажите продукты следующих превращений.





68. Расшифруйте цепочку превращений, учитывая диеновый характер фурана.



Обсудите стереохимию соединения **D**.

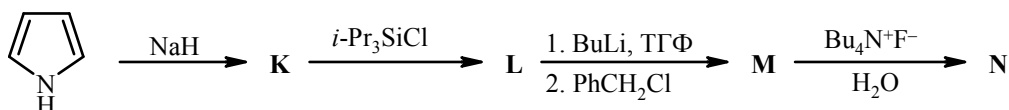
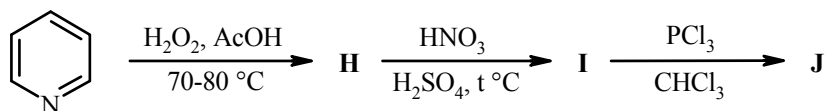
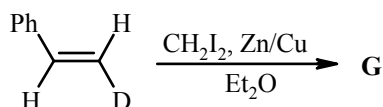
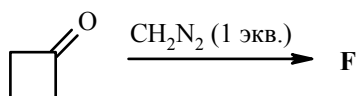
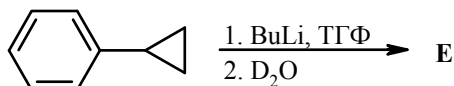
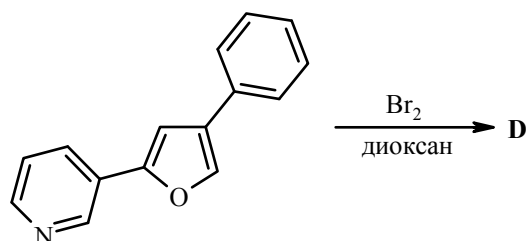
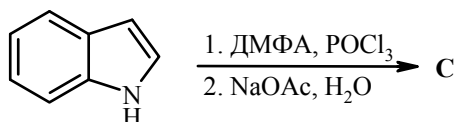
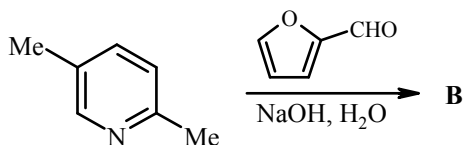
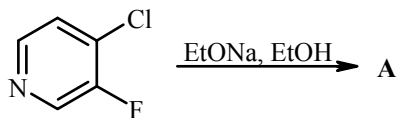
69. Из пиридина получите все изомерные фторпиридины.

70. Из индола получите: а) 3-броминдол; б) 5-броминдол.

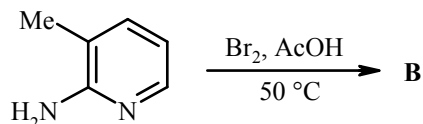
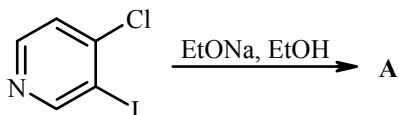
71. Из пиридина получите 2,5-дибромпиридин и обработайте его MeONa (1 экв.)/MeOH. Какое соединение при этом образуется?

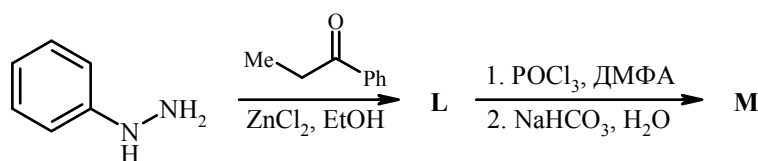
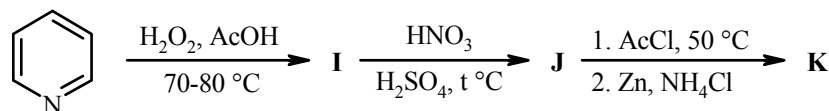
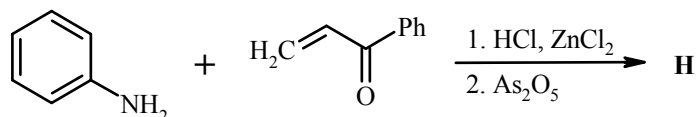
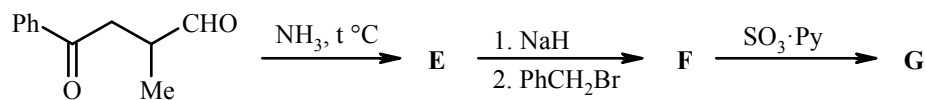
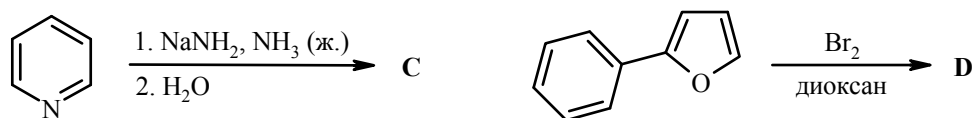
72. Из ацетоуксусного эфира, бензилового спирта и других необходимых реагентов получите 3,4-дибензил-2,5-диметилфуран.

73. Укажите продукты следующих превращений.

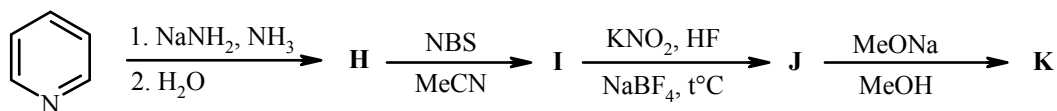
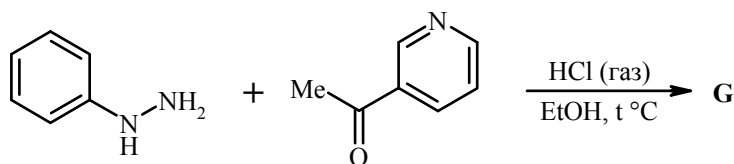
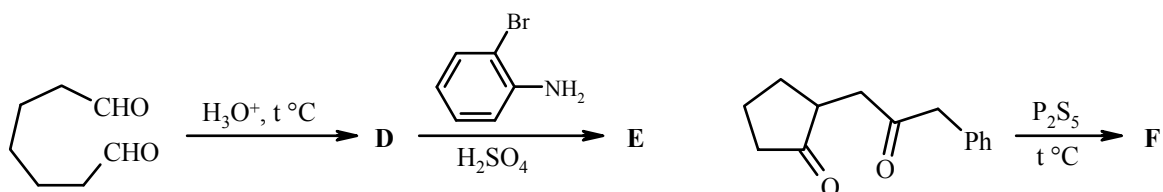
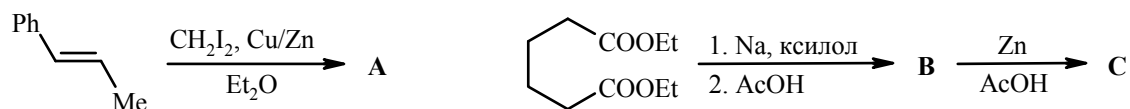


74. Укажите продукты следующих превращений.

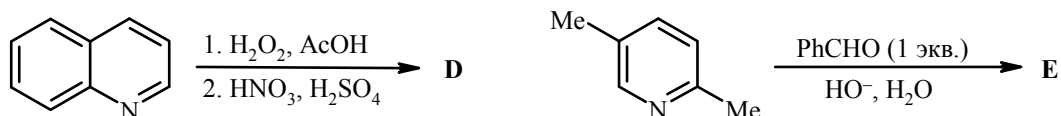
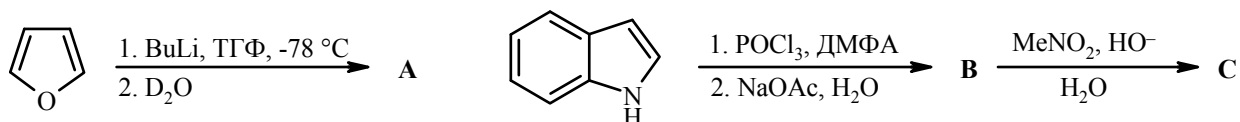


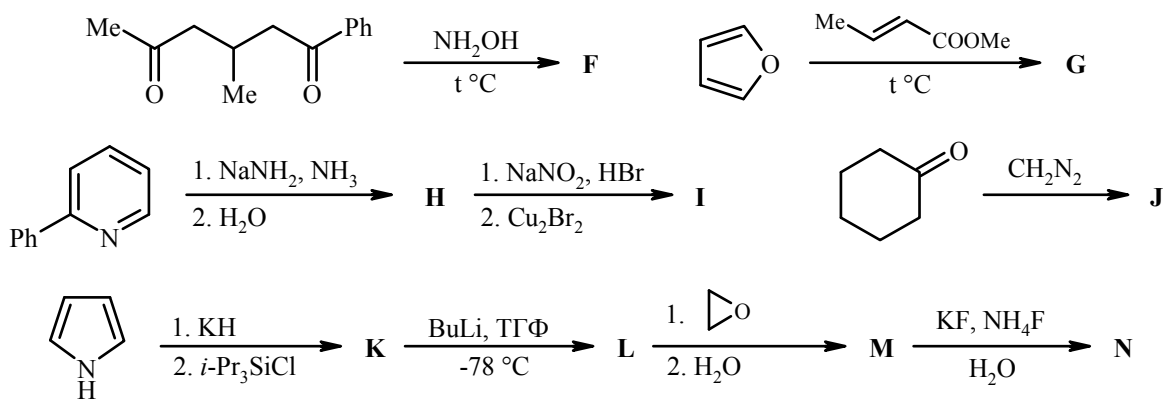


75. Укажите продукты следующих превращений.



76. Укажите продукты следующих превращений.





78. Какой из приведённых ниже замещённых бромциклогексанов отщепляет HBr при действии NaOH/EtOH? Ответ мотивируйте с привлечением конформационных формул.

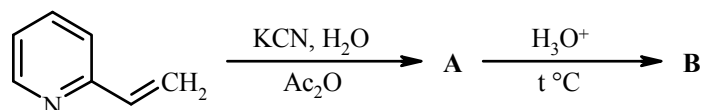


79. Известно, что TsO-группа в тозилате *цис*-4-*трет*-бутилциклогексанола замещается на PhS-группу в 331 раз быстрее, чем в *транс*-субстрате. Объясните этот факт с привлечением конформационных формул.

80. Из тиофена и других необходимых реагентов получите 2-нитро-5-этилтиофен.

81. Приведите примеры реакций, характерных для фурана, но нехарактерных для пиррола.

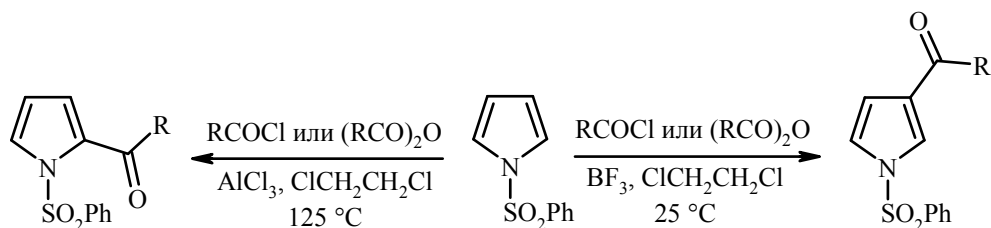
82. 2-Винилпиридин, в отличие от 3-винилпиридина, легко присоединяет нуклеофилы. Дайте объяснение этому факту и предложите строение соединений **A** и **B**.



83. Ароматические 10π-электронные гетероциклы изобензофуран (**A**) и *N*-метилизоиндол (**B**) являются более активными диенами в реакции Дильса-Альдера, чем фуран и пиррол. Дайте объяснение этому факту. Какое строение имеют аддукты соединений **A** и **B** с: а) малеиновым ангидридом; б) диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты.

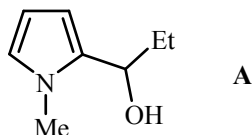


84. *N*-Сульфонилпиррол в зависимости от характера ацилирующей частицы может быть проацилирован как по положению 2 или 3. Дайте объяснение этому факту.

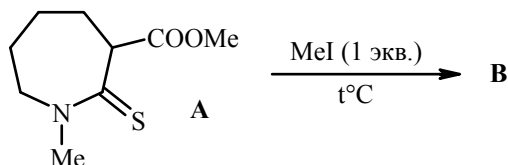




85. Из пиррола получите двумя способами соединение **A**.

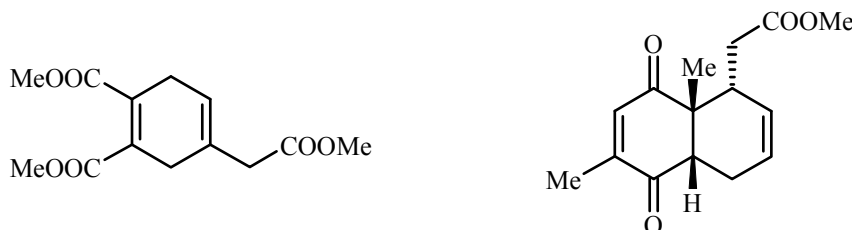


86. Соединение **A** имеет несколько нуклеофильных центров. Какое соединение **B** образуется в результате следующей реакции?

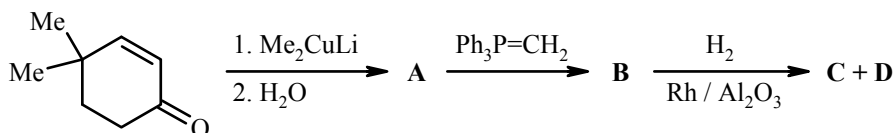


87. Из бензальдегида и любых других необходимых реагентов получите *транс*-2-фенилциклопропиламин.

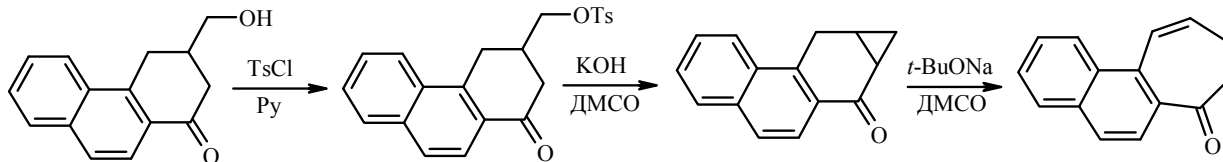
88. Один из важнейших методов синтеза шестичленных циклов – реакция Дильса-Альдера. Приведите строение диенов и диенофилов для следующих аддуктов:



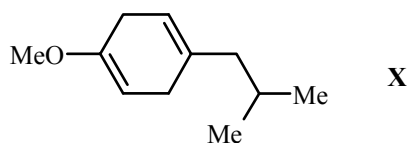
89. Расшифруйте цепочку превращений, в которой соединения **C** и **D** – стереоизомеры. Проведите конформационный анализ обоих стереоизомеров и укажите наиболее термодинамически устойчивый изомер.



90. Предложите механизм для каждой стадии следующей цепочки превращений:



91. Из анизола, 2-метилпропановой кислоты и других необходимых реагентов получите соединение **X**. Какая из двух C=C-связей будет реагировать с: а) O<sub>3</sub> (1 экв.); б) RCO<sub>3</sub>H (1 экв.); в) HBr (1 экв.)?



## Глава 4. Аминокислоты и углеводы

Современные образовательные программы для студентов, обучающихся на химических, биологических, фармацевтических и медицинских факультетах университетов, в обязательном порядке включают основы химии «живого» (chemistry of life), в рамках которого студенты знакомятся с веществами и биохимическими процессами, обеспечивающими нормальную жизнедеятельность живых организмов. К числу таких веществ относятся  $\alpha$ -аминокислоты и углеводы (моно-, олиго- и полисахариды).  $\alpha$ -Аминокислоты – структурные единицы белков и пептидов, а моносахариды – структурные единицы жизненно важных полисахаридов, а мононуклеотиды, содержащие в своём составе остатки *D*-рибозы и 2-дезоксирибозы, являются структурными фрагментами нуклеиновых кислот (РНК и ДНК). И белки, и полисахариды, и нуклеиновые кислоты по своей сути являются биополимерами, образующимися в результате процессов поликонденсации с выделением воды.

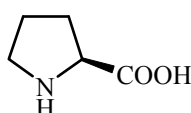
Подавляющее большинство природных  $\alpha$ -аминокислот относится к *L*-ряду и имеют абсолютную *S*-конфигурацию асимметрического атома углерода (исключение – *L*-цистеин, имеющий *R*-конфигурацию).



Существует много различных классификаций  $\alpha$ -аминокислот; в основу общепринятой классификации положена химическая природа радикала R (табл. 2)

Таблица 2. Классификация  $\alpha$ -аминокислот с учётом химической природы радикала R

Тривиальное название	Сокращённое название		Строение радикала R
	русское	латинское	
<b>I. Аминокислоты с алифатическим радикалом</b>			
1. Глицин	Гли	Gly G	–H
2. Аланин	Ала	Ala A	–CH <sub>3</sub>
3. Валин*	Вал	Val V	–CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4. Лейцин*	Лей	Leu L	–CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
5. Изолейцин*	Иле	Ile I	–CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<b>II. Аминокислоты, содержащие в алифатическом радикале функциональную группу</b>			
<i>Гидроксильную группу</i>			
6. Серин	Сер	Ser S	–CH <sub>2</sub> OH
7. Треонин*	Тре	Thr T	–CH(OH)CH <sub>3</sub>
<i>Карбоксильную группу</i>			
8. Аспарагиновая кислота	Асп	Asp D	–CH <sub>2</sub> COOH
9. Глутаминовая кислота	Глу	Glu E	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
<i>Амидную группу</i>			
10. Аспарагин	Асн	Asn N	–CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
11. Глутамин	Глн	Gln Q	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
<i>Аминогруппу</i>			
12. Лизин*	Лиз	Lys K	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>
<i>Гуанидиновую группу</i>			
13. Аргинин	Арг	Arg R	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>
<i>Серу</i>			
14. Цистеин	Цис	Cys C	–CH <sub>2</sub> SH
15. Метионин*	Мет	Met M	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>

Тривиальное название	Сокращённое название		Строение радикала R
	русское	латинское	
<b>III. Аминокислоты, содержащие ароматический радикал</b>			
16. Фенилаланин*	Фен	Phe F	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
17. Тирозин	Тир	Tyr Y	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}-4$
<b>IV. Аминокислоты, содержащие гетероциклический радикал</b>			
18. Триптофан*	Три	Trp W	
19. Гистидин	Гис	His H	
<b>V. Иминокислота</b>			
20. Пролин	Про	Pro P	

\* Незаменимые аминокислоты, которые не синтезируются в организме и должны поступать в организм извне (с пищей или в виде лекарственных форм).

\*\* Для L-пролина приведена полная формула.

В свою очередь,  $\alpha$ -аминокислоты II типа можно разделить на нейтральные (серин, треонин, глутамин и аспарагин), кислые (аспарагиновая и глутаминовая кислоты) и основные (лизин и аргинин). Перечисленные в табл. 2 двадцать аминокислот называют протеиногенными, так как они участвуют в биосинтезе большинства пептидов и белков и обязательно входят в их состав. Отсутствие в организме хотя бы одной из протеиногенных  $\alpha$ -аминокислот приводит к прекращению биосинтеза белков в организме (*in vivo*). Среди непротеиногенных аминокислот, играющих важную биохимическую роль, следует отметить  $\beta$ -аланин (предшественник пантотеновой кислоты - витамина B<sub>5</sub>) и  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (тормозной нейромедиатор ЦНС).

В синтетической практике наибольшее распространение получили следующие методы получения  $\alpha$ -аминокислот: 1. аммонолиз  $\alpha$ -галогенкарбоновых кислот; 2. двухстадийный метод Штреккера-Зелинского – синтез  $\alpha$ -аминонитрилов взаимодействием альдегидов с аммиаком и циановодородом с последующим их кислотным гидролизом; 3. метод Габриэля – алкилирование фталимида калия эфирами галогенкарбоновых кислот с последующим удалением фталимидной группы и щелочным гидролизом сложного эфира; 4. фталимидомалонатный (или ацетамидомалонатный) метод – алкилирование фталимидомалонового (или ацетамидомалонового) эфира с последующим гидролизом продуктов алкилирования. Все представленные методы приводят к рацемическим  $\alpha$ -аминокислотам. Энантиомерно чистые  $\alpha$ -аминокислоты получают двумя путями: расщеплением рацемических форм и энантиоселективным синтезом. Для расщепления рацематов в данном случае можно использовать микробиологический метод, ферментативный гидролиз *N*-ацетильных производных *D*- и *L*- $\alpha$ -аминокислот или *D*- и *L*- $\alpha$ -аминонитрилов (ферменты – *L*-ацилаза и *L*-нитрилаза), химический метод – перевод *D*- и *L*-аминокислот в диастереомерные соли с оптически активными аминами. Кроме того, можно использовать метод проточного электрофореза или хроматографию на хиральных носителях.

Для синтеза  $\beta$ -аминокислот используют следующие методы: 1. метод Габриэля – алкилирование фталимида калия эфирами  $\beta$ -галогенкарбоновых кислот с последующим гидролизом продуктов алкилирования; 2. аммонолиз  $\beta$ -галогенкарбоновых кислот; 3. перегруппировка Гофмана (гипогалогенитная реакция Гофмана) в случае сукцинимидов; 4.

присоединение аммиака и аминов по Михаэлю к  $\alpha,\beta$ -непредельным кислотам и их производным; 5. метод Родионова – конденсация альдегидов с малоновой кислотой в присутствии аммиака.  $\gamma$ -Аминомасляную кислоту получают перегруппировкой Гофмана из имида глутаровой (пентандиовой) кислоты. Общим методом синтеза  $\omega$ -аминокислот – гидролиз соответствующих лактамов (циклических амидов), которые образуются в результате перегруппировки Бекмана из оксимов циклических кетонов в присутствии  $H_2SO_4$ .

$\alpha$ -Аминокислоты – типичные амбидентные соединения, содержащие в своём составе основную  $NH_2$ -группу и кислотную  $COOH$ -группу. В свободном виде  $\alpha$ -аминокислоты находятся в форме биполярных ионов (бетаинов или цвиттер-ионов). Для каждой аминокислоты существует значение  $pH$  водного раствора, при котором содержание цвиттер-иона является максимальным – *изоэлектрическая точка* аминокислоты ( $pH_i$ ).

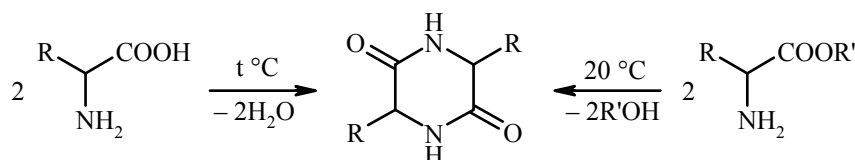
$$pH_i = \frac{pK_a(\alpha - COOH) + pK_a(\alpha - ^+NH_3)}{2}$$

Для аминокислот с неполярными или слабополярными группами  $R$  значения  $pH_i$  лежат в области 5,0-7,0; для аминокислот с кислотными группами  $R$  – в области  $\sim 3,0$ ; для аминокислот с основными группами  $R$  – в области 8,0-11,0. При  $pH$  раствора, равном  $pH_i$ , растворимость  $\alpha$ -аминокислот и электропроводность их водных растворов минимальна.

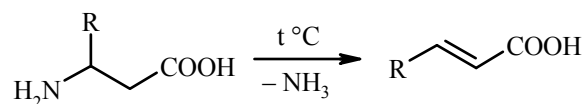
С сильными минеральными кислотами  $\alpha$ -аминокислоты образуют аммонийные соли. При  $N$ -алкилировании и  $N$ -ацилировании различными алкилирующими и ацилирующими реагентами (ангидридами и хлорангидридами)  $NH_2$ -группа выступает в роли нуклеофильного центра.  $N$ -Ацилирование аминокислот карбоновыми кислотами протекает в жёстких условиях (сильное нагревание) и приводит к целевым продуктам с низкими выходами. Нагревание смесей аминокислот приводит к образованию продуктов поликонденсации (полипептидов) с хаотическим распределением разных аминокислотных остатков. Для получения ди- и полипептидов с определённой последовательностью аминокислотных остатков применяют метод защитных групп (подробнее см. учебники и лекции).

Все  $\alpha$ -аминокислоты, содержащие  $NH_2$ -группу, при действии  $HNO_2$  подвергаются дезаминированию с образованием  $\alpha$ -гидроксикислот (проба Ван-Слайка). Эту реакцию используют для количественного определения числа первичных аминогрупп в молекуле аминокислоты по величине объёма выделившегося азота.  $\alpha$ -Аминокислоты, содержащие вторичную аминогруппу, (пролин и саркозин) в реакции с азотистой кислотой образуют  $N$ -нитрозопроизводные.

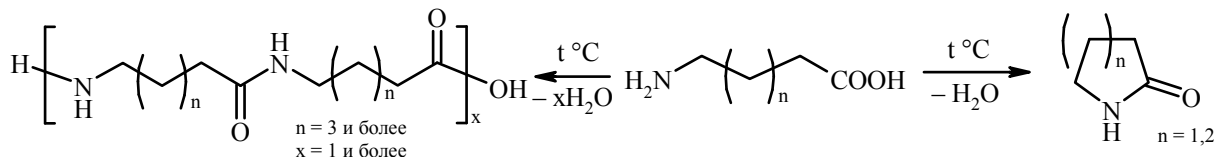
При взаимодействии со щелочами и другими основаниями  $\alpha$ -аминокислоты превращаются в соли (анионные формы). Насыщение спиртовых растворов аминокислот сухим  $HCl$  или их обработка  $SOCl_2$  приводит к образованию гидрохлоридов соответствующих сложных эфиров. Превращение  $COOH$ -группы в сложноэфирную – приём защиты  $COOH$ -группы, широко применяемый в пептидном синтезе. Свободные сложные эфиры  $\alpha$ -аминокислот быстро димеризуются при комнатной температуре с образованием 3,6-диалкил-2,5-дикетопиперазинов, поэтому их необходимо сразу вводить в дальнейшие химические превращения или генерировать *in situ* (в реакционной среде) действием основания (например,  $Et_3N$ ) на их гидрохлориды. Аминокислоты, различающиеся количеством метиленовых звеньев, разделяющих  $NH_2$ - и  $COOH$ -группы, по-разному ведут себя при нагревании:  $\alpha$ -аминокислоты димеризуются с образованием 3,6-диалкилпиперазин-2,5-дионов (при нагревании выше  $200^\circ C$   $\alpha$ -аминокислоты декарбоксилируются с образованием аминов);



$\beta$ -аминокислоты – теряют молекулу аммиака и превращаются в  $\alpha,\beta$ -непредельную кислоту;

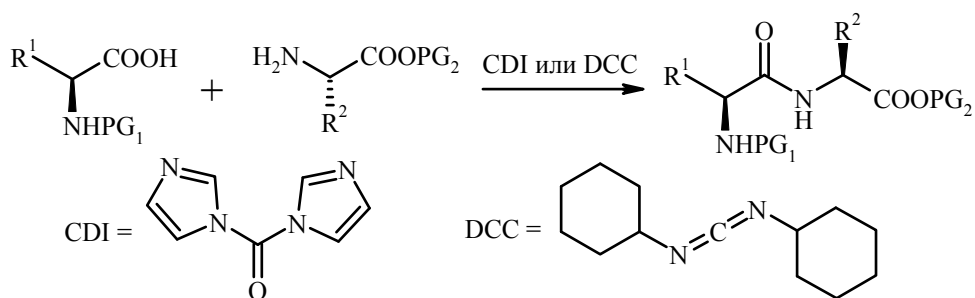


$\gamma$ - и  $\delta$ -аминокислоты при нагревании циклизуются в лактамы, а  $\omega$ -аминокислоты, в которых  $\text{NH}_2$ - и  $\text{COOH}$ -группы разделены пятью и более метиленовыми звеньями превращаются в линейные полипептиды;



Аминокислоты, содержащие в боковой цепи дополнительную функциональную группу, проявляют специфические химические свойства, характерные для этих групп:  $\text{SH}$ - и  $\text{OH}$ -группы обладают кислотностью и могут быть проалкилированы; в ароматической системе можно осуществить электрофильное замещение (например, в тирозине). В частности, ксантопротеиновая реакция – качественная реакция на тирозин (обработка природного белка азотной кислотой приводит к динитропроизводному тирозина, обладающему насыщенным жёлто-оранжевым цветом).

**Пептиды и белки** – это олиго- и биополимеры, образующиеся при олиго- и поликонденсации  $\alpha$ -аминокислот и состоящие из аминокислотных остатков, соединённых пептидными связями. Короткоцепочечные полипептиды, содержащие до 50 аминокислотных остатков, называют пептидами. Белки – полипептиды, содержащие от 50 до 8000 аминокислотных остатков. Природные полипептиды характеризуются строго определённой последовательностью различных  $\alpha$ -аминокислотных остатков, соединённых пептидной связью. Главная задача пептидного синтеза в лабораторных условиях (*in vitro*) – создание полипептидов заданного строения, что обеспечивается использованием *защитных групп* разной химической природы. Образование пептидной связи осуществляют в мягких условиях в присутствии водоотнимающих средств, активирующих  $\text{COOH}$ -группу:  $N,N'$ -дициклогексилкарбодиимида (DCC или ДЦК) или 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI).



Главное требование для *защитных групп* (PG – *protecting group*) – возможность их селективного удаления в условиях, не затрагивающих пептидную связь. Для защиты  $\text{NH}_2$ -группы аминокислот используют *трет*-бутоксикарбонильную (Boc) (удаляется действием кислоты) и бензилоксикарбонильную (Cbz) группы (удаляется гидрогенолизом или  $\text{HBr}$  в  $\text{AcOH}$ ).  $\text{COOH}$ -Группу в аминокислотах защищают превращением её в сложноэфирную – алкоксикарбонильную или бензилоксикарбонильную – обработкой смеси  $\alpha$ -аминокислоты и соответствующего спирта сухим  $\text{HCl}$  или  $\text{SOCl}_2$  с последующим добавлением  $\text{Et}_3\text{N}$  для выделения сложного эфира в свободном виде. *O*-Алкильную или *O*-бензильную защитные группы удаляют гидролизом в мягких условиях, а *O*-бензильную группу также удаляют гидрогенолизом в нейтральной среде.

Для синтеза трипептида *N*-защищённый дипептид обрабатывают другой *O*-защищённой аминокислотой в присутствии DCC (ДЦК) или CDI. Использование этих реагентов позволяет сократить классический пептидный синтез на одну стадию – активацию карбоксильной группы превращением её в хлорангидрид или смешанный ангидрид.

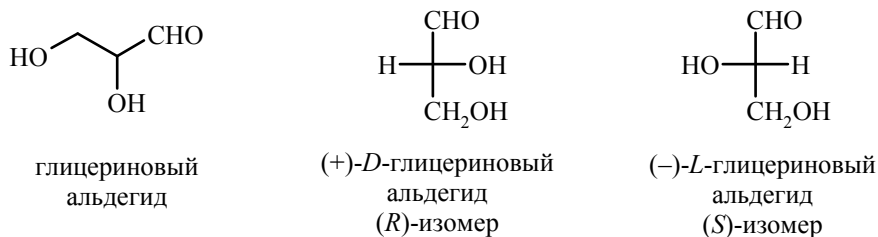
Если в обычном пептидном синтезе наращивание пептидной цепи начинают с *N*-концевой аминокислоты, то в автоматизированном пептидном синтезе на твёрдых полимерных матрицах (Меррифилд, 1968 г.) используют обратный порядок наращивания углеродной цепи.

Анализ аминокислотной последовательности в пептидах можно осуществлять несколькими способами: 1. метод Эдмана – избирательно отщепляют *N*-концевой аминокислотный остаток в виде тиогидантоина при реакции пептида с фенилтиоизоцианатом (УФ-анализ продуктов); 2. метод Сенгера – *N*-концевую аминокислоту превращают в *N*-2,4-динитрофенильное производное, обладающее известными физико-химическими свойствами, действием 2,4-динитрофторбензола с последующим кислотным гидролизом; 3. метод Акабори (1952 г.) – пептид нагревают с избытком гидразина, происходит расщепление пептидных связей с образованием гидразидов за исключением *C*-концевой аминокислоты, которую выделяют и анализируют; 4. ферментативные методы анализа полипептидов (например, фермент карбоксипептидаза избирательно расщепляет концевую пептидную связь; некоторые протеазы расщепляют определённые пептидные связи).

**Углеводами** называются органические соединения с общей формулой  $C_x(H_2O)_y$ , так как их молекулы формально состоят из углерода и воды. В случае моносахаридов  $x = y$ , дисахаридов –  $x = y-1$ , трисахаридов –  $x = y-2$  и т.д. Все углероды можно условно разделить на три больших класса: моносахариды, олигосахариды и полисахариды. Моносахариды содержат от трёх до восьми атомов углерода в молекуле; олигосахариды содержат от двух до восьми углеводных остатков, а полисахариды – более 8 моносахаридных остатков. Олиго- и полисахариды гидролизуются в кислой среде до соответствующих моносахаридов, являющихся конечными продуктами их гидролиза.

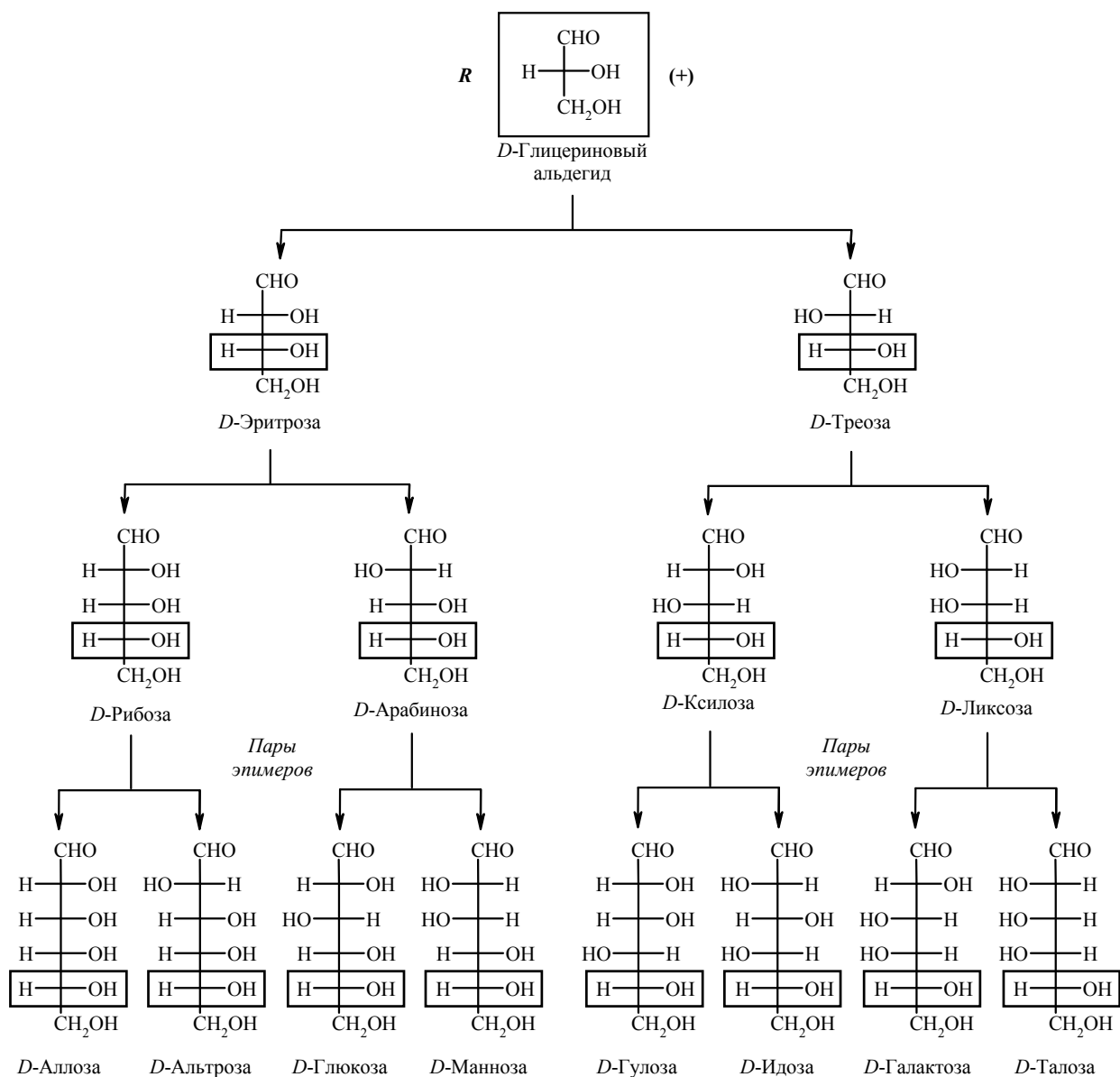
*Моносахариды (монозы)* – это дифункциональные соединения, содержащие в своих молекулах одну карбонильную и несколько гидроксильных групп. В зависимости от природы карбонильной группы монозы подразделяют на *альдозы* и *кетозы*. В зависимости от числа атомов углерода в цепи альдозы называют *триозами*, *тетрозами*, *пентозами*, *гексозами* и т.д. Кетозы называют *тетрулозами*, *пентулозами*, *гексулозами* и т.д. Для обозначения индивидуальных моносахаридов используют их тривиальные названия, в которых заложена информация об их конфигурации – глюкоза, манноза, фруктоза и т.п.

Простейшая альдоза (альдотреоза) – глицериновый альдегид – имеет один асимметрический атом углерода и существует в виде двух стереоизомеров: *D*- и *L*-изомеров.

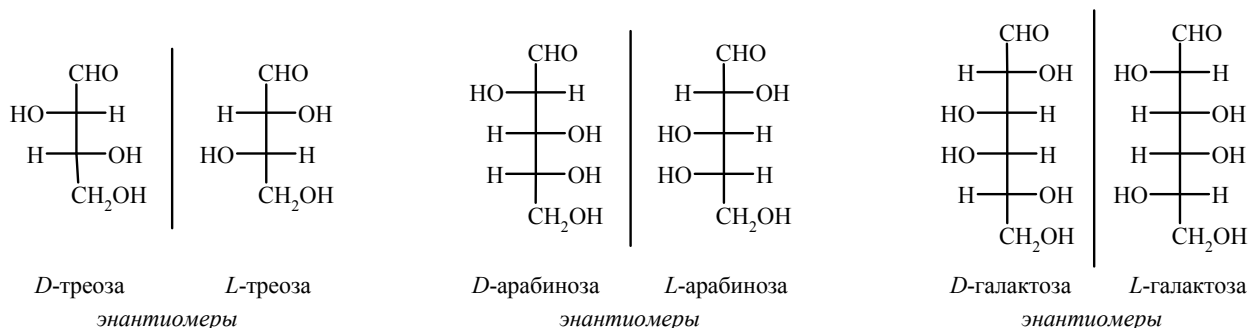


Если в молекуле альдозы или кетозы наиболее удалённый от карбонильной группы асимметрический атом углерода имеет такую же конфигурацию, как у *D*-глицеринового альдегида, то их относят к *D*-ряду; если же его конфигурация совпадает с конфигурацией *L*-глицеринового альдегида, то их относят к *L*-ряду. Большинство природных сахаров относится к *D*-ряду. Все альдозы, полученные из *D*-глицеринового альдегида путём последовательного удлинения углеродной цепи со стороны альдегидной группы, будут относиться тоже к *D*-ряду (схема 1).

**Альдозы D-ряда**



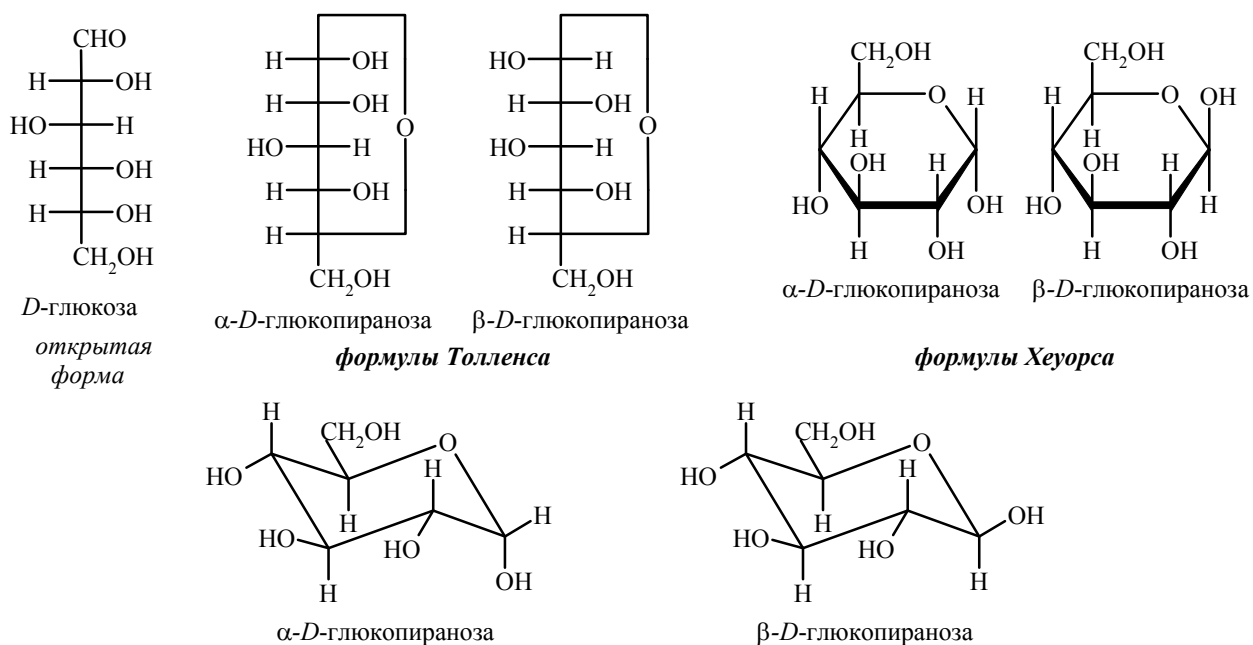
Каждой D-альдозе соответствует энантиомер, принадлежащий к L-ряду.



Все D-альдозы с одинаковым числом атомов углерода в углеродной цепи по отношению друг к другу являются *диастереомерами* (это справедливо и для L-альдоз). Stereoизомеры (диастереомеры), отличающиеся конфигурацией только одного асимметрического атома углерода, называются *эпимерами*. Например, эпимерами являются D-рибоза и D-арабиноза (эпимер по C(2)), D-арабиноза и D-ликсоза (эпимер по C(3)), D-

арабиноза и *L*-ксилоза (эпимер по С(4)) (схема 1). В последнем примере изменение конфигурации стереоцентра при атоме С(4) превращает *L*-ксилозу в эпимер *D*-арабинозу, а не в *D*-ксилозу, для получения которой необходимо изменение конфигураций всех стереоцентров в *L*-ксилозе.

Для пентоз и гексоз характерна кольчато-цепная таутомерия: в водных растворах соответствующие циклические таутомеры (полуацетали и полукетали) находятся в равновесии с открытыми формами сахаров. Циклические таутомеры термодинамически более устойчивы и преобладают в равновесных условиях. Для пентоз наиболее характерны фуранозные формы, а для гексоз – пиранозные. Для изображения циклических форм сахаров используются формулы Толленса (на данный момент используются редко), Хеурса или кресловидные проекции пиранозного кольца. Например, *D*-глюкоза может быть представлена следующим образом:



В молекулах циклических форм моносахаридов появляется дополнительный стереоцентр при атоме углерода С(1), который называют *гликозидным*. Связанную с ним ОН-группу называют гликозидной, чтобы подчеркнуть её особые свойства по сравнению с другими ОН-группами, а α-*D*-глюкопиранозу и β-*D*-глюкопиранозу называют *аномерами* (стереоизомеры, различающиеся конфигурацией гликозидного атома углерода; частный случай эпимеров). Молекула или заместитель, соединённый ковалентной связью с гликозидным атомом углерода, называются *агликоном*.

