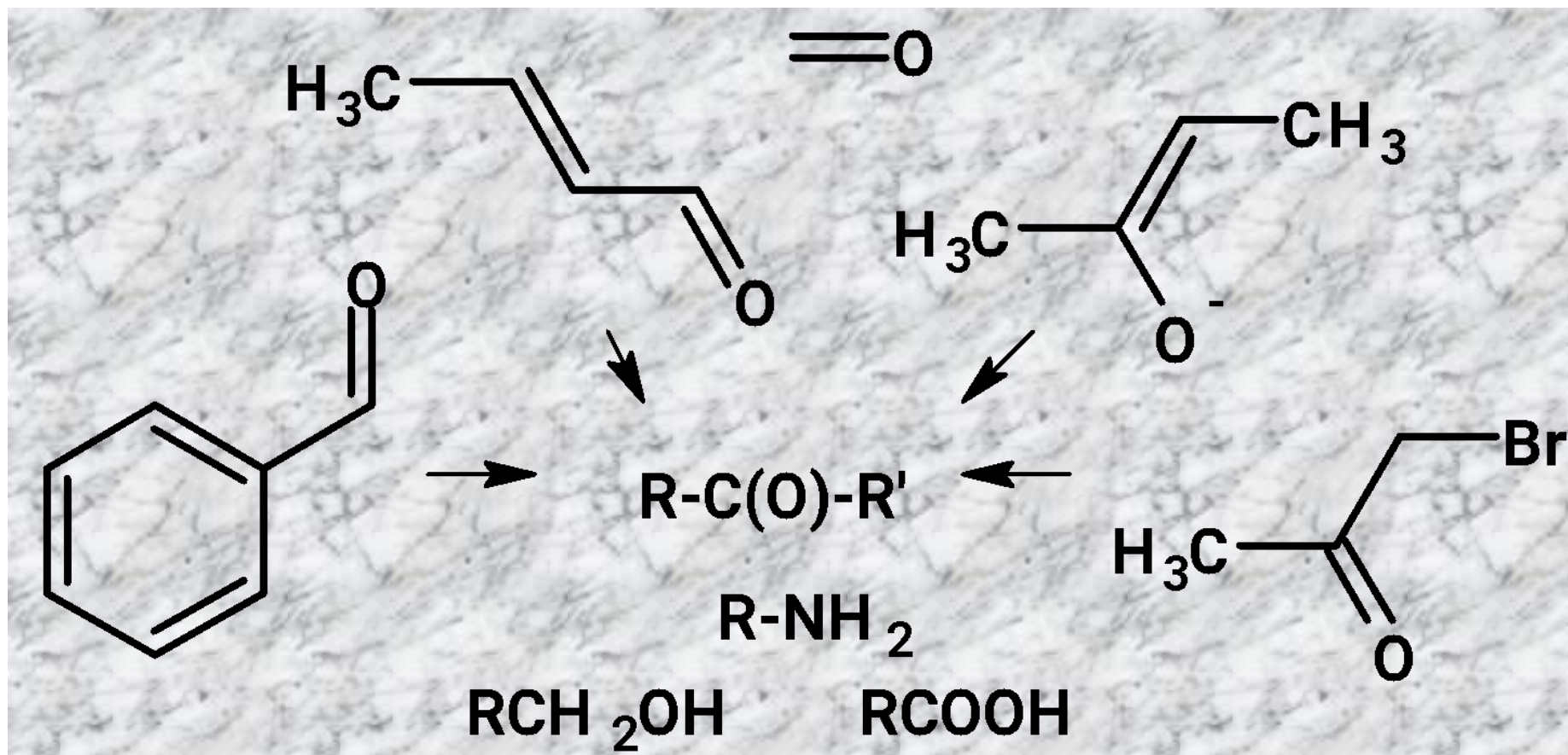


Функциональные производные с кратной связью C=“Э”

Часть 1

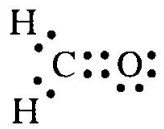
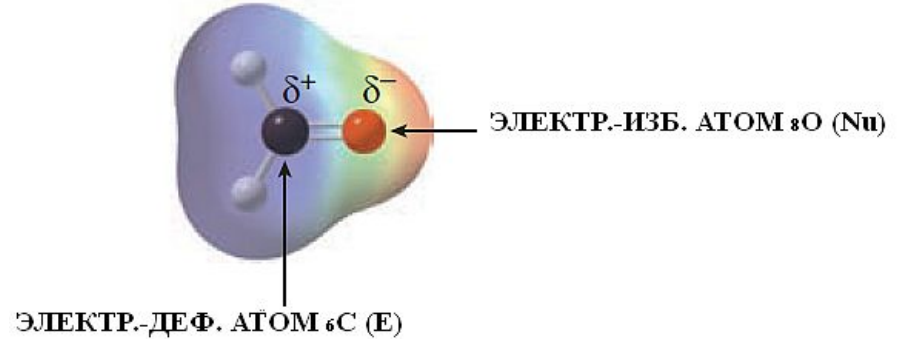
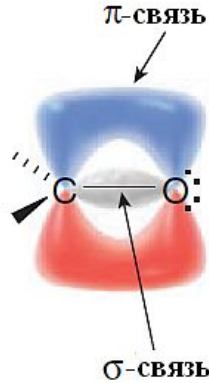
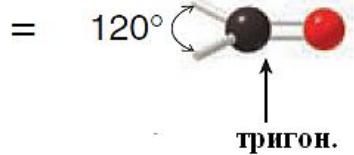
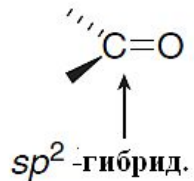
Карбонильные соединения и имины

Карбонильные соединения

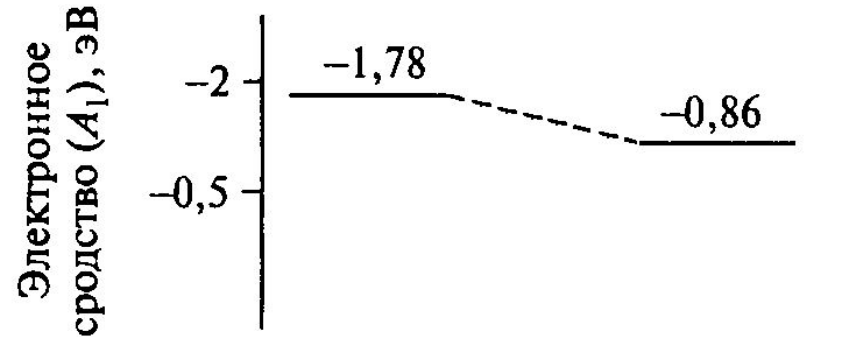
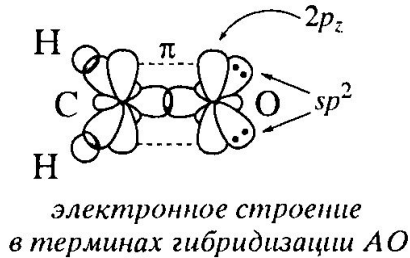


Карбонильные соединения

длина связи, Å	валентный угол, °
C=O 1,203	H-C=O 121,8
C-H 1,101	H-C-H 116,5

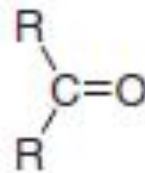
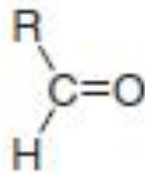
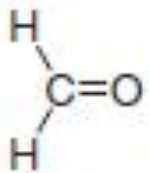


формула
Льюиса



Энергетическая диаграмма
граничных молекулярных орбиталей
этилена и формальдегида

Электрофильность



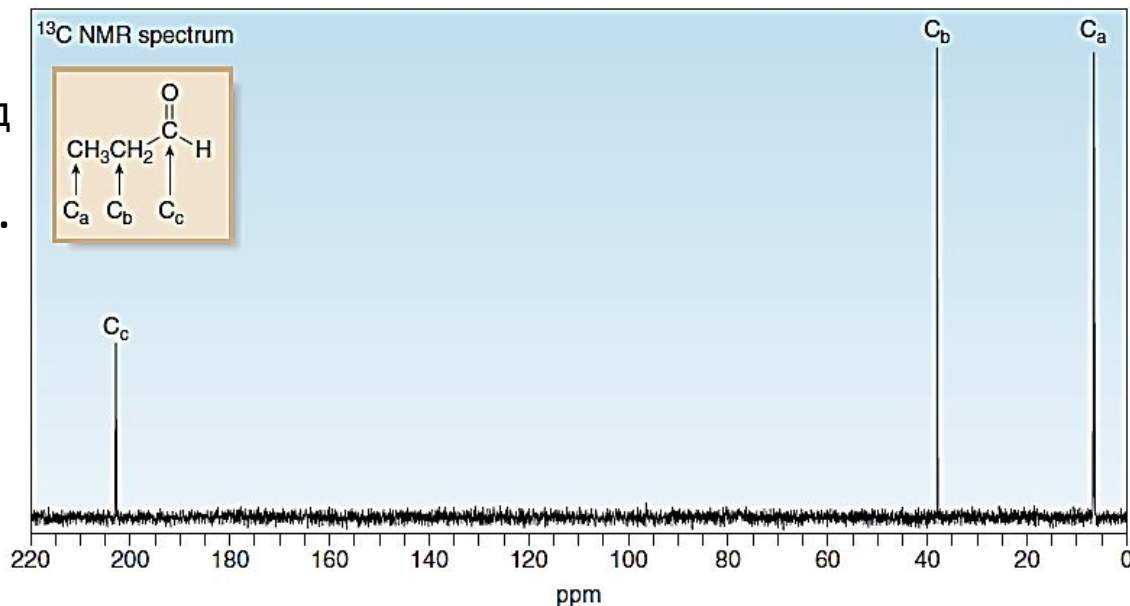
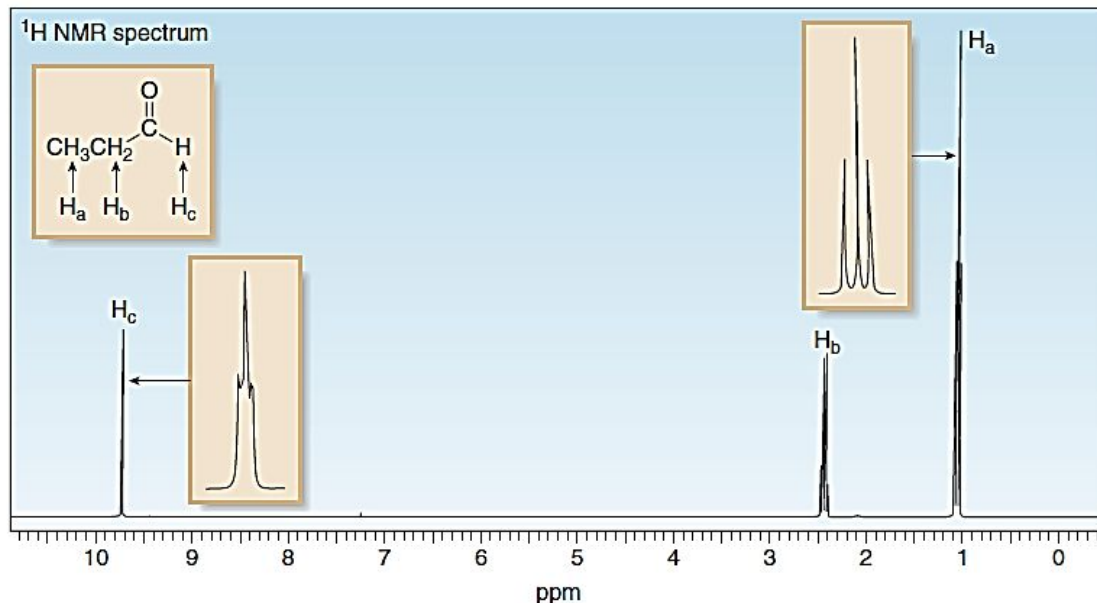
Стабильность