Поскольку α- и β-аномеры *D*-глюкозы являются диастереомерами, то они обладают различными физическими свойствами: α-*D*-глюкопираноза (Т.пл. 146 °С,  $[\alpha]_D^{20} = +112,2^\circ$ ) и β-*D*-глюкопираноза (Т.пл. 148-150 °С,  $[\alpha]_D^{20} = +18,9^\circ$ ); α-форма кристаллизуется из горячего этанола, а β-форма – из пиридина или уксусной кислоты. В кристаллическом состоянии моносахариды находятся в циклической форме, причём обе формы устойчивы и не превращаются друг в друга, тогда как в водном растворе между ними устанавливается равновесие с участием открытой формы. Например, *D*-глюкоза в водном растворе существует в виде смеси циклических α-формы (36%) и β-формы (64%); концентрация открытой формы в водном растворе крайне ничтожна (~0,024%). Преимущественное образование β-формы объясняется её большей термодинамической стабильностью. Растворение индивидуального аномера в воде сопровождается образованием равновесной смеси α- и β-форм моносахарида, что приводит к изменению удельного угла вращения (для *D*-глюкозы  $[\alpha]_D^{20} = +18,9^\circ$ ). Самопроизвольное изменение величины удельного угла вращения в свежеприготовленных растворах оптически активных соединений, катализируемое кислотами и основаниями называется *мутаротацией*.



Реакции открытых форм сахаров. Альдозы, как и многоатомные спирты, образуют с солями меди (II) комплексы хелатного типа тёмно-синего цвета (качественная реакция на многоатомные спирты). Результат окисления альдоз существенным образом зависит от используемого окислителя. Мягкие окислители, такие как  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$  (реактив Толленса), бромная вода, щелочной раствор  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  (раствор Феллинга) или разбавленная  $\text{HNO}_3$  без нагревания окисляют только альдегидную группу до альдоновой (монокарбоновой) кислоты. Разбавленная  $\text{HNO}_3$  при нагревании или концентрированная  $\text{HNO}_3$  окисляют карбонильную и концевую  $\text{CH}_2\text{OH}$ -группы с образованием альдаровой (дикарбоновой) кислоты. Сахара, которые дают положительную реакцию с реактивом Толленса, называют *восстанавливающими*; сахара, не дающие положительную реакцию Толленса – *невосстанавливающие*. Восстановление альдоз и кетоз  $\text{NaBH}_4$  в водном или спиртовом растворе приводит к образованию соответствующих многоатомных спиртов. Альдозы и кетозы реагируют с гидроксиламином с образованием оксимов. Фенилгидразин реагирует с альдозами и кетозами с образованием фенилгидразонов (1 экв.) или фенилозаонов (3 экв.,  $t^\circ\text{C}$ ).

Реакции циклических форм сахаров. Полуацетальная OH-группа в молекулах циклических форм сахаров легко замещается на алкокси- и арилокси-группы в кислой среде, например, действием  $\text{RON}$  в присутствии  $\text{HCl}$ . Модифицированные таким образом сахара называются *O-гликозидами*, которые, будучи ацетальными по своей химической природе, устойчивы в нейтральной и щелочной средах и не дают реакции «серебряного зеркала», т.е. являются невосстанавливающими сахарами. Разделение аномерных гликозидов можно осуществить хроматографически или стереоспецифическим гидролизом в присутствии  $\alpha$ - или  $\beta$ -глюкозидаз. Исчерпывающее алкилирование всех OH-групп можно осуществить действием избытка алкилирующего агента в щелочной среде, тогда как гидролизу в кислой среде подвергается только гликозидный заместитель. Обработка альдоз аммиаком и аминами, являющимися сильными основаниями (вызывают эпимеризацию альдоз), приводит к образованию *N-гликозидов*. Обработка пентоз и гексоз избытком ацилирующего агента в присутствии основания приводит к образованию тетра- и пентаацильных производных, не проявляющих восстанавливающих свойств. Ацетокси-группа, связанная с гликозидным атомом углерода, легко замещается на атом  $\text{Br}$  при действии  $\text{HBr}/\text{AcOH}$ . В полученном бромпроизводном атом  $\text{Br}$  легко замещается различными нуклеофилами. Удаление всех ацильных групп осуществляют действием избытка аммиака или метилата натрия в метаноле.

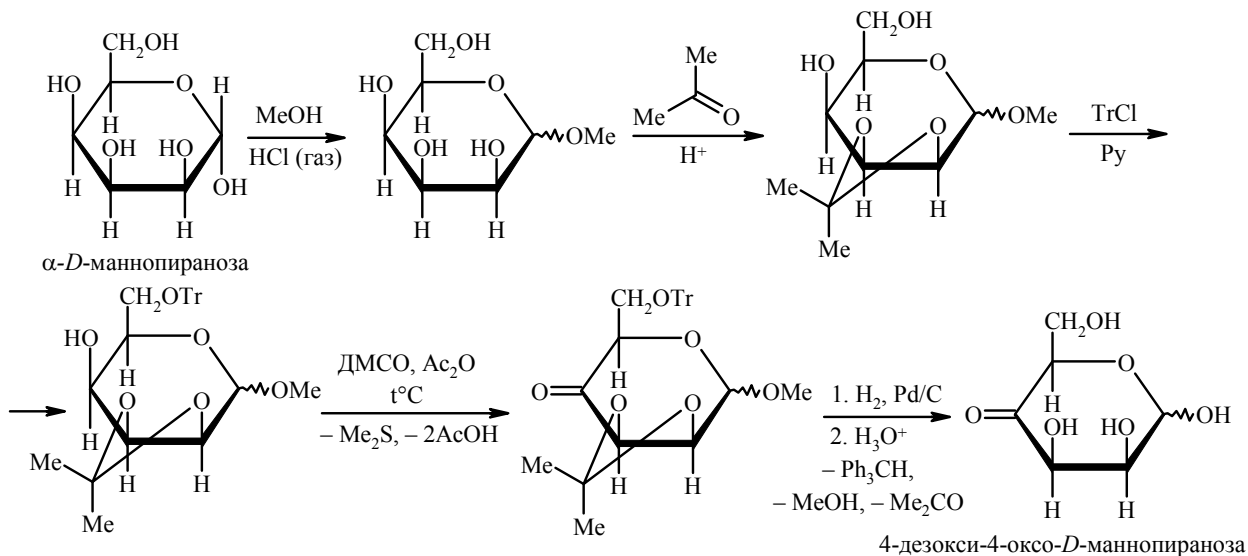
Удлинение углеродной цепи альдоз на один атом углерода осуществляют по *методу Килиани-Фишера*: 1. образование циангидрина; 2. гидролиз циангидрина в присутствии  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  с образованием бариевых солей эпимерных альдоновых кислот; 3. образование циклических лактонов при подкислении; 4. восстановление лактонов  $\text{Na}/\text{Hg}$  в кислой среде. Данная последовательность приводит к образованию смеси двух эпимерных моносахаридов. Индивидуальные моносахариды можно получить разделением бариевых солей эпимерных альдоновых кислот (стадия 2; кристаллизация из горячего водного раствора). Конечные эпимерные моносахариды (диастереомеры) можно также разделить кристаллизацией из подходящих растворителей или хроматографически.

Увеличение углеродной цепи альдоз сразу на два атома углерода можно осуществить, используя реакцию Виттига (реагент  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ ) с последующим *транс*-гидроксилированием по Прилежаеву ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HCOOH}$ ). Далее поступают как в методе Килиани-Фишера.

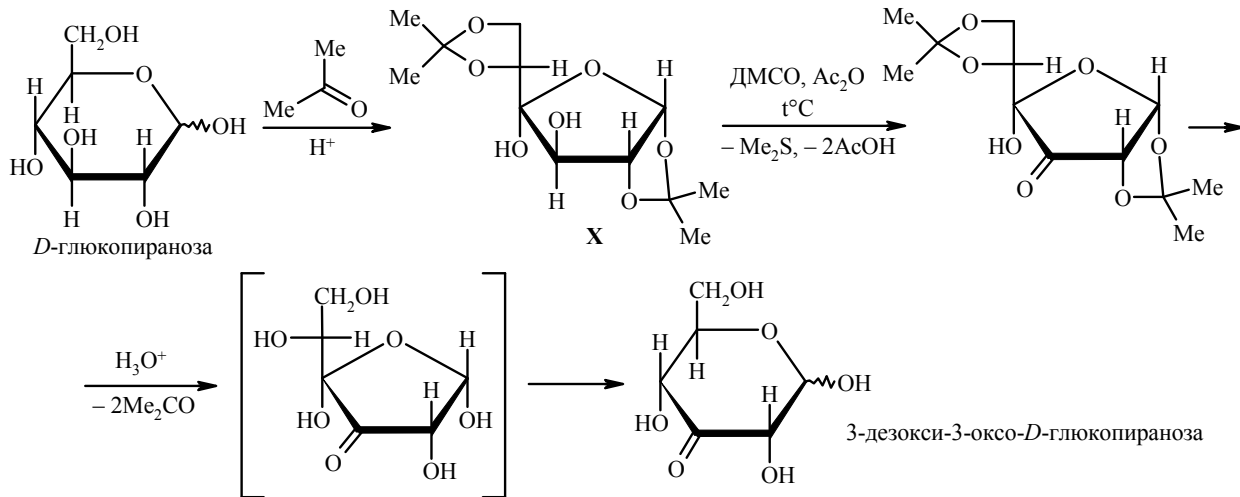
Укорочение углеродной цепи альдоз на один атом углерода (деградацию сахаров) можно осуществить двумя способами: 1. по методу Руффа (окисление альдозы бромной водой до альдоновой кислоты, окисление альдоновой кислоты до  $\alpha$ -кетокислоты  $\text{H}_2\text{O}_2$  в присутствии  $\text{Fe}^{3+}$ -ионов с последующим декарбоксилированием); 2. по методу Воля (получение оксима альдозы, дегидратация оксима с образованием циангидрина и его последующим разложением до соответствующей альдозы с укороченной углеродной

цепью). Более подробно методы наращивания и укорочения углеродной цепи в сахарах рассматриваются в учебниках, а также на лекциях и семинарах.

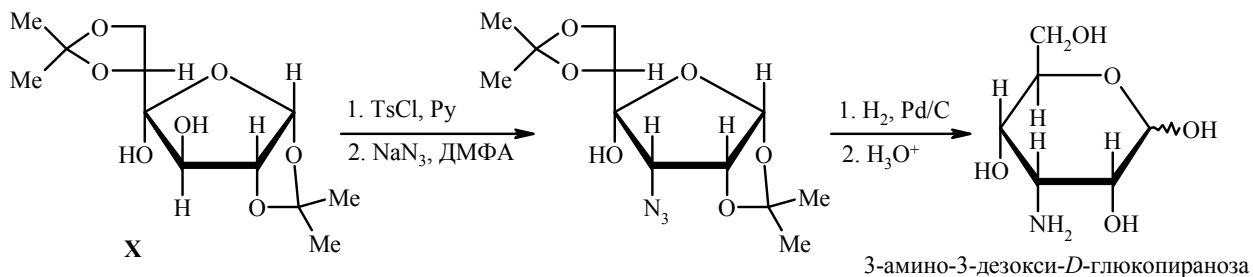
Для достижения поставленной синтетической цели в химии сахаров часто необходимо использовать защитные группы различной природы, обеспечивающие селективную защиту карбонильной группы, первичной OH-группы, двух или нескольких вторичных OH-групп. Например, *D*-манноза может быть превращена в 4-дезоксид-4-оксо-*D*-маннопиранозу по следующей схеме:



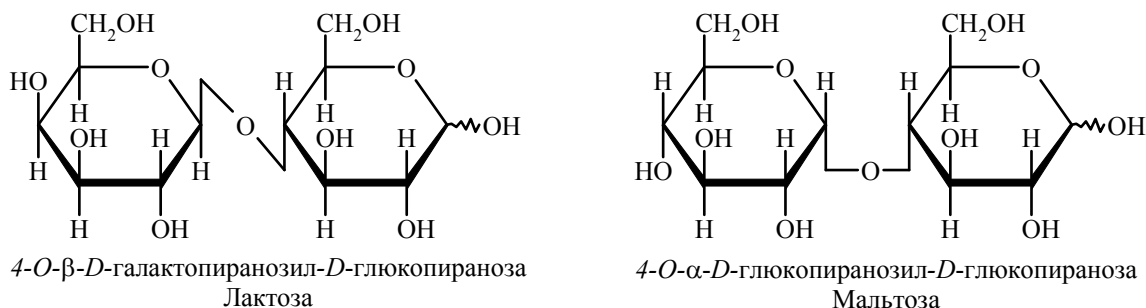
В случае обработки *D*-глюкопиранозы избытком ацетона в присутствии кислоты обеспечивается защита сразу четырёх OH-групп (одной первичной, гликозидной и двух вторичных) за счёт фиксации фуранозной формы *D*-глюкозы.



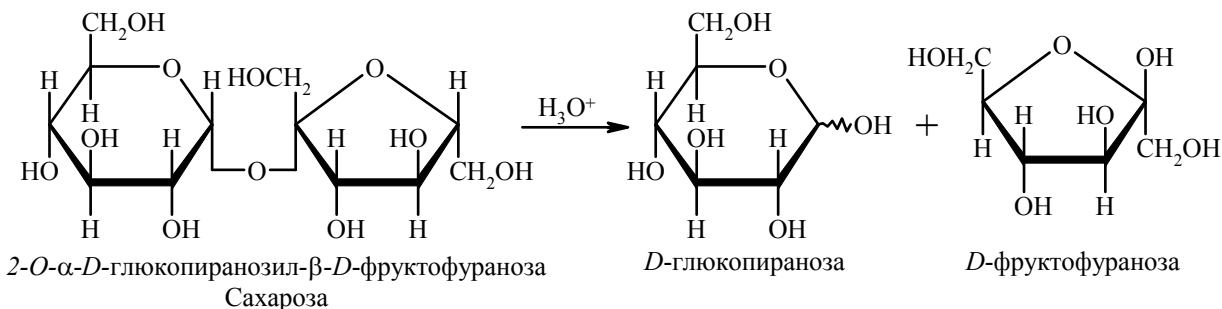
Диацеталь X можно превратить в тозилат и использовать в реакциях нуклеофильного замещения для дополнительной функционализации сахаров. Например, используя азид натрия, можно синтезировать 3-амино-3-дезоксид-*D*-глюкопиранозу.



**Дисахариды** – органические соединения, получающиеся из двух молекул моносахаридов путём формального отщепления молекулы воды. Дисахариды делят на восстанавливающие и невосстанавливающие. Типичные примеры восстанавливающих (редуцирующих) дисахаридов – *лактоза* (4-*O*-β-*D*-галактопиранозил-*D*-глюкопираноза) и *мальтоза* (4-*O*-α-*D*-глюкопиранозил-*D*-глюкопираноза), содержащие полуацетальный центр, который обеспечивает все реакции, характерные для восстанавливающих сахаров.



Типичный пример невосстанавливающего (нередуцирующего) дисахарида – *сахароза* (α-*D*-глюкопиранозил-(1→2)-β-*D*-фруктофураноза). Гидролиз дисахаридов в кислой среде приводит к соответствующим моносахаридам. Например, гидролиз сахарозы приводит к *D*-глюкопиранозе и *D*-фруктозе.



### Задачи

**4.1.** Дайте *R,S*-обозначения асимметрическим центрам в аминокислотах **A** и **B** и назовите их по систематической номенклатуре (IUPAC) с учётом стереохимии, а также дайте их названия по «аминокислотной» номенклатуре. Приведите для них стандартные проекции Фишера и отнесите аминокислоты **A** и **B** к *D*- или *L*-ряду.



**4.2.** Из аланина, метионина и глицина получите трипептид а) Ala–Met–Gly; б) Met–Ala–Gly.

**4.3.** Из 3-метилбутанала получите лейцин по методу Штреккера. Будет ли он оптически чистым? Какой продукт образуется при нагревании лейцина?

**4.4.** *D*-Ксилозу подвергли двум отдельным процессам: а) укорочению углеродной цепи на один атом углерода по Руффу, б) удлинению углеродной цепи на один атом углерода по Килиани-Фишеру. Какие моносахариды образовались в каждом случае (строение продуктов приведите в линейной форме)?

**4.5.** Из 2-фенилэтанола получите фенилаланин по методу Штреккера. Будет ли он оптически чистым? Какой продукт образуется при нагревании фенилаланина?

4.6. *D*-Арабинозу подвергли двум отдельным процессам: а) укорочению углеродной цепи на один атом углерода по Руффу, б) удлинению углеродной цепи на один атом углерода по Килиани-Фишеру. Какие моносахариды образовались в каждом случае (строение продуктов приведите в линейной форме)?

4.7. В каких стереохимических отношениях находятся следующие пары соединений (являются энантиомерами, эпимерами или аномерами)? Приведите структуры всех названных соединений.

а) *D*-гулоза и *L*-манноза; б) метил- $\alpha$ -*D*-маннопиранозид и метил- $\beta$ -*D*-маннопиранозид; в) *D*-рибоза и *L*-рибоза; г) *D*-альтроза и *L*-галактоза; д) *D*-арабиноза и *L*-арабиноза; е) метил- $\alpha$ -*D*-галактопиранозид и метил- $\beta$ -*D*-галактопиранозид.

4.8. *D*-Талозу обработайте следующими реагентами: а)  $\text{NaBH}_4$  в  $\text{EtOH}$ ; б) фенилгидразин (3 экв.),  $t^\circ\text{C}$ ; в)  $\text{Br}_2$  в воде; г)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{HCl}$  (газ); д)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (изб.),  $\text{NaOH}$ , вода, а затем  $\text{HCl}$  (разб.),  $t^\circ\text{C}$ . Приведите структуры исходного соединения и продуктов указанных превращений.

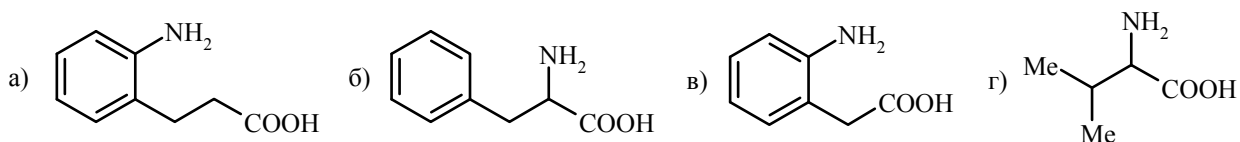
4.9. *D*-Гулозу обработайте следующими реагентами: а)  $\text{NaBH}_4$  в  $\text{EtOH}$ ; б) фенилгидразин (3 экв.),  $t^\circ\text{C}$ ; в)  $\text{Br}_2$  в воде; г)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{HCl}$  (газ); д)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (изб.),  $\text{NaOH}$ , вода, а затем  $\text{HCl}$  (разб.),  $t^\circ\text{C}$ . Приведите структуры исходного соединения и продуктов указанных превращений.

4.10. Приведите пространственное строение (проекцию Фишера и клиновидную проекцию) для а) *L*-метионина; б) *L*-лейцина. Дайте *R,S*-обозначения асимметрическим центрам в обеих проекциях. Получите по методу Штреккера: а) метионин; б) лейцин. Каким будет стереохимический результат данной реакции? Как выделить метионин (лейцин) в оптически активной форме?

4.11. Из фенилаланина и глицина получите дипептид: а) Gly–Phe; б) Phe–Gly.

4.12. Получите: а)  $\gamma$ -аминомасляную (4-аминобутановую) кислоту из циклобутанона и гидроксилamina; б)  $\beta$ -аминомасляную (3-аминобутановую) кислоту из бутен-2-овой и других необходимых реагентов; в)  $\beta$ -аланин из акриловой (пропен-2-овой) кислоты и других необходимых реагентов; г)  $\delta$ -аминовалериановую (5-аминопентановую) кислоту из циклопентанона и гидроксилamina.

4.13. Какие продукты образуются при нагревании следующих аминокислот?

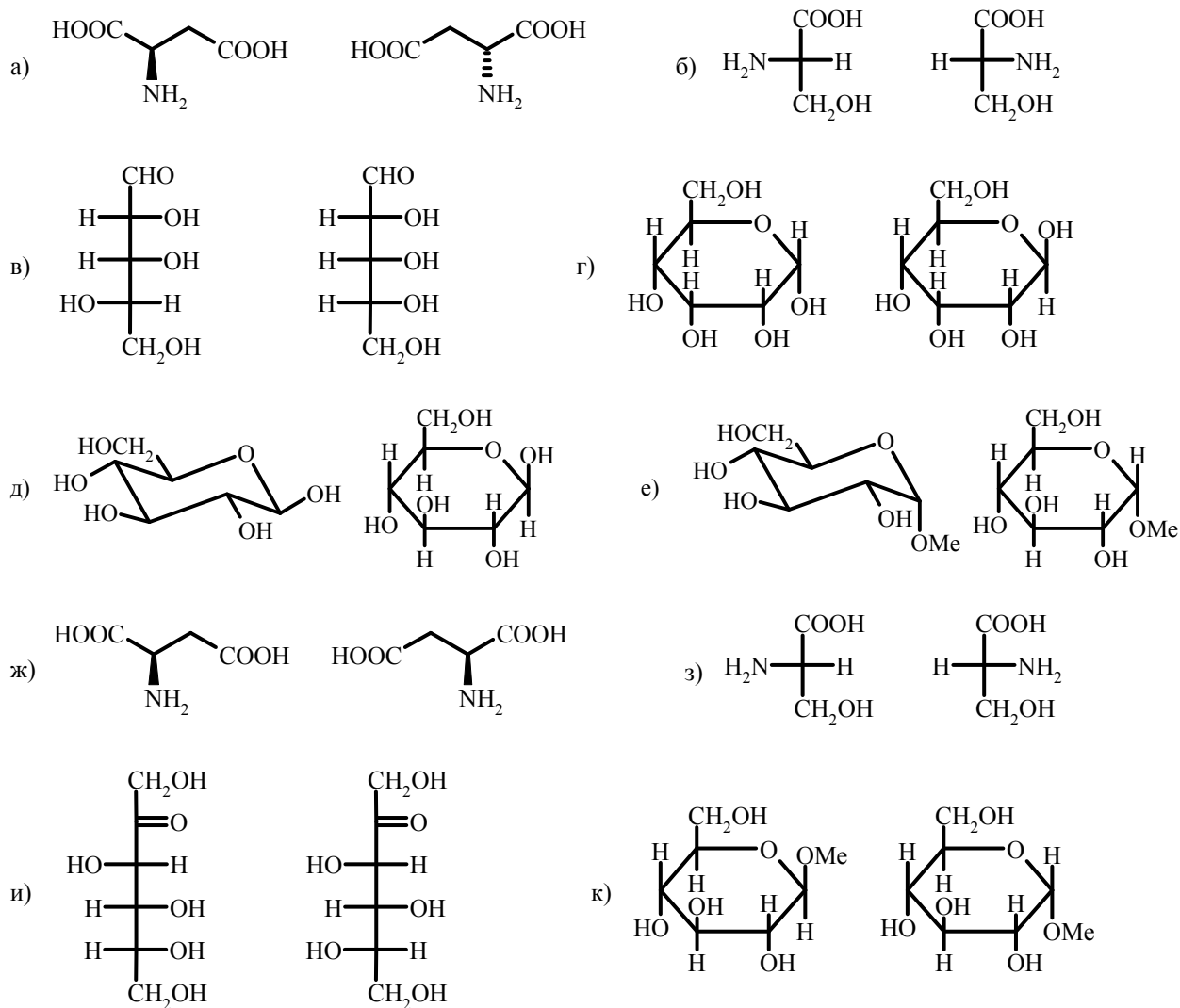


4.14. На примере а) *D*-рибозы; б) *D*-ликсозы предложите методы удлинения и укорочения углеродной цепи на один атом углерода. Какие новые моносахариды образуются в каждой реакции? Структуры полученных моносахаридов изобразите в линейной (открытой) форме.

4.15. Приведите строение *D*-маннозы и  $\alpha$ -*D*-маннопиранозы. Обработайте *D*-маннозу следующими реагентами: а)  $\text{Br}_2$  в воде; б)  $\text{HNO}_3$  (конц.); в)  $\text{NaBH}_4$  в  $\text{EtOH}$ ; г)  $\text{Ac}_2\text{O}$  (изб.), пиридин; д)  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  (1 экв.), пиридин; е)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{HCl}$  (газ); ж)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (изб.),  $\text{NaOH}$ , вода; з) фенилгидразин (3 экв.),  $t^\circ\text{C}$ . Приведите структуры исходного соединения и продуктов указанных превращений.

**4.16.** Приведите строение *D*-гулозы и  $\alpha$ -*D*-гулопиранозы. Обработайте *D*-гулозу следующими реагентами: **а)**  $\text{Br}_2$  в воде; **б)**  $\text{HNO}_3$  (конц.),  $t^\circ\text{C}$ ; **в)**  $\text{NaBH}_4$  в  $\text{EtOH}$ ; **г)**  $\text{Ac}_2\text{O}$  (изб.), пиридин; **д)**  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  (1 экв.), пиридин; **е)**  $\text{MeOH}$ ,  $\text{HCl}$  (газ); **ж)**  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (изб.),  $\text{NaOH}$ , вода; **з)** фенилгидразин (3 экв.),  $t^\circ\text{C}$ . Приведите структуры исходного соединения и продуктов указанных превращений.

**4.17.** В каких стереохимических отношениях находятся следующие пары соединений: они идентичны, являются энантиомерами, эпимерами или аномерами?



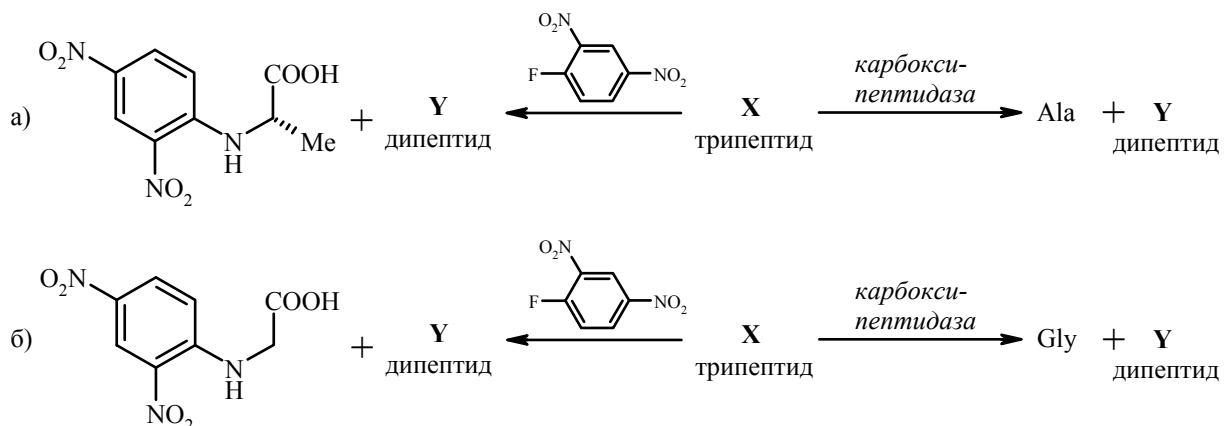
**4.18.** Из метиламина, уксусной кислоты и других необходимых реагентов получите саркозин (*N*-метилглицин) и обработайте его следующими реагентами: а)  $\text{Woc}_2\text{O}$ ; б)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{HCl}$  (газ); в)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{HCl-H}_2\text{O}$ ; г) 2,4-динитрофторбензолом.

**4.19.** Из бензиламина, уксусной кислоты и других необходимых реагентов получите *N*-бензилглицин и обработайте его следующими реагентами: а)  $\text{Woc}_2\text{O}$ ; б)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{HCl}$  (газ); в)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{HCl-H}_2\text{O}$ ; г) 2,4-динитрофторбензолом.

**4.20.** Обработайте *D*-идозу следующими реагентами: **а)**  $\text{PhNHNH}_2$  (1 экв.); **б)**  $\text{HNO}_3$  (разб.),  $t^\circ\text{C}$ ; **в)**  $\text{NaBH}_4$  в  $\text{EtOH}$ ; **г)**  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$ ; **д)**  $\text{Ac}_2\text{O}$  (изб.), пиридин, а затем  $\text{HBr}$  (1 экв.); **е)**  $\text{MeOH}$ ,  $\text{HCl}$  (газ); **ж)** фенилгидразин (3 экв.),  $t^\circ\text{C}$ ; **з)**  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (изб.),  $\text{NaOH}$ , вода, а затем  $\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $t^\circ\text{C}$ . Приведите структуры исходного соединения и продуктов указанных превращений.

4.21. Из валина и глицина получите дипептид а) Val–Gly; б) Gly–Val.

4.22. Обработка трипептида **X** ферментом карбоксипептидазой и 2,4-динитрофторбензолом приводит к следующим результатам:



Какое строение имеет исходный трипептид **X**?

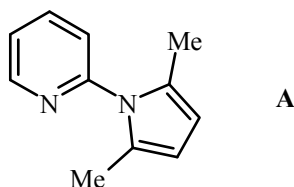
4.23. Обработайте *D*-галактозу следующими реагентами: **а)** PhNHNH<sub>2</sub> (1 экв.); **б)** HNO<sub>3</sub> (разб.), t°C; **в)** NaBH<sub>4</sub> в EtOH; **г)** Ac<sub>2</sub>O (изб.), пиридин, а затем HBr (1 экв.); **д)** [Ag(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]OH; **е)** MeOH, HCl (газ); **ж)** фенилгидразин (3 экв.), t°C; **з)** Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (изб.), NaOH, вода, а затем H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, t°C. Приведите структуры исходного соединения и продуктов указанных превращений.

## Глава 5. Типовые экзаменационные задачи по органической химии (II семестр)

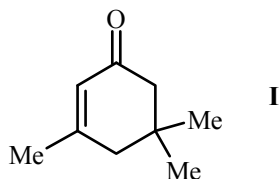
Для успешного решения экзаменационных задач студентам необходимо уверенное знание материала, изученного как во втором (весеннем) семестре, так и пройденного ранее. Во втором семестре экзаменационные задачи посвящены, в основном, свойствам органических соединений, содержащих в своих молекулах циклические фрагменты различной природы: алифатические и ароматические карбо- и гетероциклы, циклические формы сахаров. Ациклические соединения представлены алифатическими amino- и нитросоединениями, открытыми формами сахаров, а также аминокислотами разного строения. При этом подробно обсуждаются методы получения всех перечисленных классов соединений и их специфические химические свойства.

### Задачи

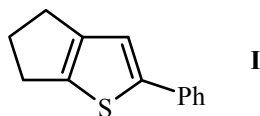
5.1. Исходя из пиридина, ацетоуксусного эфира и других необходимых реагентов получите 2-(2,5-диметилпирролил-1)пиридин (A).



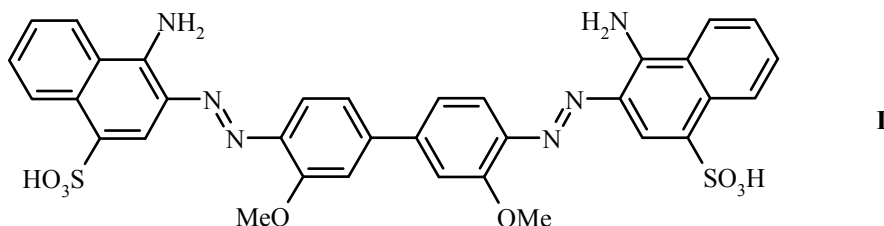
5.2. Из ацетона и других необходимых реагентов получите соединение I.



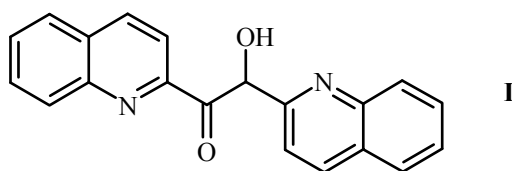
5.3. Осуществите синтез соединения I, исходя из ацетофенона и диэтилового эфира адипиновой кислоты.



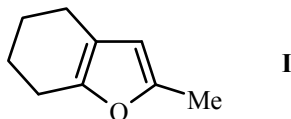
5.4. Из анилина и нафталина получите азокраситель I, который является аналогом кислотного-основного индикатора конго красного, а также некоторых красителей для кожи и меха.



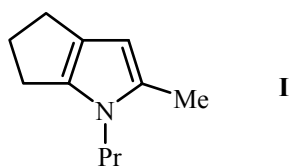
5.5. Исходя из анилина и ацетальдегида, получите соединение хинолинового ряда I.



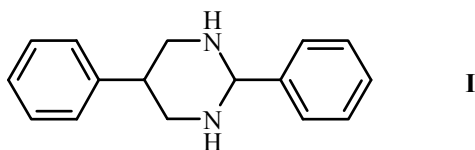
5.6. Из циклогексена и любых других необходимых реагентов получите 2-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран (**I**).



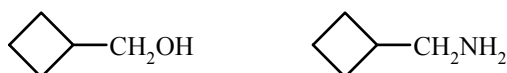
5.7. Исходя из адипиновой кислоты, *n*-пропилового спирта и бромацетона, получите замещённый пиррол **I**.



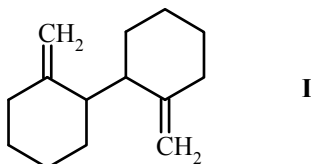
5.8. Осуществите синтез 2,5-дифенилгексагидропиримидина (**I**), используя в качестве исходных соединений нитрометан и бензальдегид.



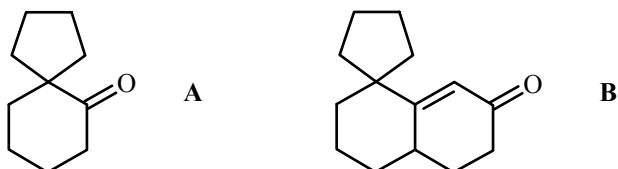
5.9. Исходя из малонового эфира и 1-бром-3-хлорпропана, синтезируйте циклобутилметанол и (циклобутилметил)амин.



5.10. Исходя из гептандиовой кислоты, пиперидина, метилйодида, трифенилфосфина и других необходимых реагентов, получите соединение **I**.



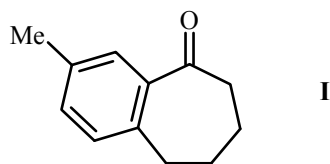
5.11. Из циклопентанона и других необходимых реагентов получите бициклический кетон **A** и превратите его в насыщенный трициклический кетон **B**, используя метилвинилкетон и аннелирование по Робинсону.





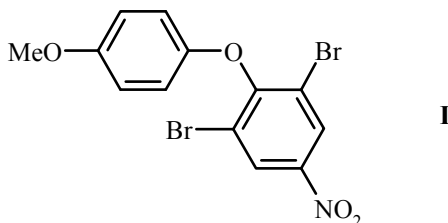
5.12. Исходя из малонового эфира и 1,2-дибромэтана получите бромциклопропан и циклопропиламин.

5.13. Исходя из толуола и глутарового ангидрида (ангидрида пентандиовой кислоты) получите бензосуберон **I**.

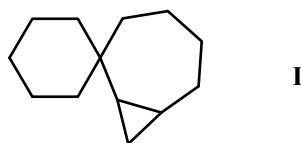


5.14. В Вашем распоряжении имеются анилин, пировиноградная (2-оксопропановая) кислота и любые неорганические реагенты. Получите индол и превратите его в индол-3-карбоновую кислоту.

5.15. Из анилина, *n*-метоксифенола и других необходимых реагентов получите 2,6-дибром-4'-метокси-4-нитродифениловый эфир (**I**).

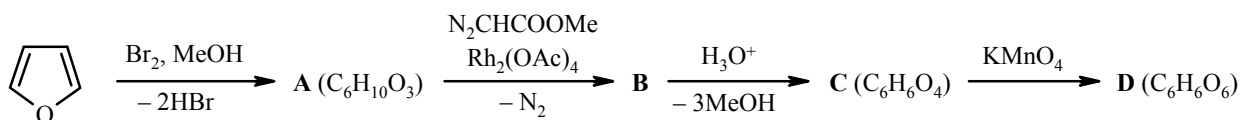


5.16. Получите соединение **I**, исходя из циклогексанона и хлороформа.



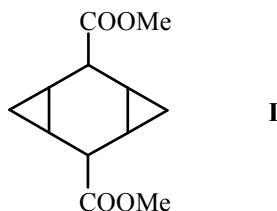
5.17. Исходя из тиофена и других необходимых реагентов, получите 5-этилтиофен-2-карбоновую кислоту.

5.18. Расшифруйте цепочку превращений.

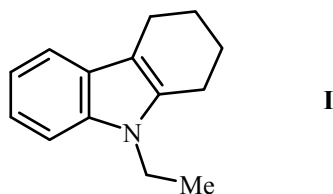


Вещество **D** имеет в  $^1\text{H}$  ЯМР два сигнала с соотношением интенсивностей 1:1 при 1,7 м.д. (синглет, 3H) и при 12,0 м.д. (ушир. синглет, 3H, обмениваются с водой). Сколько стереоизомеров у вещества **D**?

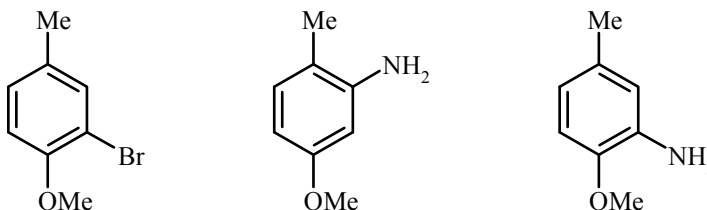
5.19. Из *n*-ксилола, diazometana и других необходимых реагентов получите соединение **I**.



5.20. Из адипиновой кислоты, анилина, этанола и других необходимых реагентов получите производное тетрагидрокарбазола (**I**).

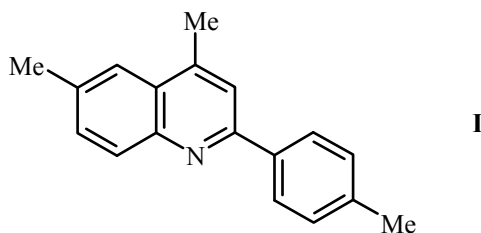


5.21. Из толуола и других необходимых реагентов получите:



5.22. Из пиридина и других необходимых реагентов получите изомерные 2-, 3- и 4-пиридинкарбоновые кислоты.

5.23. Из толуола, ацетона и других необходимых реагентов получите замещённый хинолин **I**.



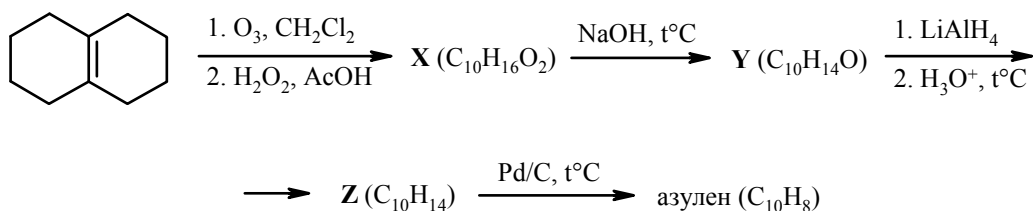
5.24. Из ацетона и метилвинилкетона, получите 2,6-диметил-4-фторпиридин.

5.25. Из *трет*-бутанола, этанола и других необходимых реагентов получите (*трет*-бутил)этиламин. Что получится, если его обработать азотистой кислотой?

5.26. Из адипиновой кислоты и других необходимых реагентов получите циклопентил-амин и пиперидин. Что образуется, если каждый из них обработать азотистой кислотой?

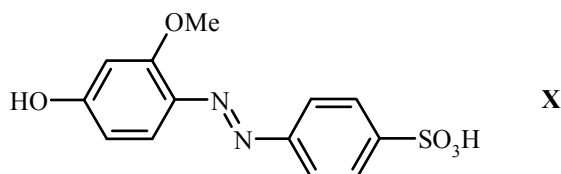
5.27. Из бензилового спирта и любых других необходимых реагентов получите рацемический фенилаланин и обработайте его: а) раствором  $\text{HNO}_2$ ; б) смесью метанол– $\text{HCl}$  (газ).

5.28. Расшифруйте схему, определите структуру **азулена**, дайте объяснение, почему все его протоны в спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР находятся в области 6,6-7,6 м.д.



5.29. *D*-Гексоза **X** была подвергнута деградации по Руфффу, что привело к образованию пентозы **Y**. Обе молекулы **X** и **Y** при восстановлении  $\text{NaBH}_4$  или окислении  $\text{HNO}_3$  всегда образуют ахиральные *мезо*-формы. Какое строение имеют **X** и **Y**?

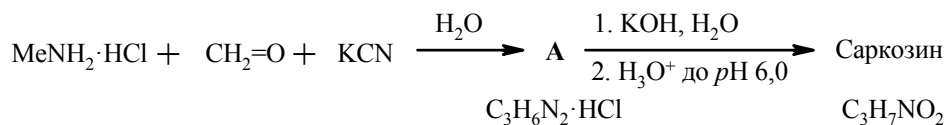
5.30. Из бензола и других необходимых реагентов получите индикатор **X**.



5.31. Из лактона **A** и неорганических реагентов получите  $\alpha$ -аминокислоту пролин (**B**). Будет ли полученный пролин оптически активным? *L*-Пролин обработайте следующими реагентами: а)  $\text{LiAlH}_4$ ; б)  $\text{KNO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; в)  $\text{Woc}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ . Какие соединения (с учётом стереохимии) при этом образуются?



5.32. Природная непротеиногенная  $\alpha$ -аминокислота саркозин, являющаяся продуктом распада креатина и пуриновых оснований, содержится во многих продуктах питания и может быть получена по следующей схеме:



Какое строение имеют промежуточное соединение **A** и целевой саркозин? Обработайте саркозин следующими реагентами: а)  $\text{KNO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; б)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{HCl}$  (газ); в)  $\text{LiAlH}_4$ .

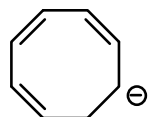
*Примечание:* синтез саркозина по данной схеме – полная аналогия метода Штреккера, широко используемого для синтеза  $\alpha$ -аминокислот.

5.33. В распоряжении имеются (3,5-диметилфенил)уксусная кислота, коммерческий 1,6 М раствор метиллития в эфире, анилин и любые неорганические реагенты. Предложите схему синтеза 2-метил-3-(3,5-диметилфенил)индола.

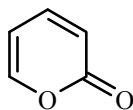
## Ответы

### Решение задач из главы 1

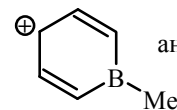
#### 1.1.



неароматическая  
(8πе, разрыв)



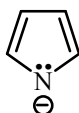
ароматическая  
(6πе)



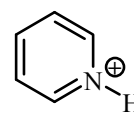
антиароматическая  
(4πе)



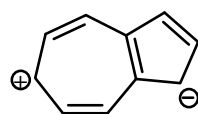
антиароматическая  
(4πе)



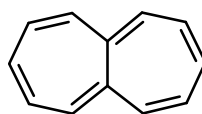
ароматическая  
(6πе)



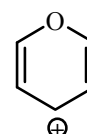
ароматическая  
(6πе)



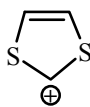
ароматическая  
(10πе)



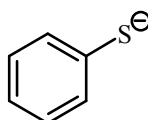
неароматическая  
(12πе, неплоская)



ароматическая  
(6πе)



ароматическая  
(6πе)

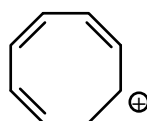


ароматическая  
(6πе)

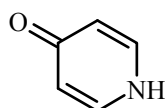


неароматическая  
(6πе, разрыв)

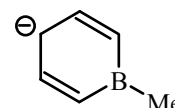
#### 1.2.



неароматическая  
(6πе, разрыв)



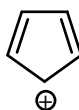
ароматическая  
(6πе)



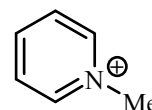
ароматическая  
(6πе)



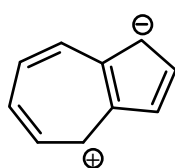
антиароматическая  
(4πе)



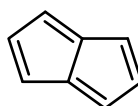
антиароматическая  
(4πе)



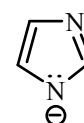
ароматическая  
(6πе)



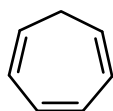
ароматическая  
(10πе)



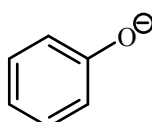
антиароматическая  
(8πе)



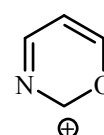
ароматическая  
(6πе)



неароматическая  
(6πе, разрыв)



ароматическая  
(6πе)

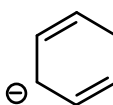


ароматическая  
(6πе)

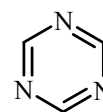
#### 1.3.



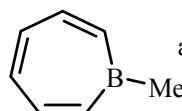
антиароматическая  
(4πе)



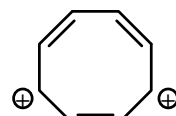
неароматическая  
(6πе, разрыв)



ароматическая  
(6πе)



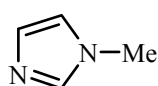
ароматическая  
(6πе)



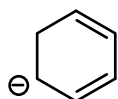
ароматическая  
(6πе)



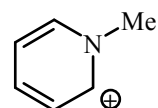
антиароматическая  
(4πе)



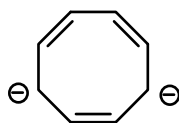
ароматическая  
(6πe)



неароматическая  
(6πe, разрыв)

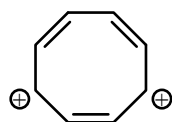


ароматическая  
(6πe)

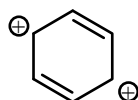


ароматическая  
(10πe)

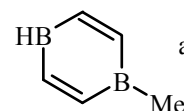
#### 1.4.



ароматическая  
(6πe)



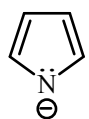
антиароматическая  
(4πe)



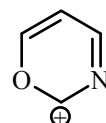
антиароматическая  
(4πe)



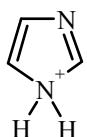
антиароматическая  
(4πe)



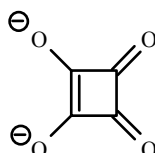
ароматическая  
(6πe)



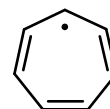
ароматическая  
(6πe)



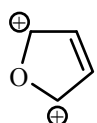
неароматическая  
(4πe, разрыв)



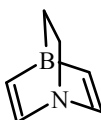
ароматическая  
(2πe)



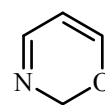
неароматическая  
(7πe)



антиароматическая  
(4πe)

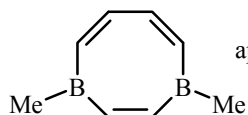


неароматическая  
(4πe, разрыв)

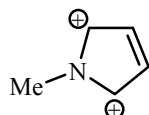


неароматическая  
(6πe, разрыв)

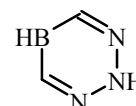
#### 1.5.



ароматическая  
(6πe)



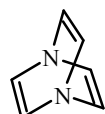
антиароматическая  
(4πe)



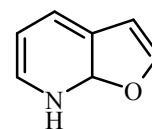
ароматическая  
(6πe)



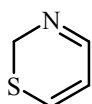
ароматическая  
(2πe)



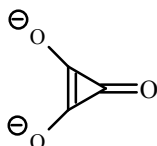
неароматическая  
(6πe, разрыв,  
неплоская)



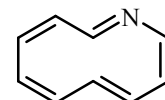
неароматическая  
(10πe, разрыв)



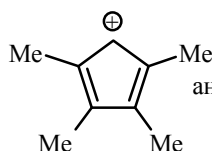
неароматическая  
(10πe, разрыв)



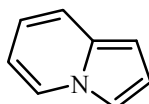
ароматическая  
(2πe)



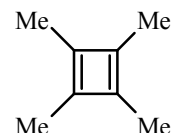
неароматическая  
(10πe, неплоская)



антиароматическая  
(4πe)



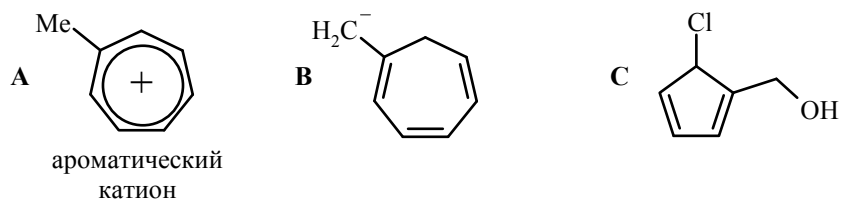
ароматическая  
(6πe)



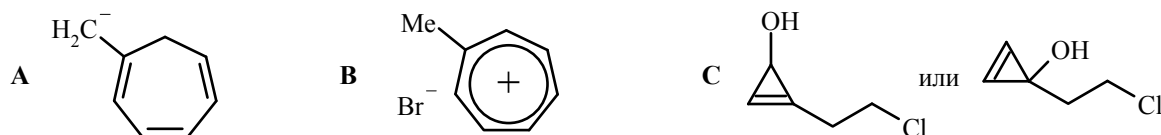
антиароматическая  
(4πe)

#### 1.6.

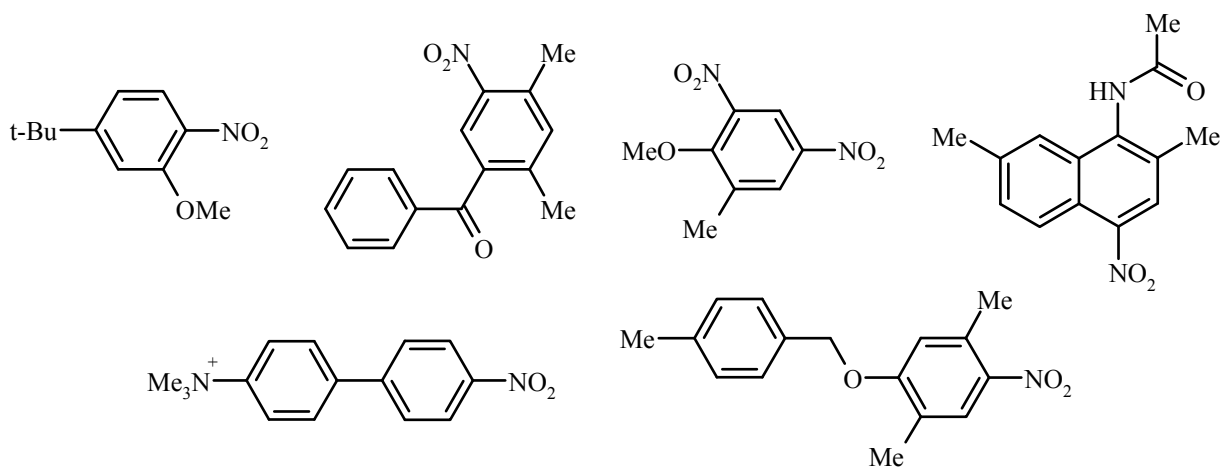
а) В случае соединений В и С цикл не затрагивается, т.к. в противном случае образуются антиароматические структуры, что невыгодно термодинамически.



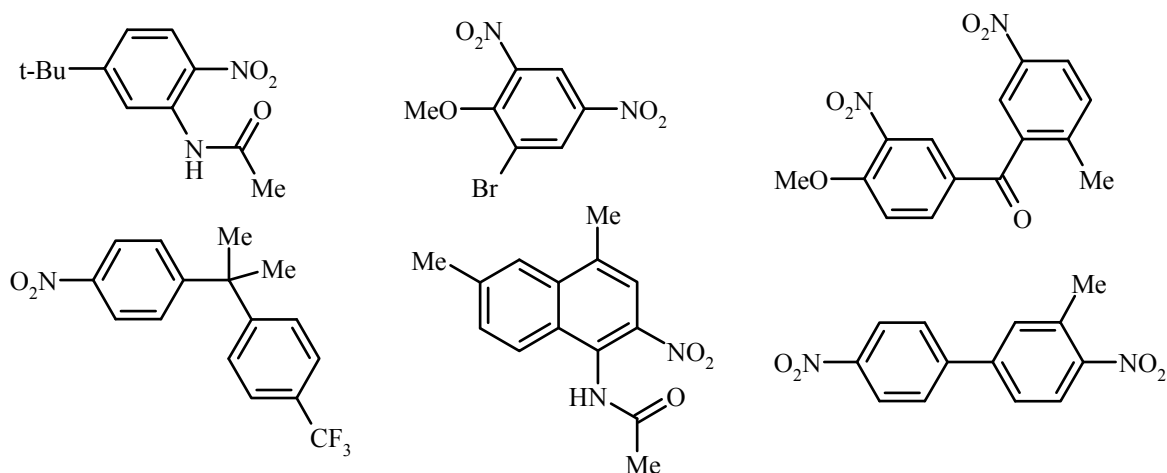
б) Соединение **B** – ароматический тропилий-катион; соединение **C** формируется через стадию образования ароматического циклопропенилий-катиона.



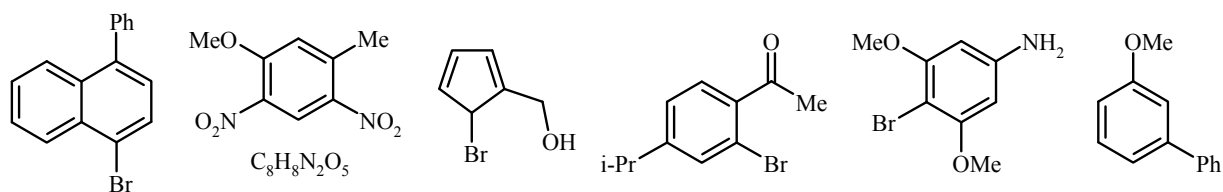
### 1.7. Структуры моонитропроизводных:



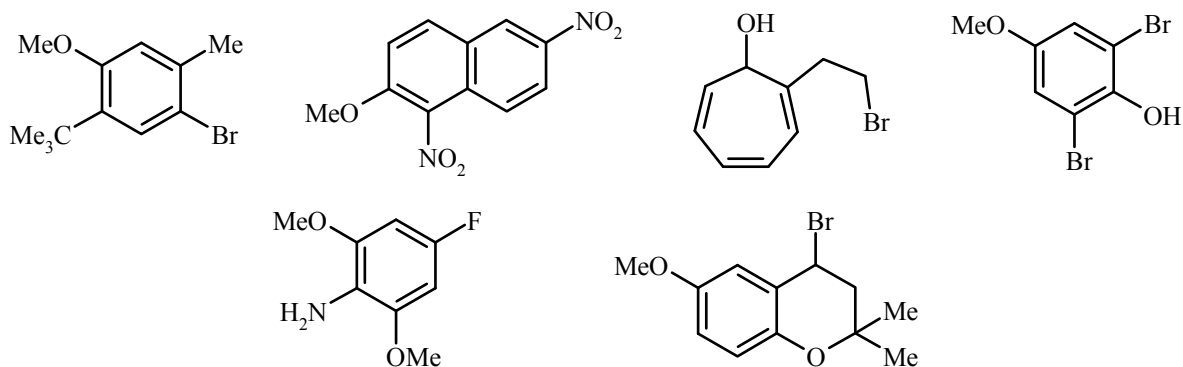
### 1.8. Структуры моонитропроизводных:



### 1.9. Продукты реакций:

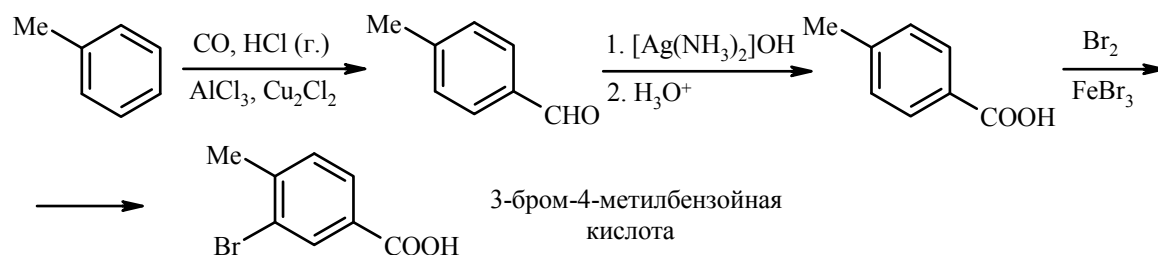


1.10. Продукты реакций:

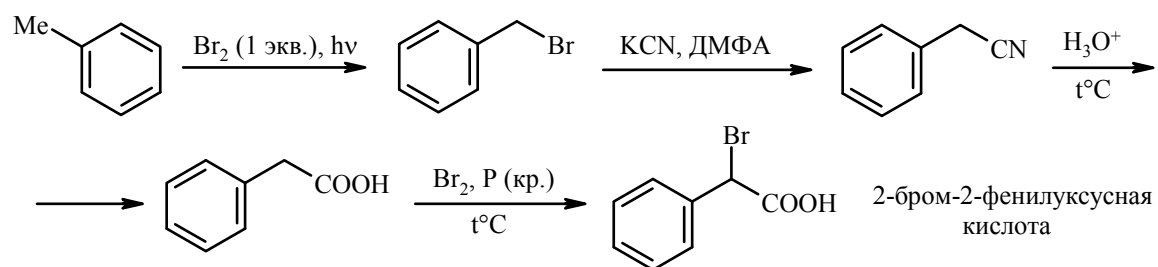


1.11. Возможный вариант решения:

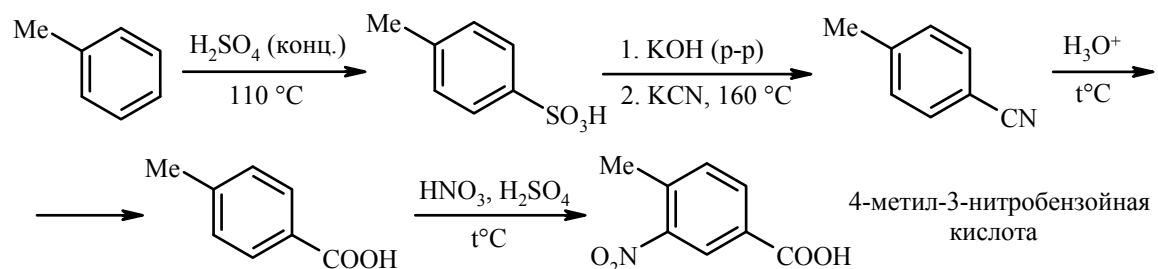
а) 3-бром-4-метилбензойная кислота



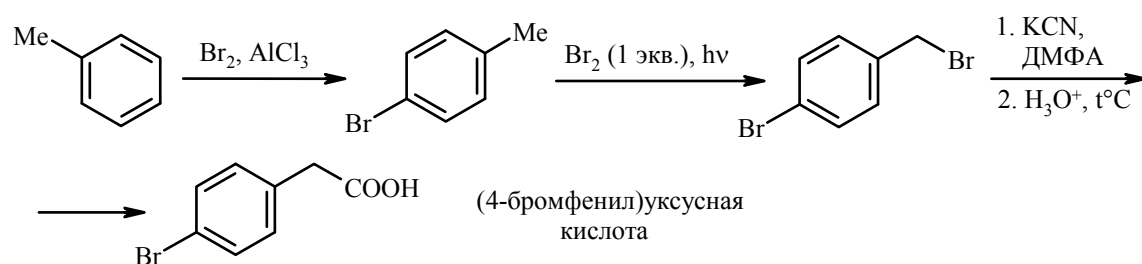
б) 2-бром-2-фенилуксусная кислота



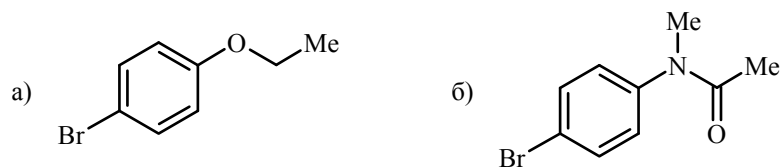
в) 4-метил-3-нитробензойная кислота



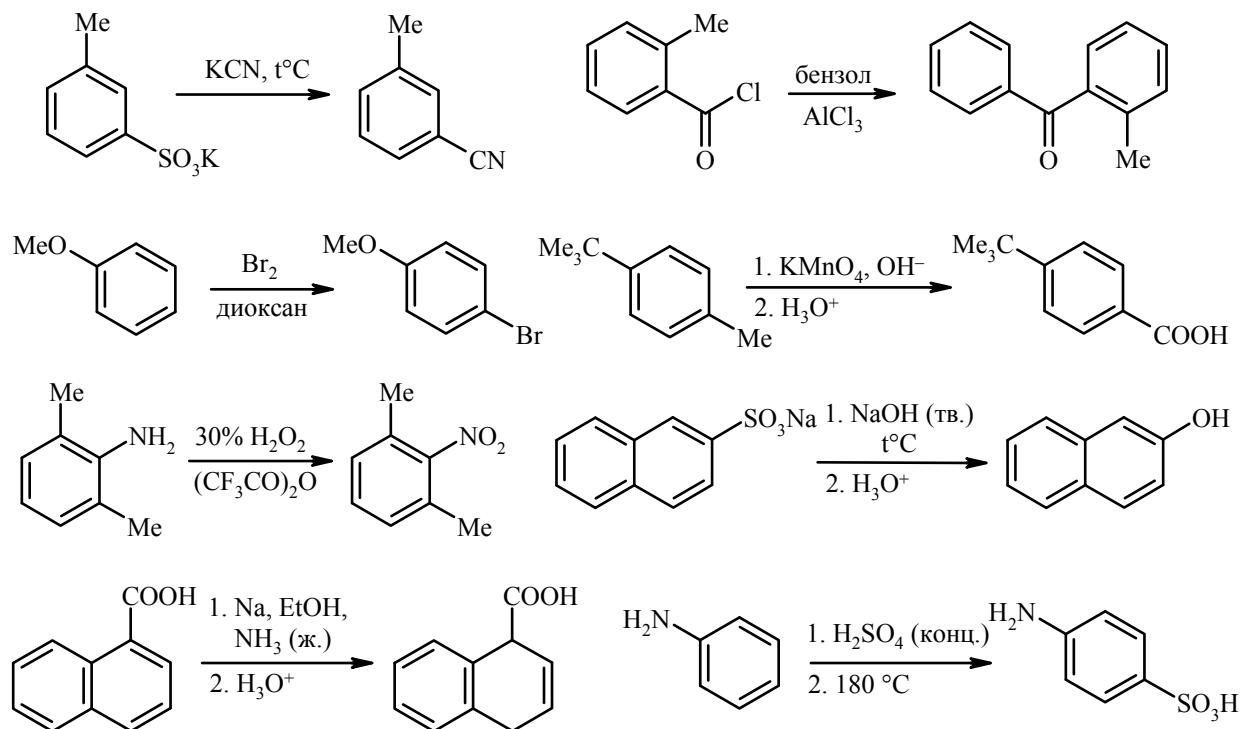
г) (4-бромфенил)уксусная кислота



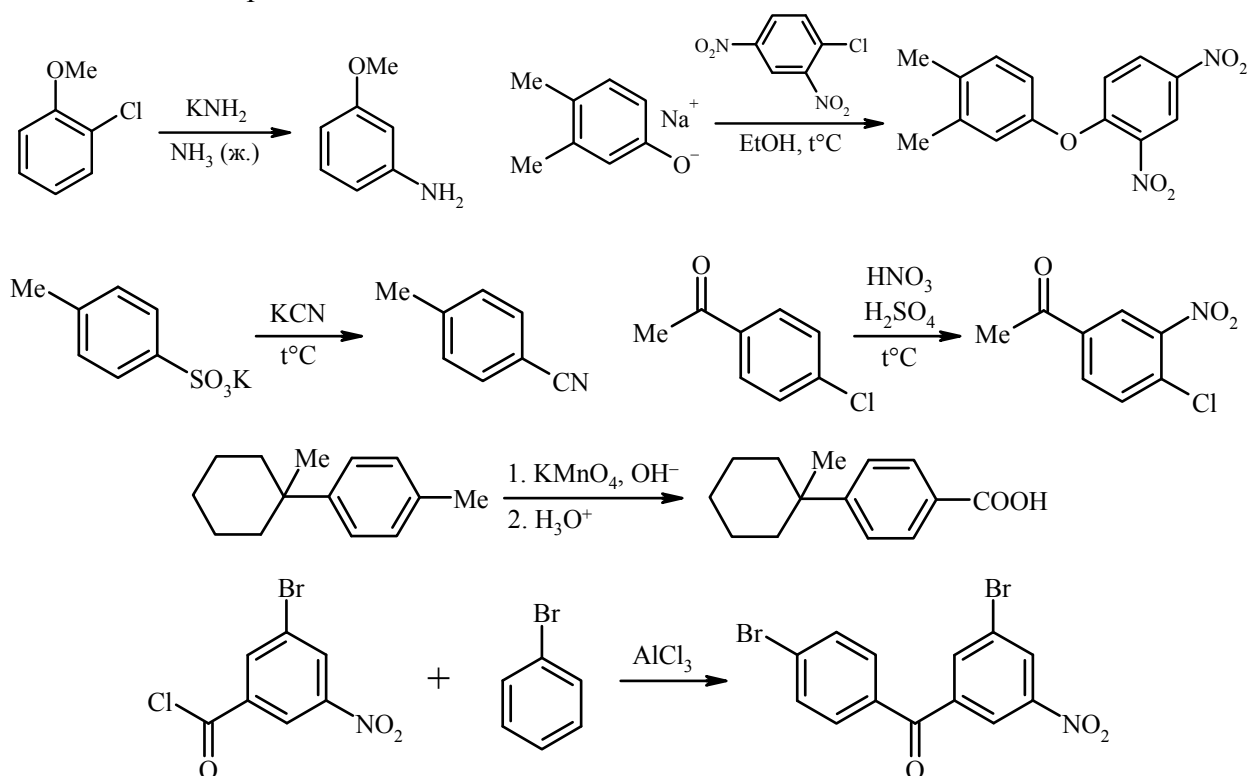
1.12. Образуются следующие монобромпроизводные:



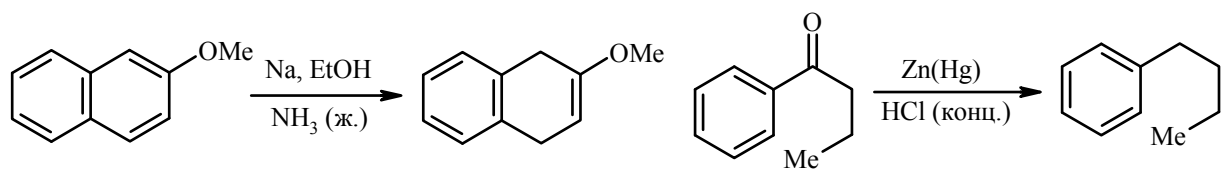
1.13. Возможные реакции:



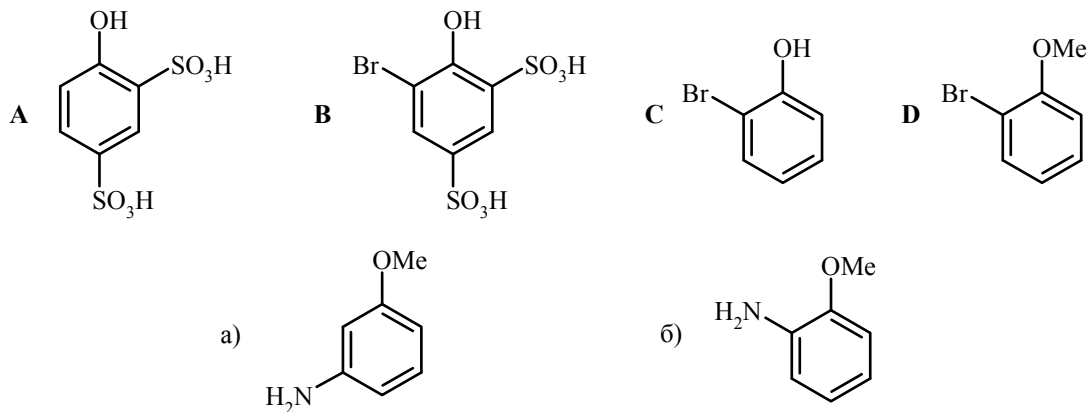
1.14. Возможные реакции:



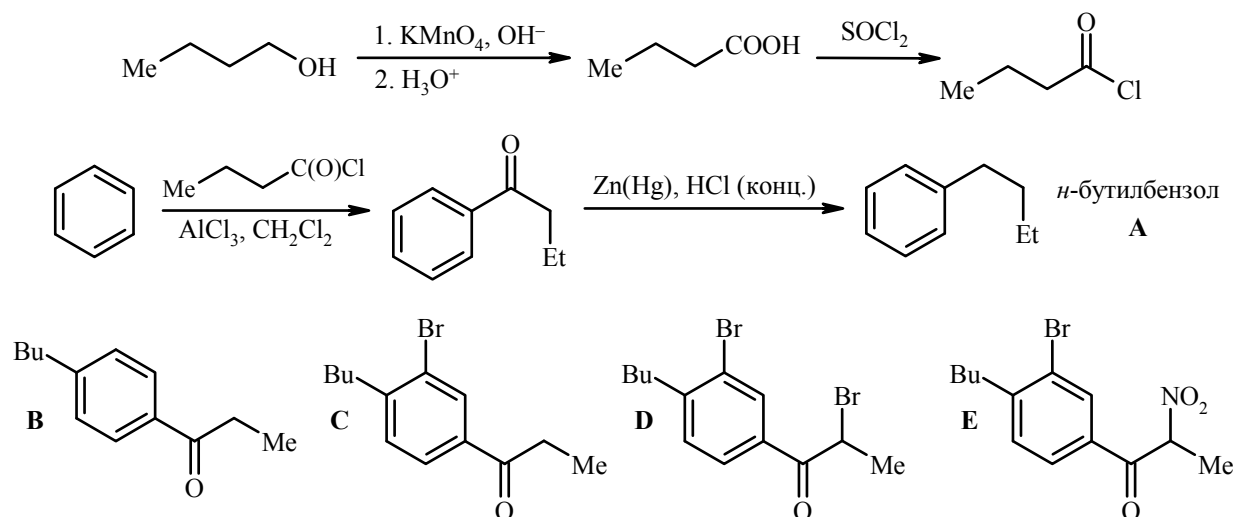




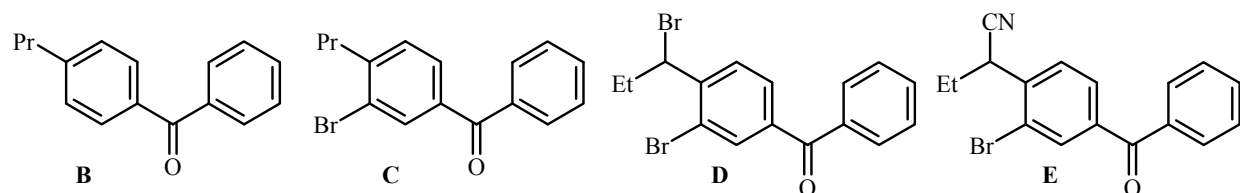
1.15. Структуры соединений **A-D**:



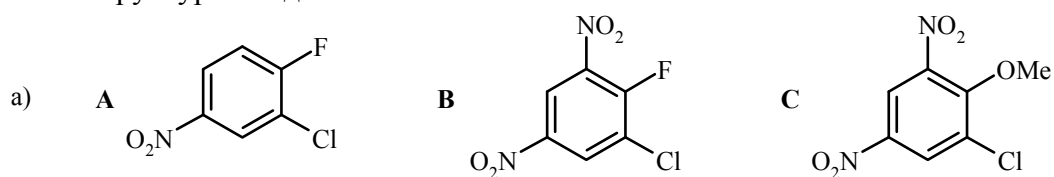
1.16. Схема синтеза *n*-бутилбензола и структуры соединений **B-E**:

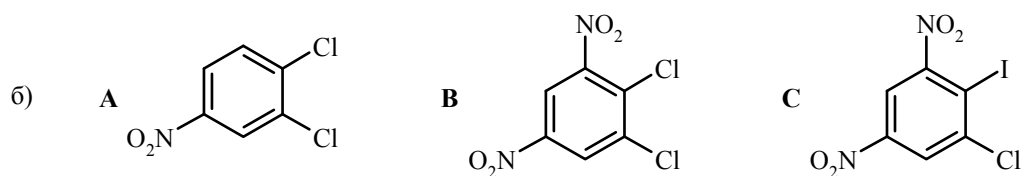


1.17. Синтез *n*-пропилбензола (**A**) из бензола и пропанола-1 осуществляется аналогично *n*-бутилбензолу (см. задачу 1.16.).

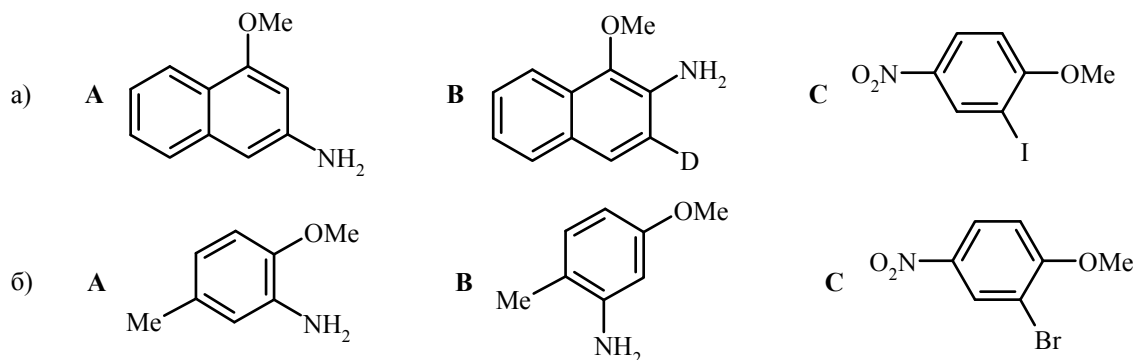


1.18. Структуры соединений **A-C**:

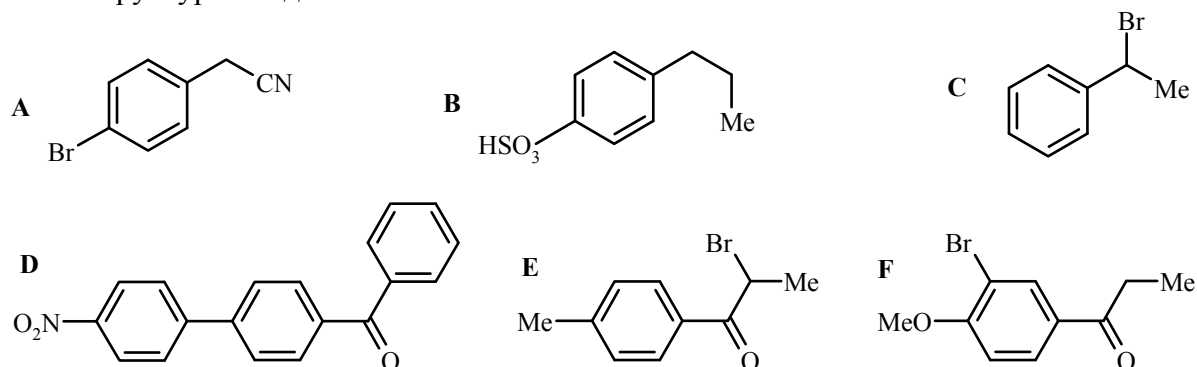




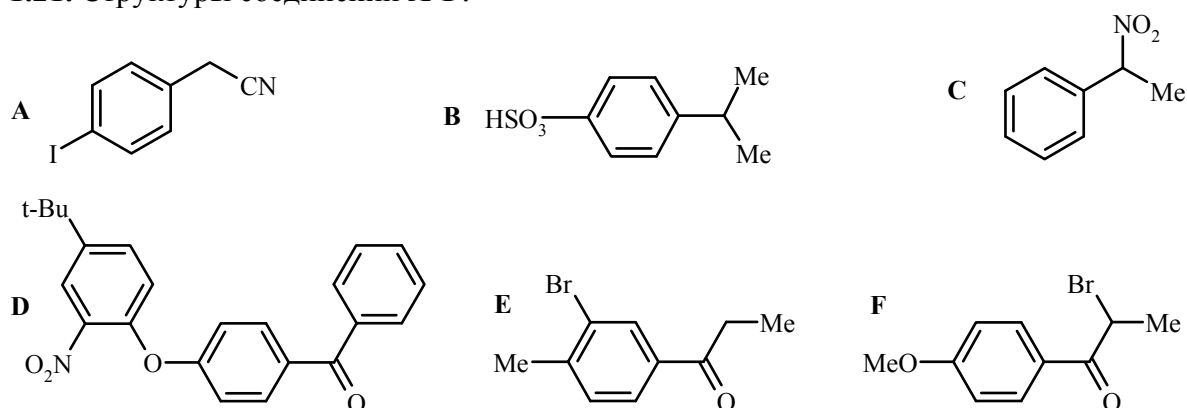
**1.19. Структуры соединений А-С:**



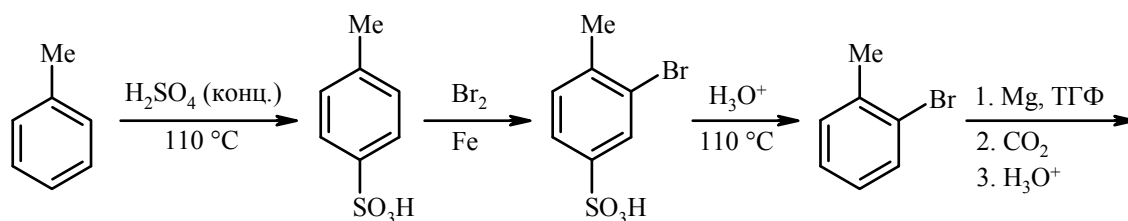
**1.20. Структуры соединений А-Ф:**

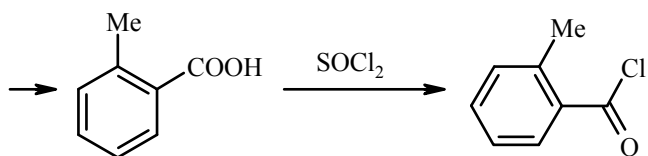


**1.21. Структуры соединений А-Ф:**

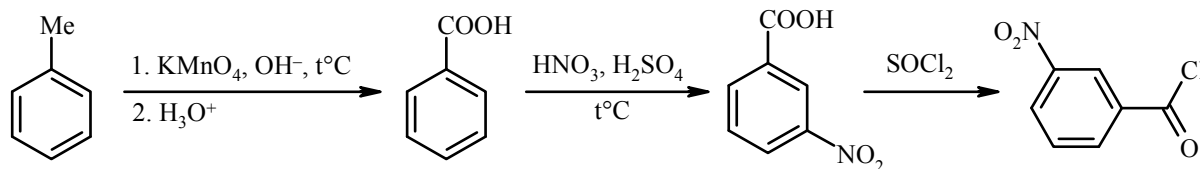


**1.22.** 2-Метилбензофенон следует получать по методу «а», т.к. по методу «б» образуется исключительно 4-метилбензофенон. Ацилирующий агент может быть получен по схеме:

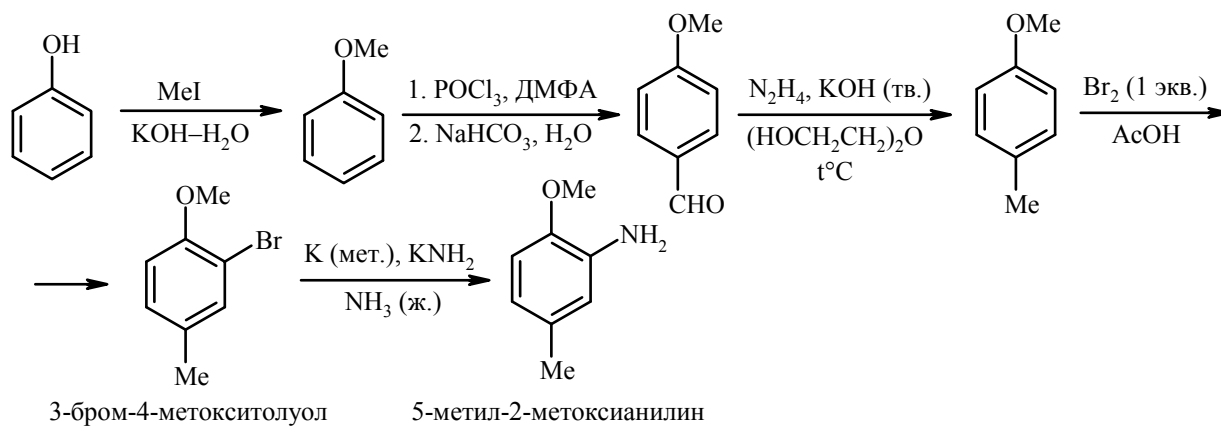




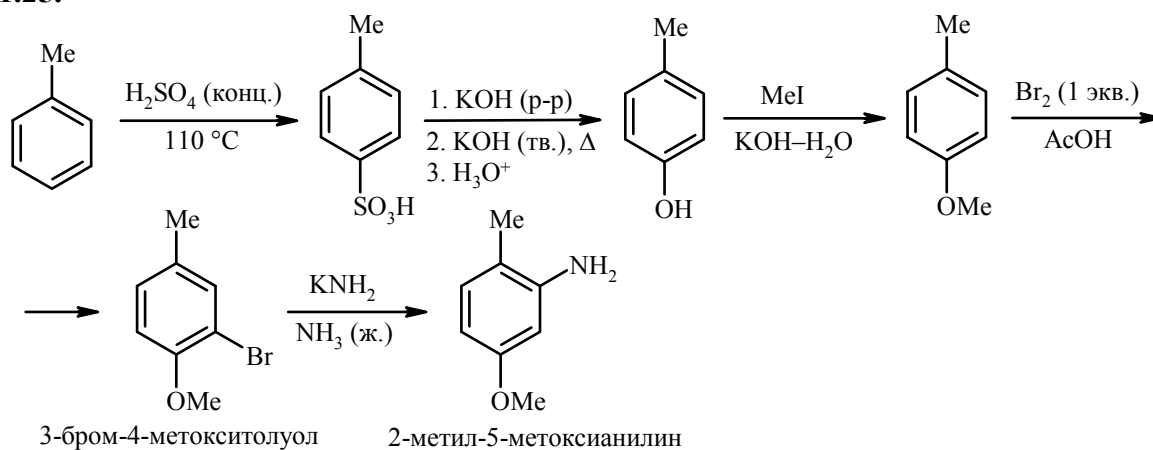
1.23. 4-Метил-3'-нитробензофенон следует получать по методу «а», т.к. реакция, предложенная в пункте «б» не идёт. Ацилирующий агент может быть получен по схеме:



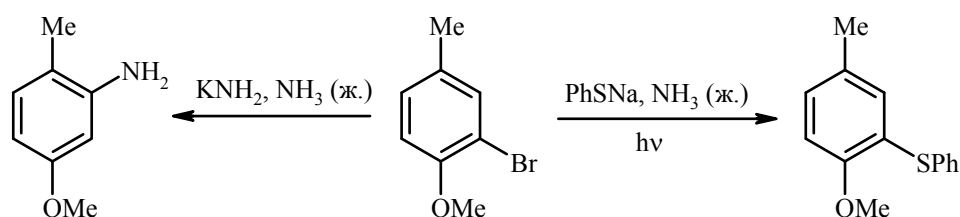
1.24.



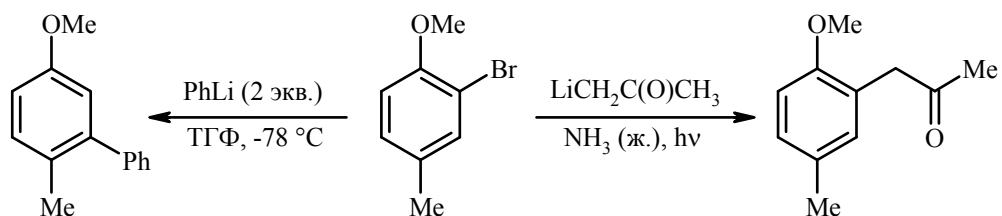
1.25.



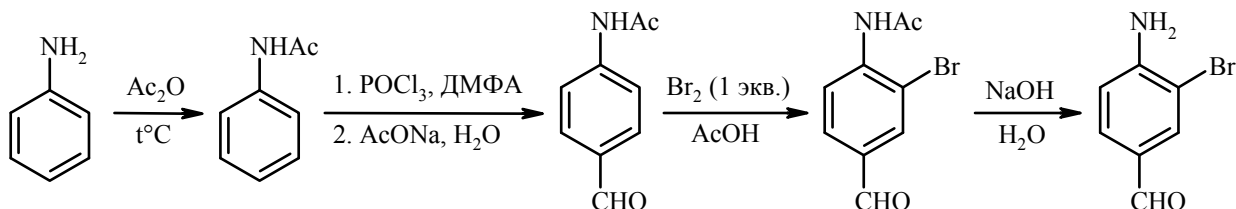
1.26. Получение 3-бром-4-метокситолуола из анизола см. задачу 1.24.



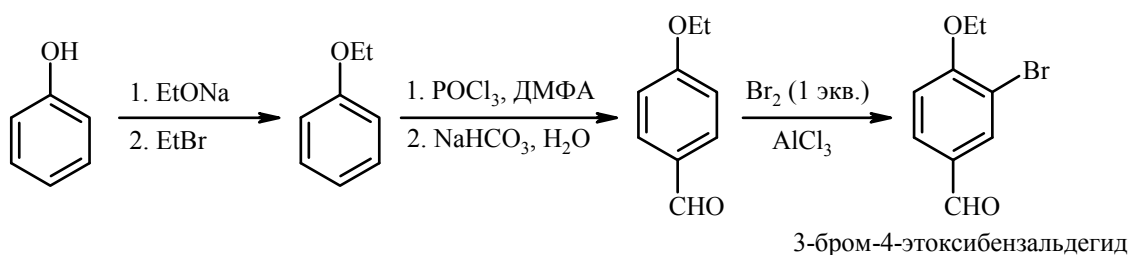
1.27. Синтез 2-бром-4-метил-1-метоксибензола из толуола см. задачу 1.25.