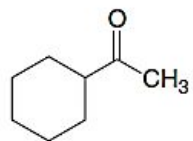
Карбонильные соединения

4

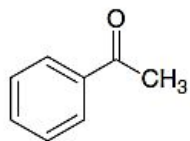
- C(sp²)-H альдегидов еще больше дезэкранирован, чем в алкенах 9-10 м.д. КССВ ³J < 3 Гц
- α-CH протоны поглощают при 2-2.5 м.д. Для метилкетонов характерен синглет 3H при 2.1 м.д.
- В ¹³C-ЯМР карбонильный углерод сильно дезэкранирован и поглощает в диапазоне 190-215 м.д.



Карбонильные соединения

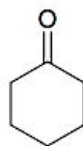


1709 cm^{-1}

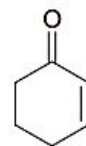


1685 cm^{-1}

conjugated C=O
lower wavenumber

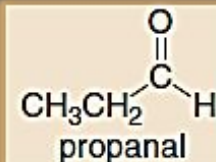
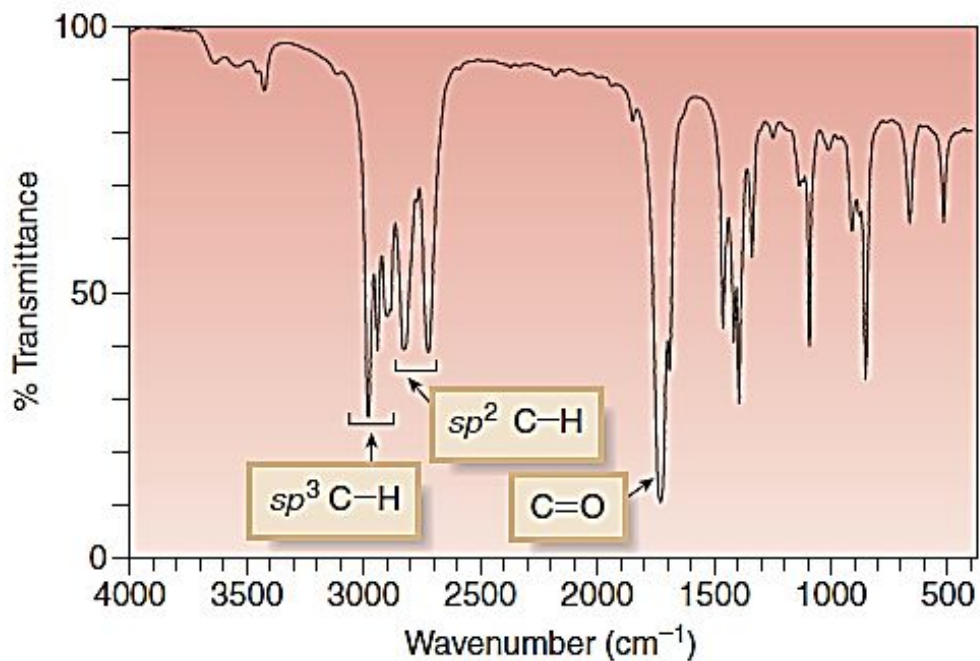


1715 cm^{-1}



1685 cm^{-1}

conjugated C=O
lower wavenumber

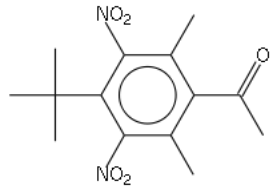
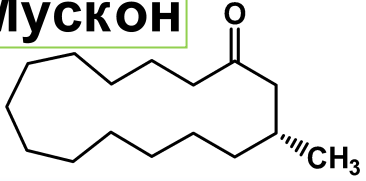


5

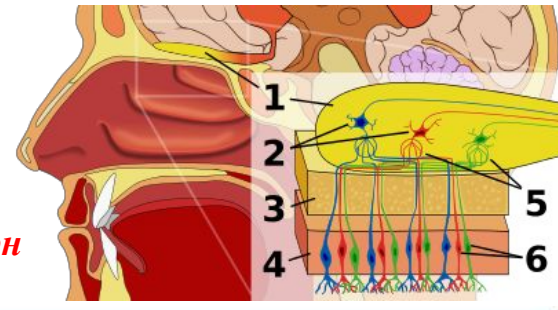
- A strong C=O occurs at 1739 cm^{-1} .
- The sp^2 C-H of the CHO appears as two peaks at 2813 and 2716 cm^{-1} .

Пахучие карбонильные соединения

Мускон

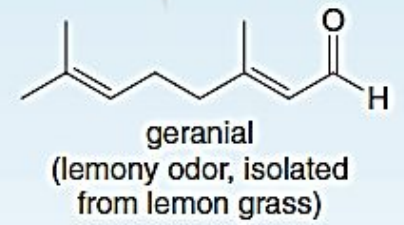
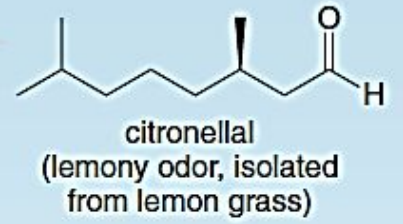
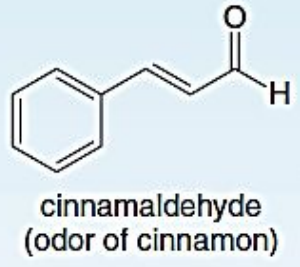


Moskene – мускус кетон
А.Е. Чичибабин, 1932



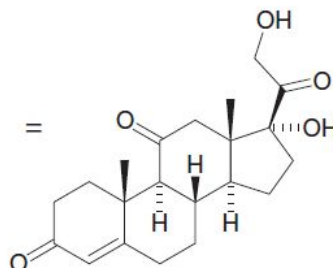
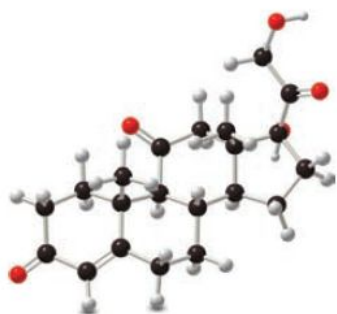
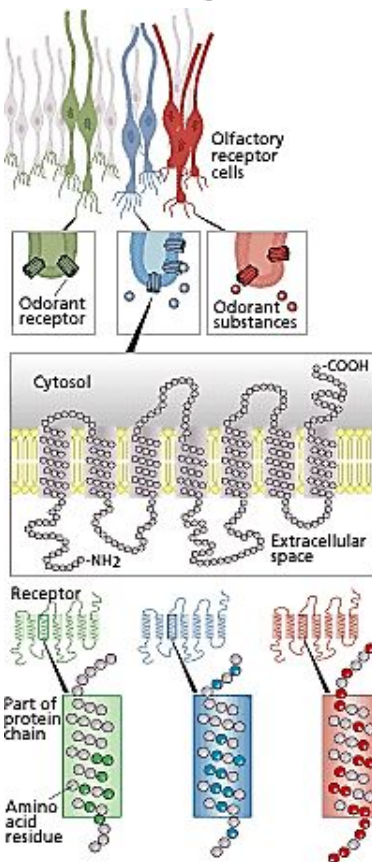
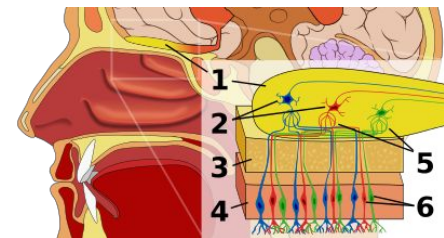
Кабарга