1.28. Предпочтительная схема синтеза:

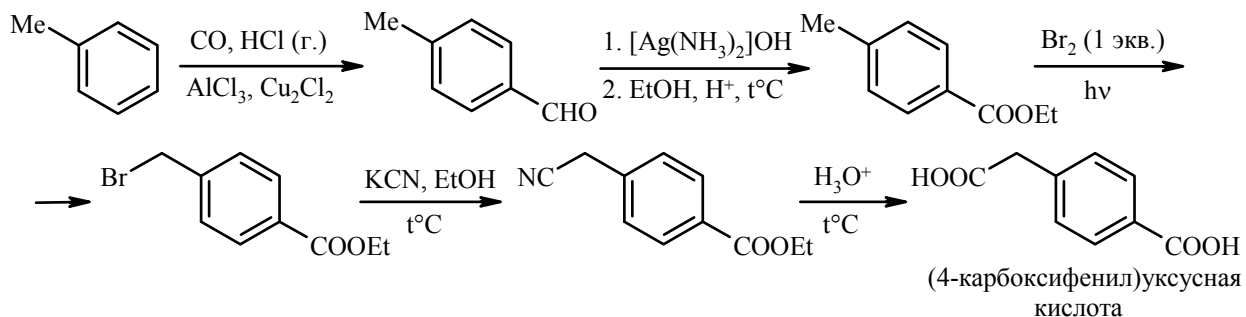


1.29. Схема синтеза:

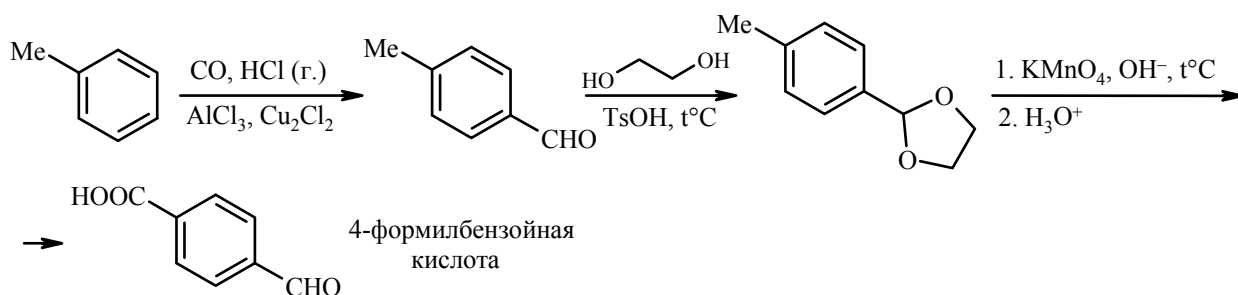


1.30. Возможные схемы синтеза:

а) (4-карбоксифенил)уксусной кислоты



б) 4-формилбензойной кислоты



## Решение задач из главы 2

### 2.1. Ряд по увеличению основности:

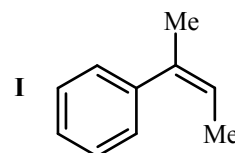
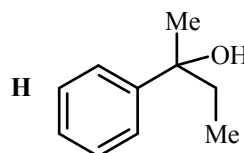
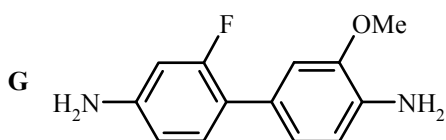
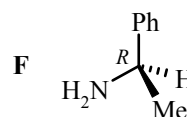
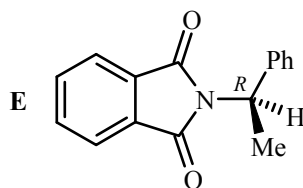
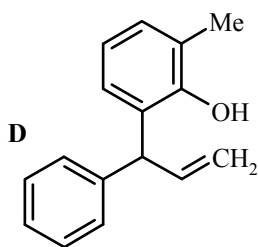
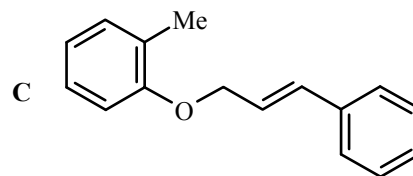
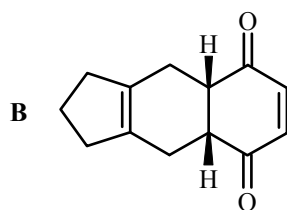
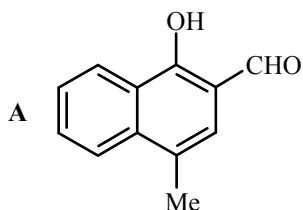
- а) 4-нитроанилин < 4-хлоранилин < *N*-метиланилин < метиламин < *N*-метилпиперидин;  
 б) 4-нитроанилин < 4-броманилин < *N*-бутиланилин < *n*-бутиламин < пиперидин;  
 в) *o*-нитроанилин < *m*-нитроанилин < анилин < аммиак < *n*-гексиламин < пиперидин;  
 г) 4-нитроанилин < 3-нитроанилин < анилин < аммиак < циклогексиламин < пирролидин;  
 д) 2-нитроанилин < 4-хлоранилин < *N,N*-диметиланилин < *N*-метилпирролидин < диметиламин;  
 е) *N*-метил-4-нитроанилин < анилин < *N*-метил-4-метоксианилин < циклогексиламин < *N*-метилциклогексиламин.

### 2.2. Ряд по увеличению кислотности:

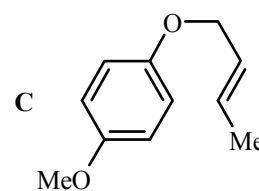
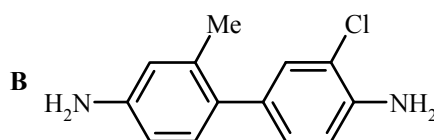
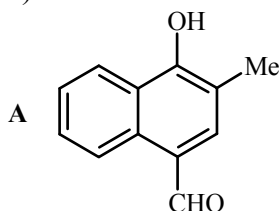
- а) 4-изопропилфенол < фенол < 4-хлорфенол < 4-ацетилфенол < 2-нитрофенол;  
 б) 4-метилфенол < фенол < 4-хлорфенол < 4-цианофенол < 4-нитрофенол;  
 в) вода < *n*-крезол (4-метилфенол) < фенол < 3-хлорфенол < 3-нитрофенол < 2-нитрофенол;  
 г) циклогексанол < 2-метилфенол < фенол < 3-бромфенол < 3-нитрофенол < 4-нитрофенол;  
 д) циклогексанол < вода < 4-метилфенол < фенол < *para*-нитрофенол;  
 е) циклогексанол < 2-нитроциклогексанол < фенол < 3-нитрофенол < *ortho*-нитрофенол.

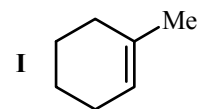
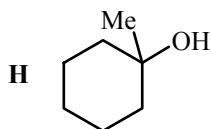
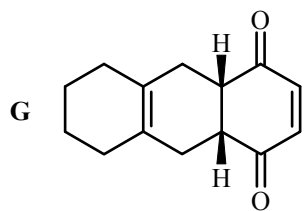
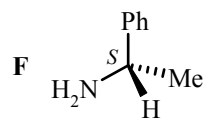
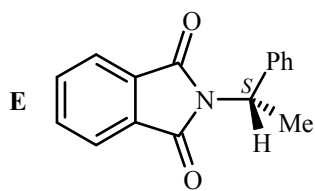
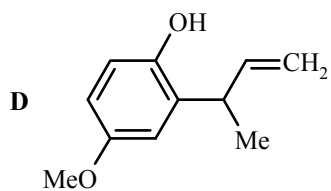
### 2.3. Структуры соединений А-І:

а)



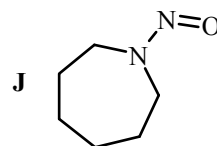
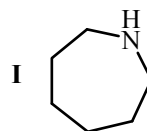
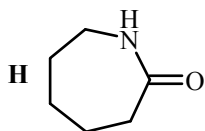
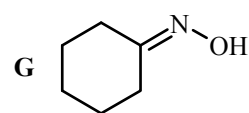
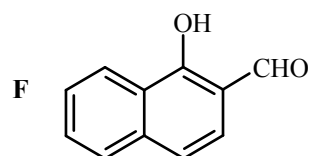
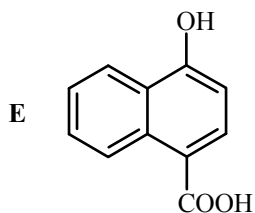
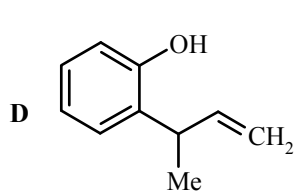
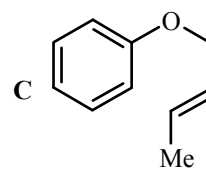
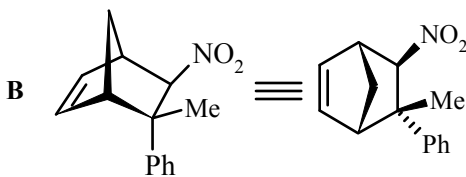
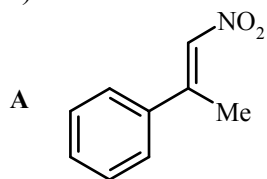
б)



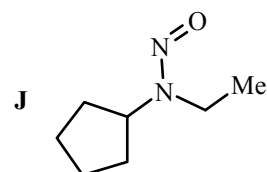
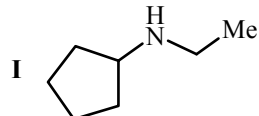
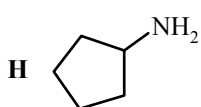
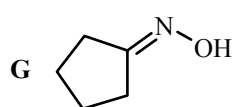
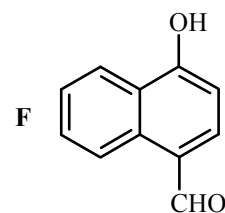
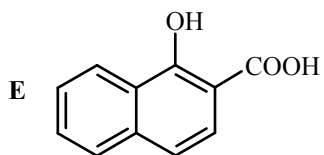
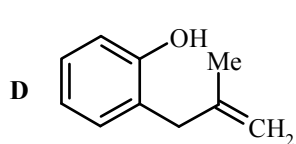
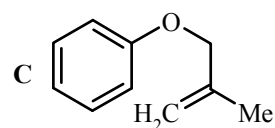
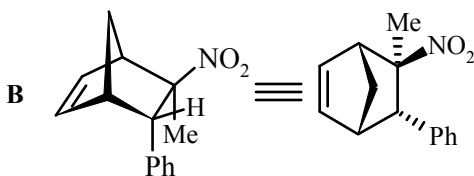
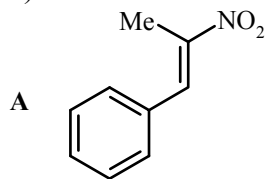


## 2.4. Структуры соединений А-Ж:

a)

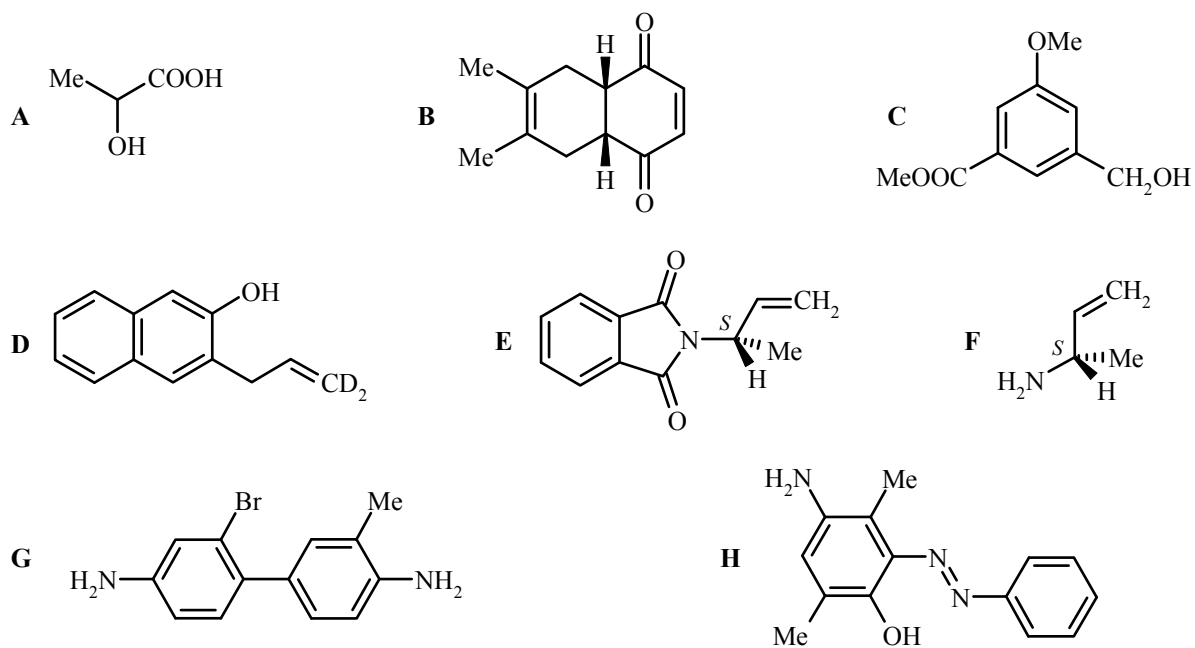


б)

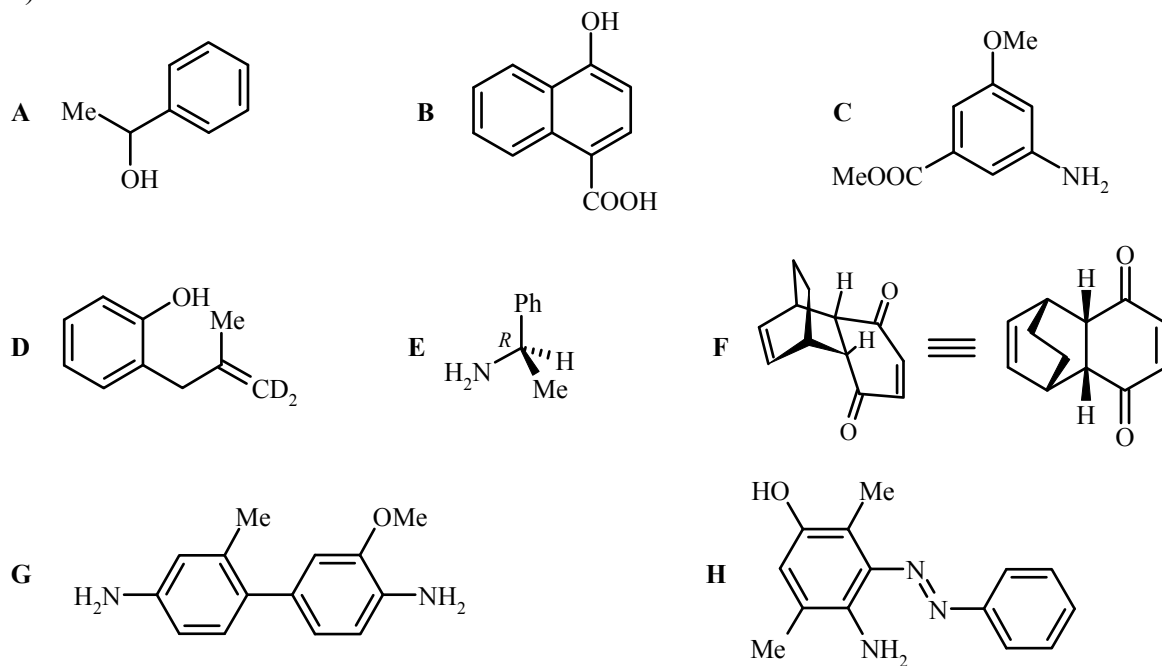


## 2.5. Структуры соединений А-Н:

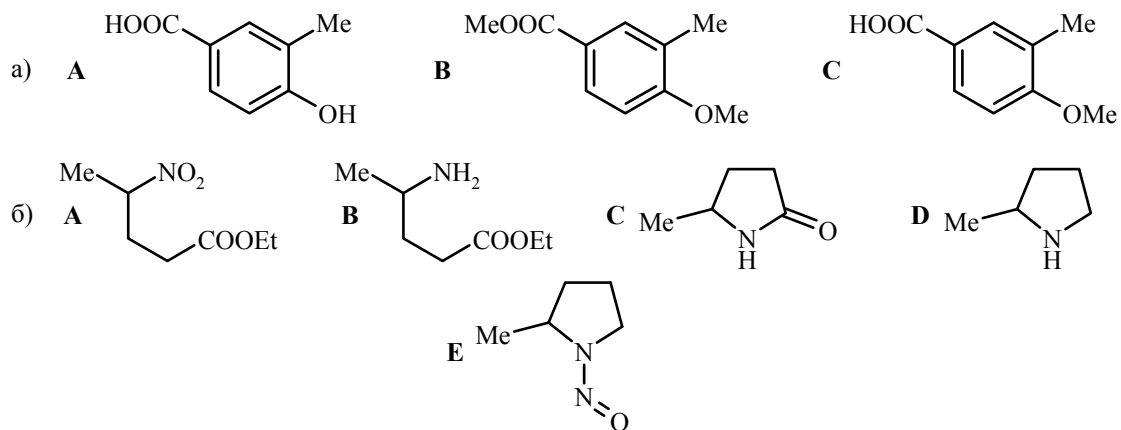
a)

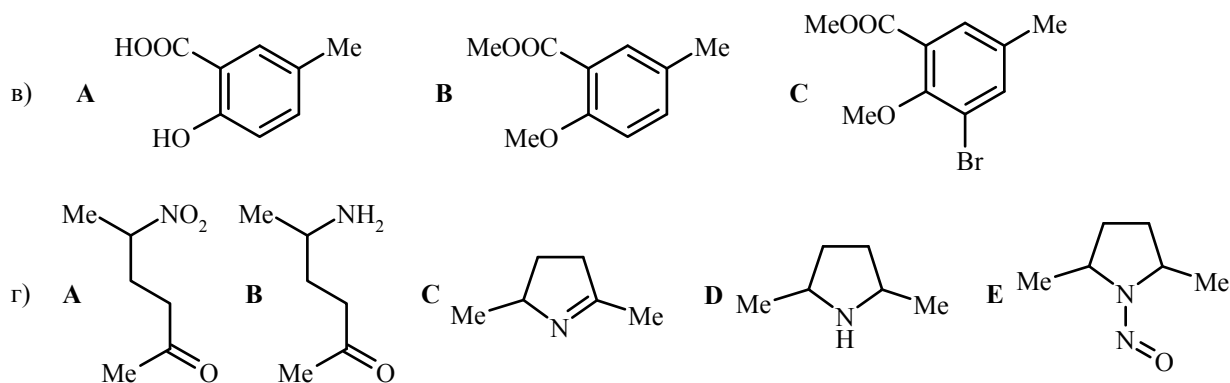


б)

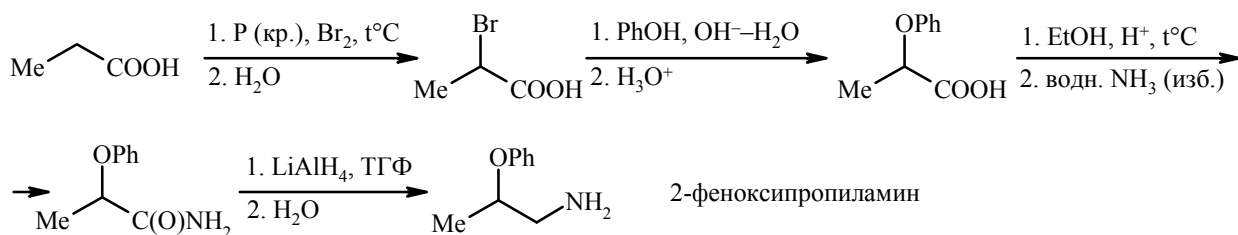


## 2.6. Структуры соединений А-Е:

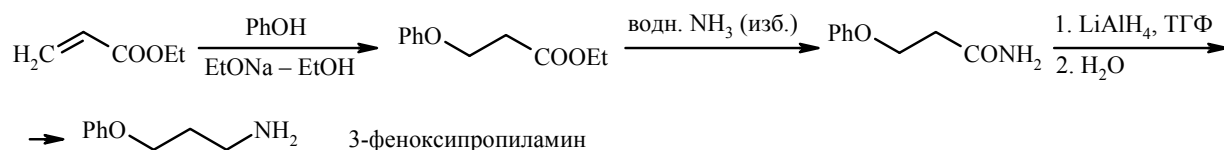




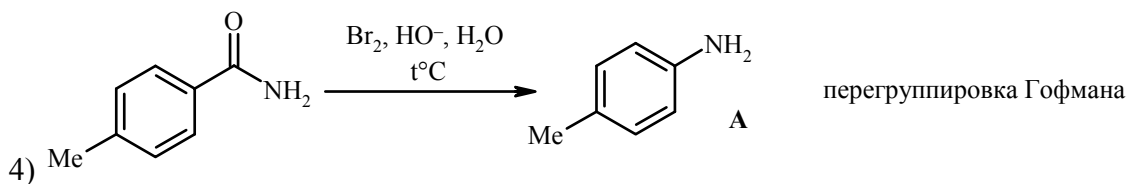
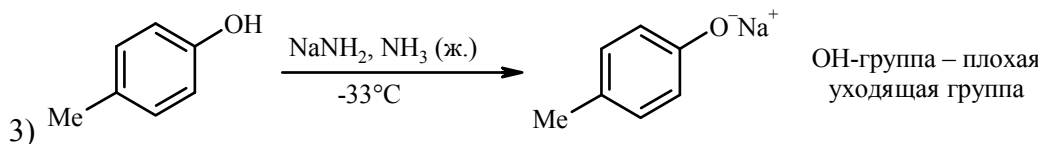
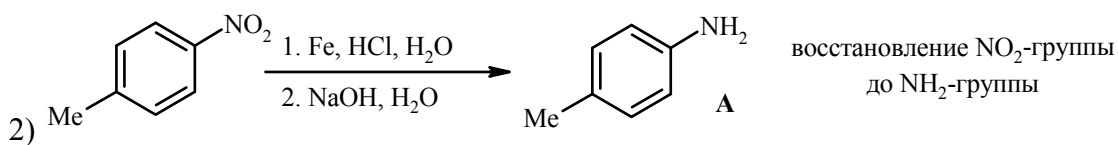
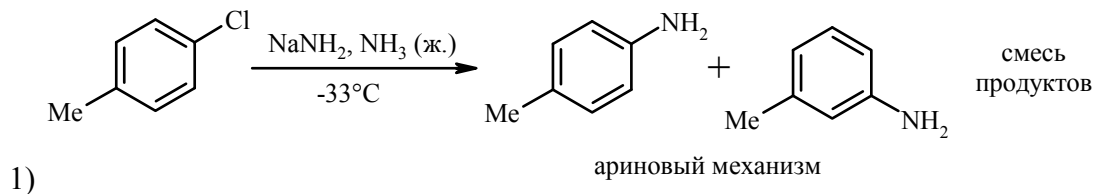
**2.7. Возможная схема получения 2-феноксипропиламина:**



**2.8. Возможная схема синтеза 3-феноксипропиламина:**

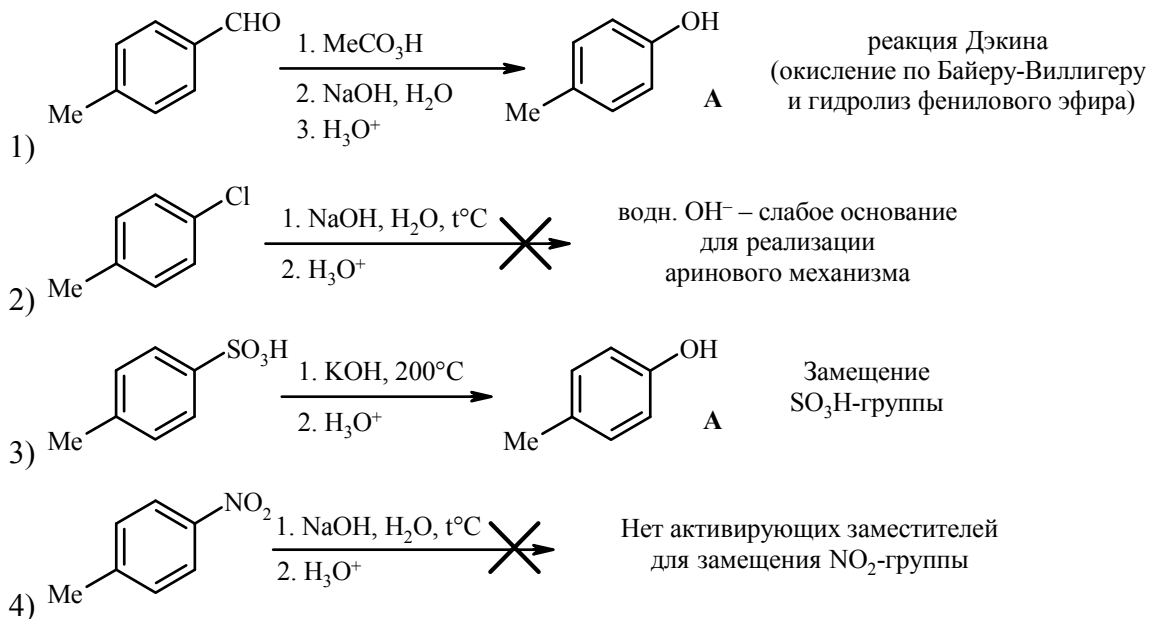


**2.9.**

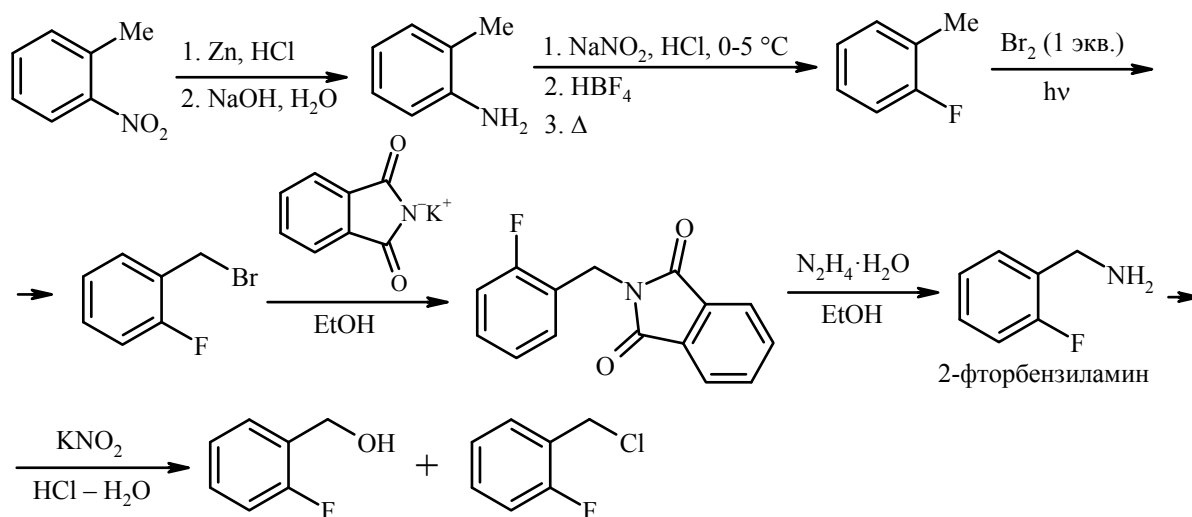




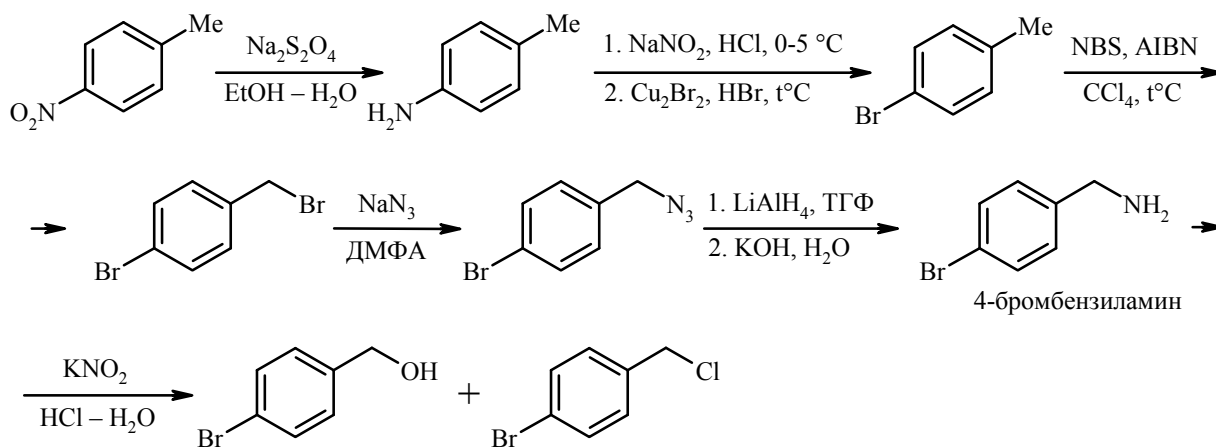
2.10.



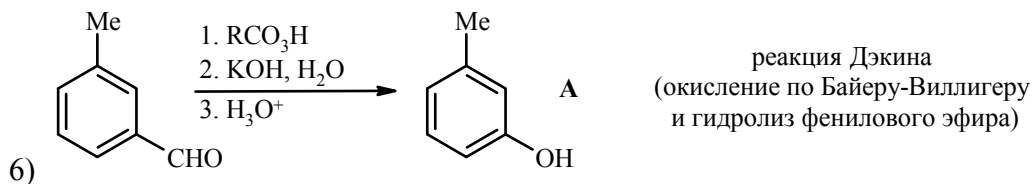
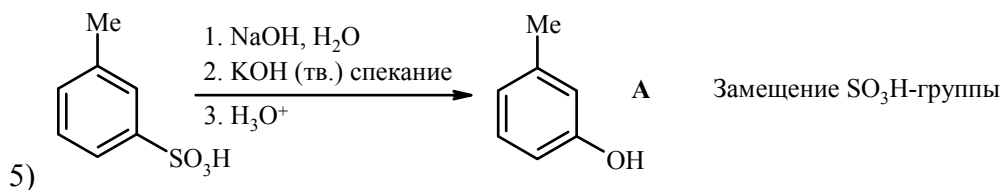
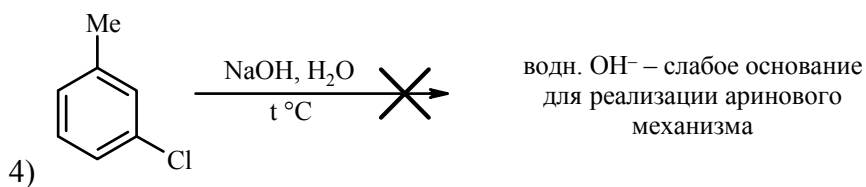
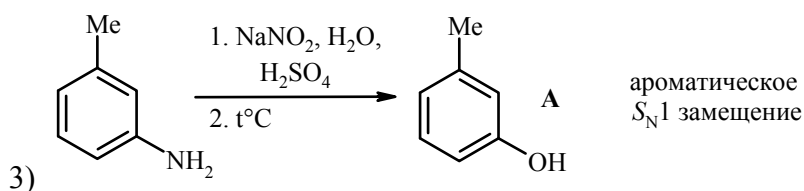
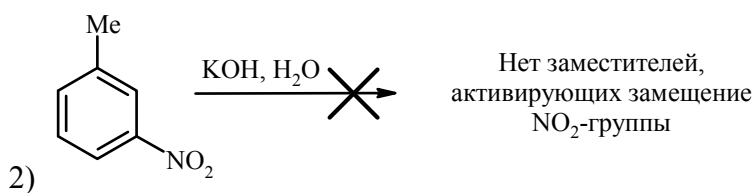
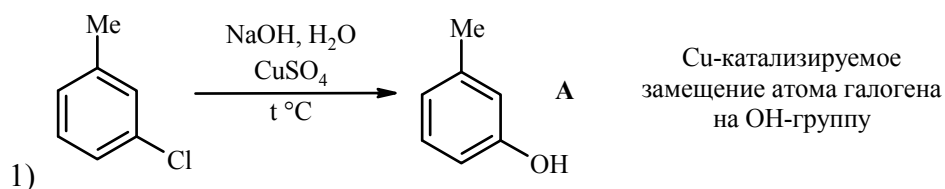
2.11. Одна из возможных схем синтеза:



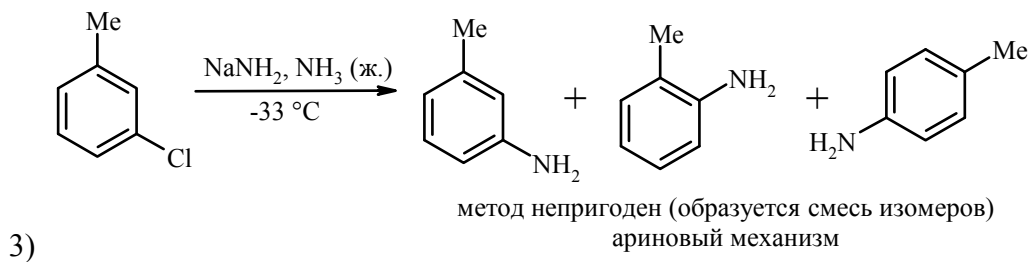
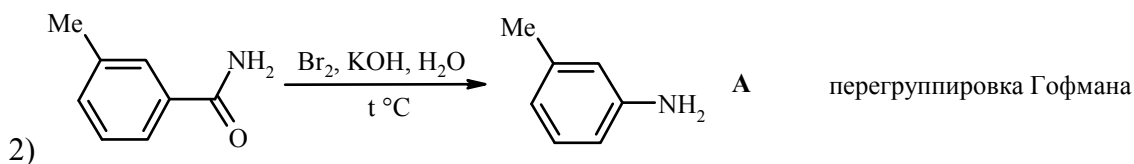
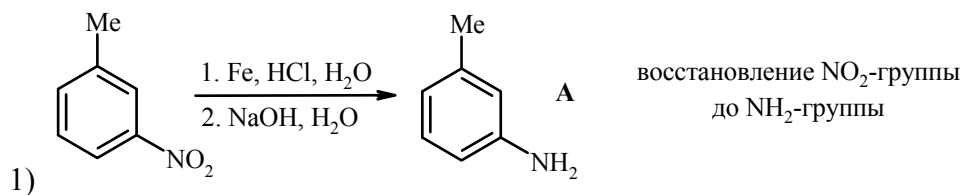
2.12. Одна из возможных схем синтеза:

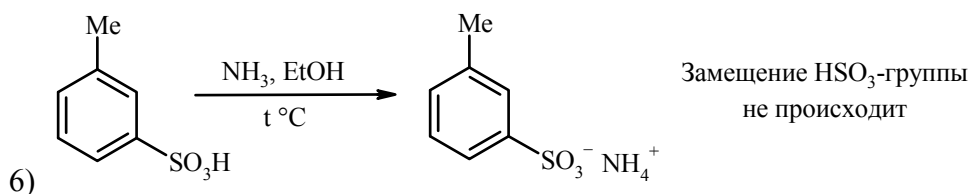
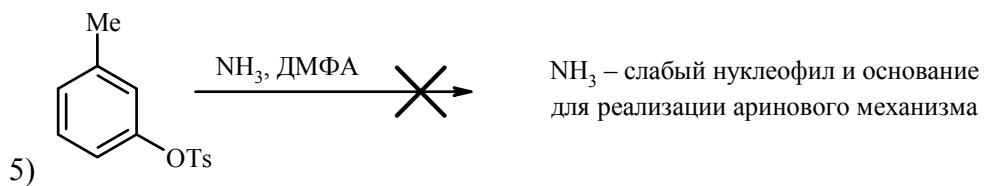
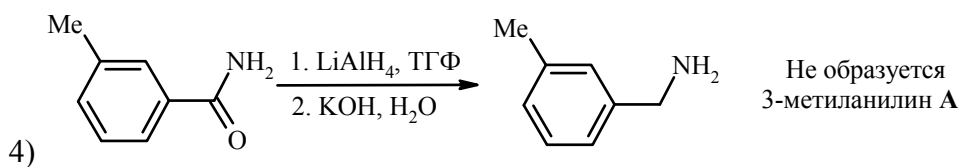


2.13.



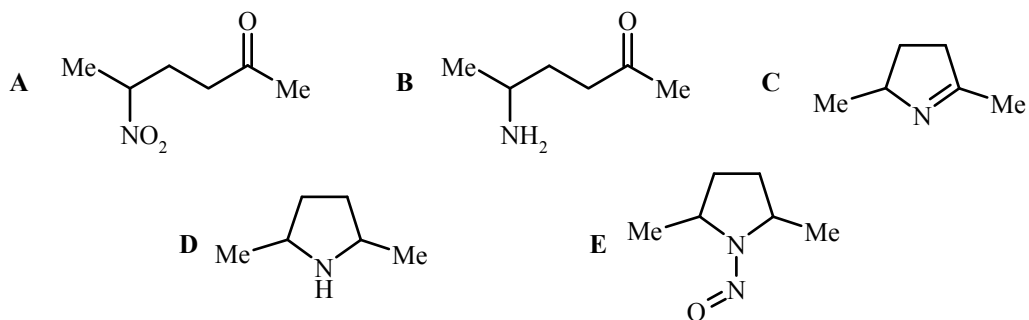
## 2.14.



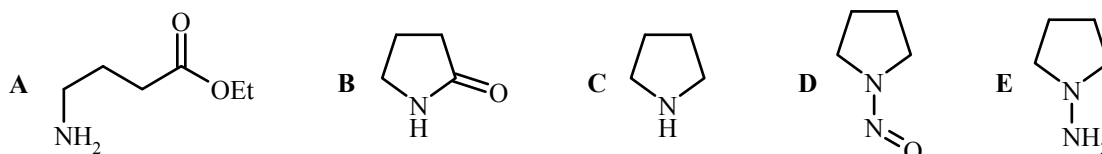


## 2.15.

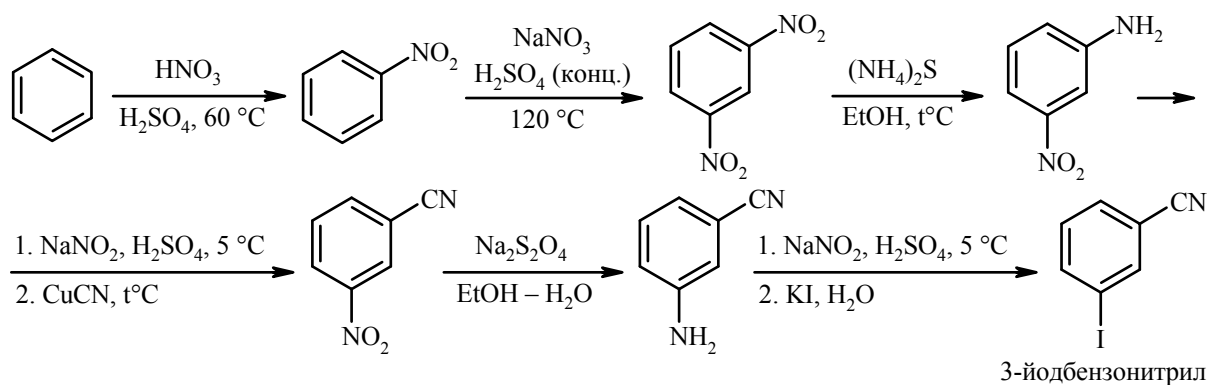
a)



б)

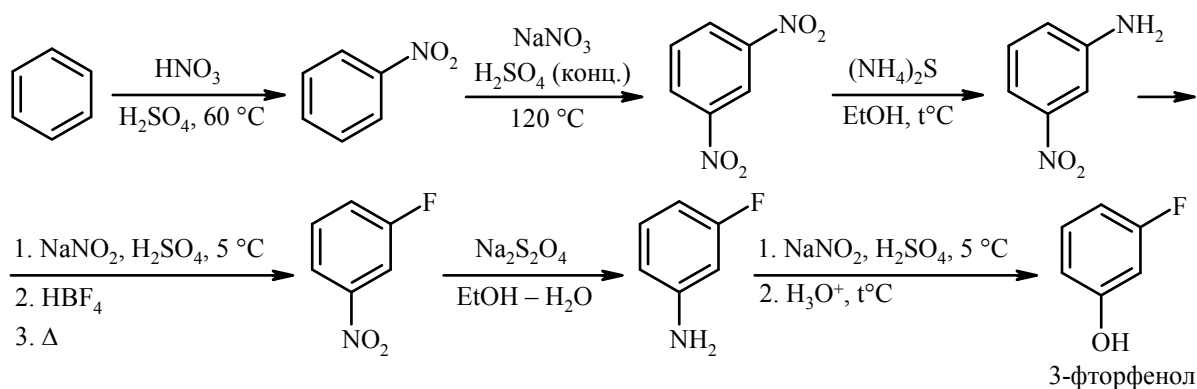


## 2.16. Возможная схема синтеза 3-йодбензонитрила:

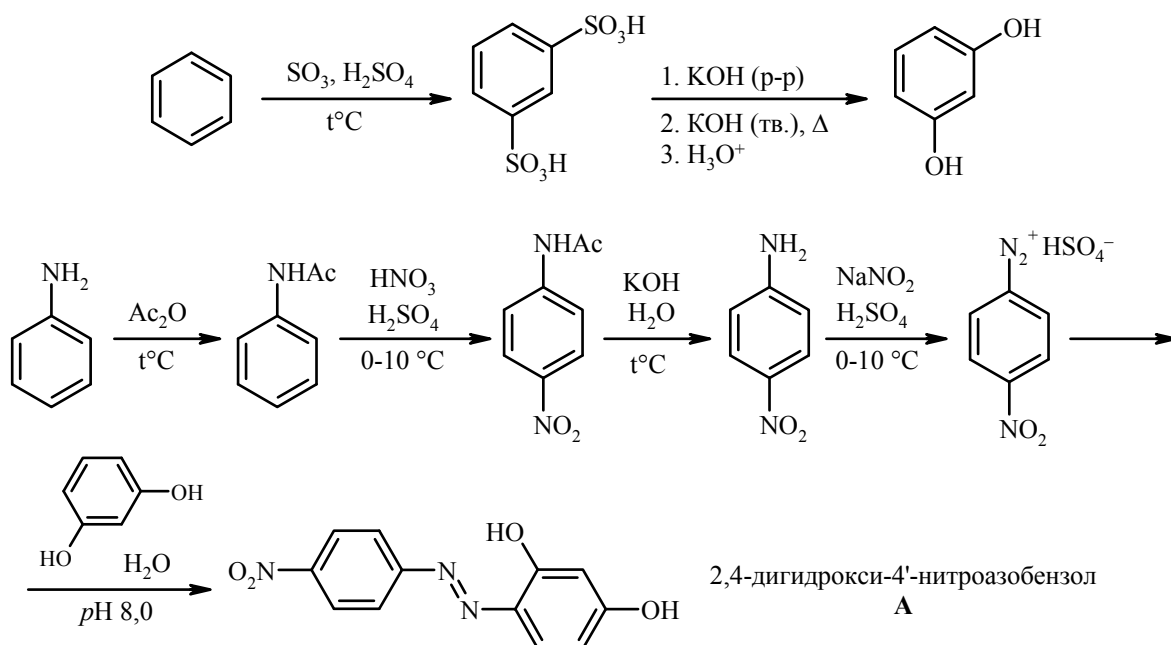


Можно сначала ввести I, а потом CN-группу.

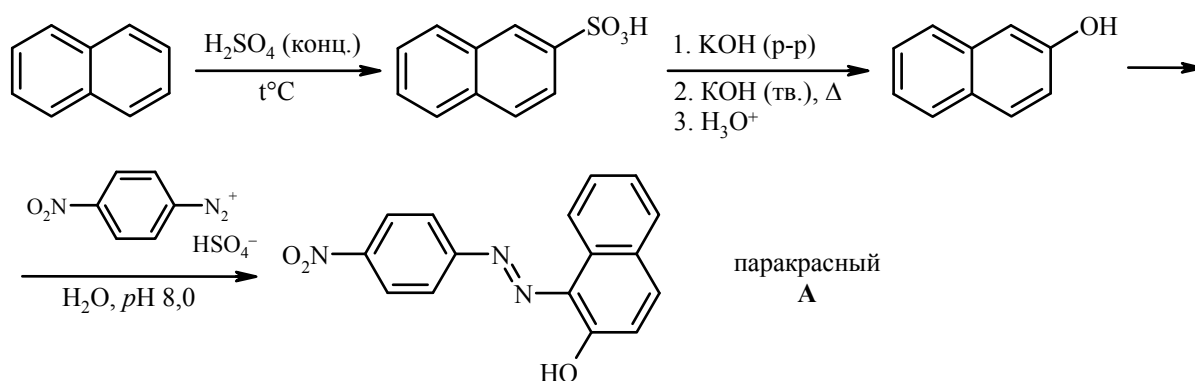
## 2.17. Возможная схема синтеза 3-фторфенола:



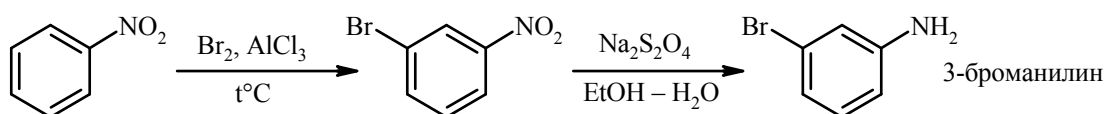
### 2.18.

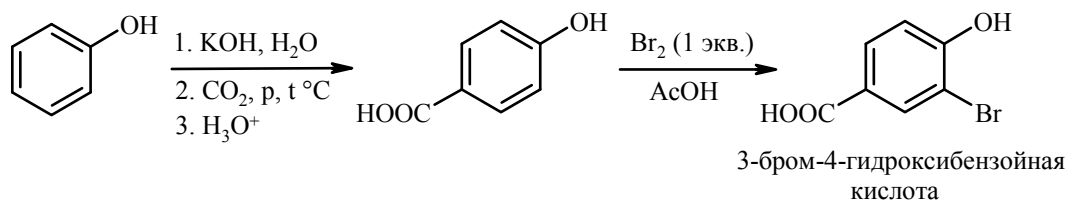


### 2.19. Получение 4-нитрофенилдиазония из анилина см. задачу 2.18.

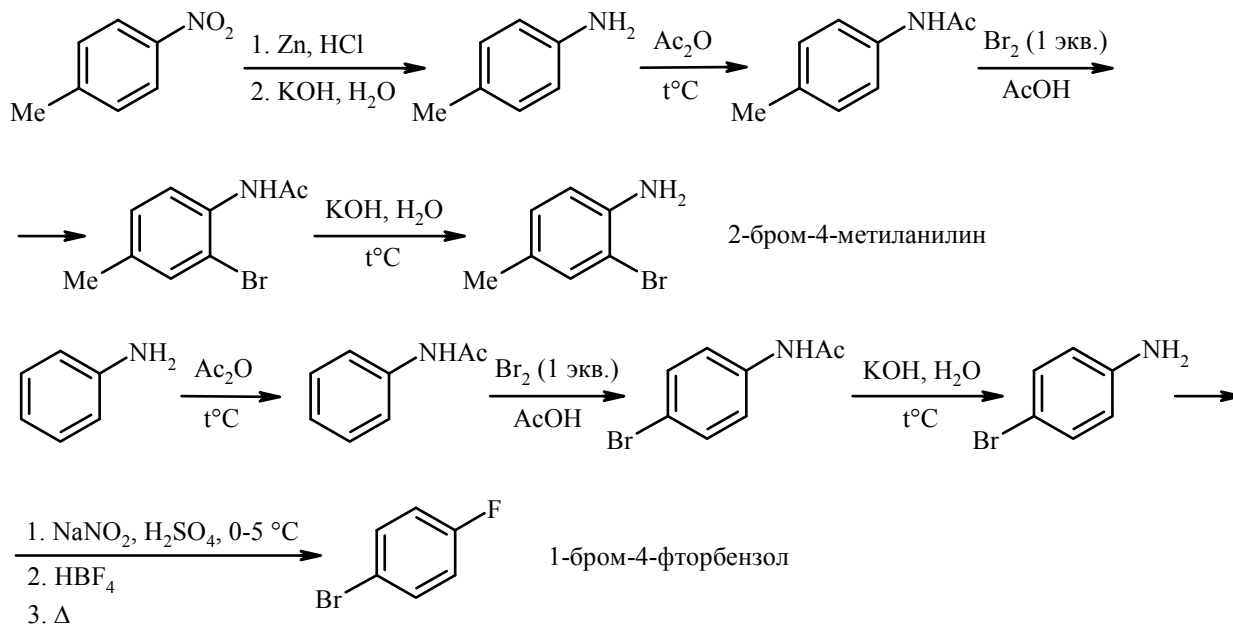


### 2.20. Возможные схемы синтеза:

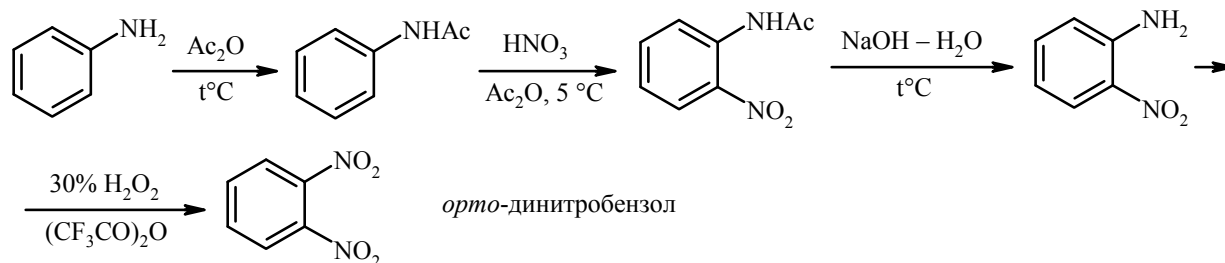




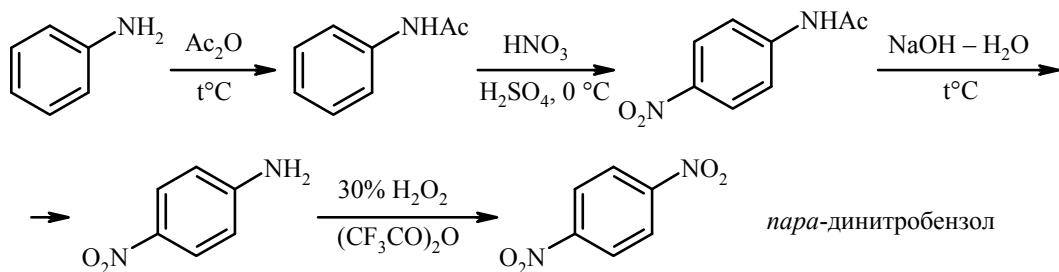
2.21. Возможные схемы синтеза:



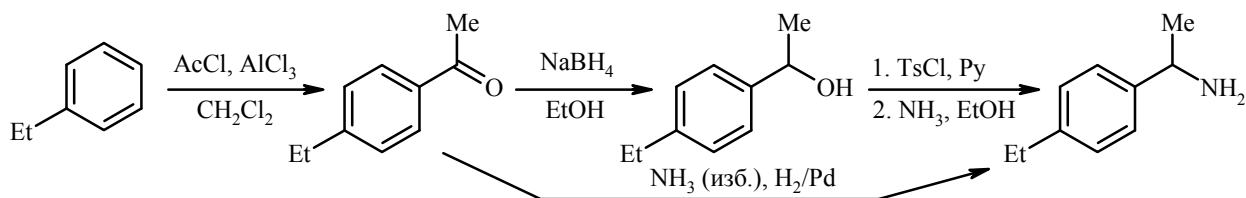
2.22.



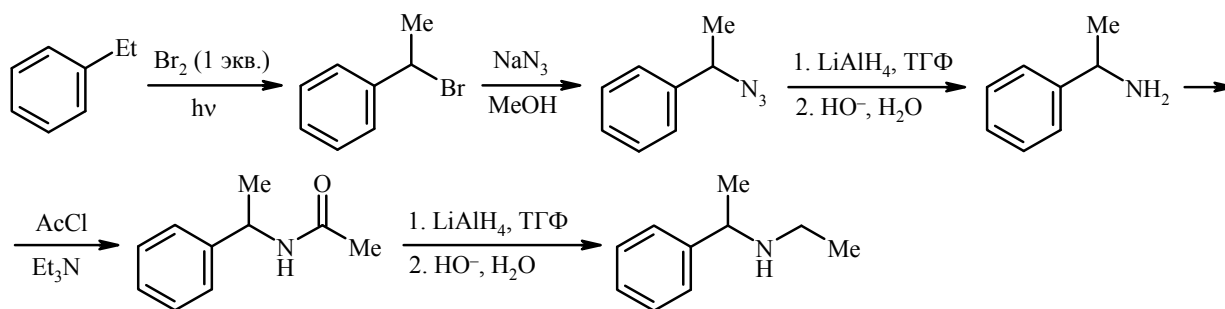
2.23.



2.24. Возможная схема синтеза 1-(4-этилфенил)этиламина:



2.25. Возможная схема синтеза *N*-этил-1-фенилэтиламина:



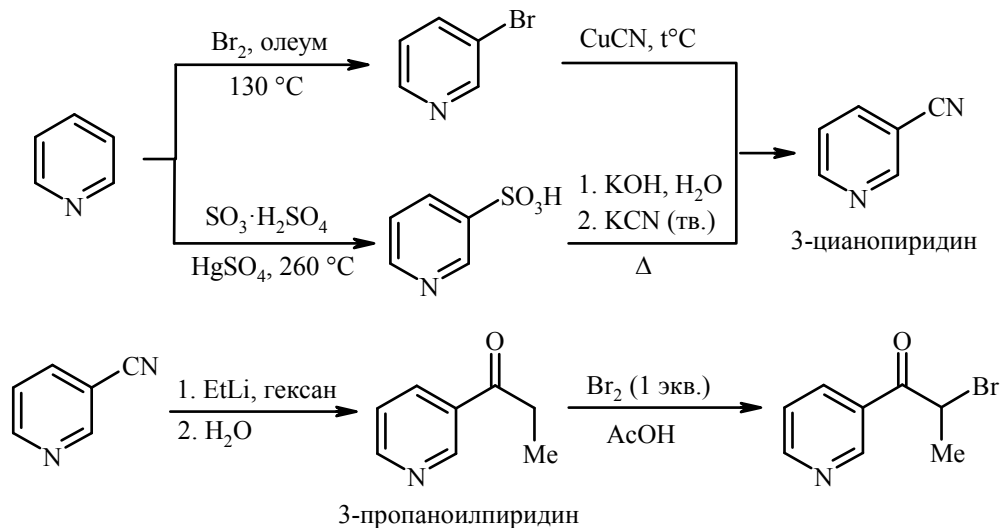
## Решение задач из главы 3

### 3.1.

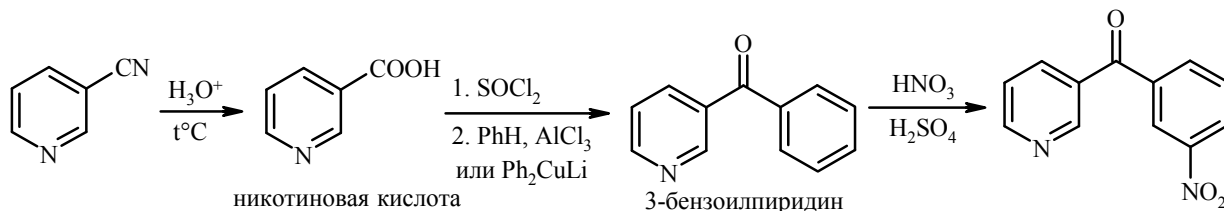
а) **A** – конформеры; **B** – идентичные структуры; **C** – энантимеры; **D** – конфигурационные изомеры.

б) **A** – конформеры; **B** – конфигурационные изомеры; **C** – идентичные структуры; **D** – энантимеры.

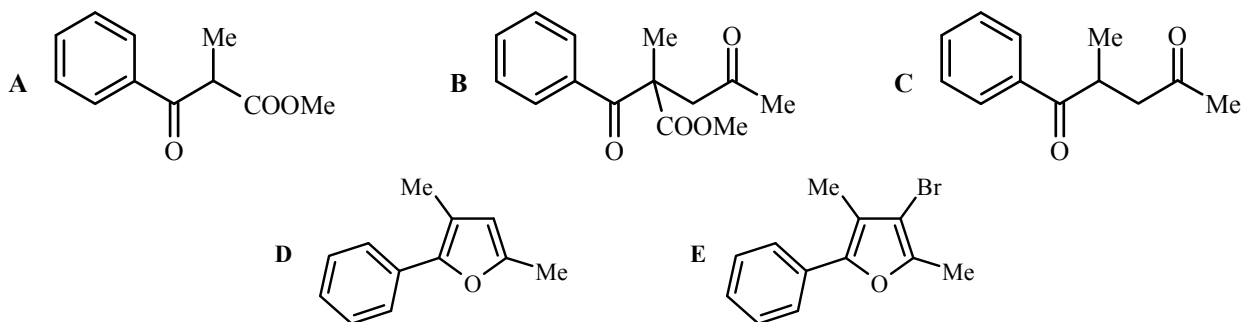
### 3.2. Возможная схема синтеза:



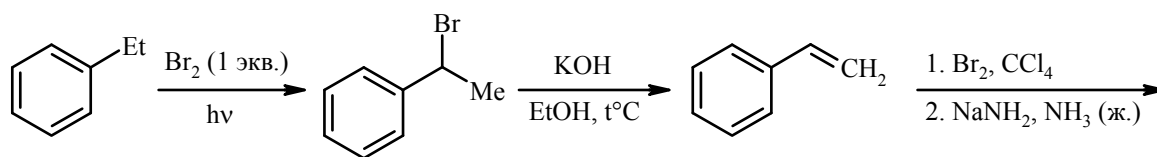
### 3.3. Синтез 3-цианопиридина см. задачу 3.2.

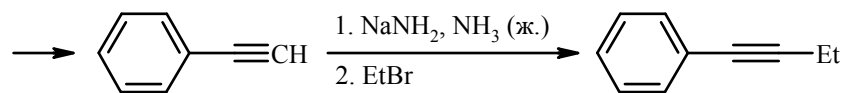


### 3.4. Структуры соединений А-Е:

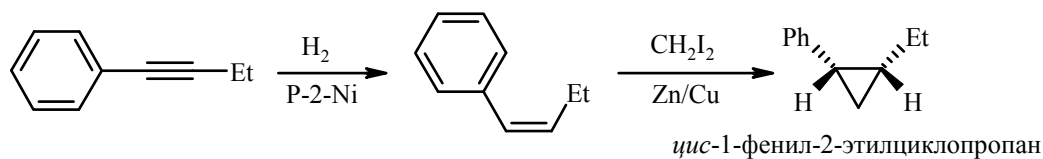


### 3.5.

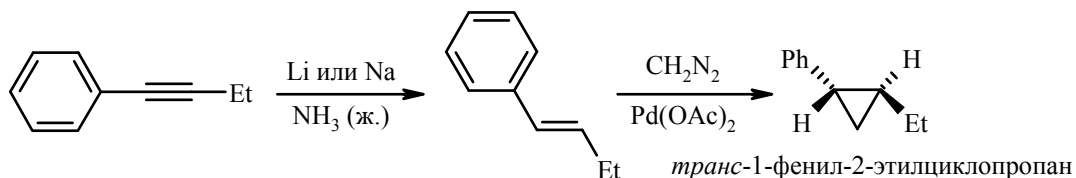




а) *цис*-1-Фенил-2-этилциклопропан

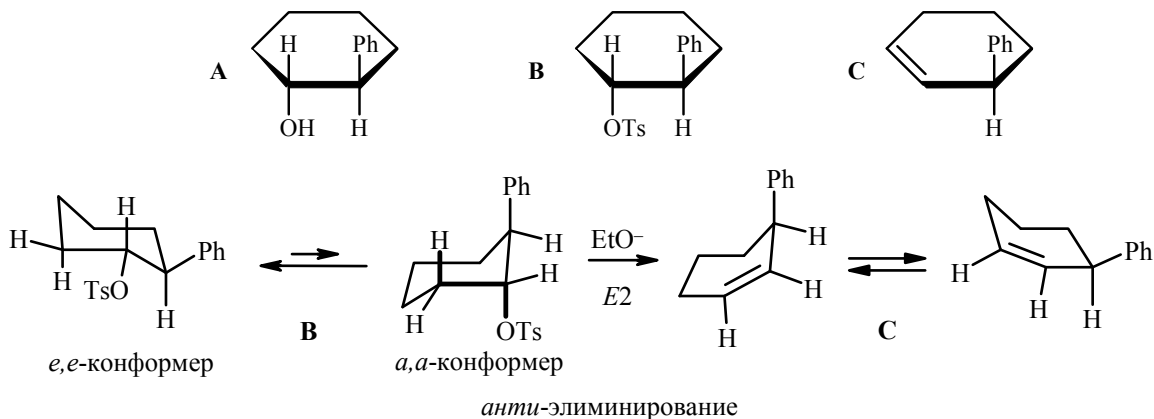


б) *транс*-1-Фенил-2-этилциклопропан



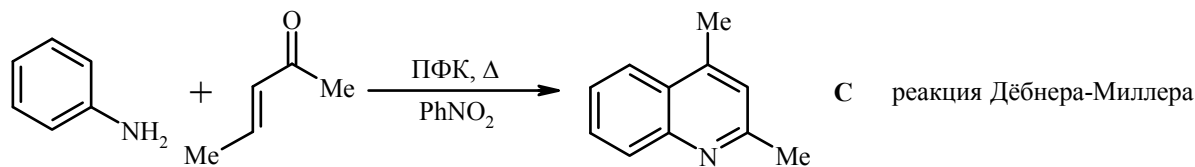
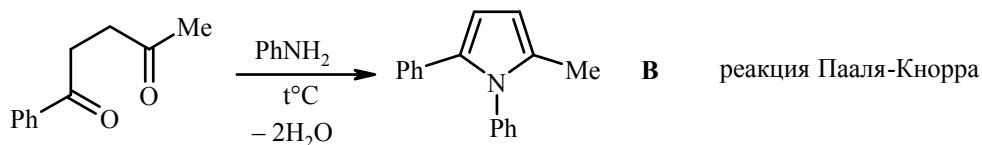
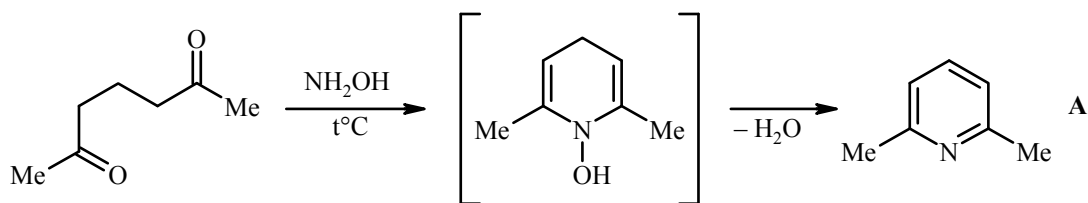
### 3.6. Структуры соединений А-С:

а)

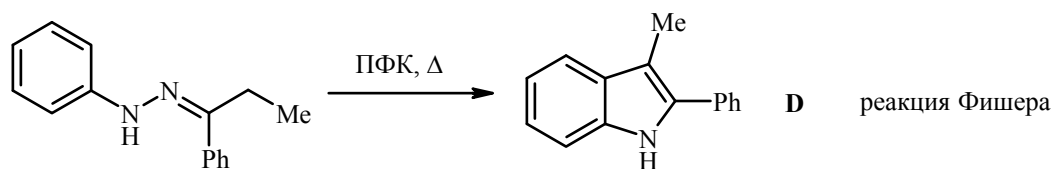


б) см. пункт «а».

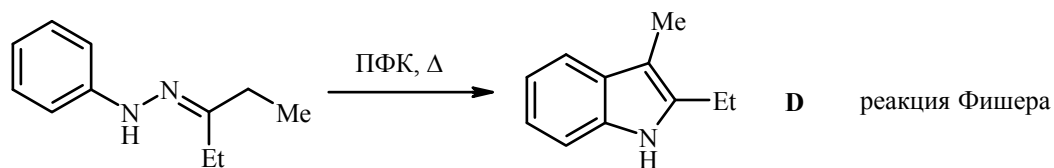
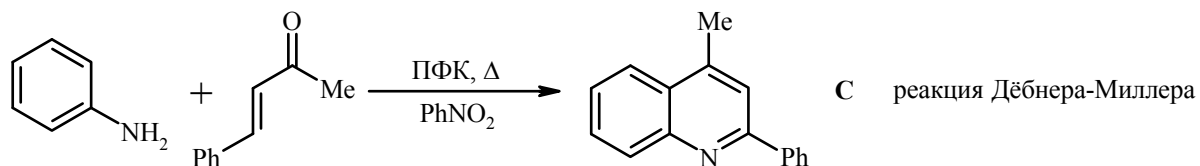
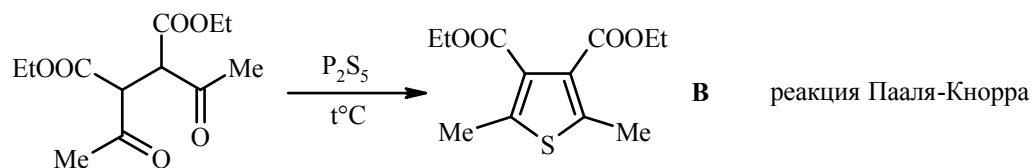
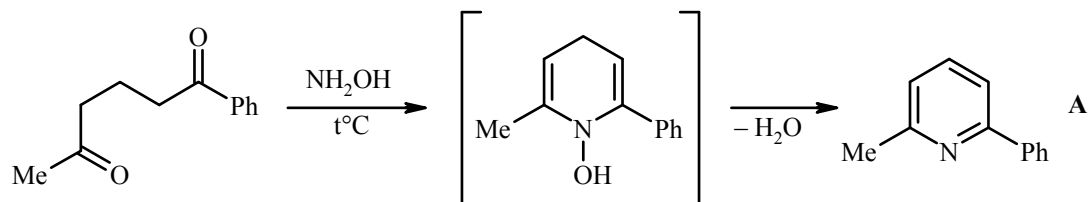
### 3.7. Возможные реакции:



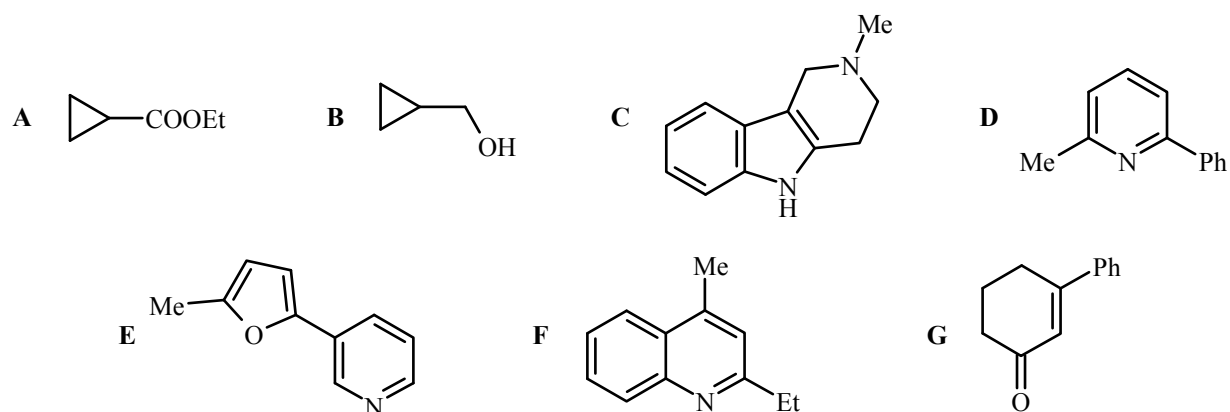




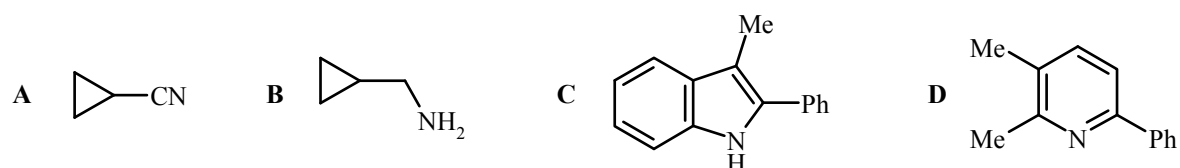
### 3.8. Возможные реакции:

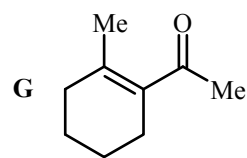
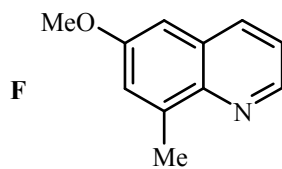
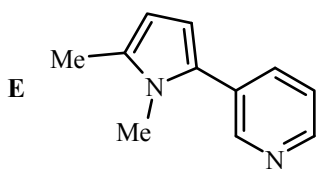


### 3.9. Структуры соединений A-G:

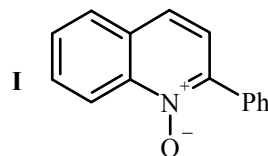
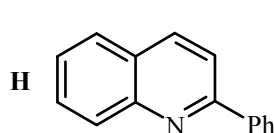
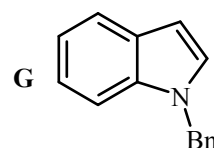
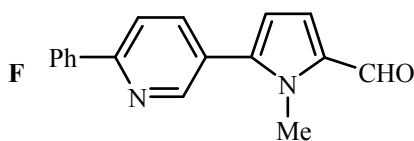
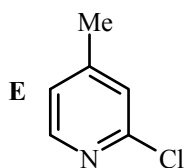
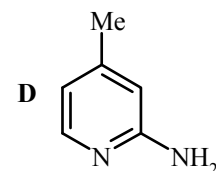
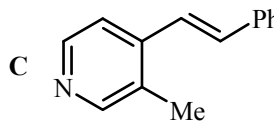
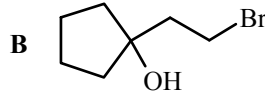
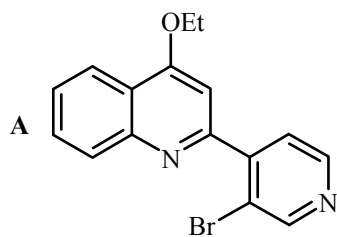


### 3.10. Структуры соединений A-G:

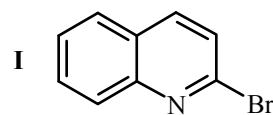
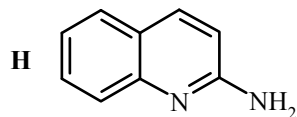
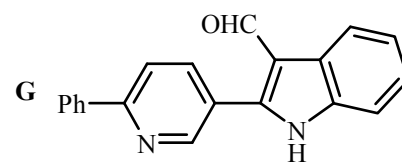
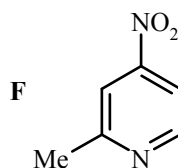
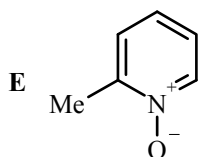
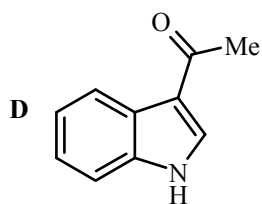
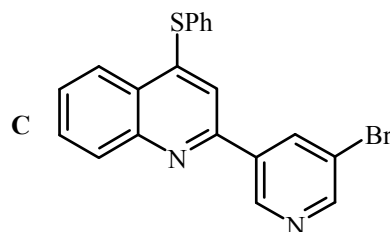
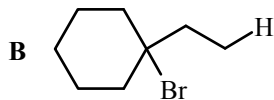
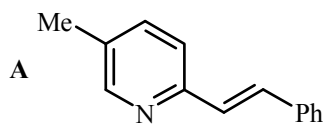




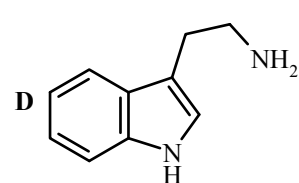
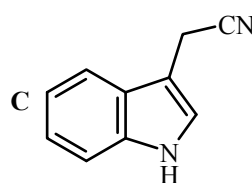
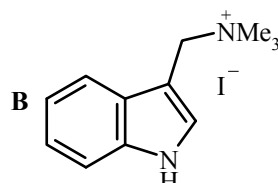
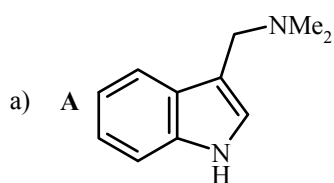
### 3.11. Структуры соединений A-I:

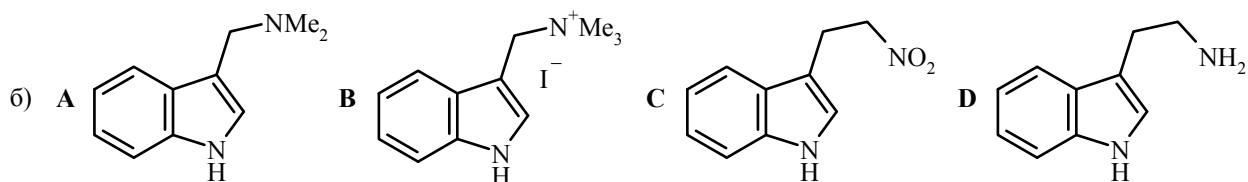


### 3.12. Структуры соединений A-I:

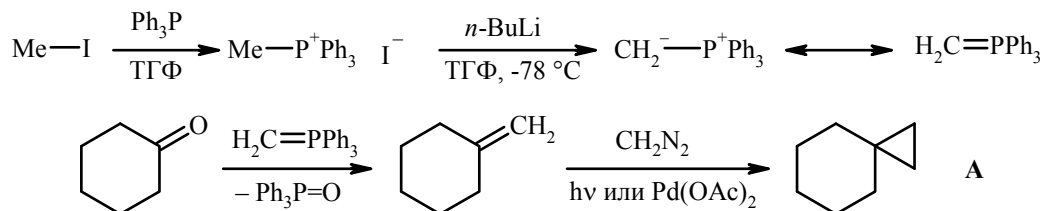


### 3.13. Структуры соединений A-D:

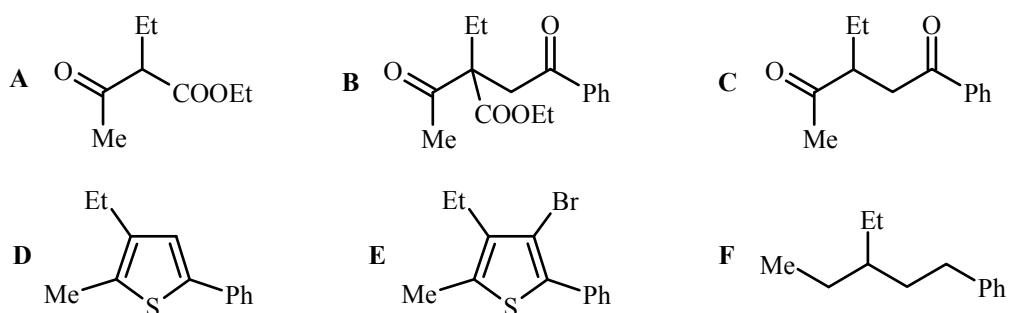




**3.14.** Возможная схема синтеза:

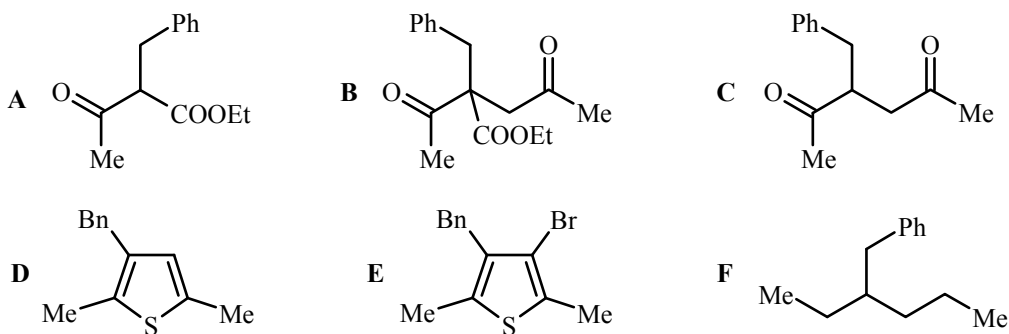


**3.15.** Структуры соединений **A-F**:

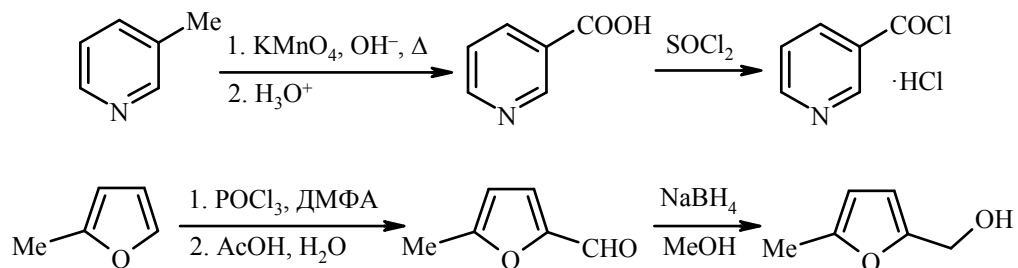


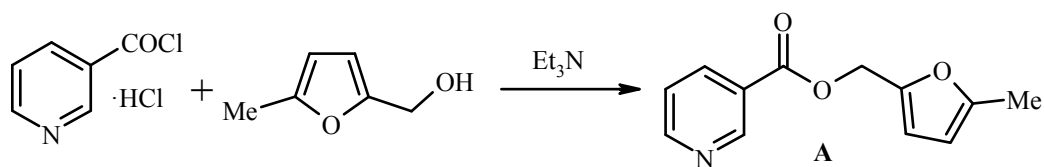
**3.16.** Синтез спиро[2.4]гептана (**A**) осуществляют аналогично синтезу спиро[2.5]октана (см. задачу **3.14.**).

**3.17.** Структуры соединений **A-F**:



**3.18.** Предпочтительная схема синтеза:

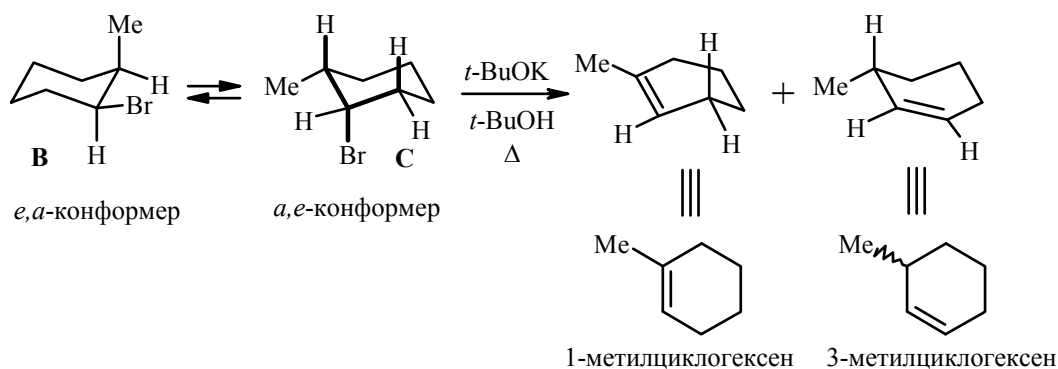




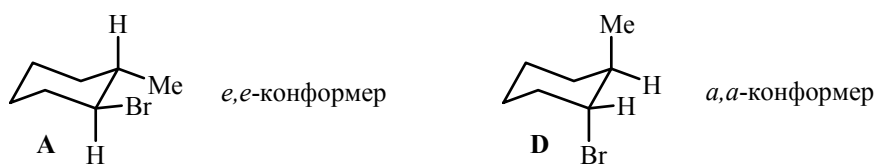
Использовать кислотно-катализируемую этерификацию для синтеза соединения **A** нельзя, т.к. фуран является ацидофобным гетероциклом, поэтому этерификацию следует проводить в неравновесных условиях.

**3.19.** Получение (1,5-диметил-2-пирролил)метилэфира никотиновой (пиридин-3-карбоновой) кислоты (**A**) осуществляется аналогично синтезу (5-метил-2-фурил)метилового эфира никотиновой (пиридин-3-карбоновой) кислоты (см. задачу **3.18.**).

**3.20.** 1. Структуры **B** и **C** относятся к *цис*-1-бром-2-метилциклогексану;  
2. При обработке *цис*-1-бром-2-метилциклогексана *трет*-бутилатом калия в *трет*-бутаноле при нагревании происходит *анти*-элиминирование по механизму *E2* и образуются два изомерных метилциклогексена.

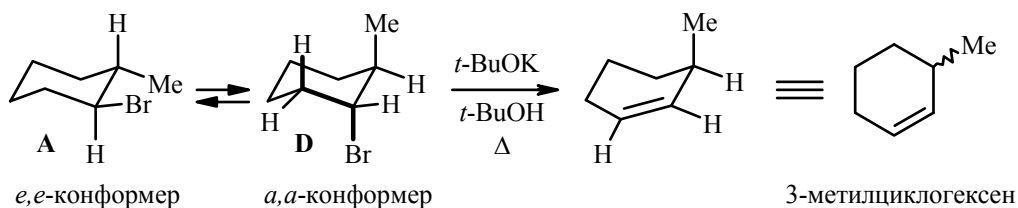


3. Структура **A** (*e,e*-конформер *транс*-1-бром-2-метилциклогексана) является наиболее термодинамически выгодной, т.к. оба заместителя располагаются в экваториальной плоскости. Структура **D** (*a,a*-конформер *транс*-1-бром-2-метилциклогексана) является наименее термодинамически выгодной, т.к. оба заместителя располагаются в аксиальной плоскости.



**3.21.** 1. Структуры **A** и **D** относятся к *транс*-1-бром-2-метилциклогексану.

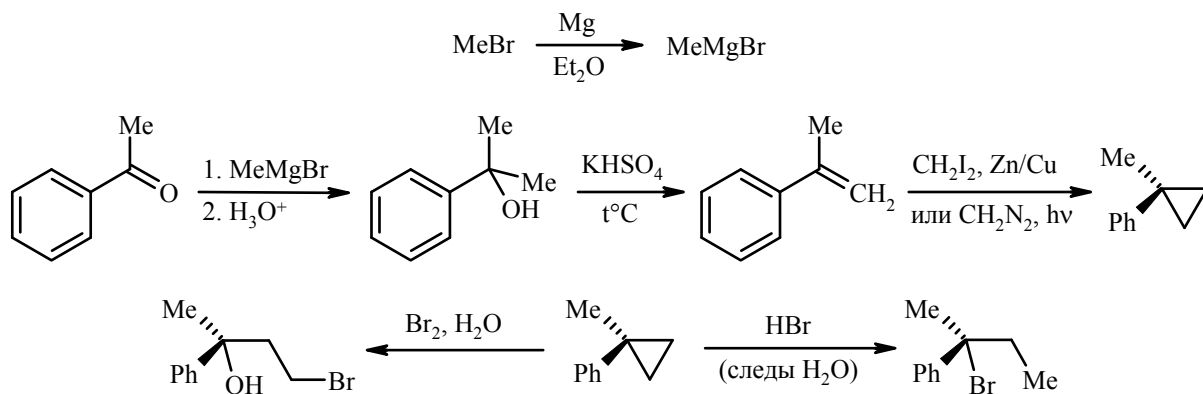
2. При обработке *цис*-1-бром-2-метилциклогексана *трет*-бутилатом калия в *трет*-бутаноле при нагревании происходит *анти*-элиминирование по механизму *E2* и образуется один продукт элиминирования – 3-метилциклогексен.



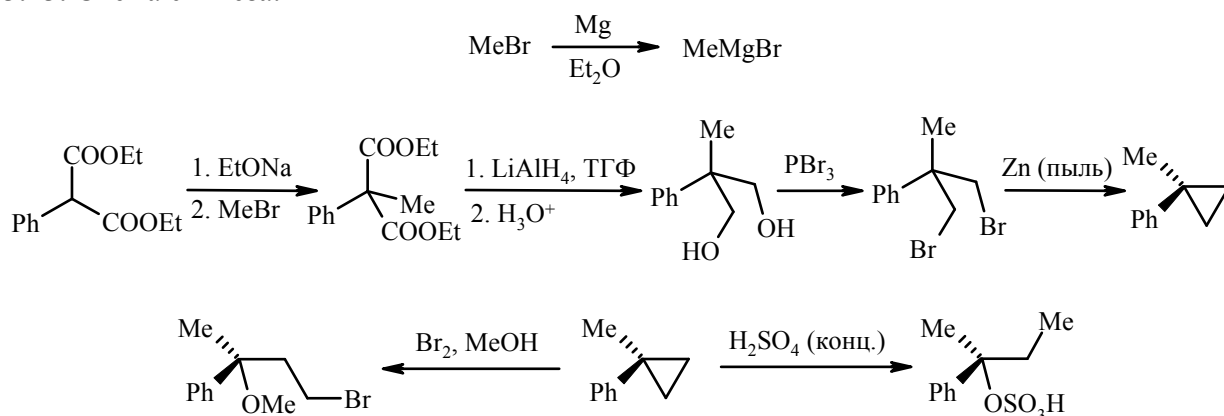
3. См. пункт 3 задачи **3.20.**

**3.22.** Схема синтеза:

Ацетофенон получают ацилированием бензола  $\text{AcCl}$  в присутствии  $\text{AlCl}_3$ .

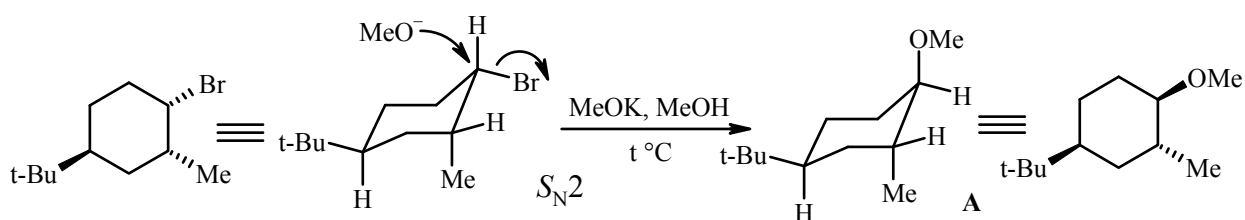


3.23. Схема синтеза:

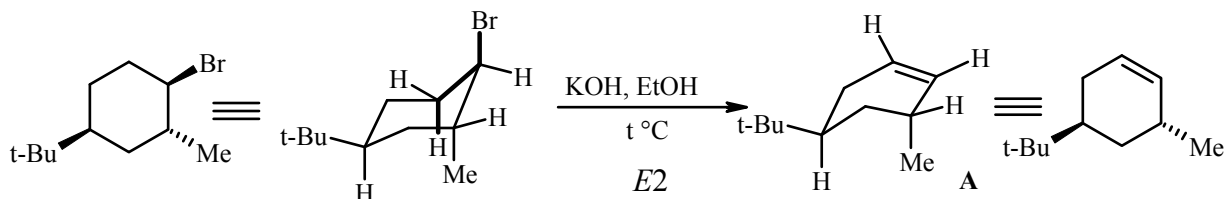


3.24. 1) А) Структурные изомеры; В) идентичные структуры; С) конформеры; D) энантимеры. 2) А) Идентичные структуры; В) структурные изомеры; С) конформеры; D) энантимеры.