лат. - Moschus moschiferus -
несущий мускус

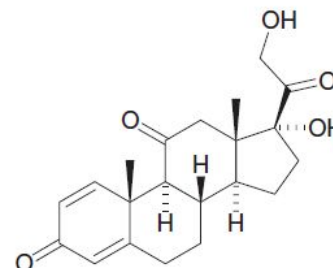


Пахучие карбонильные соединения

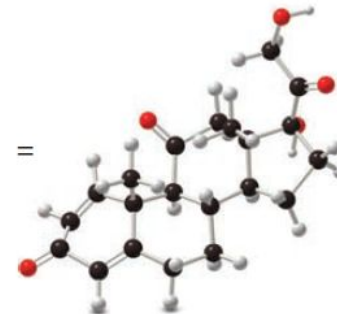
Linda B. Buck & Richard Axel NPPM, 2004



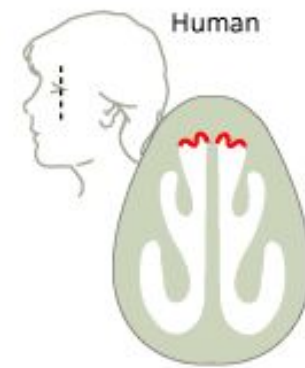
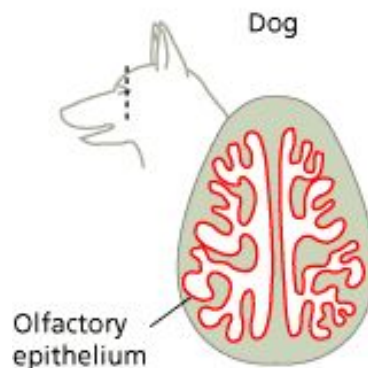
cortisone
(naturally occurring)



prednisone
(synthetic)



Cross section of nasal cavities



Генезис обоняния: 10^3 молекулярных анализаторов –
опр. ДНК

10^2 - 10^4 – ассоциативных запахов

Карбонильные соединения,

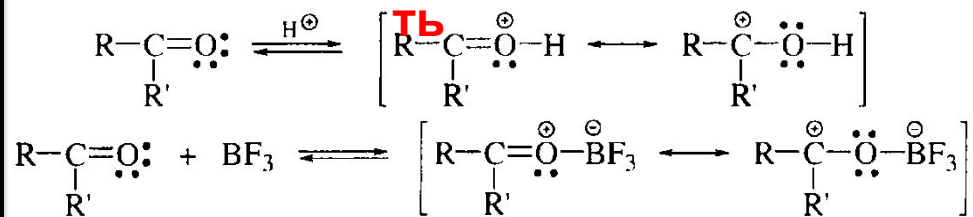
ФС

Таблица 19.3. Температуры кипения некоторых соединений, имеющих близкую молекулярную массу

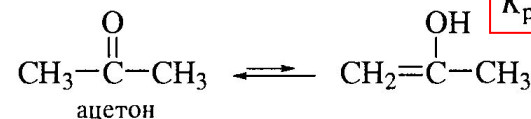
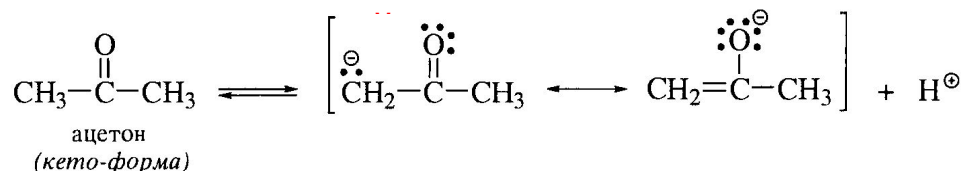
Соединение	Мол. масса	Т. кип., °C
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$ бутаналь	72	76
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 2-бутанон	72	80
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ пентан	72	36
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ диэтиловый эфир	74	35
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 1-бутанол	74	117

Субстрат	pK_a
CH_3-CH_3 этан	50,0
$\text{CH}_3-\text{COCH}_3$ ацетон	20,0
$\text{CH}_2(\text{COCH}_3)_2$ ацетилацетон	9,0

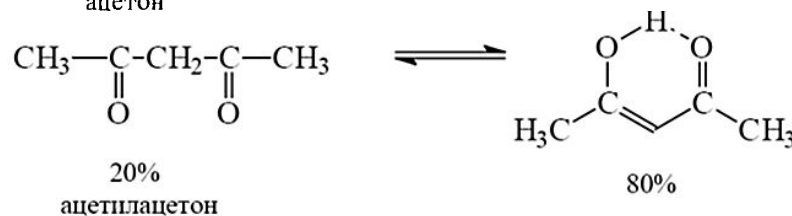
Основнос



Кислотность α-C-H



$$K_{\text{равн}} = \frac{[\text{енол}]}{[\text{кетон}]} = 1,5 \cdot 10^{-7}$$



Енол является на несколько порядков более сильной О-Н кислотой, чем кетон С-Н кислотой. Соотношение кетонной и енольной форм прямо пропорционально отношению величин pK_a двух этих форм, т.е. обратно пропорционально кислотности двух форм. Чем более слабой С-Н кислотой является кетон-форма, тем выше ее содержание в смеси двух таутомеров.

Карбонильные соединения, ФС

Альдегиды – более реакционноспособные соединения чем кетоны в реакциях нуклеофильного присоединения

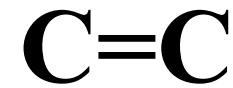
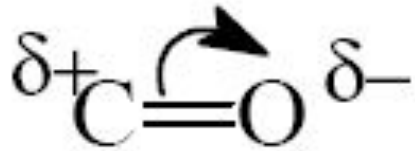
Более высокая реакционная способность альдегидов связана с:

- а) отсутствием стерических препятствий для атаки нуклеофильного агента
- б) более высокой термодинамической стабильностью кетонов по сравнению с альдегидами

1) гиперконъюгация σ -связи C-H- α -углеродного атома и частично пустой p -орбитали карбонильного углерода приводит к делокализации заряда

2) (+I)-эффект алкильной группы при карбонильном атоме углерода также приводит к делокализации положительного заряда по цепи углеродных связей

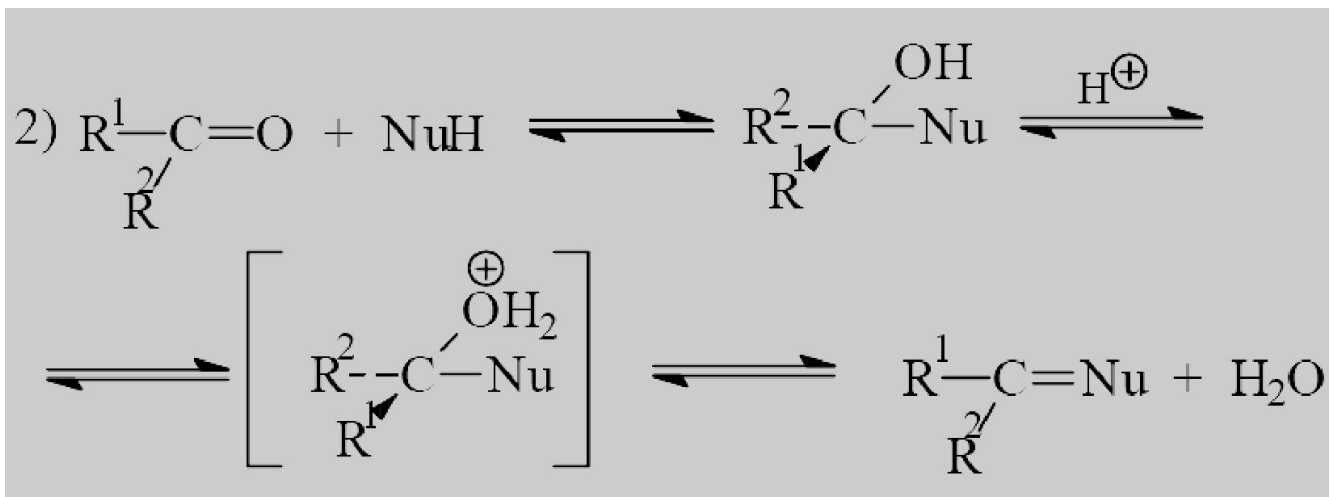
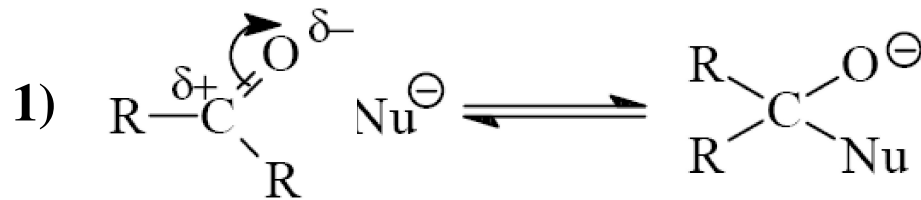
Карбонильные соединения