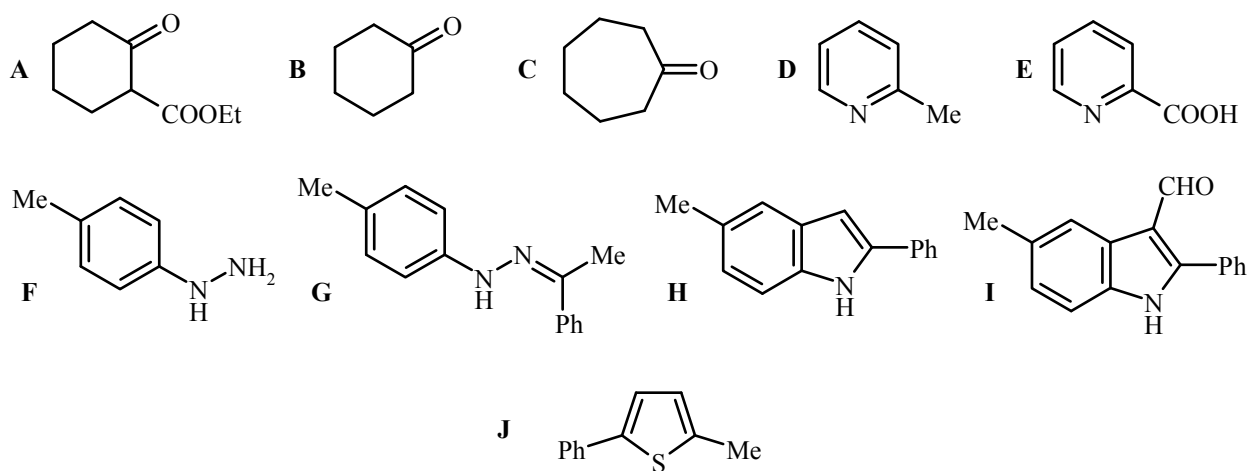
3.25. Реализуется  $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизм нуклеофильного замещения, т.к. *анти*-элиминирование  $\text{HBr}$  из экваториального положения по  $\text{E}2$ -механизму невозможно:



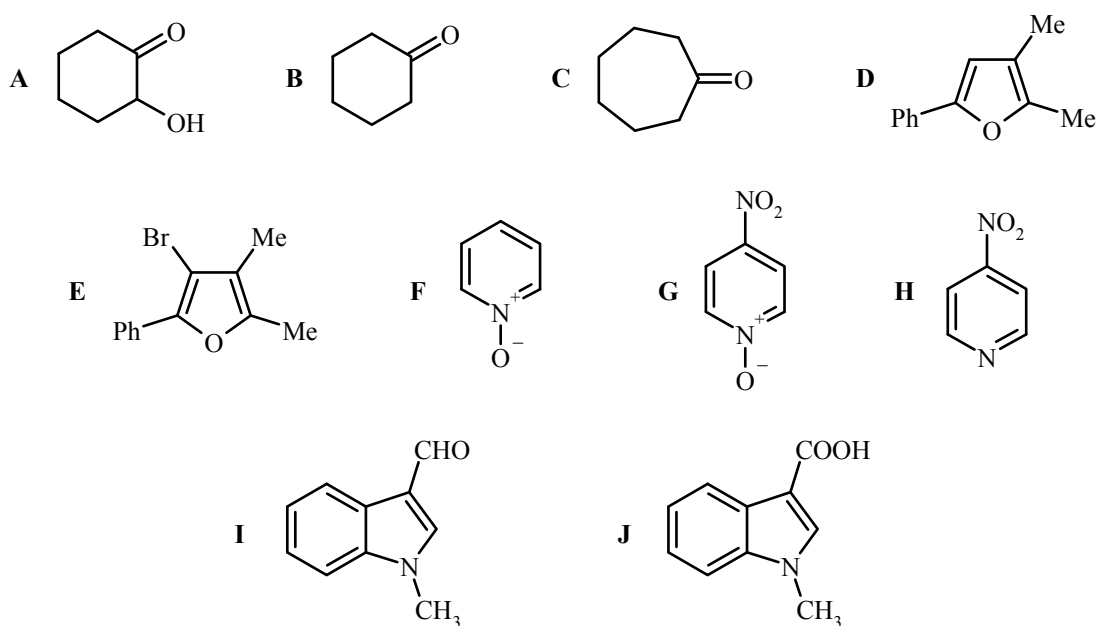
3.26. Реализуется *анти*-элиминирование  $\text{HBr}$  по  $\text{E}2$ -механизму с образованием 3-метил-5-трет-бутилциклогексена (А).



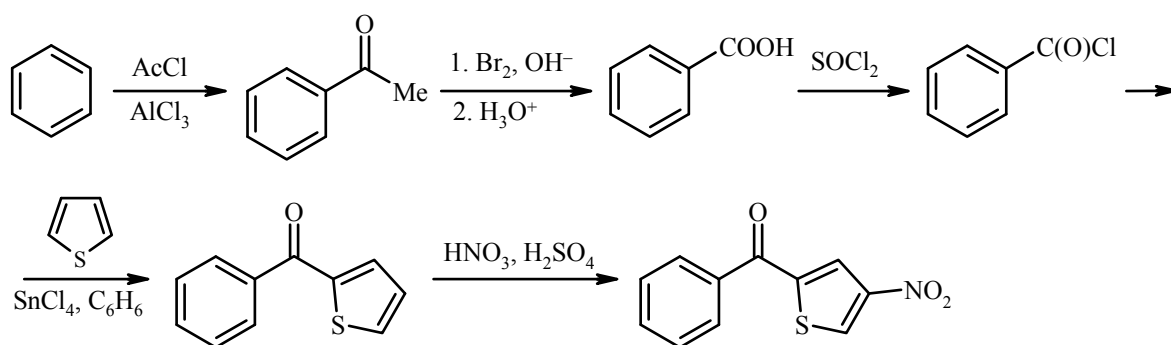
3.27. Структуры соединений А-Ж:



### 3.28. Структуры соединений А-Ж:

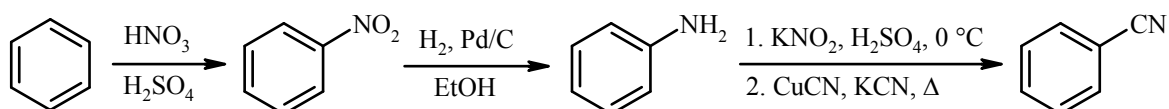


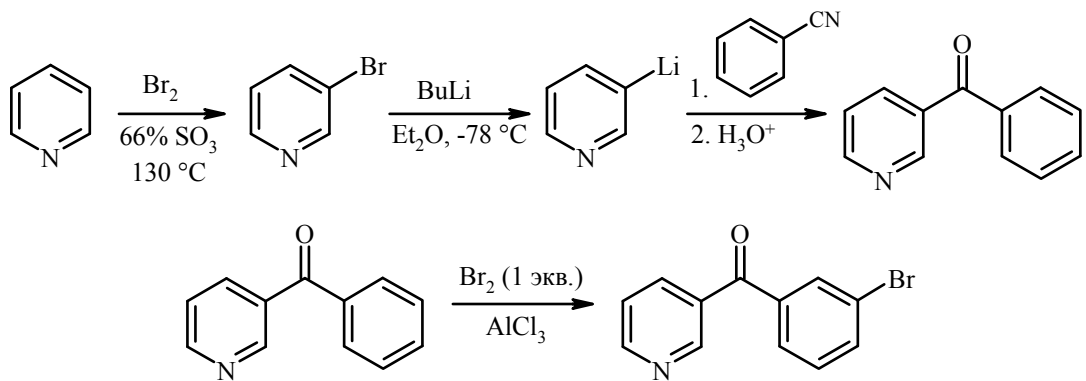
### 3.29. Возможная схема синтеза:



### 3.30. Синтез никотиновой кислоты и 3-бензоилпиридина см. задачу 3.2. и 3.3.

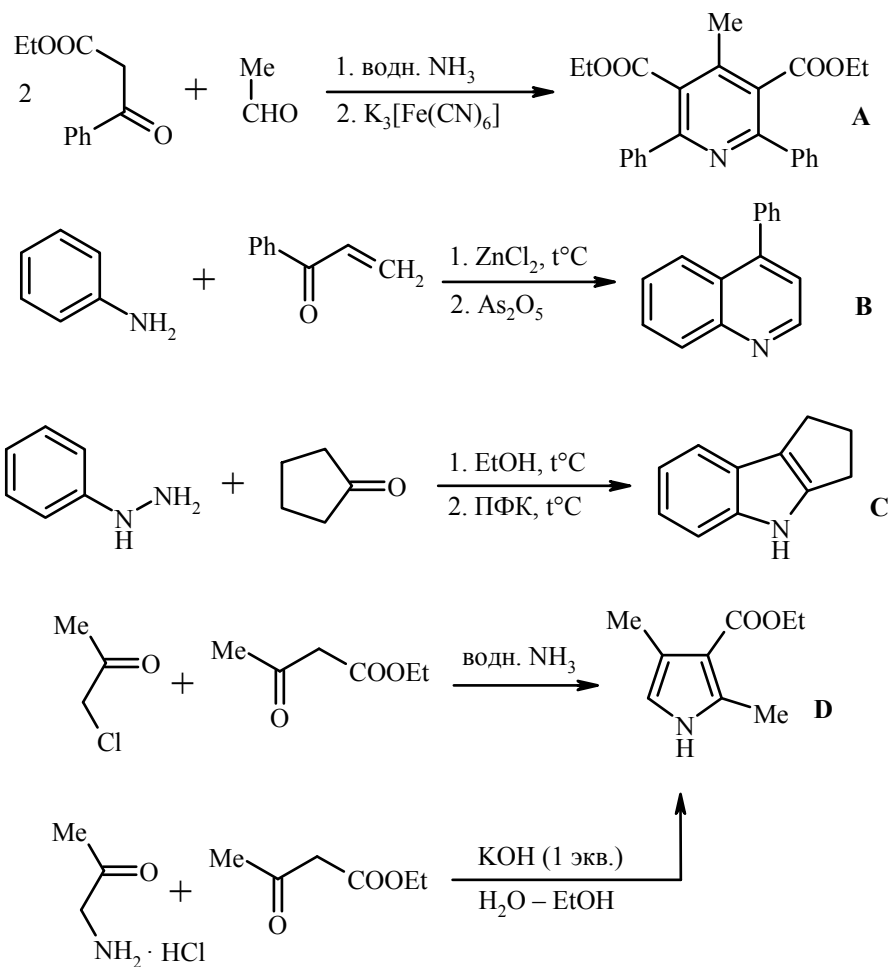
Альтернативный метод синтеза:



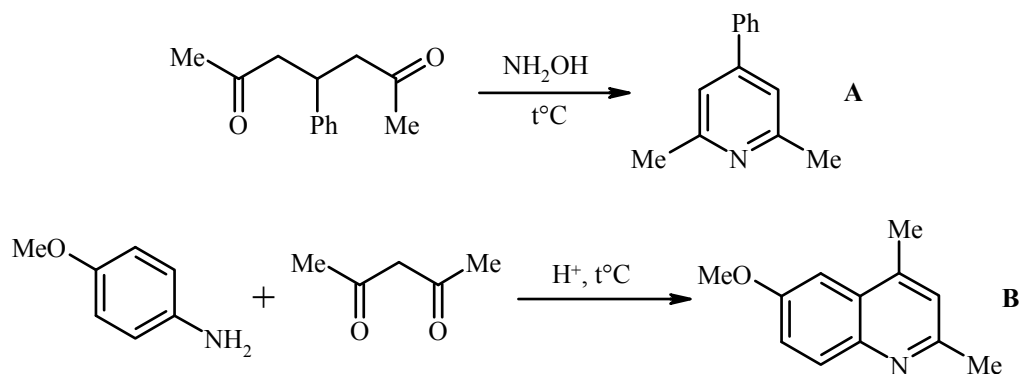


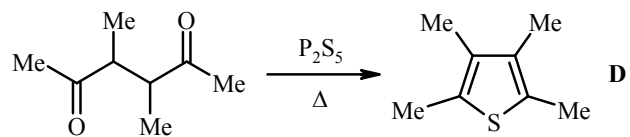
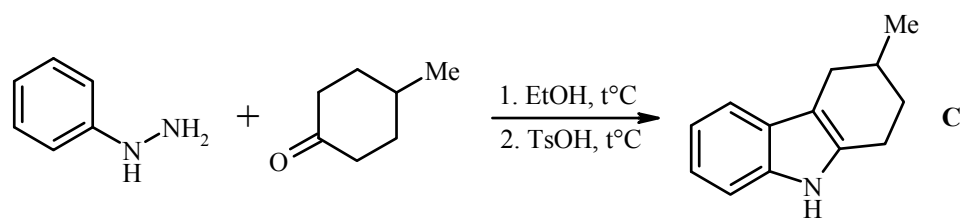
### 3.31. Возможные схемы синтеза соединений A-D:

a)



б)



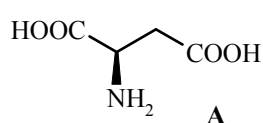




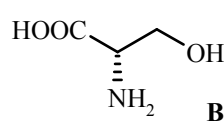
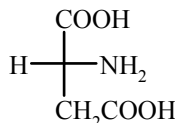
## Решение задач из главы 4

### 4.1.

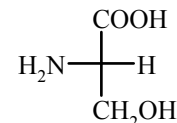
а)



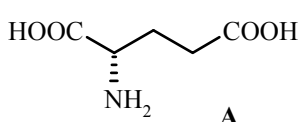
(*R*)-2-аминобутандиовая  
кислота  
*D*-аспарагиновая кислота



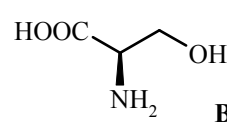
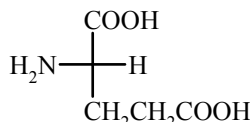
(*S*)-2-амино-3-гидрокси-  
пропановая кислота  
*L*-серин



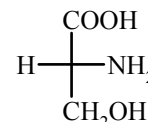
б)



(*S*)-2-аминопентандиовая  
кислота  
*L*-глутаминовая кислота

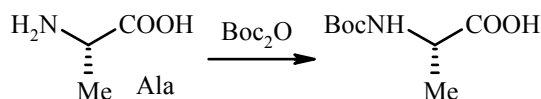


(*R*)-2-амино-3-гидрокси-  
пропановая кислота  
*D*-серин

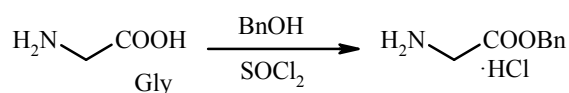
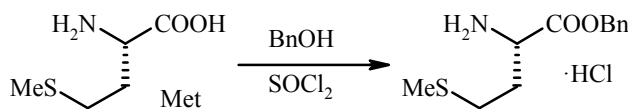


### 4.2. а) Схема синтеза трипептида Ala–Met–Gly:

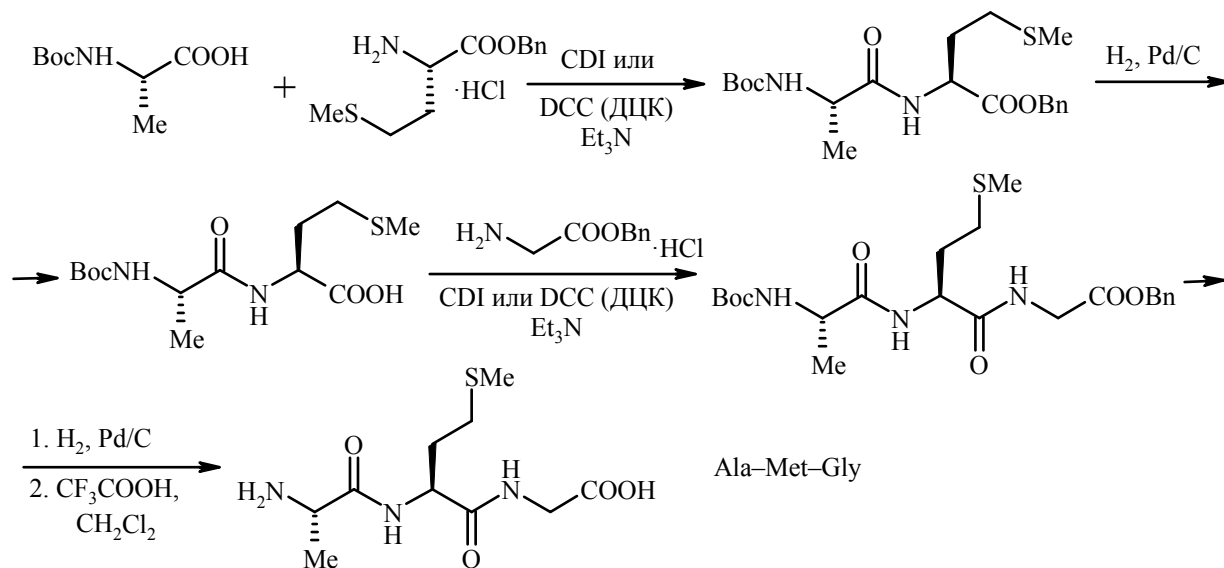
*N*-защищённая аминокислота



*C*-защищённые аминокислоты



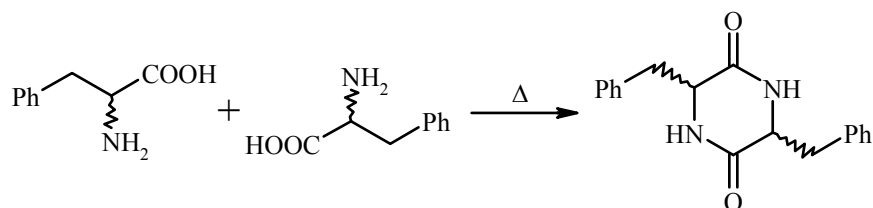
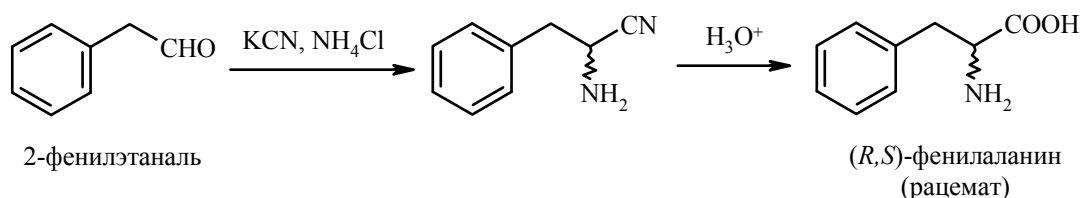
Пептидный синтез:



б) Синтез трипептида Met–Ala–Gly осуществляют аналогично пункту «а» с той разницей, что *N*-защищённой аминокислотой будет метионин, а аланин и глицин – *C*-защищёнными.

### 4.3. Схема синтеза рацемического лейцина по Штреккеру:

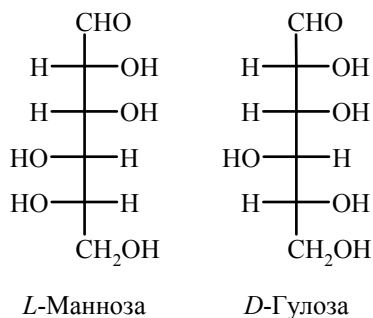




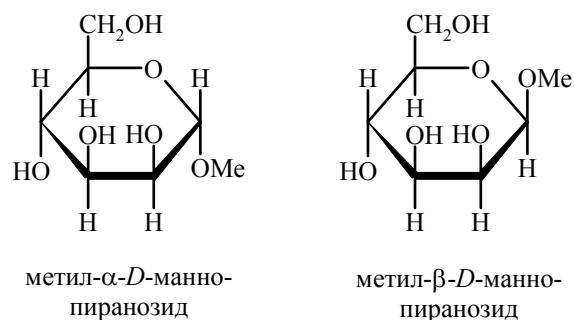
4.6. а) При укорочении углеродной цепи *D*-арабинозы на один атом по Руффу образуется *D*-эритроза; б) удлинение углеродной цепи *D*-арабинозы на один атом по Килиани-Фишеру приводит к образованию *D*-глюкозы и *D*-маннозы. Подробнее см. решение задачи 4.4.

4.7. Структуры соединений:

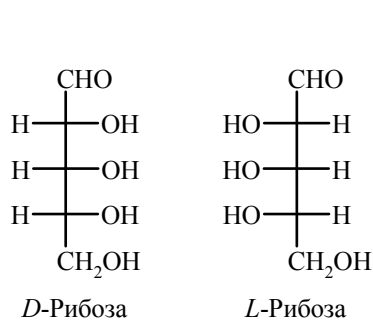
а) эпимеры



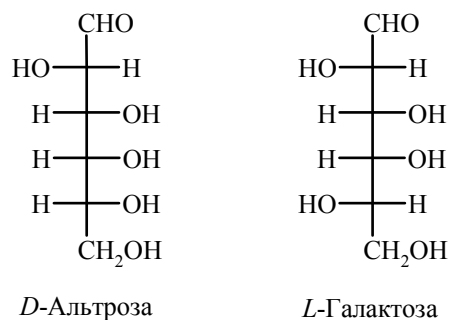
б) аномеры



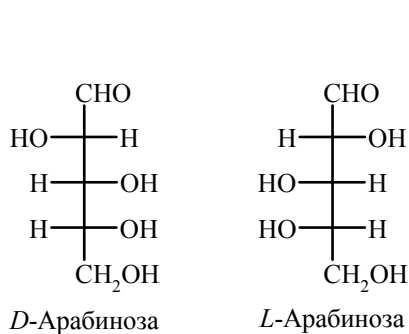
в) энантиомеры



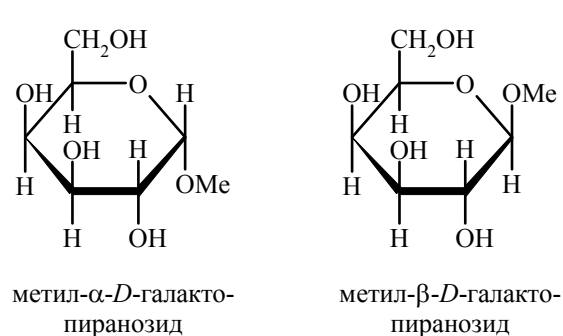
г) эпимеры



д) энантиомеры

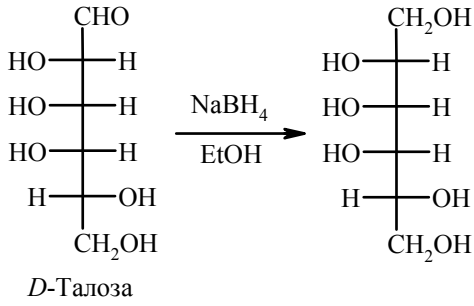


е) аномеры

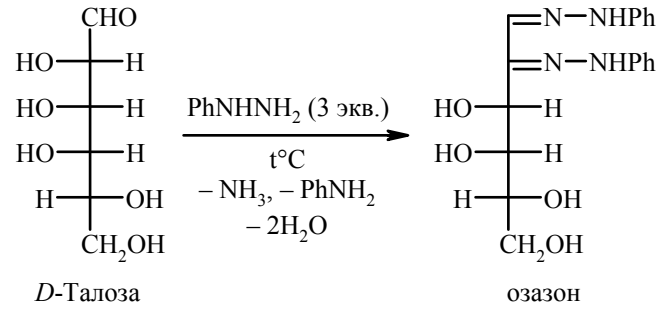


4.8. Реакции *D*-талозы:

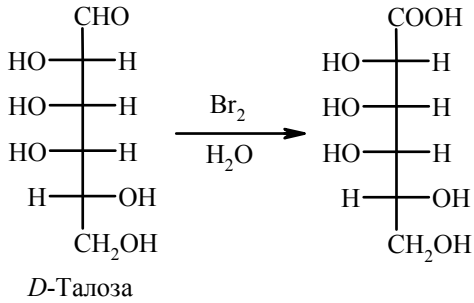
а)



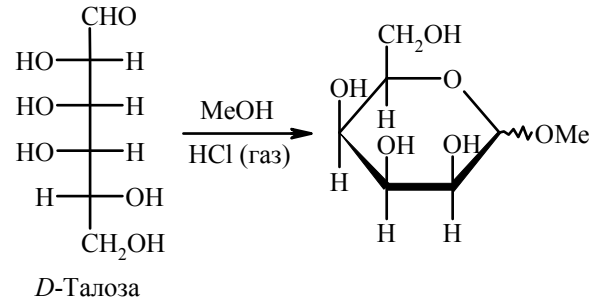
б)



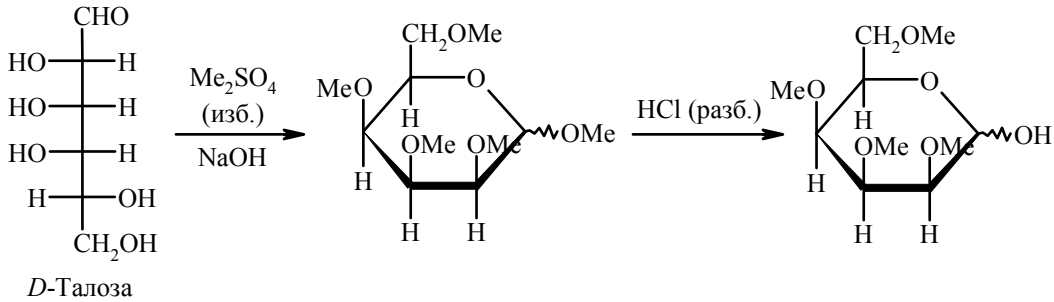
в)



г)

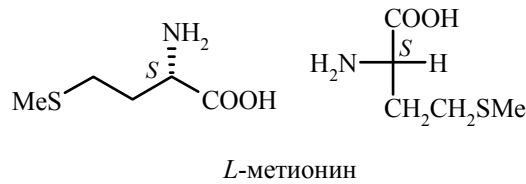


д)

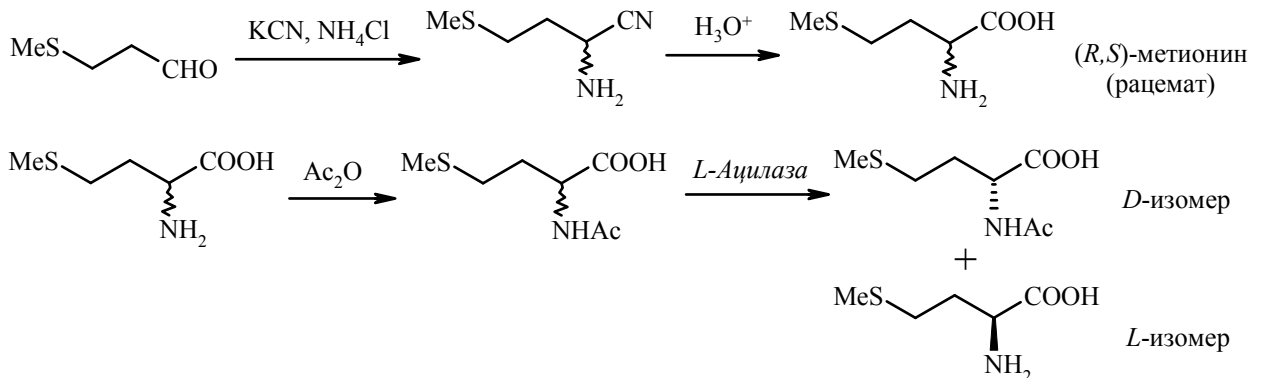


4.9. Реакции для *D*-гулозы аналогичны превращениям *D*-галакты. Подробнее см. задачу 4.8.

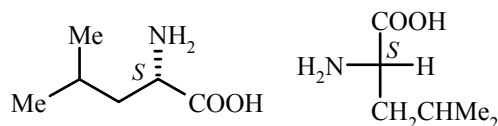
4.10. а) Пространственное строение *L*-метионина:



Синтез рацемического *L*-метионина по Штреккеру и его расщепление:



б) Пространственное строение *L*-лейцина:



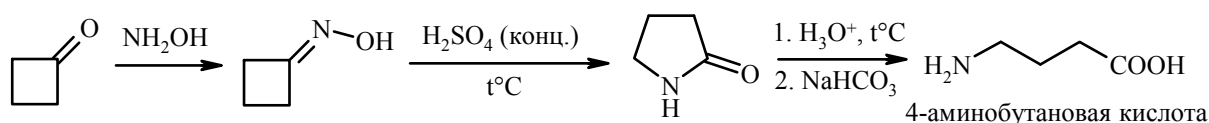
*L*-лейцин

Синтез рацемического *L*-лейцина по Штреккеру см. задачу 4.3., а его расщепление – см. пункт «а».

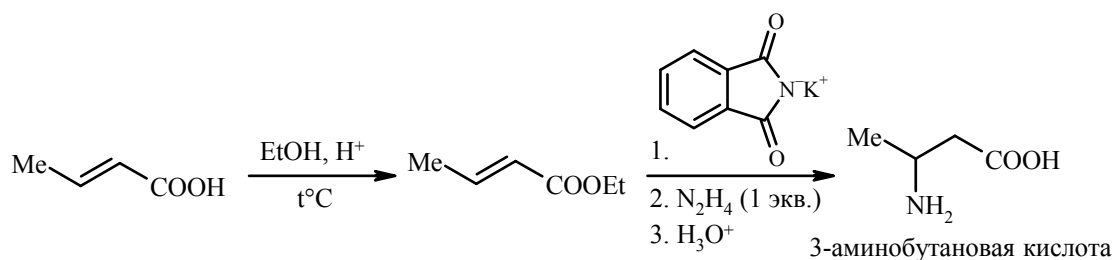
4.11. Синтез дипептида осуществляют аналогично синтезу трипептида (см. задачу 4.2.).

- а) Глицин – *N*-защищённая, а фенилаланин – *C*-защищённая аминокислоты;  
 б) Фенилаланин – *N*-защищённая, а глицин – *C*-защищённая аминокислоты.

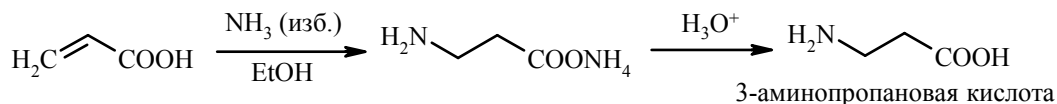
4.12. а) Схема синтеза  $\gamma$ -аминомасляной кислоты:



б) Схема синтеза  $\beta$ -аминомасляной кислоты:

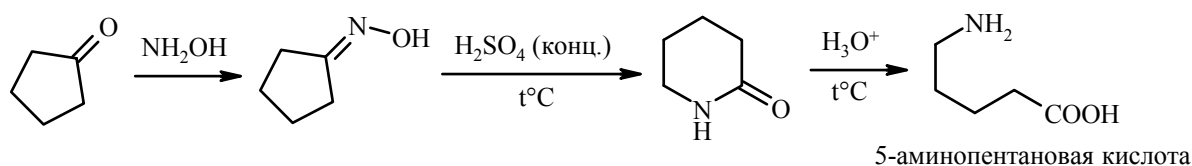


в) Схема синтеза  $\beta$ -аланина:

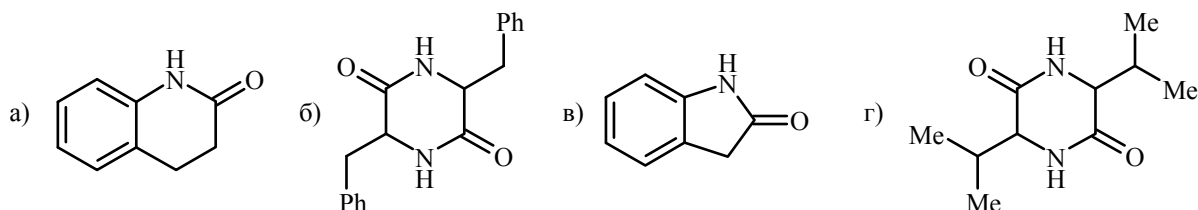


$\beta$ -Аланин можно синтезировать по схеме, представленной в пункте «б».

г) Схема синтеза  $\delta$ -аминовалериановой кислоты:

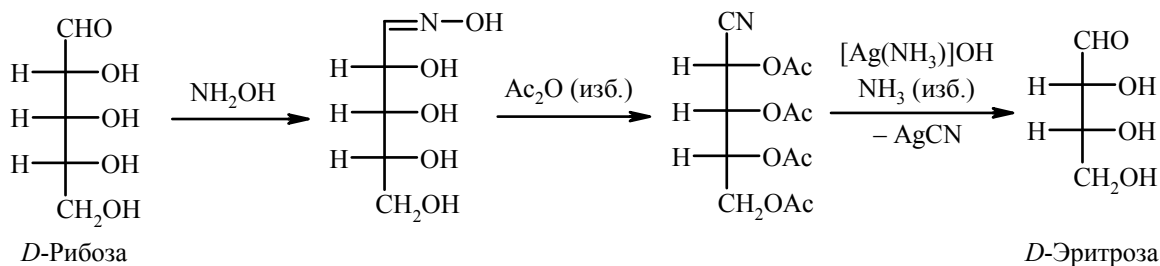


4.13. Продукты пиролиза аминокислот:



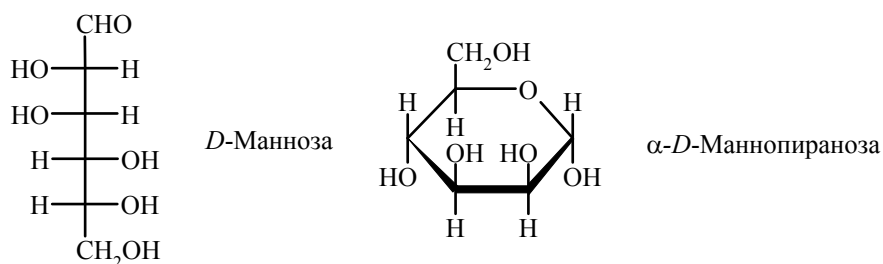
4.14. а) При укорочении углеродной цепи *D*-рибозы по Руфффу образуется *D*-эритроза, а при удлинении углеродной цепи *D*-рибозы по Килиани-Фишеру образуется смесь *D*-аллозы и *D*-альтозы (подробнее см. задачу 4.4.).

Для укорочения углеродной цепи может быть также использован метод Воля:

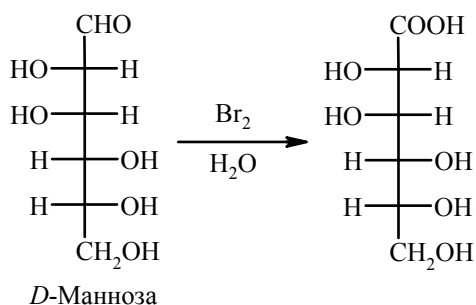


б) При укорочении углеродной цепи *D*-ликсозы по Руфффу образуется *D*-треоза (укорочение по Волю – см. пункт «а»), а при удлинении углеродной цепи *D*-ликсозы по Килиани-Фишеру образуется смесь *D*-галактозы и *D*-галактозы (подробнее см. задачу 4.4).

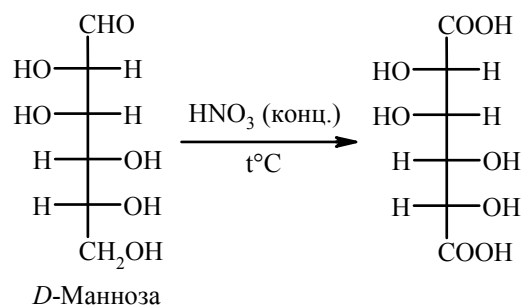
#### 4.15. Стрoение *D*-маннозы и $\alpha$ -*D*-маннопиранозы:



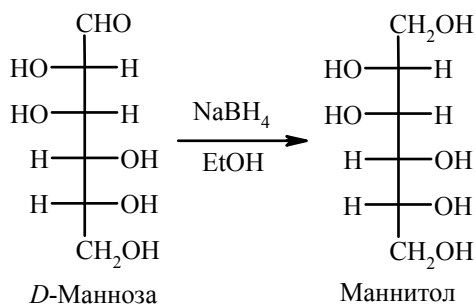
а)



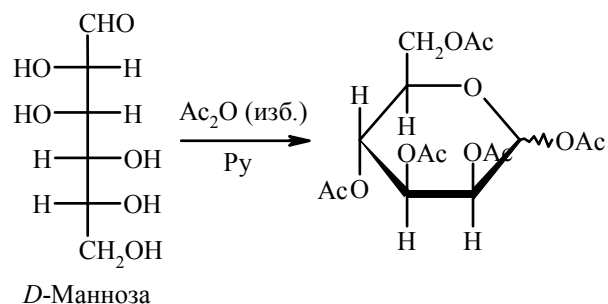
б)



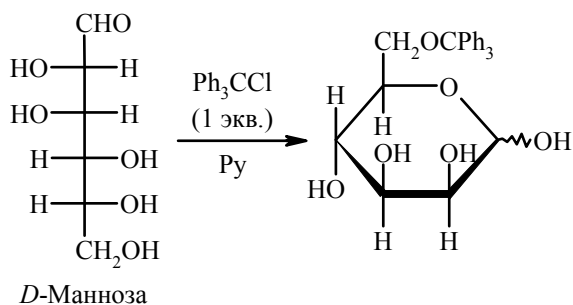
в)



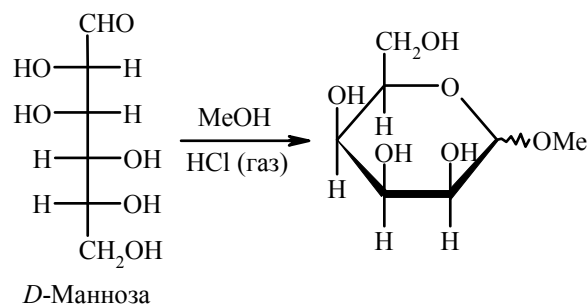
г)



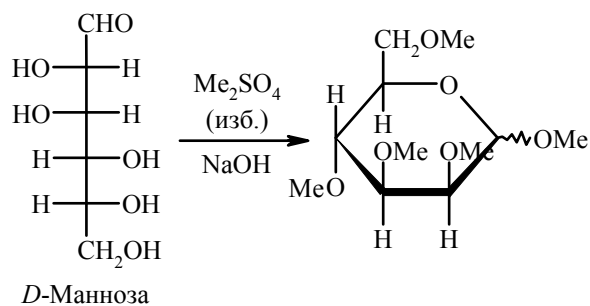
д)



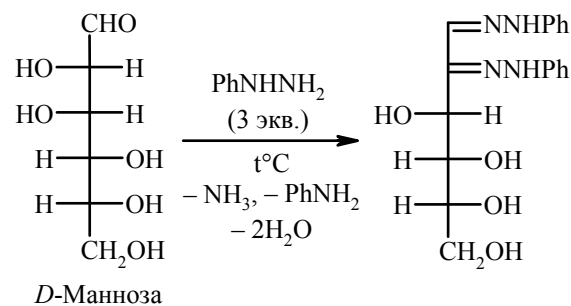
е)



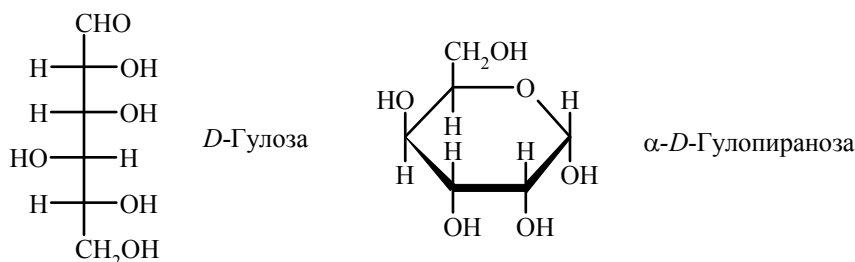
ж)



з)



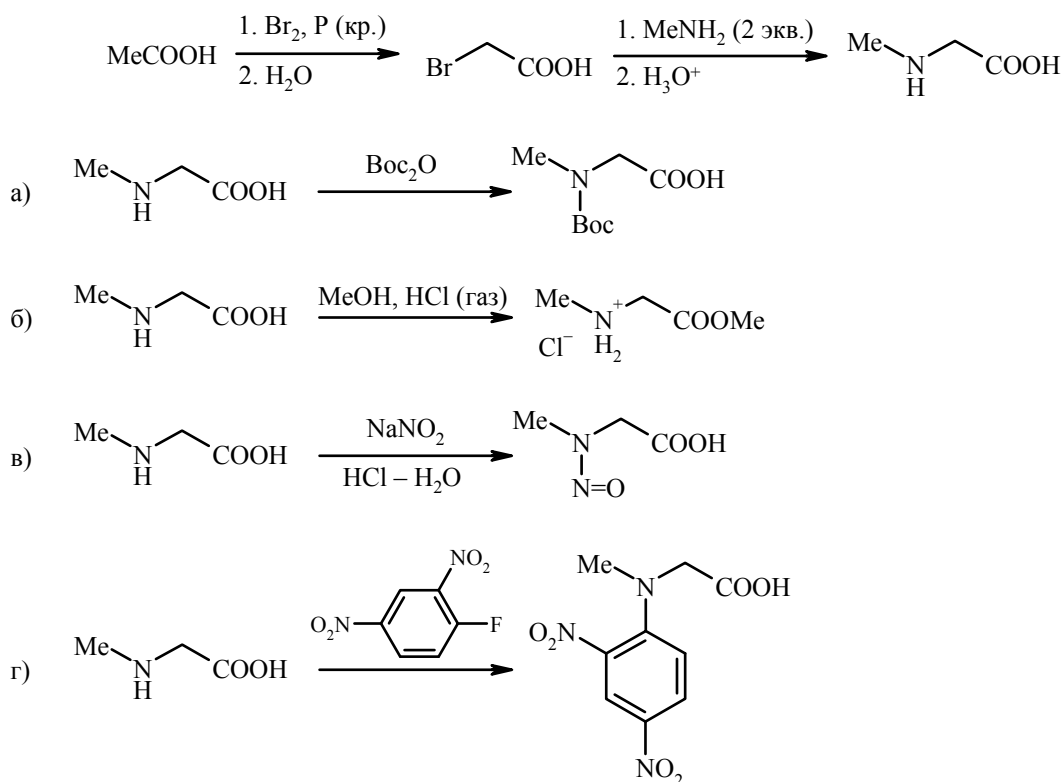
**4.16.** Строение *D*-гулозы и  $\alpha$ -*D*-гулопиранозы:



Продукты реакций а)-з) аналогичны продуктам данных превращений для *D*-маннозы (см. задачу 4.15.).

**4.17.** а) Идентичны; б) энантимеры; в) эпимеры; г) аномеры; д) идентичны; е) идентичны; ж) энантимеры; з) энантимеры; и) эпимеры; к) аномеры.

**4.18.** Схема синтеза и превращения саркозина:



**4.19.** Синтез и превращения *N*-бензилглицина аналогичны реакциям саркозина (*N*-метилглицина) (см. задачу 4.19.).





**4.21.** Синтез дипептида осуществляют аналогично синтезу трипептида (см. задачу **4.2.**).

а) Валин – *N*-защищённая, а глицин – *C*-защищённая аминокислота;

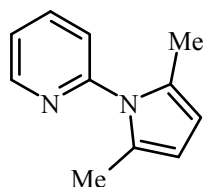
б) Глицин – *N*-защищённая, а валин – *C*-защищённая аминокислота.

**4.22.** Из условий задачи следует, что трипептиды **X** имеют симметричное строение и состоят из остатков одной и той же аминокислоты: а) Ala–Ala–Ala; б) Gly–Gly–Gly.