нуклеофильное

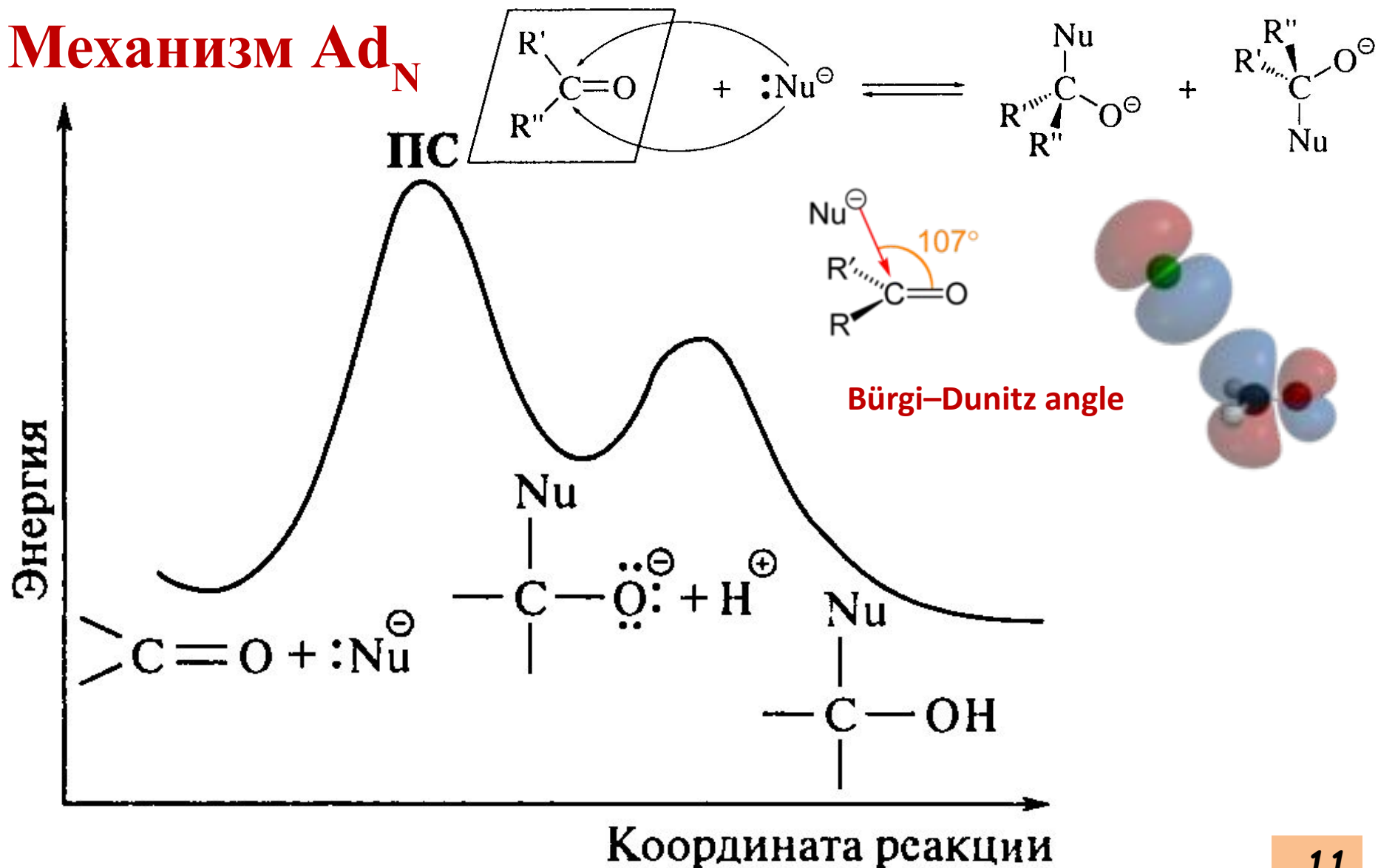
присоединение

электрофильное



Карбонильные соединения

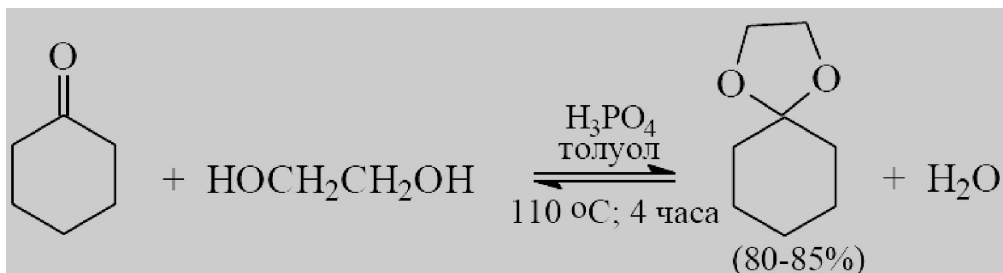
Механизм Ad_N



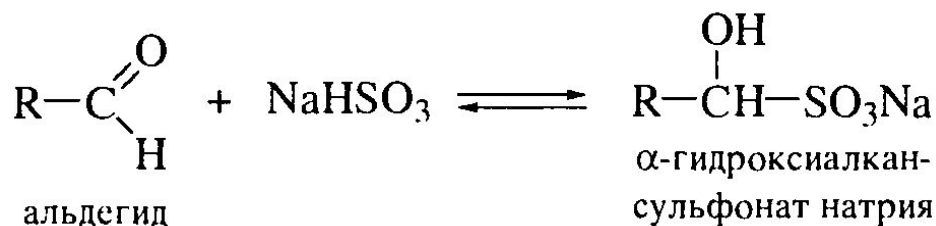
Карбонильные соединения

Ad_N реакции КС (примеры)

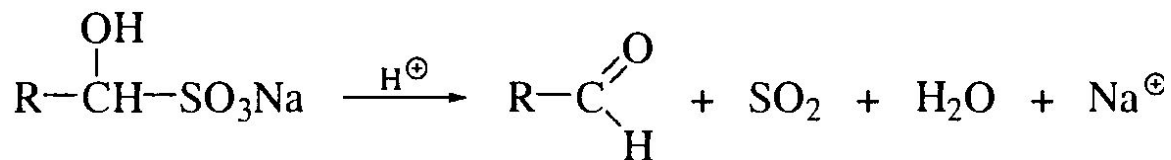
2) Алкоголиз - деалкоголиз



3) сульфонилирование-десульфонилирование (S-O нуклеофилы)



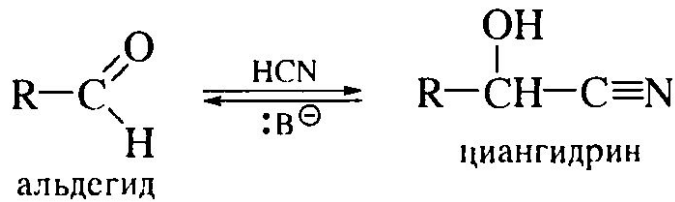
обрат. р-я:



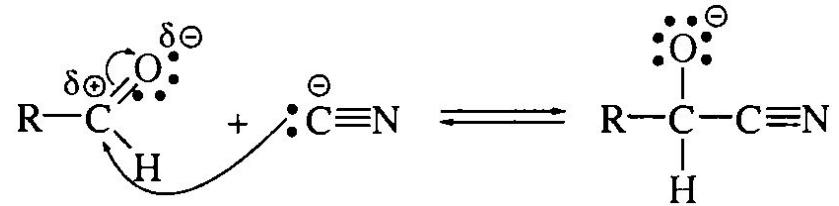
Карбонильные соединения

Ad_N реакции КС (примеры)

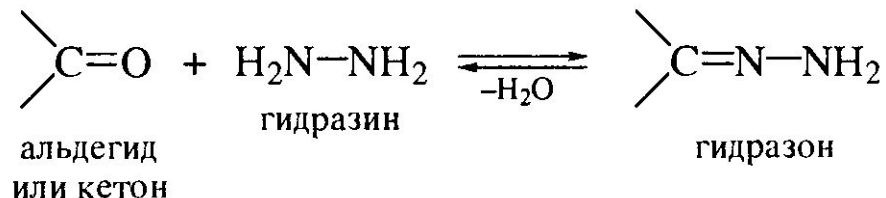
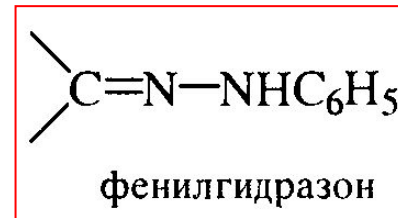
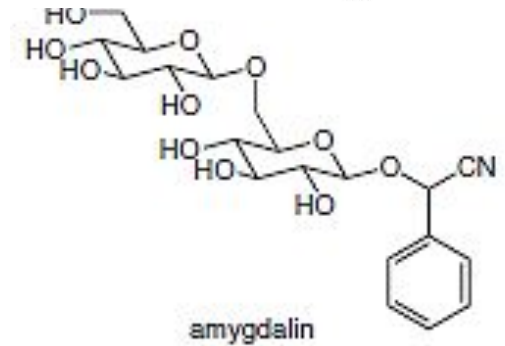
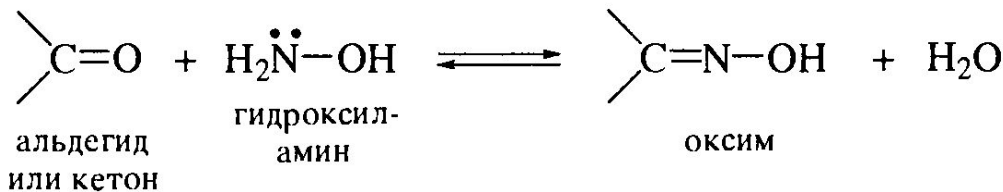
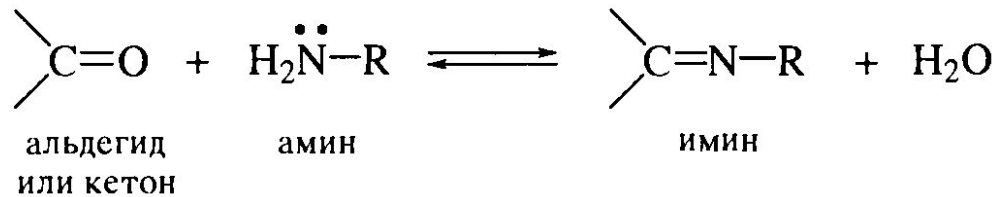
4) присоединение цианидов



Карл Вильгельм
Шееле
(1742-1786)

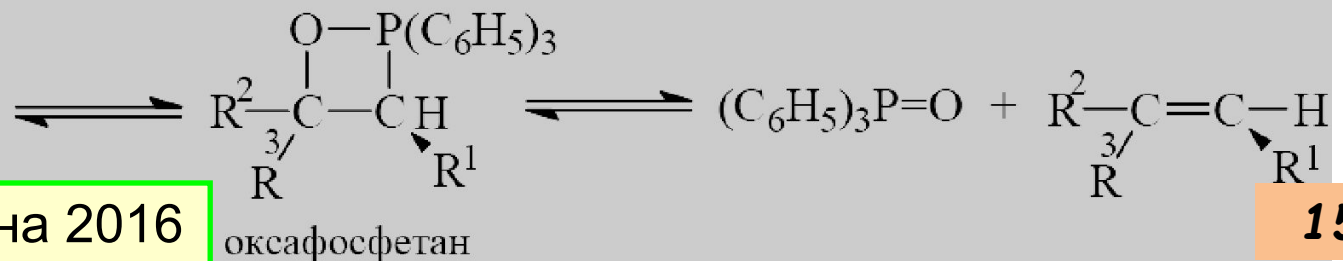
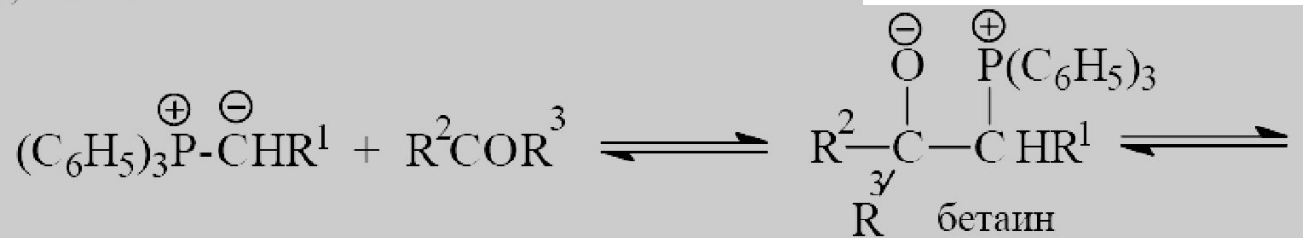
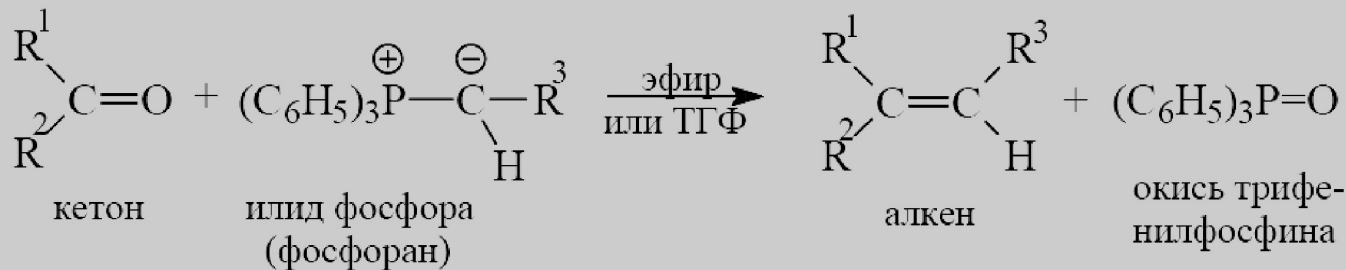


5) присоединение N-нуклеофилов



Карбонильные соединения, ХС

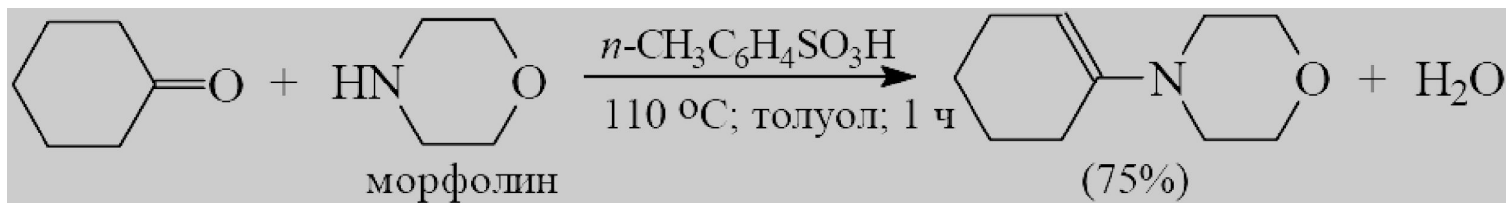
б) Реакция Виттига



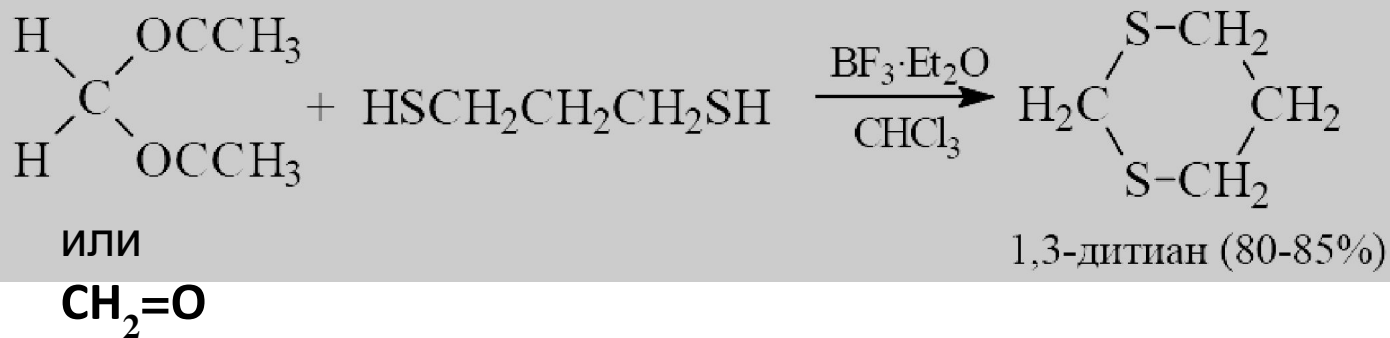
Карбонильные соединения

Ad_N реакции КС (примеры)

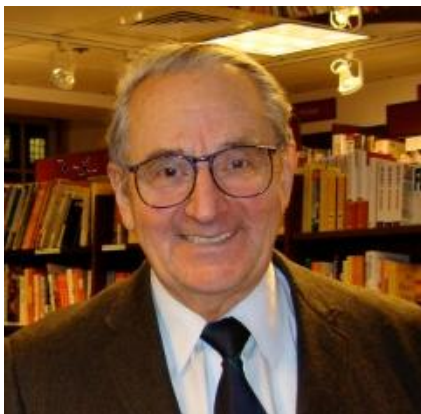
5) присоединение N-нуклеофилов



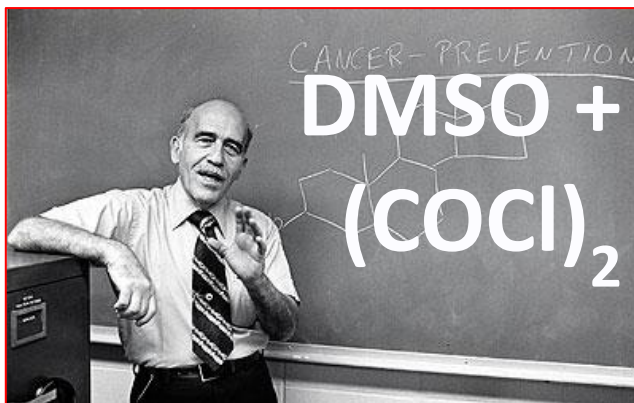
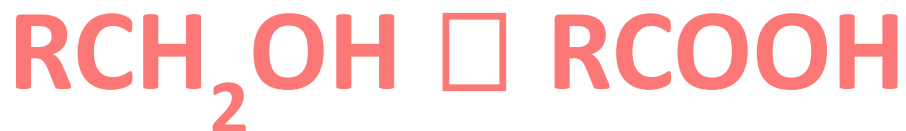
6) присоединение S-нуклеофилов



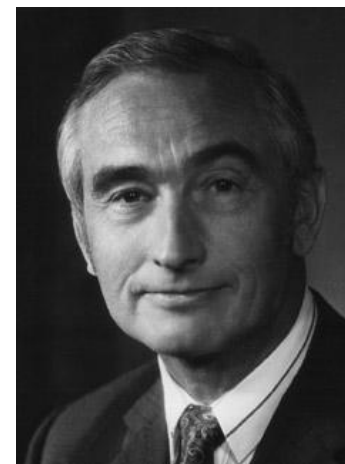
слабая С-Н кислота
($pK_a = 31$)



Elias James Corey (1928)



Daniel Swern
(1916 -1982)



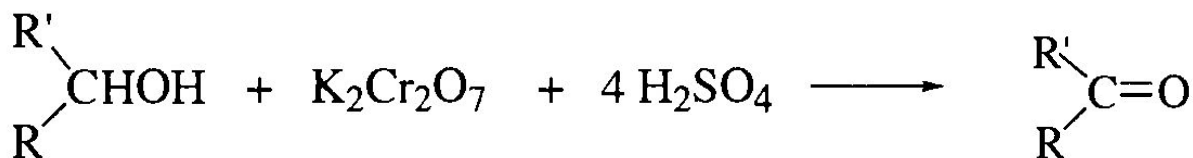
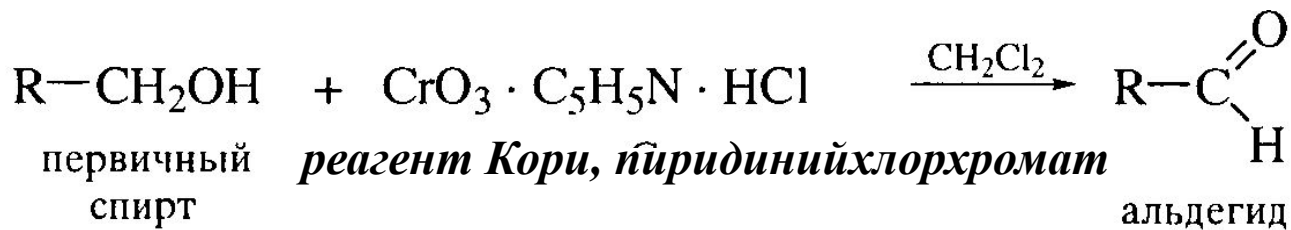
Lewis Hastings Sarett
(1917-1999)



Sir Ewart Ray Herbert Jones
(1911-2002)