**4.23.** Превращения *D*-галактозы аналогичны реакциям *D*-идозы (см. задачу **4.21.**).

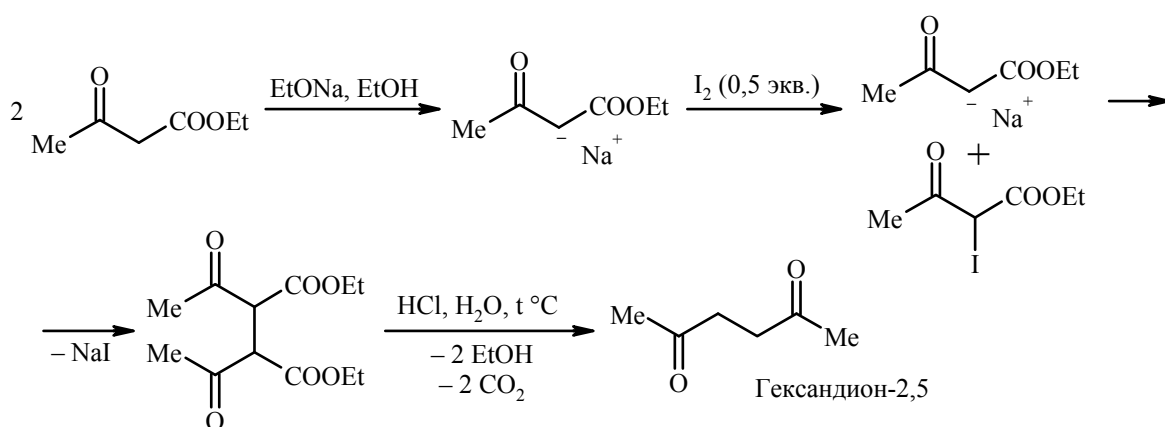
## Решение экзаменационных задач из главы 5

### 5.1. Целевое соединение:

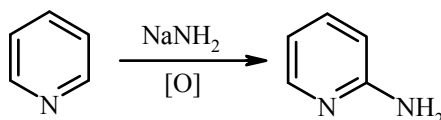


А 2-(2,5-Диметилпирролил-1)пиридин

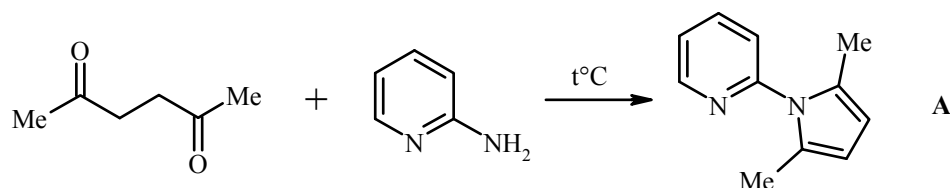
*Способ 1.* Общий метод синтеза пятичленных ароматических гетероциклов – реакция Пааля-Кнорра. В данном случае в качестве 1,4-дикарбонильного соединения следует использовать гександион-2,5, а в качестве ариламины – 2-аминопиридин. Гександион-2,5 можно получить сдвиганием натриевого енолята ацетоуксусного эфира бромом или йодом с последующим кетонным расщеплением продукта сдвигания:



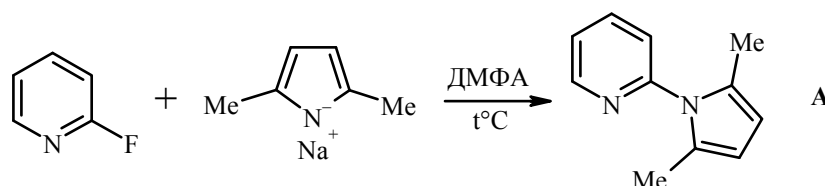
2-Аминопиридин получают реакцией Чичибабина:

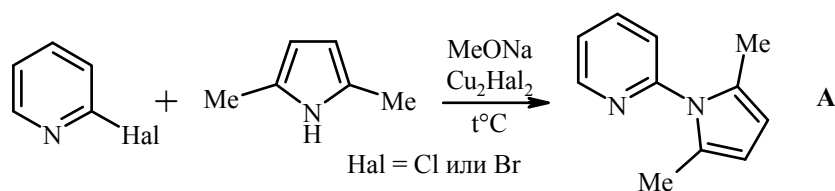


В качестве окислителя можно использовать  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  или  $\text{O}_2$  воздуха. Получение целевого продукта по реакции Пааля-Кнорра:

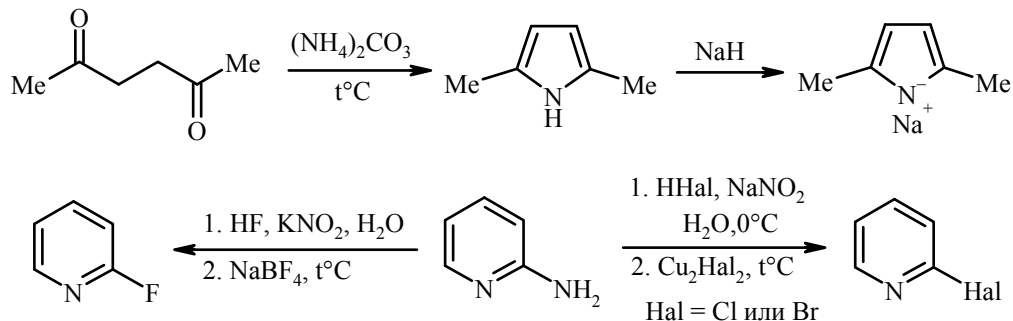


*Способ 2.* Нуклеофильное ароматическое замещение (механизм присоединение-отщепление) в случае 2-фторпиридина или Cu-катализируемое нуклеофильное замещение в 2-хлор- или 2-бромпиридинах.

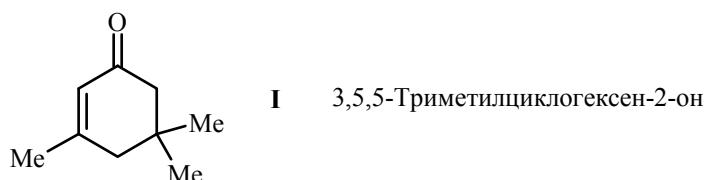




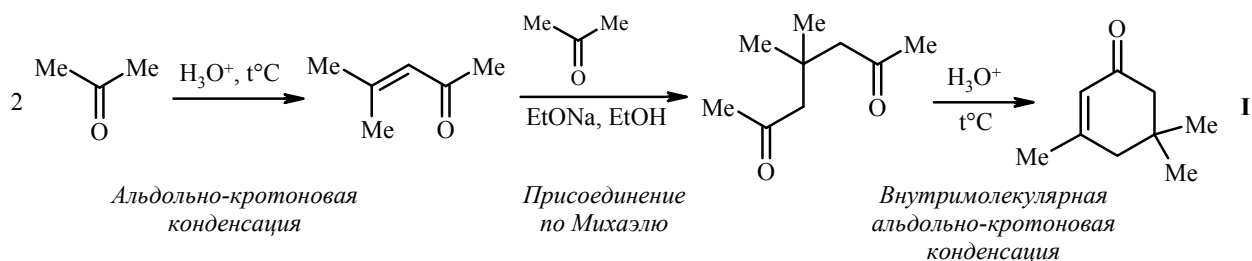
Получение исходных соединений:



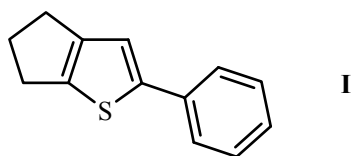
5.2. Целевое соединение:



В молекуле целевого соединения девять атомов углерода, поэтому оно может быть получено конденсацией трёх молекул исходного ацетона.



5.3. Целевое соединение:



является замещённым тиофеном, который можно получить по Палю-Кнорру.

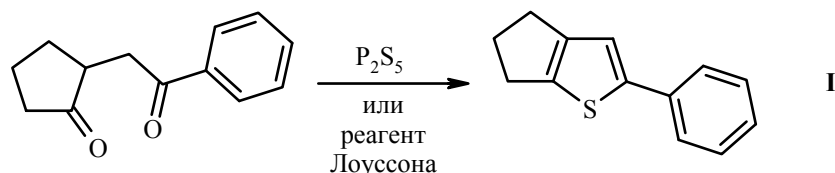
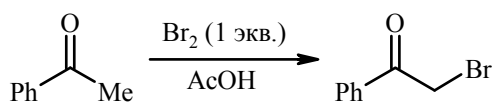
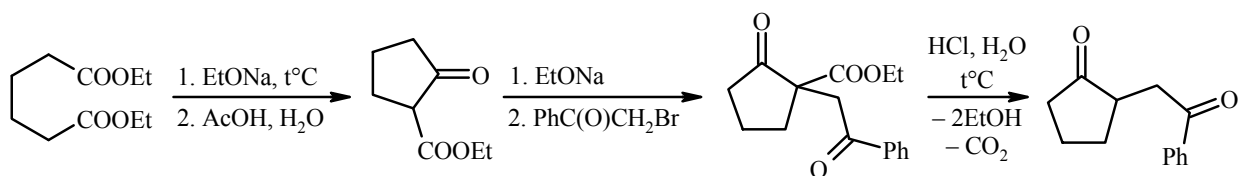
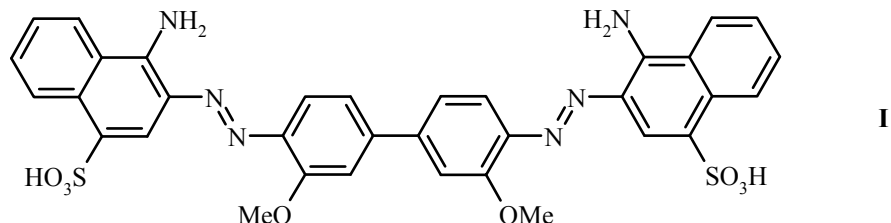


Схема синтеза исходного 1,4-дикетона:

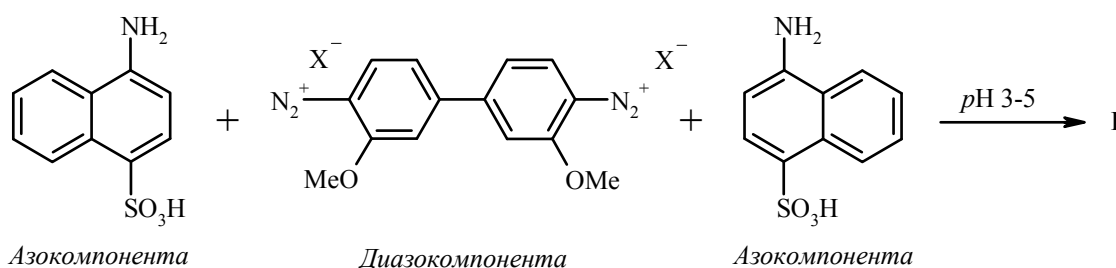




#### 5.4. Целевой азокраситель I:



Азокраситель I можно получить реакцией азосочетания:



Реакция азосочетания – пример реакции электрофильного ароматического замещения, протекающей только в случае сильно активированных ароматических субстратов – в замещённых анилинах (при  $pH$  3-5) или в замещённых фенолах (при  $pH$  8), так как арилдиазониевые соли являются слабыми электрофилами.

Схема синтеза азокомпоненты – 4-аминонафталин-1-сульфонокислоты:

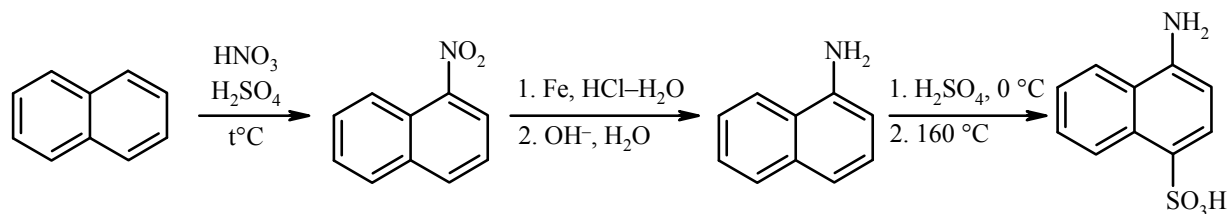
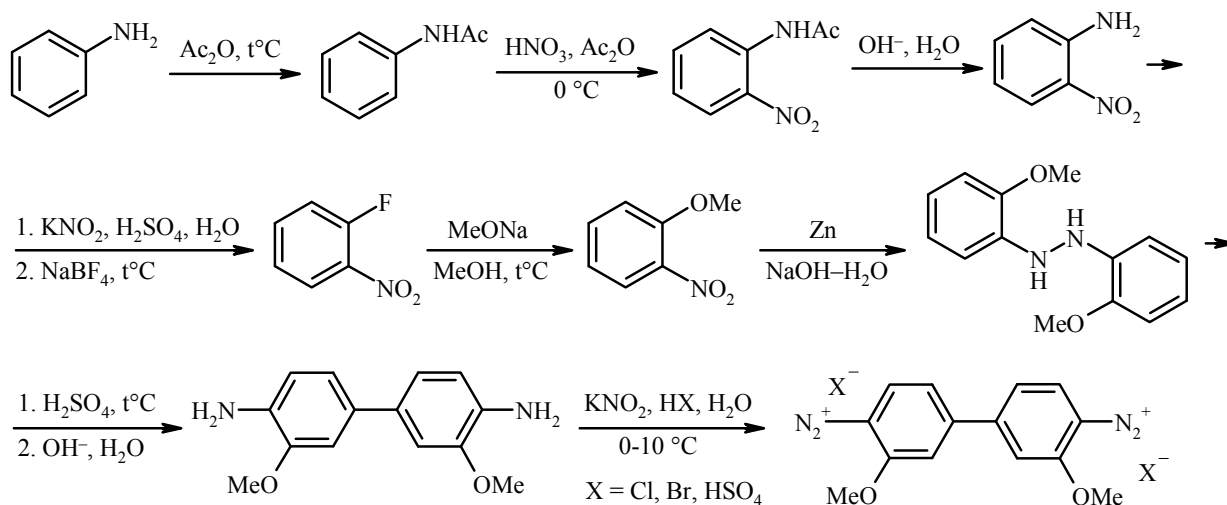
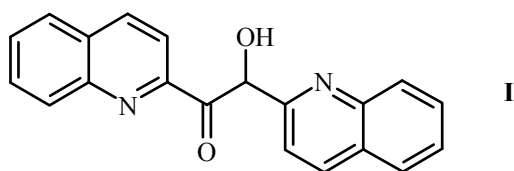


Схема получения диазокомпоненты:



#### 5.5. Целевое соединение I:



Целевое соединение **I** представляет собой «бензоин» и может быть получено бензиновой конденсацией:

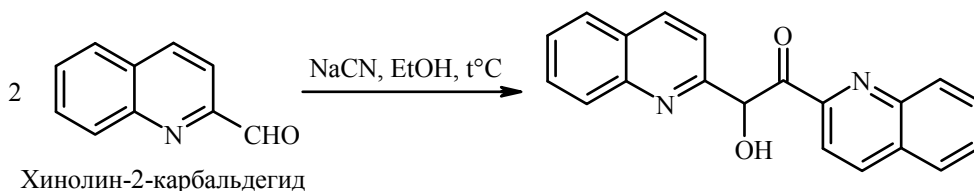
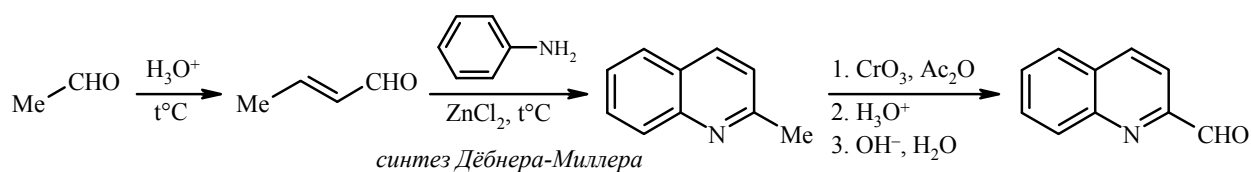
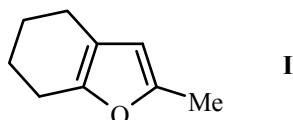


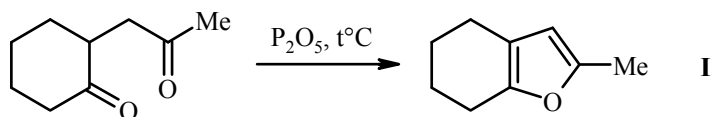
Схема синтеза исходного хинолин-2-карбальдегида:



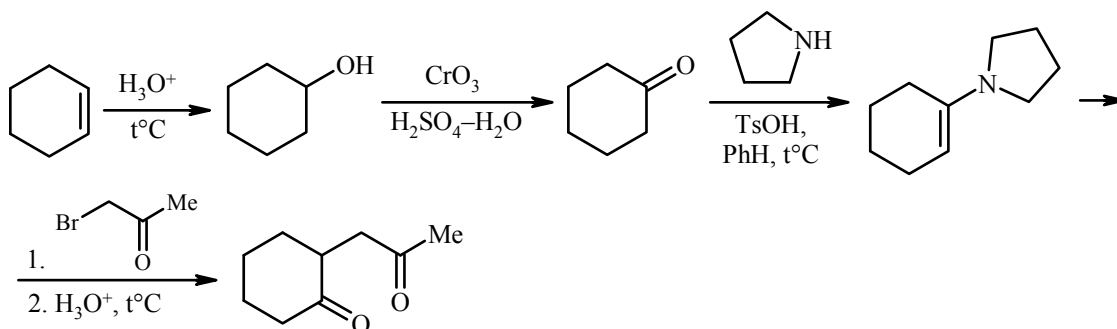
**5.6.** Целевое соединение:



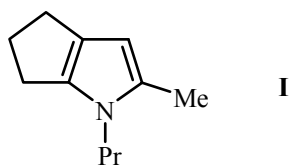
Соединение **I** является замещённым фураном, который может быть синтезирован по реакции Пааля-Кнорра:



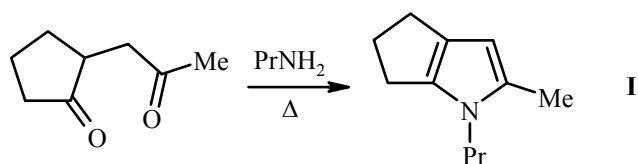
Получение исходного 1,4-дикетона:



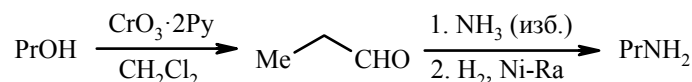
**5.7.** Целевое соединение **I**:



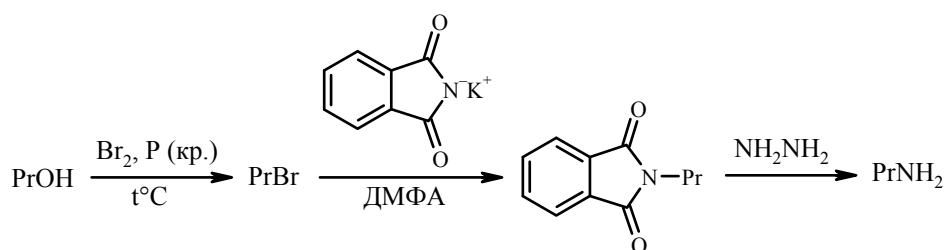
*Способ 1.* Для получения замещённого пиррола **I** следует использовать реакцию Пааля-Кнорра:



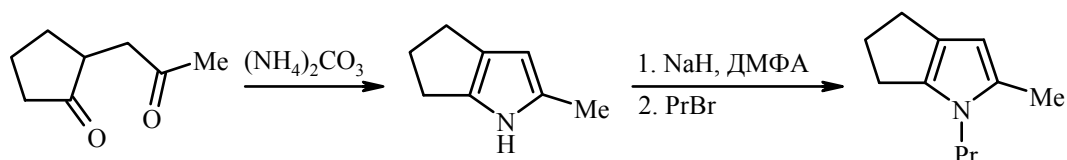
Получение исходного 1,4-дикетона см. задачу 5.3. Получение пропиламина можно осуществить восстановительным аминированием по схеме:



или по Габриэлю:



Способ 2. Алкилирование *N*-незамещённого пиррола:



5.8. Целевое соединение **I** является аминалем бензальдегида:

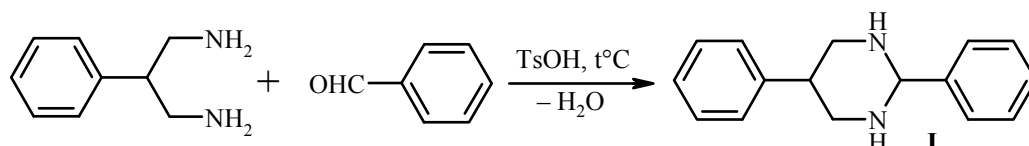
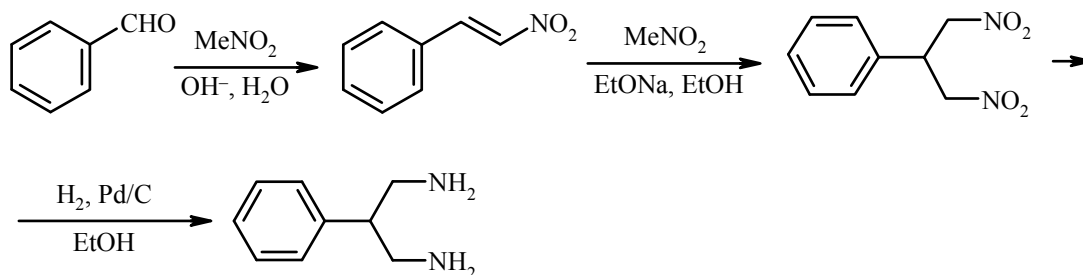


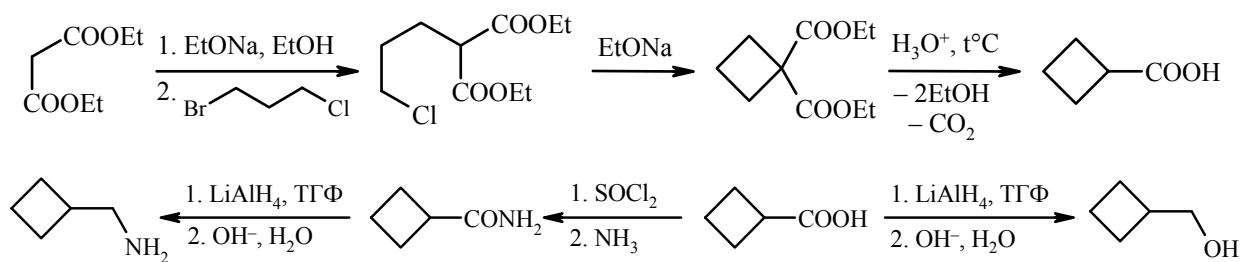
Схема синтеза исходного 2-фенилпропандиамина-1,3:



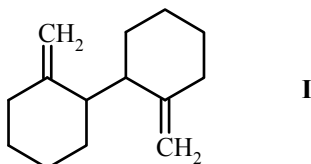
5.9. Целевые соединения:



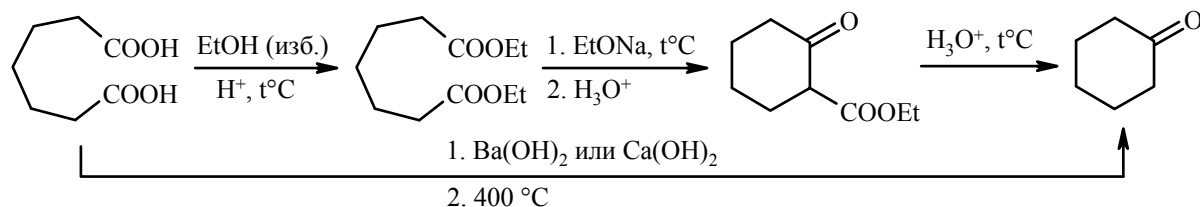
Для создания циклобутанового кольца из указанных в условии задачи реагентов следует использовать следующую схему:



### 9.10. Целевое соединение I:

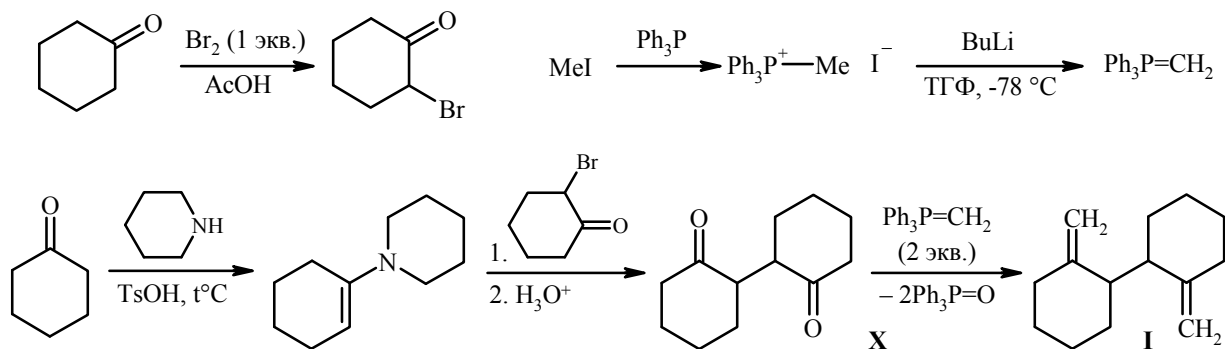


Для синтеза шестичленного цикла следует использовать конденсацию Дикмана или пиролиз  $Ba^{2+}$  или  $Ca^{2+}$ -солей:

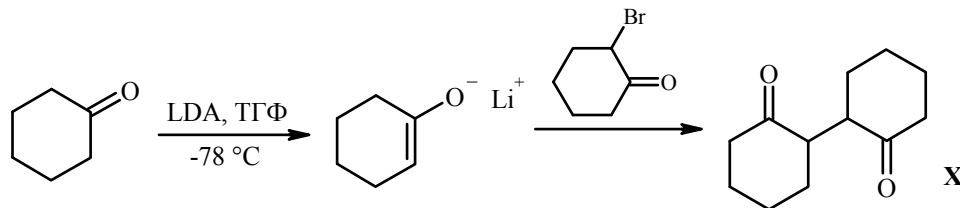


Далее можно предложить несколько способов синтеза соединения I.

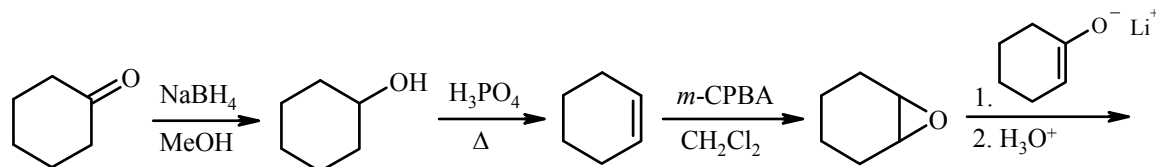
*Способ 1.* Использование реакции Сторка:

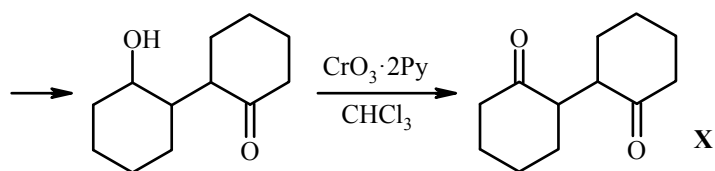


*Способ 2.* Соединение X может быть получено алкилированием енолята:

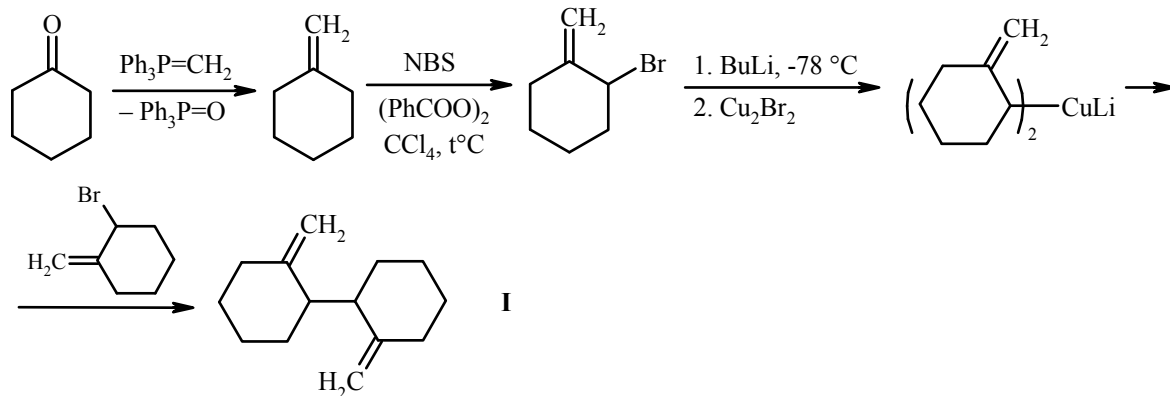


*Способ 3.* Соединение X получают раскрытием оксирана:

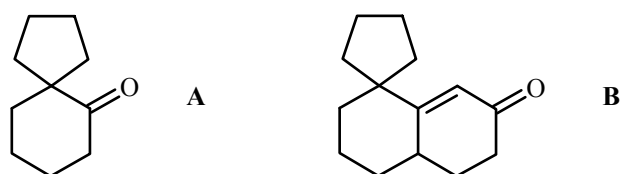




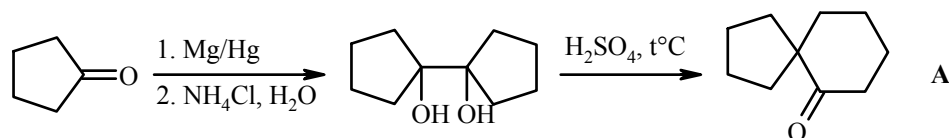
Способ 4. Использование металлоорганических соединений:



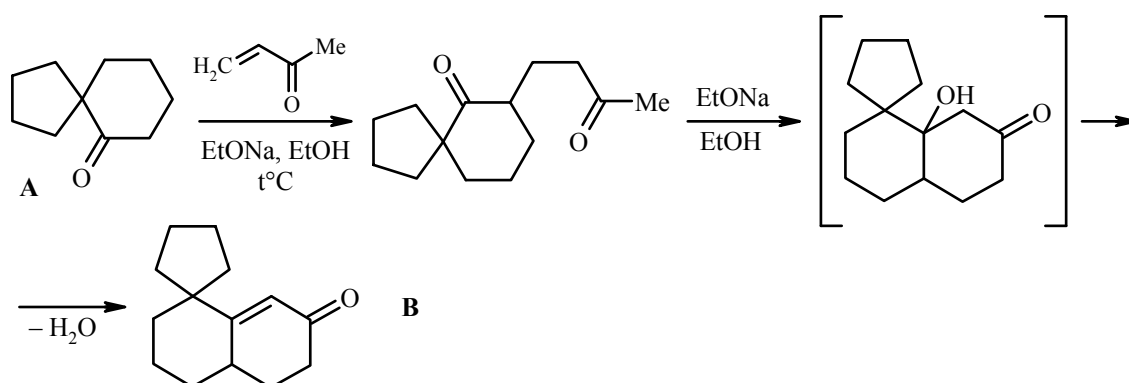
5.11. Целевые соединения:



Один из способов получения спироциклических кетонов – пинакон-пинаколиновая перегруппировка.



Соединение **B** можно получить аннелированием по Робинсону (присоединение по Михаэлю с последующей внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсацией).

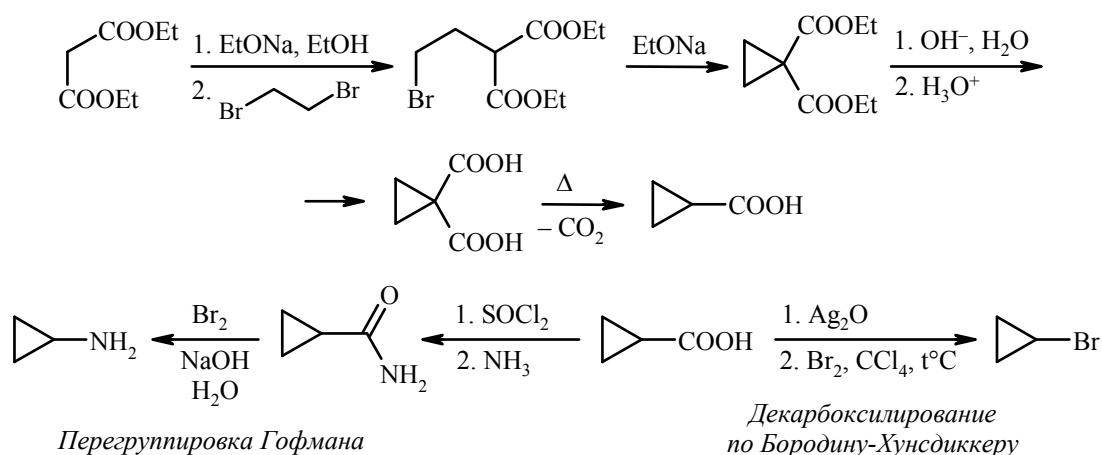


5.12. Целевые соединения:

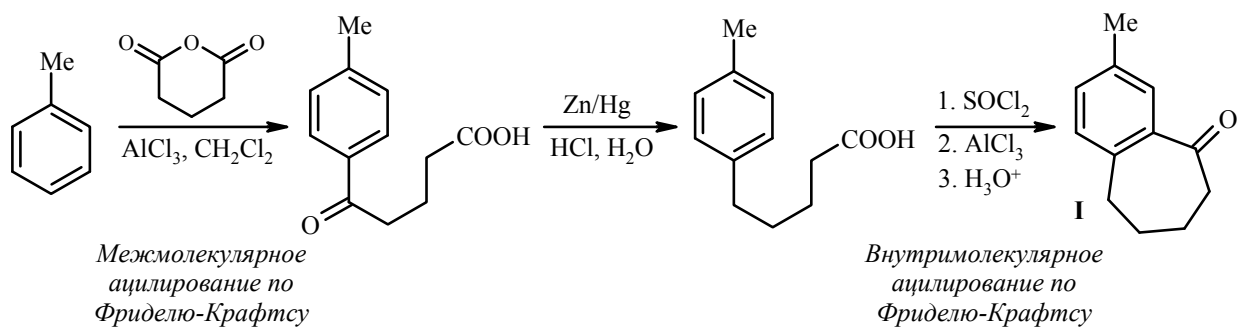




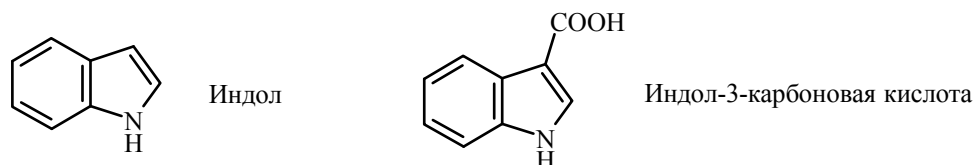
Для создания циклопропанового кольца в данном случае следует использовать синтез с малоновым эфиром.



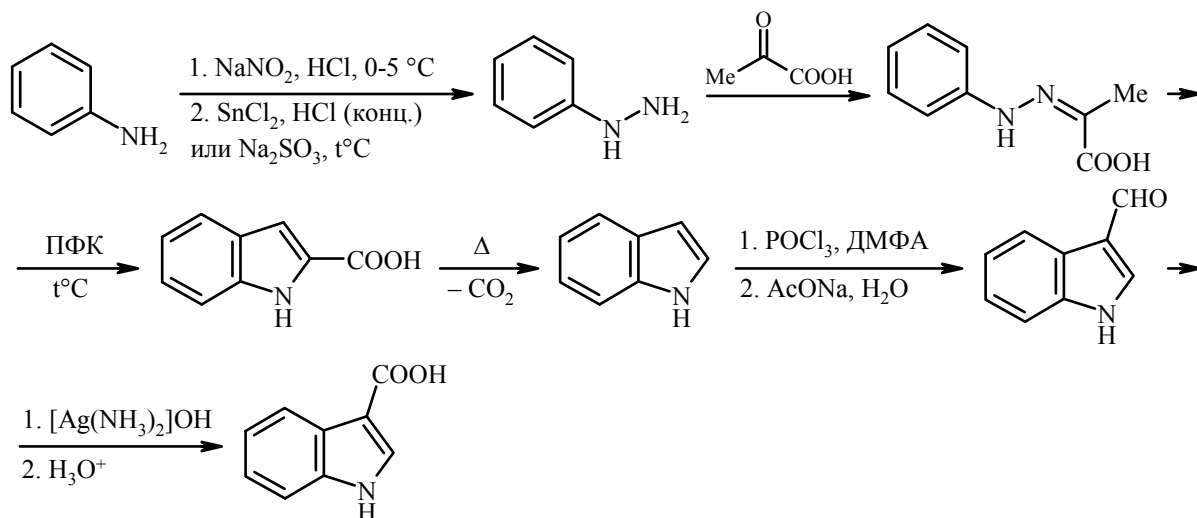
5.13. Для синтеза целевого циклического кетона **I** на последней стадии следует использовать внутримолекулярное ацилирование по Фриделю-Крафтсу.



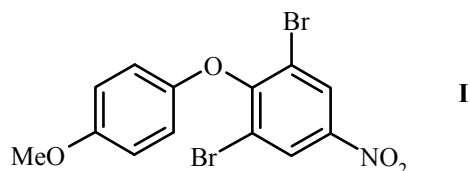
5.14. Целевые соединения:



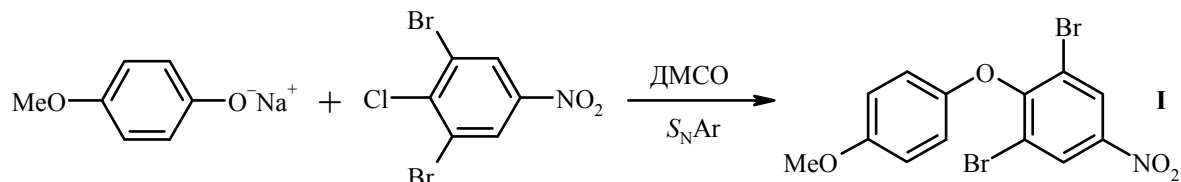
В лабораторных условиях индол получают по реакции Фишера из пировиноградной кислоты. Использование для этой цели ацетальдегида не приводит к желаемому результату.



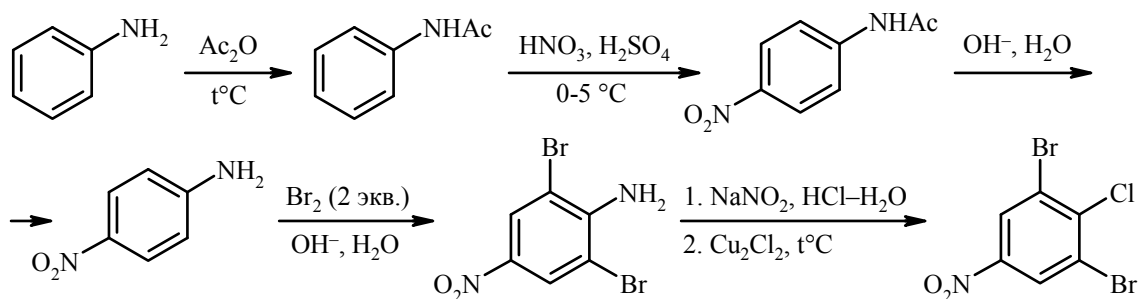
### 5.15. Целевое соединение I:



Дифениловые эфиры несимметричного строения, содержащие NO<sub>2</sub>-группу в *орто*- или *пара*-положениях одного из колец, получают нуклеофильным ароматическим замещением (механизм присоединение-отщепление).



Синтез 3,5-дибром-4-хлорнитробензола осуществляют по следующей схеме:



### 5.16. Целевое соединение I:

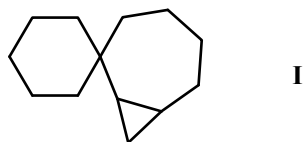
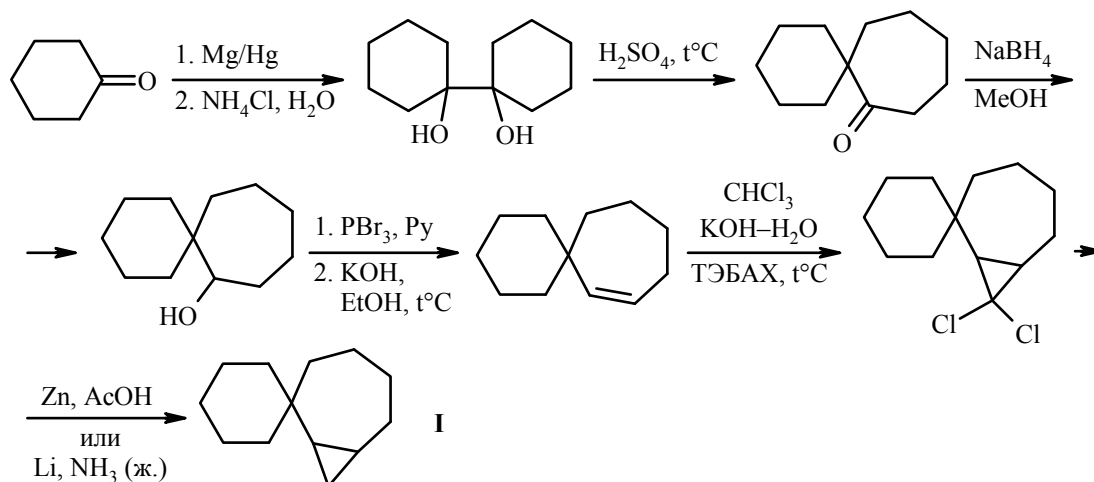
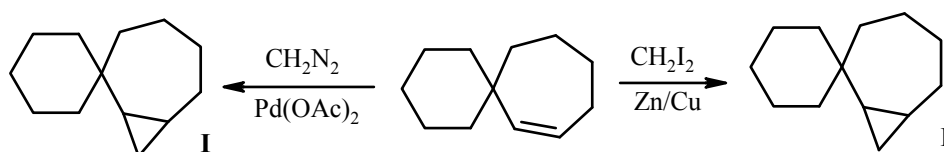


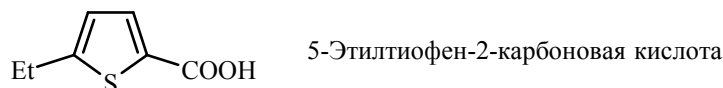
Схема синтеза:



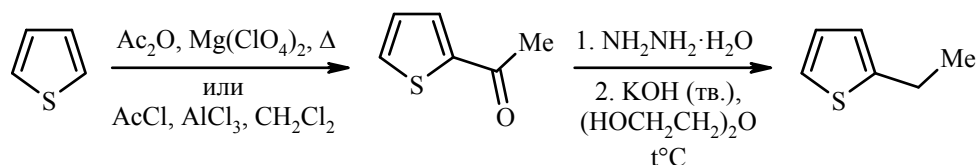
Для создания циклопропанового кольца можно использовать другие методы:



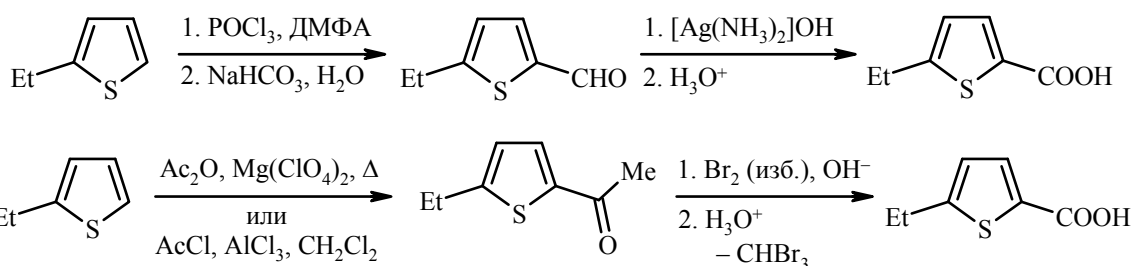
### 5.17. Целевое соединение:



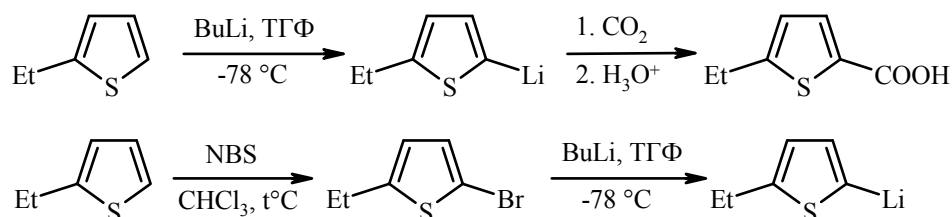
Тиофен, как и другие пятичленные ароматические гетероциклы не алкилируют по Фриделю-Крафтсу. Алкилзамещённые тиофены получают восстановлением соответствующих 2-ацилпроизводных.