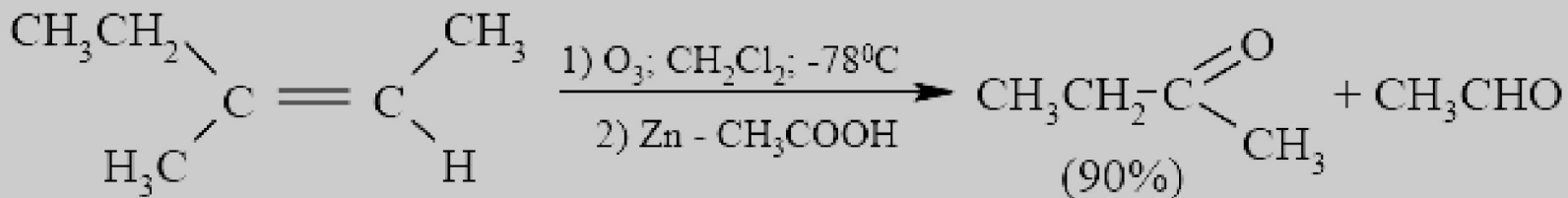
Карбонильные соединения, ПЛ

окисление спиртов



Реагенты: Сверна,
Кори, Джонса,
Саррета-Коллинза,
 MnO_2

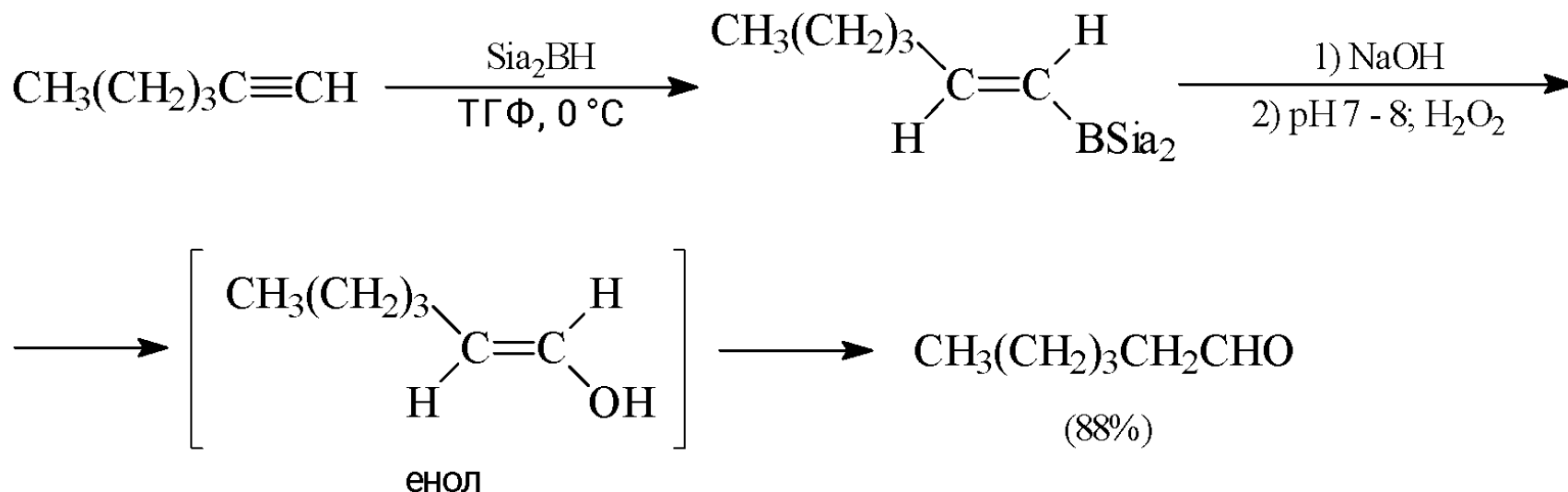
ОЗОНОЛИЗ АЛКЕНОВ



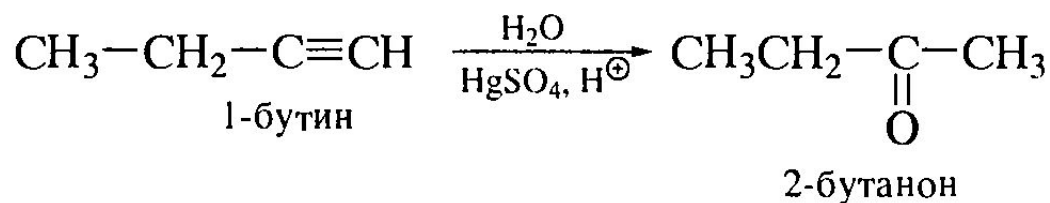
Карбонильные соединения

ПЛ

Реакции гидроборирования, окисления



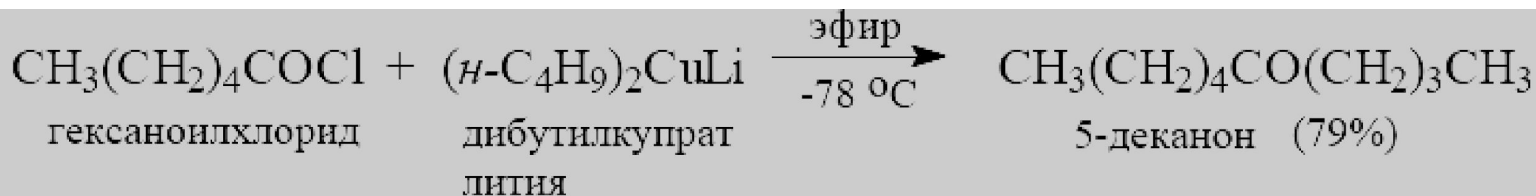
Реакция Кучерова



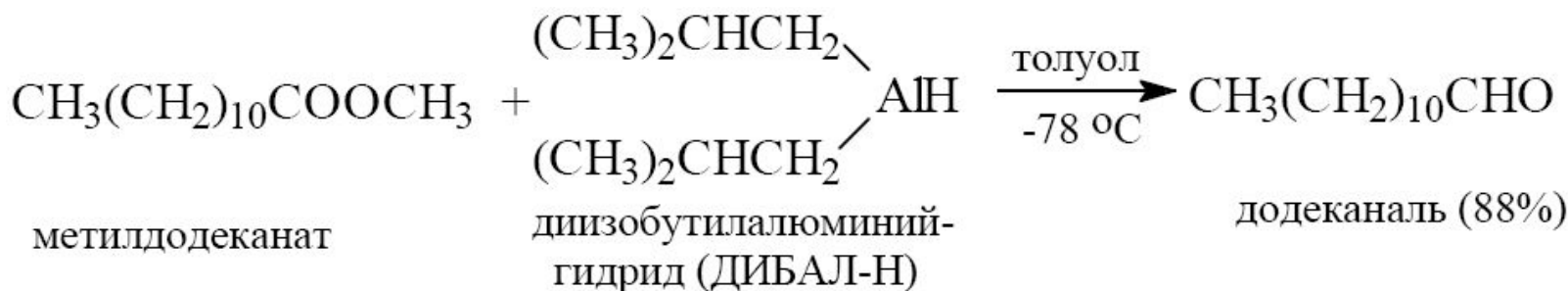
Карбонильные соединения

ПЛ

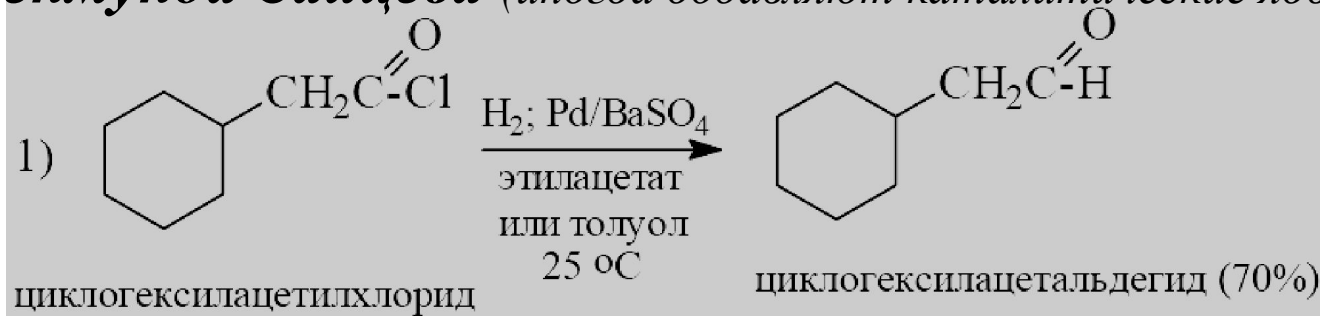
использование диалкилкупратов лития



восстановление сложных эфиров комплексными гидридами

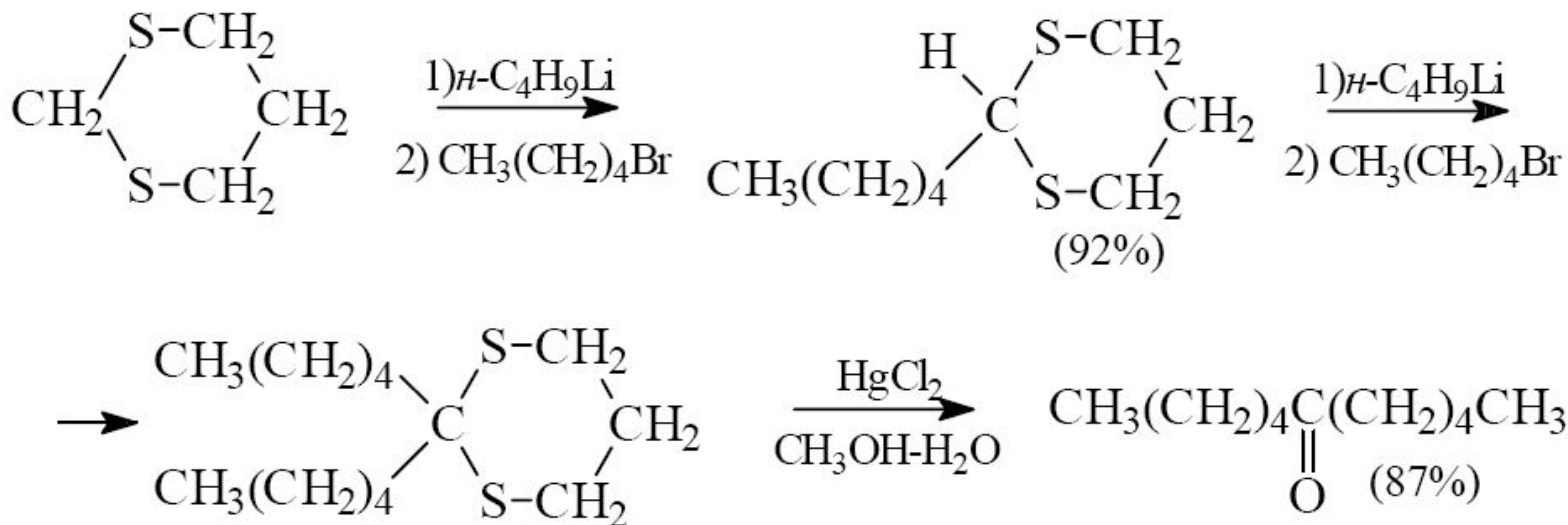


Реакция Розенмунда-Зайцева (иногда добавляют каталитические яды)

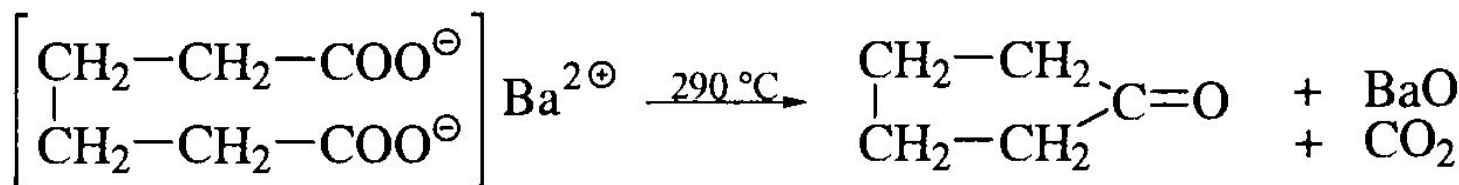


Карбонильные соединения ,ПЛ

Синтез через 1,3-дитиан

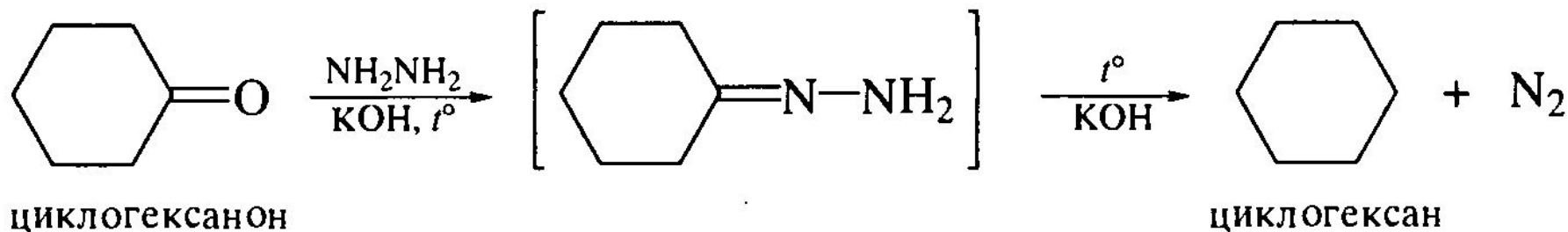


пиролиз солей карбоновых кислот

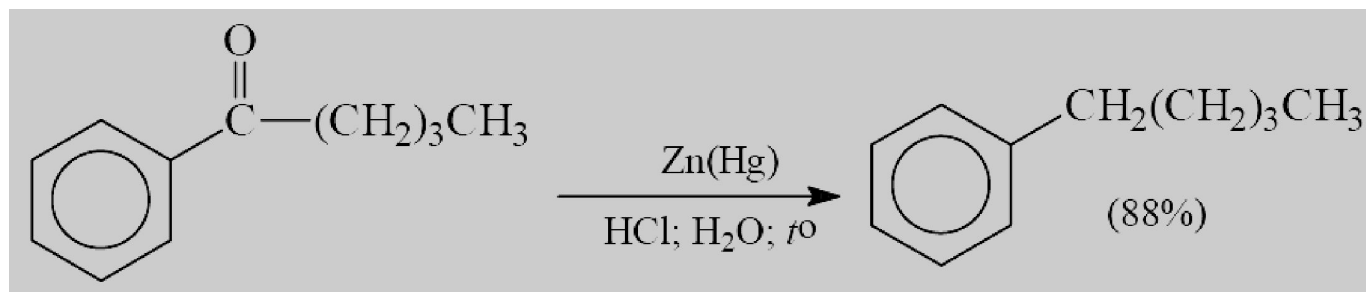


Карбонильные соединения, ХС

Восстановление по Кижнеру-Вольфу



Восстановление по Клемменсену

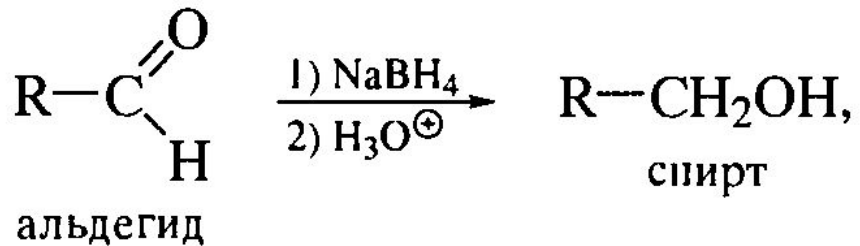


В основном используется для восстановления кетонов

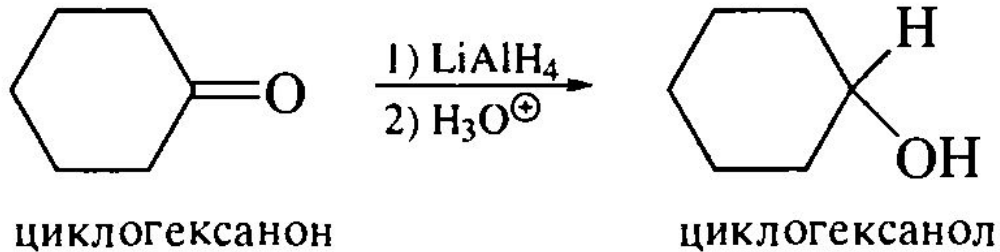
Карбонильные соединения, ХС

Восстановление карбонильных соединений.

Боргидрид натрия и алюмогидрид лития.



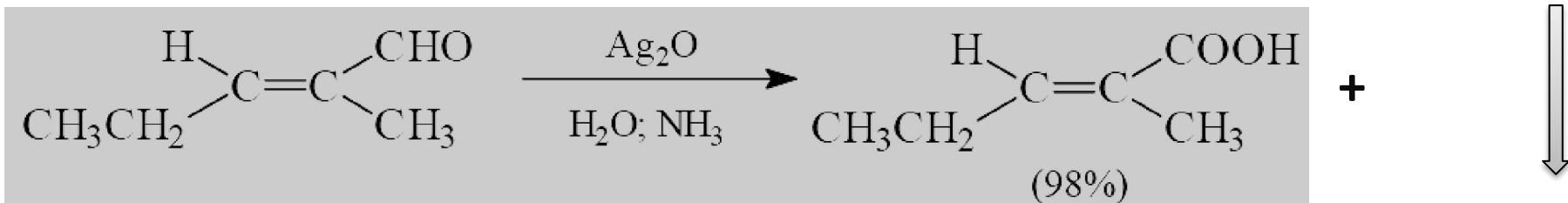
присутствие
COOR, CONH₂,
COOH, CN, NO₂



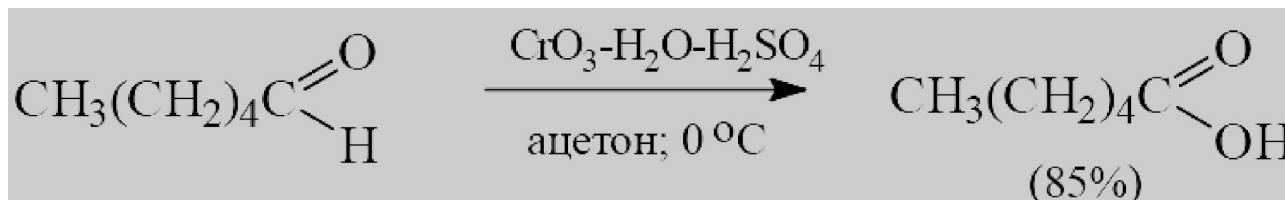
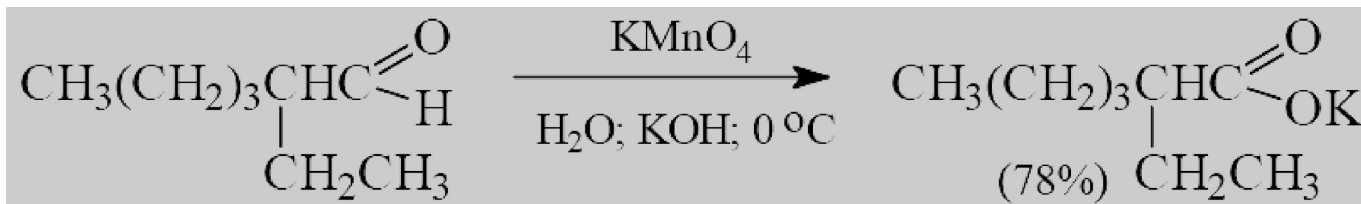
Карбонильные соединения, ХС

Окисление карбонильных соединений.