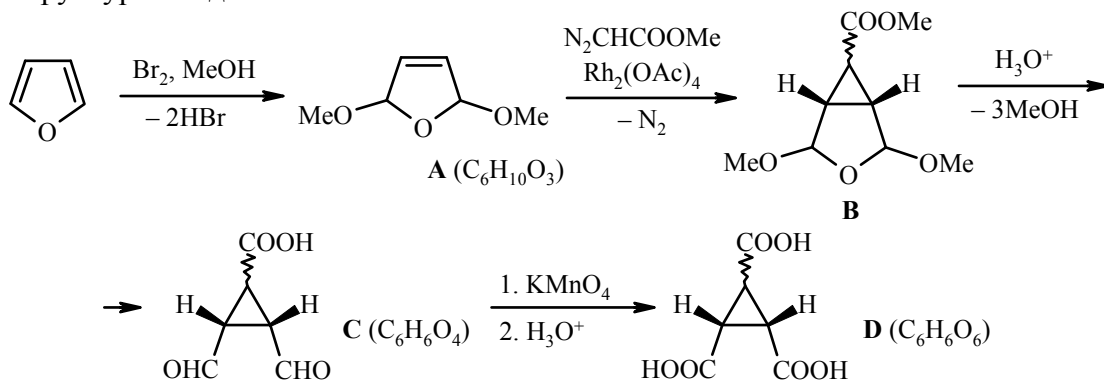
*Способ 1.* Окисление карбонильных производных:



*Способ 2.* Введение COOH-группы через литийорганические производные:



### 5.18. Структуры соединений А–D:

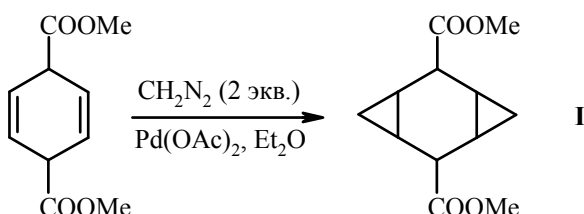


Первая стадия – проявление диенового характера фурана (сопряжённое 1,4-присоединение брома с последующим метанолизом связи С–Br); вторая стадия – реакция [2+1]-циклоприсоединения; третья стадия – кислотный гидролиз циклического ацетала и сложного эфира; четвёртая стадия – окисление двух альдегидных групп до карбоксильных. Соединение **D** может существовать в виде двух стереоизомеров **I** и **II**:

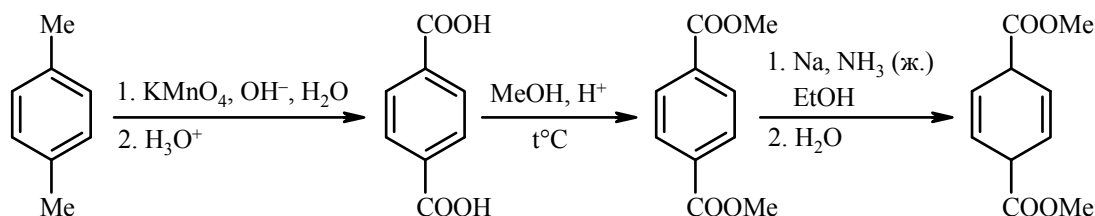


Согласно спектру ЯМР  $^1\text{H}$  образуется только стереоизомер **I**, в котором все три  $\text{COOH}$ -группы находятся по одну сторону циклопропанового кольца: сигнал  $\delta = 1,7$  м.д., синглет,  $3\text{H}$  соответствует трём протонам циклопропанового кольца, а уширенный синглет при  $\delta = 12,0$  м.д.,  $3\text{H}$  соответствует протонам трёх  $\text{COOH}$ -групп. Для стереоизомера **II** спектр ЯМР  $^1\text{H}$  должен выглядеть существенно сложнее, т.к. из-за различного пространственного расположения атомов водорода циклопропанового кольца возникает их магнитная неэквивалентность. Молекулы обоих стереоизомеров **I** и **II** ахиральны, так как имеются плоскости симметрии.

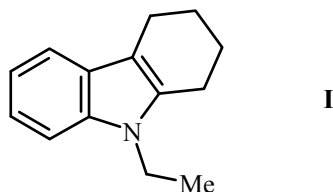
**5.19.** Целевое соединение **I** может быть получено по реакции:



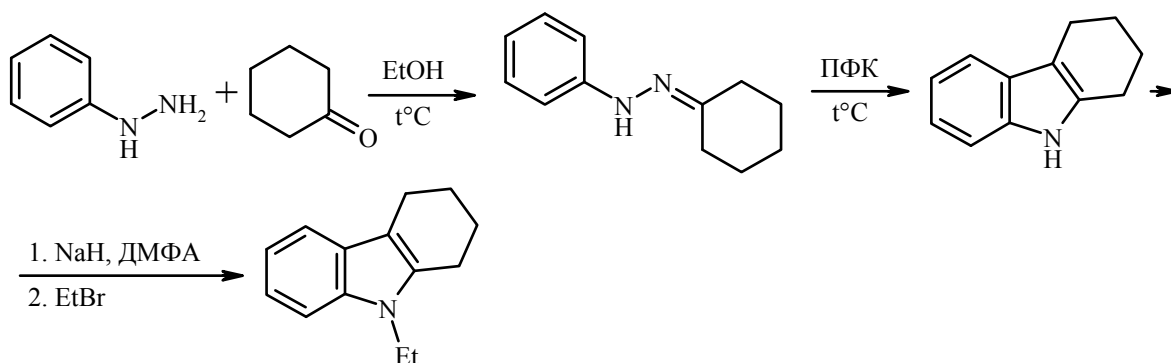
Переход от ароматической системы бензола к несопряжённому диену можно осуществить в условиях реакции восстановления по Бёрчу:



**5.20.** Целевое соединение **I**:

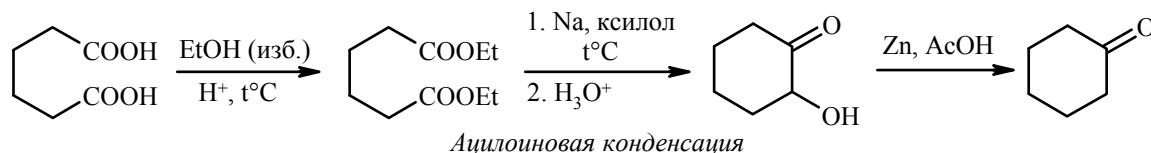


Создание индольного фрагмента необходимо осуществлять по реакции Фишера:

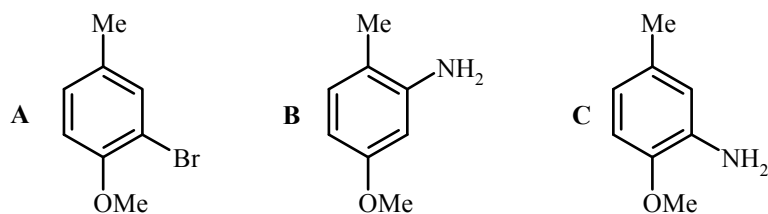


Получение фенилгидразина из анилина см. задачу **5.14**.

Синтез циклогексанона необходимо осуществлять с помощью ацилоиновой конденсации:



### 5.21. Целевые соединения:



Соединения **B** и **C** несложно получить из соединения **A** нуклеофильным ароматическим замещением:

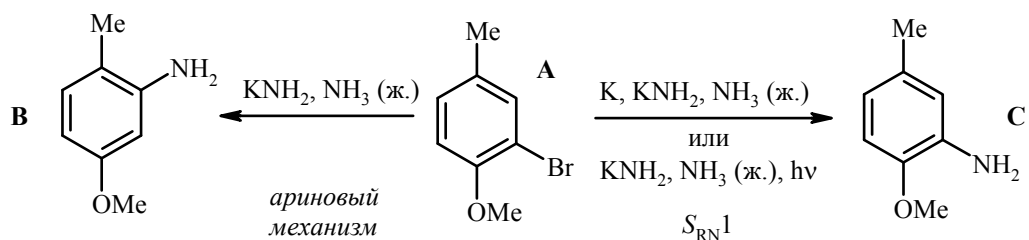
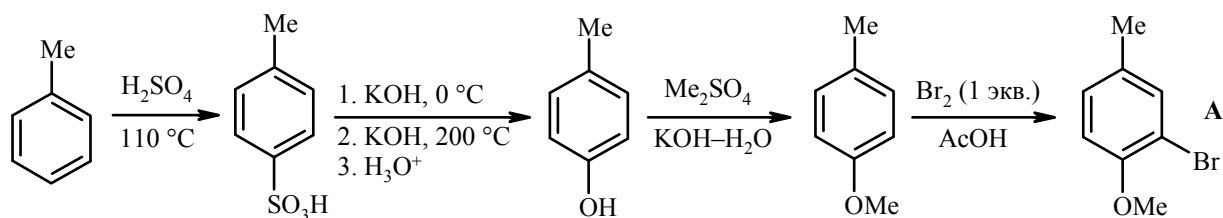
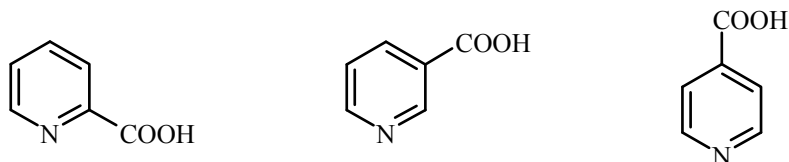


Схема синтеза соединения **A**:



### 5.22. Целевые соединения:

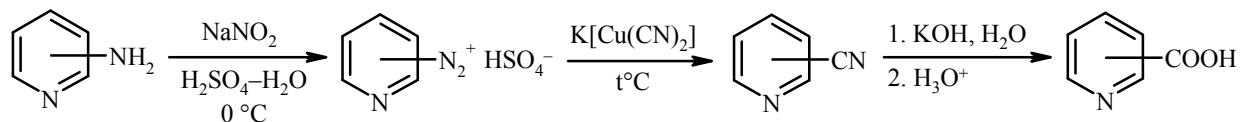


Пиколиновая кислота

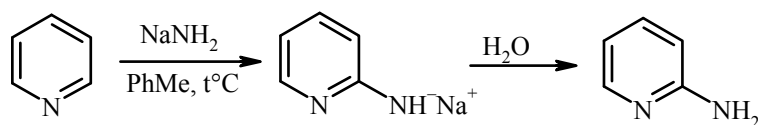
Никотиновая кислота

Изоникотиновая кислота

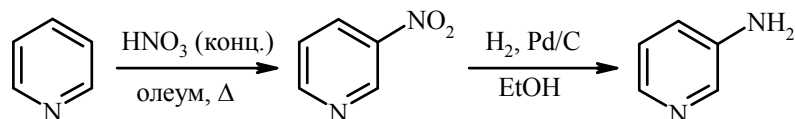
Общий метод синтеза изомерных пиридинкарбоновых кислот – гидролиз соответствующих изомерных нитрилов, которые, в свою очередь, можно получить по реакции Зандмейера:



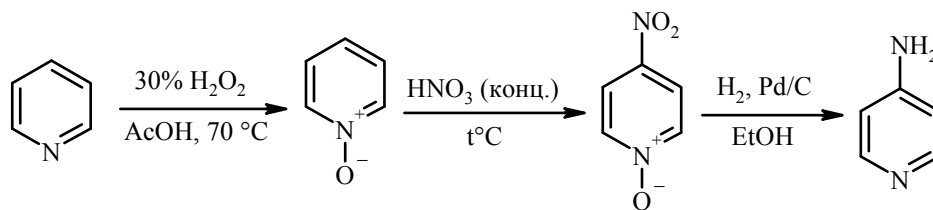
2-Аминопиридин может быть получен из пиридина по реакции Чичибабина:



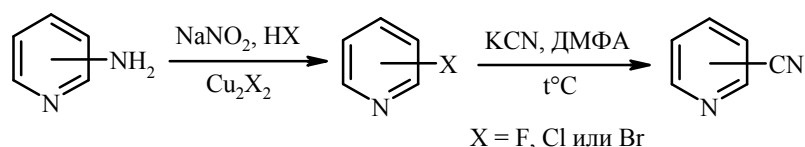
3-Аминопиридин получают восстановлением 3-нитропиридина:



4-аминопиридин синтезируют восстановлением *N*-оксида 4-нитропиридина:

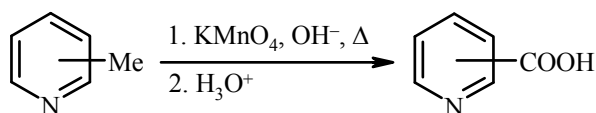


Другой способ получения изомерных цианопиридинов – нуклеофильное ароматическое замещение атомов галогенов:

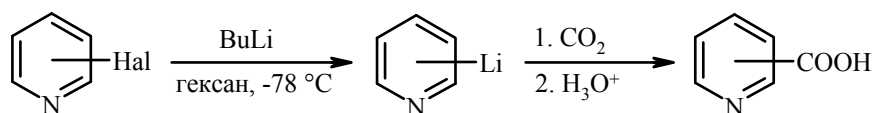


В случае 3-галогенпиридина ( $X = \text{Cl}$  или  $\text{Br}$ ) необходимо наличие  $\text{Cu}_2\text{Hal}_2$  ( $\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}$ ), т.к. в присутствии  $\text{Cu(I)}$  реализуется медьактивированное нуклеофильное замещение. Цианопиридины могут быть также получены спеканием солей сульфокислот с цианидами щелочных металлов (синтез 3-цианопиридина см. задачу 3.2.).

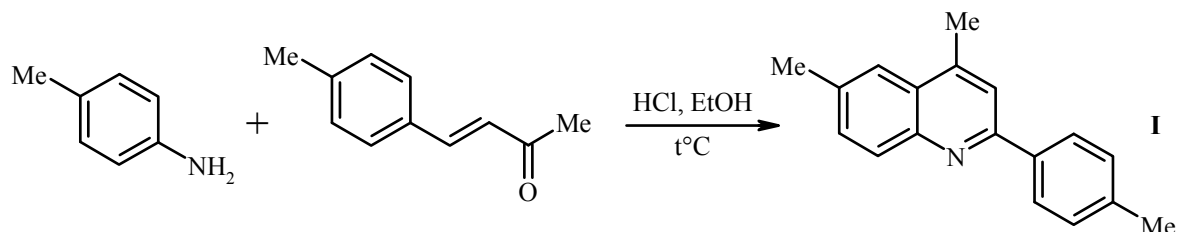
Альтернативными способами синтеза изомерных пиридинкарбоновых кислот являются: 1) окисление  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -пиколинов (см. задачу 3.18.):



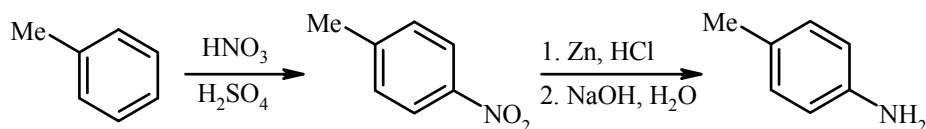
2) карбоксилирование литий- и магнийорганических производных пиридина и замещённых пиридинов:



**5.23.** Целевое соединение **I** – замещённый хинолин, который можно получить по Дёбнеру-Миллеру:

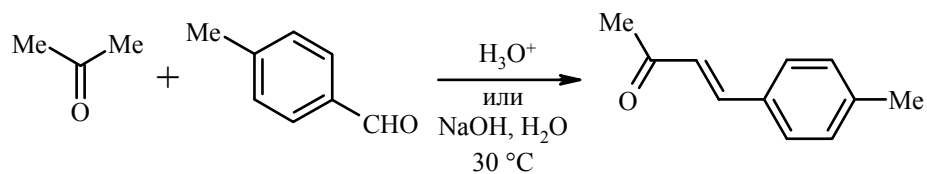


Синтез 4-метиланилина из толуола осуществляют по схеме:

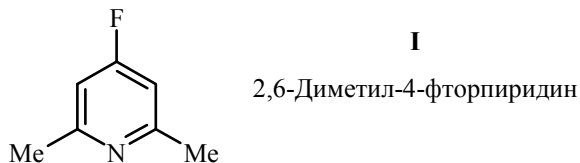


При нитровании толуола образуется смесь *орто*- и *пара*-изомеров. *n*-Нитротолуол (Т.пл. = 54,5 °С) отделяют от *орто*-нитротолуола (Т.пл. = -9,6 °С) вымораживанием.

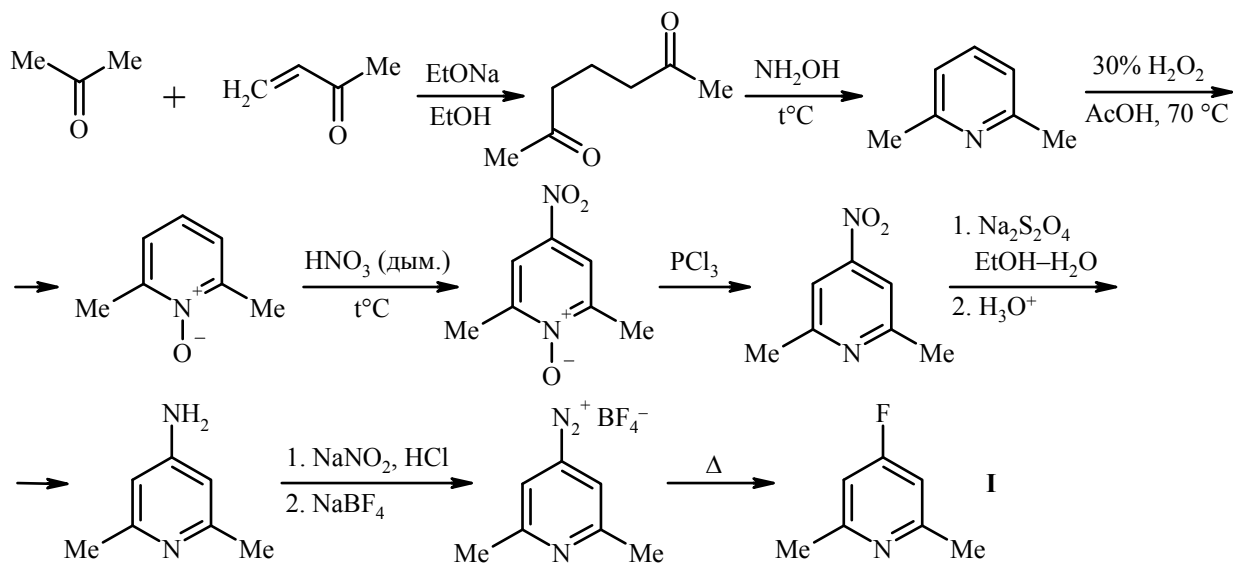
Получение  $\alpha,\beta$ -непредельного кетона:



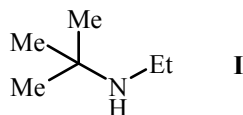
### 5.24. Целевое соединение I:



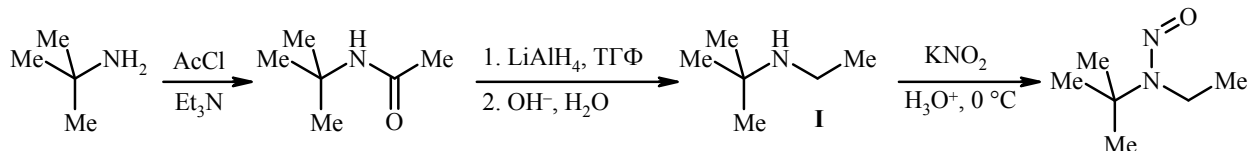
Синтез соединения I осуществляют по схеме:



### 5.25. Целевое соединение – (трет-бутил)этиламин (I):

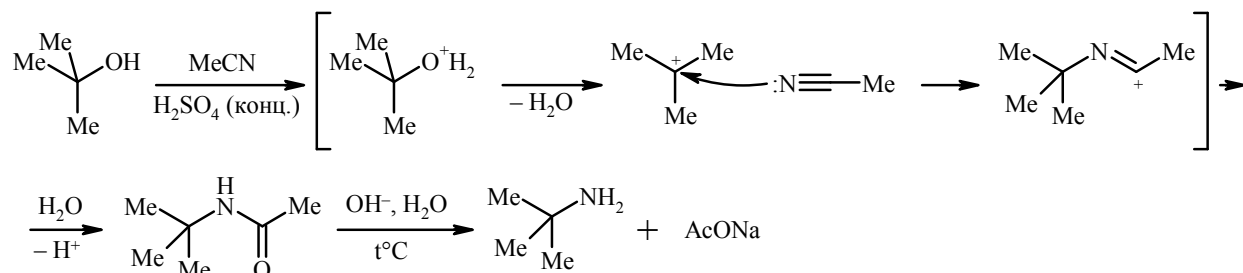


Целевой амин I можно получить ацилированием трет-бутиламина ацетилхлоридом с последующим восстановлением получившегося амида:

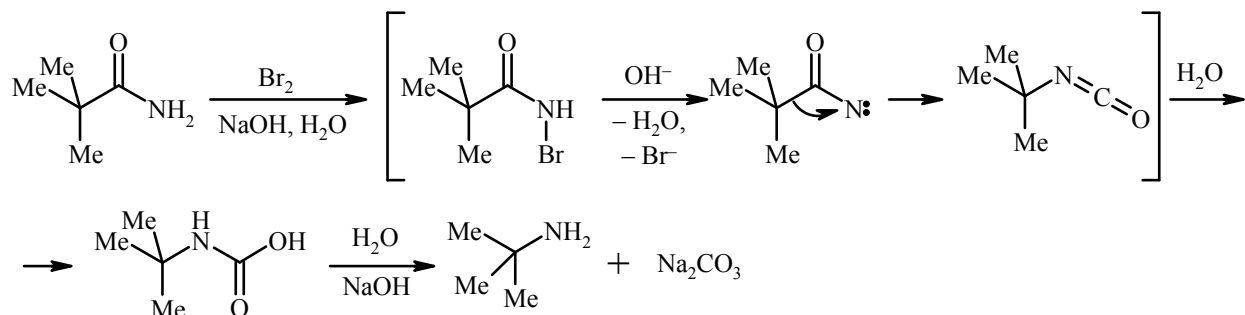


Исходный трет-бутиламин может быть получен различными способами:

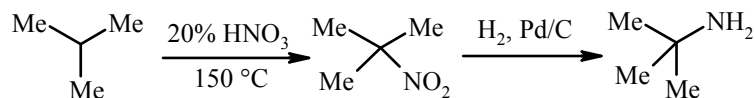
Способ 1. Реакция Риттера:



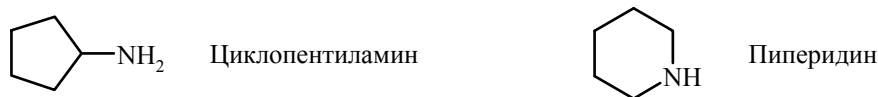
Способ 2. Перегруппировка Гофмана:



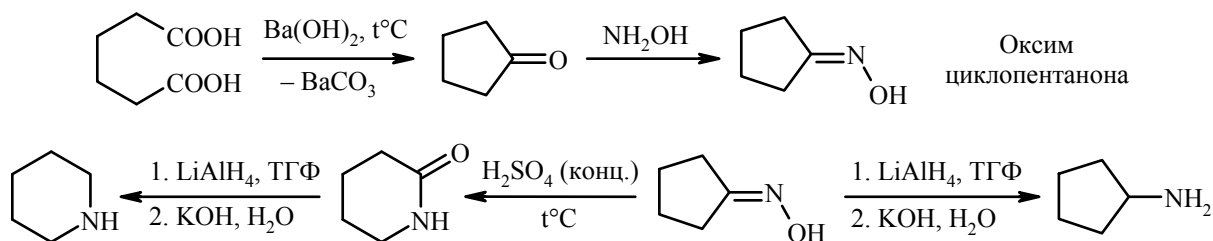
Способ 3. Восстановление 2-метил-2-нитропропана:



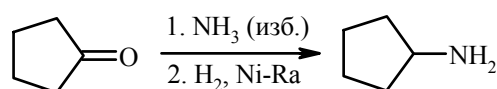
5.26. Целевые соединения:



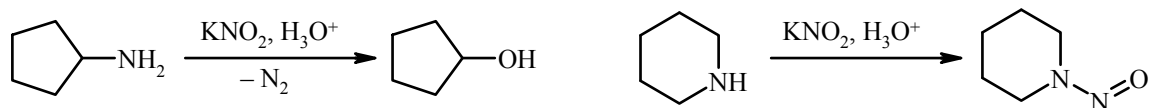
Оба целевых соединения могут быть синтезированы из общего предшественника – оксима циклопентанона:



Циклопентиламин также может быть получен восстановлением соответствующего основания Шиффа:



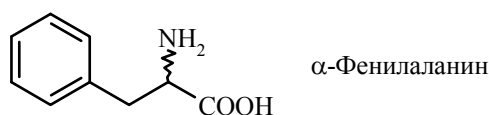
При обработке азотистой кислотой первичные алифатические амины превращаются в соответствующие спирты (с изомеризацией углеродного скелета или без неё). Вторичные алифатические амины превращаются в этих условиях в *N*-нитрозопроизводные.



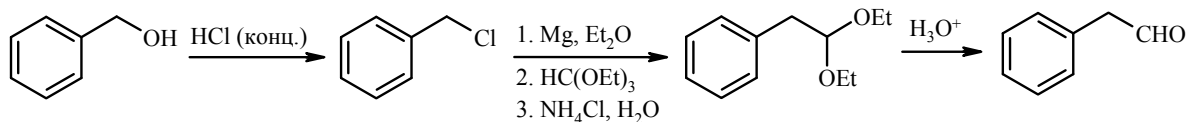
Третичные амины с азотистой кислотой в мягких условиях образуют соответствующие аммонийные соли. Таким образом, реакция с азотистой кислотой является качественной реакцией на амины, позволяющей различить первичные, вторичные и третичные амины. Кроме того, по объёму выделяющегося азота можно определить число первичных аминогрупп в полиаминах и аминокислотах (проба Ван-Слайка).

5.27. Целевое соединение:

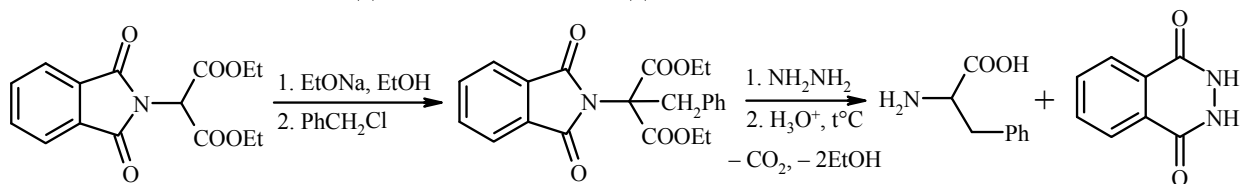




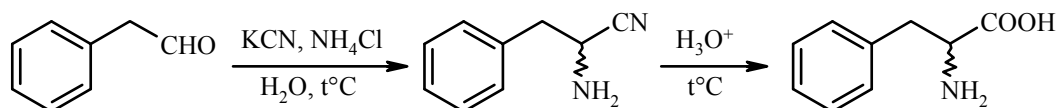
Исходный бензиловый спирт целесообразно превратить в бензилхлорид или фенилуксусный альдегид, которые можно использовать далее для синтеза целевого рацемического α-фенилаланина несколькими способами.



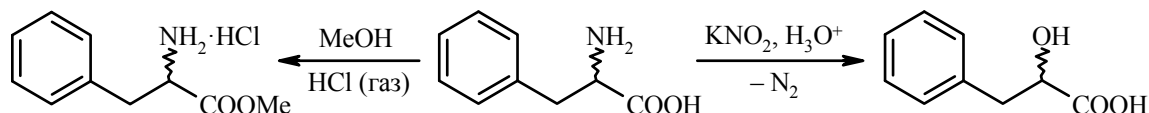
*Способ 1. Фталимидомалонатный метод синтеза:*



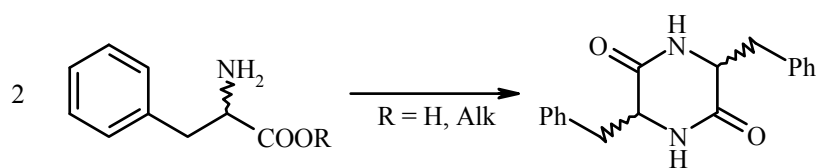
*Способ 2. Синтез Штреккера:*



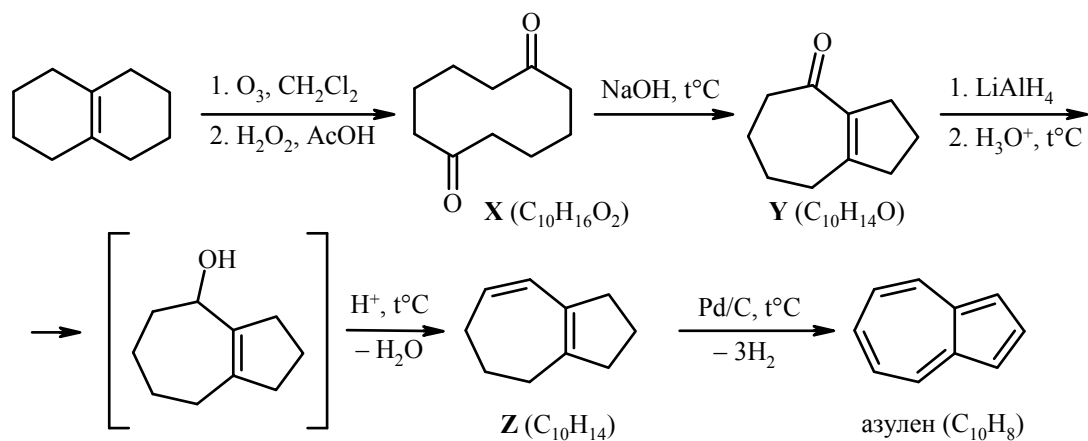
При действии  $\text{HNO}_2$  фенилаланин превращается в соответствующую α-гидроксикислоту, тогда как при насыщении сухим  $\text{HCl}$  метанольного раствора α-фенилаланина приводит к образованию гидрохлорида метилового эфира α-фенилаланина.



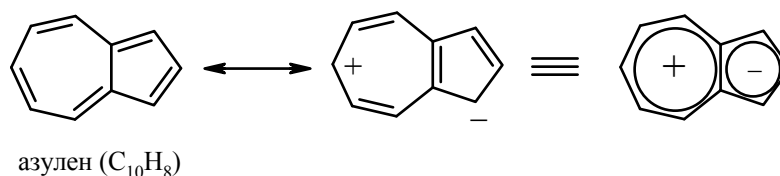
Следует отметить, что α-аминокислоты при нагревании, а их свободные сложные эфиры при комнатной температуре димеризуются с образованием дикетопиперазинов.



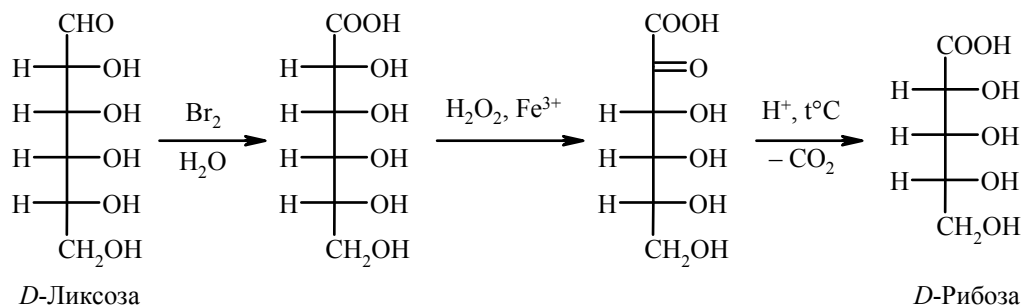
**5.28. Схема синтеза азулена:**



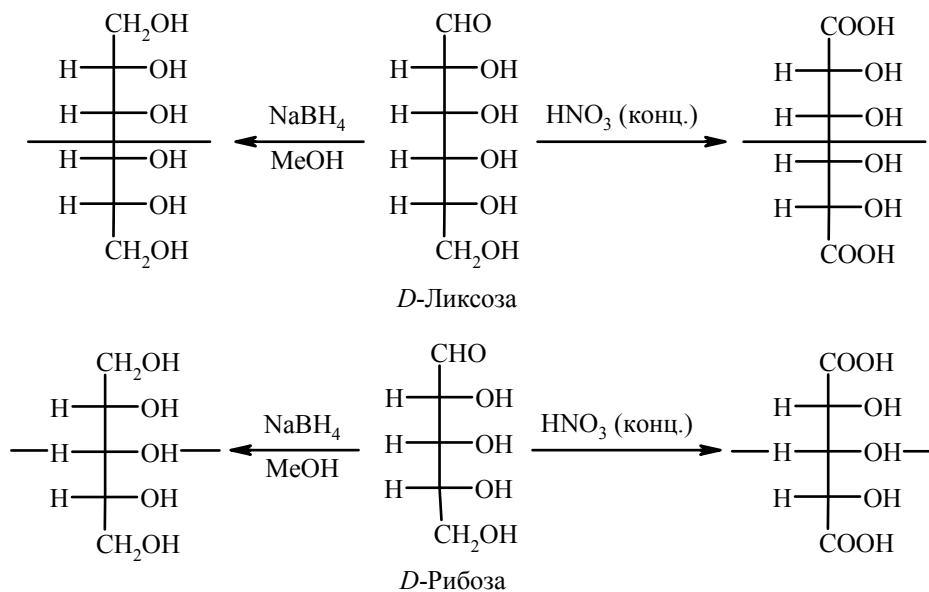
Азулен – 10π-электронное ароматическое соединение ярко-синего цвета. Окраска азулена объясняется вкладом структуры с разделением зарядов (диполя).



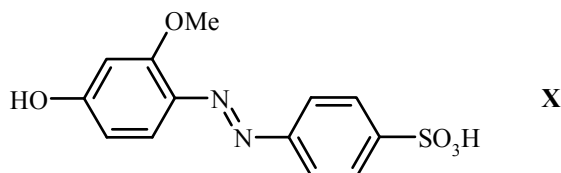
5.29. Указанным в условии задачи требованиям соответствуют ликсоза (X) и рибоза (Y).



Продукты окисления конц. HNO<sub>3</sub> (альдаровые кислоты) и продукты восстановления NaBH<sub>4</sub> (гексит и пентит) D-ликсозы и D-рибозы имеют плоскости симметрии, то есть являются *ахиральными* молекулами.



5.30. Целевое соединение:



См. решение задачи 5.4.

Азокраситель X можно получить реакцией азосочетания:

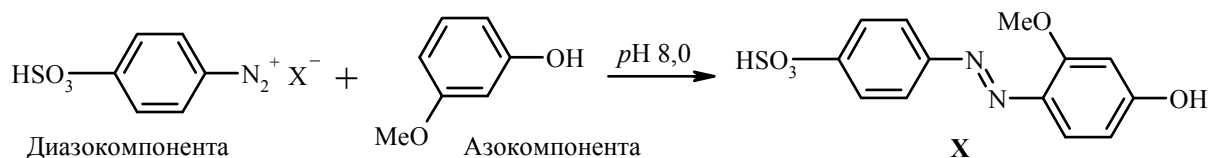


Схема синтеза диазокомпоненты:

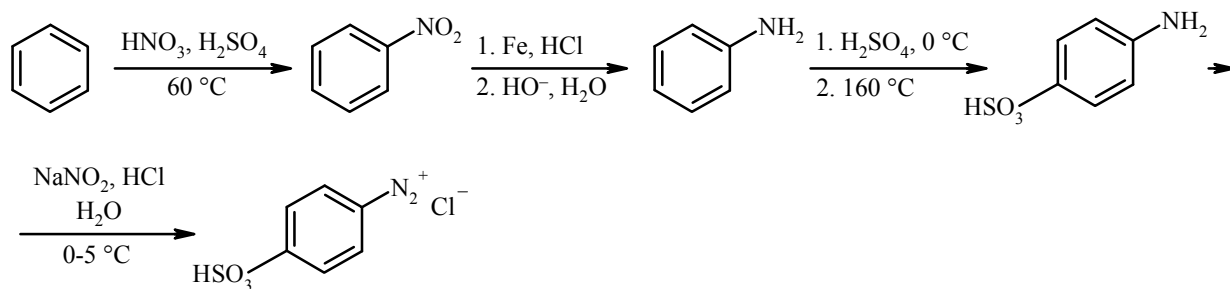
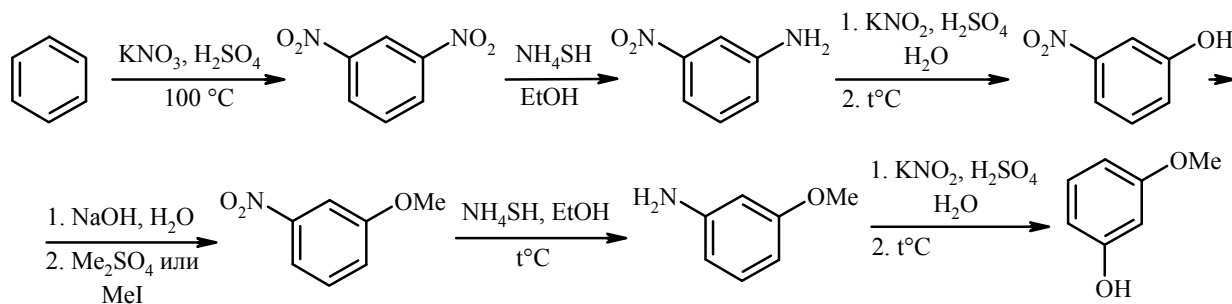
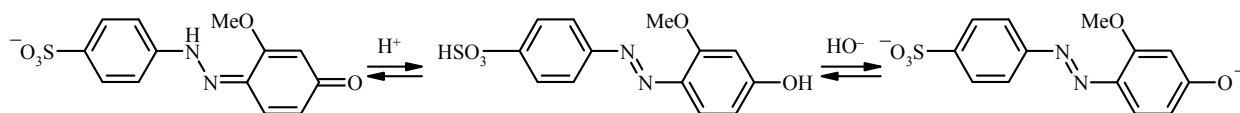


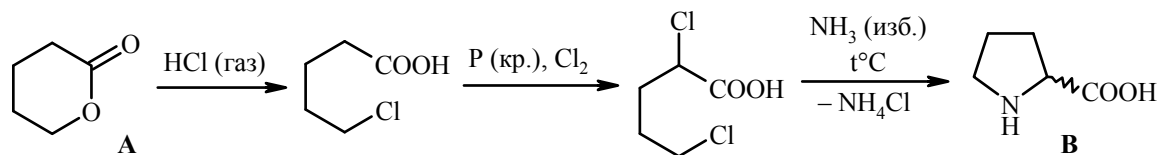
Схема синтеза азокомпоненты:



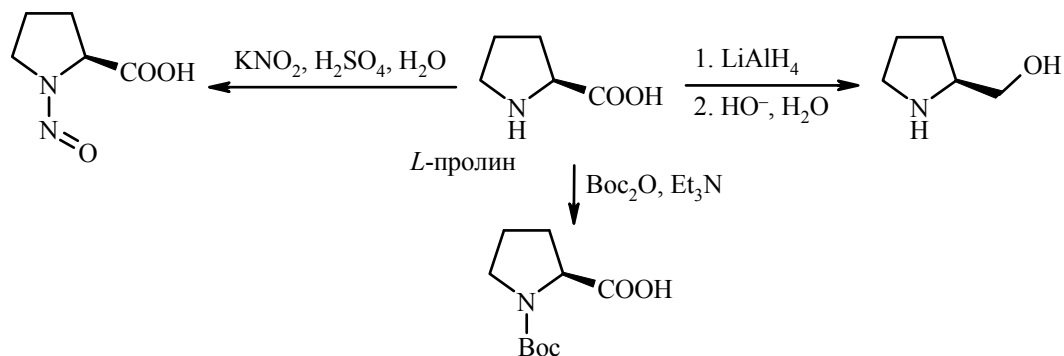
Кислотно-основное равновесие форм индикатора X:



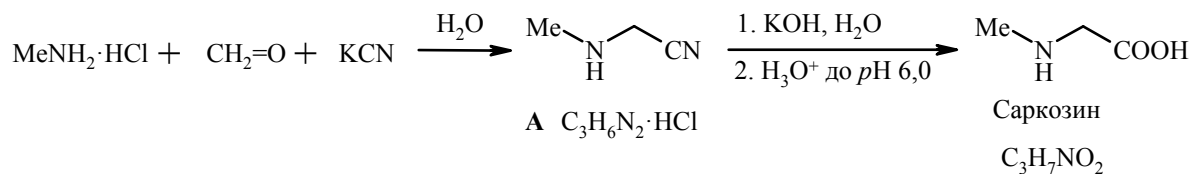
5.31. Синтез рацемического пролина **B** можно провести по следующей схеме:



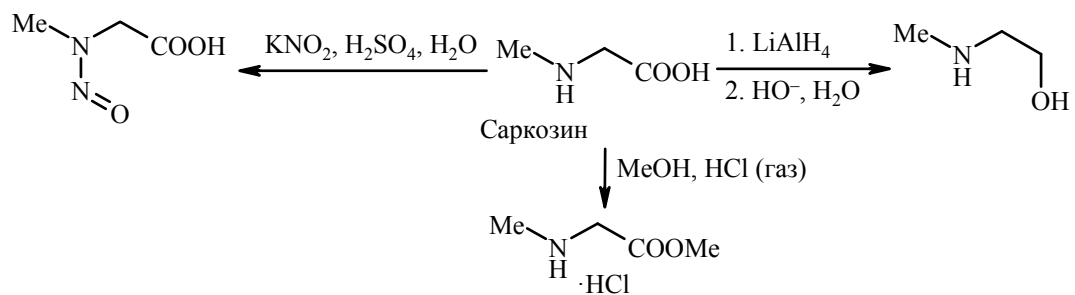
Все перечисленные в пунктах а)-в) реагенты при взаимодействии с *L*-пролином не затрагивают асимметрический центр:



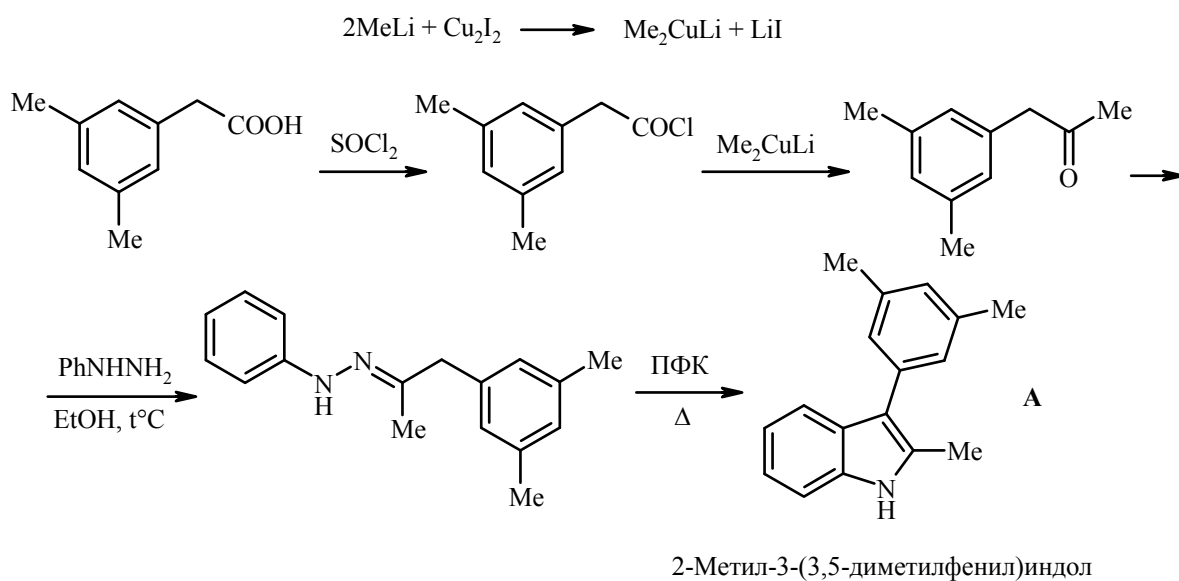
5.32. Схема синтеза саркозина (*N*-метилглицина):



Продукты взаимодействия саркозина с указанными реагентами:



**5.33.** Схема синтеза целевого индола **A** включает на заключительной стадии реакцию Фишера:



Синтез фенилгидразина из анилина – см. задачу **5.14**.

## *Заключение*

Главная задача, которую пытались решить авторы при написании данного пособия, – это тщательный отбор учебного материала, отвечающего по объёму и сложности возможностям начального курса органической химии. При этом большое внимание было уделено как теоретическим основам органической химии (механизмы и стереохимические особенности протекания органических реакций), так и методам органической химии (современные реагенты и условия проведения органических реакций). Устойчивые знания в области органической химии достигаются постоянным самообразованием, движущей силой которого является интерес к современному состоянию, возможностям и востребованности данного предмета.