Методы окисления альдегидов



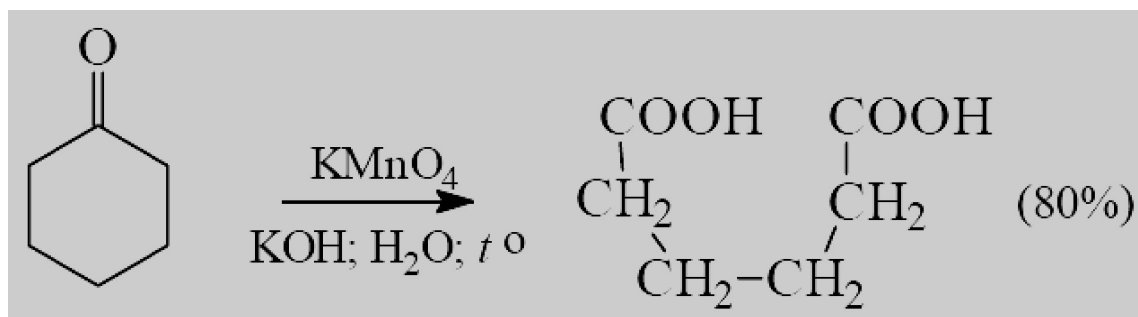
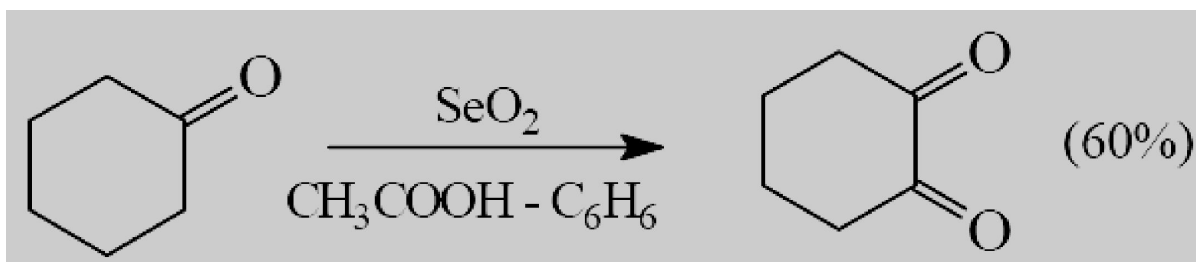
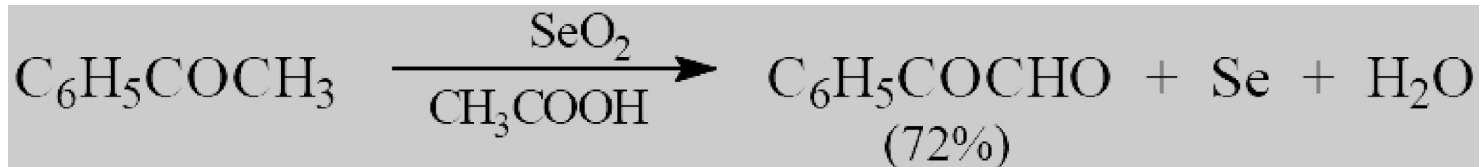
Реакция «серебряного зеркала», реагент Толленса



или
разбавленная
 HNO_3

Карбонильные соединения, ХС

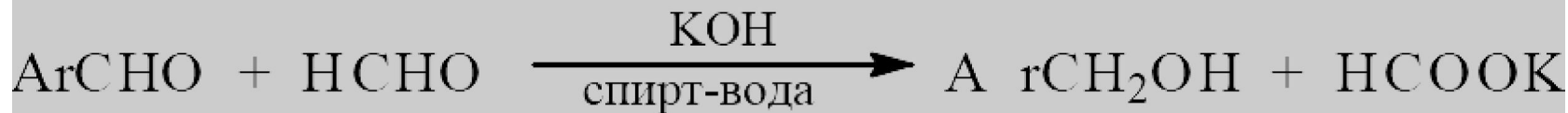
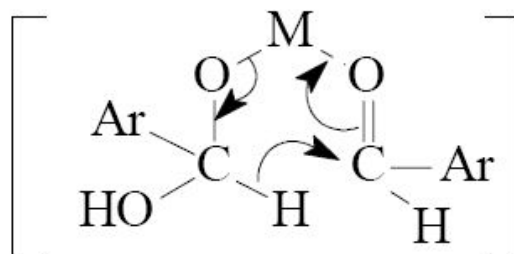
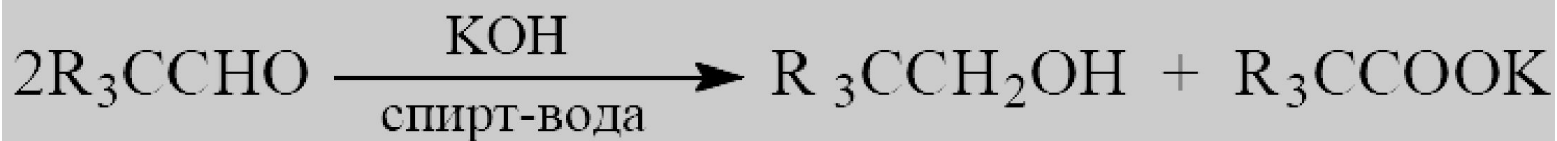
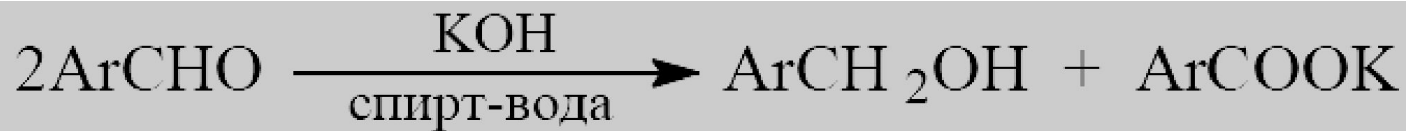
Окисление кетонов



или HNO_3

Карбонильные соединения, ХС

Реакция Канниццаро



Формальдегид легче присоединяет гидрид-ион, так как δ^+ на углероде карбонильной группы в ароматических альдегидах понижена

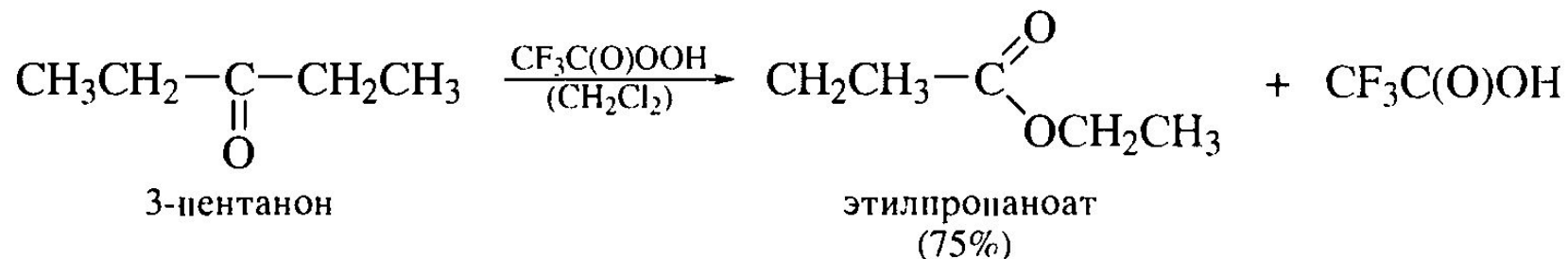
Функциональные производные с кратной связью C=“Э”

Часть 2

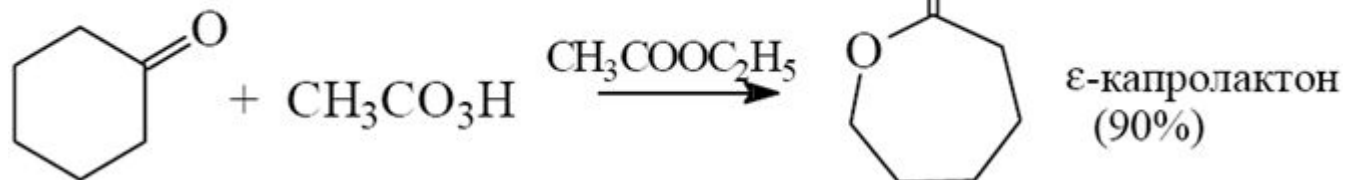
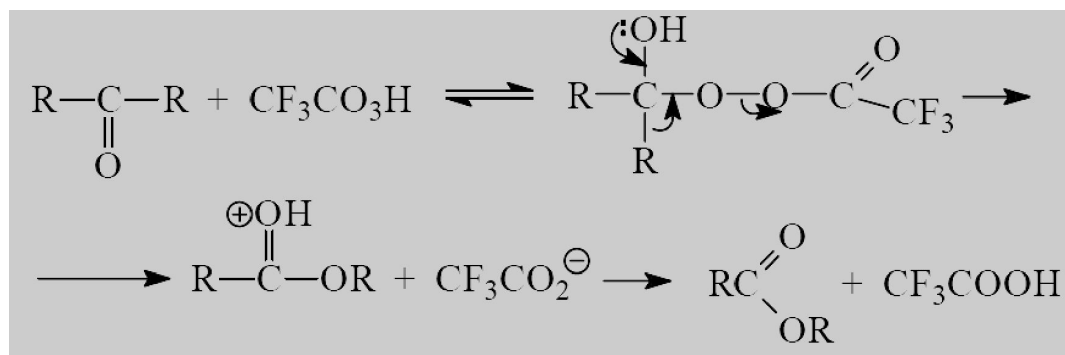
Химические свойства енолов и енолят-ионов

Карбонильные соединения

Реакция Байера-Виллигера

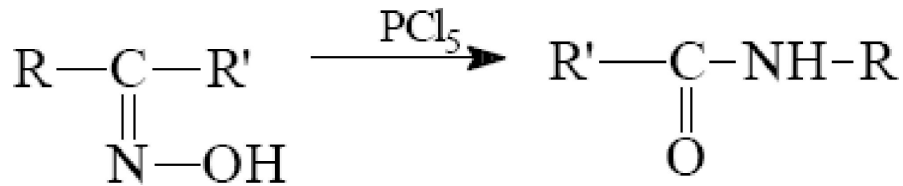


По способности к миграции группы располагаются в следующем ряду
 $\text{H} > \text{C}_6\text{H}_5 > (\text{CH}_3)_3\text{C} > (\text{CH}_3)_2\text{CH} > \text{RCH}_2 \gg \text{CH}_3$.



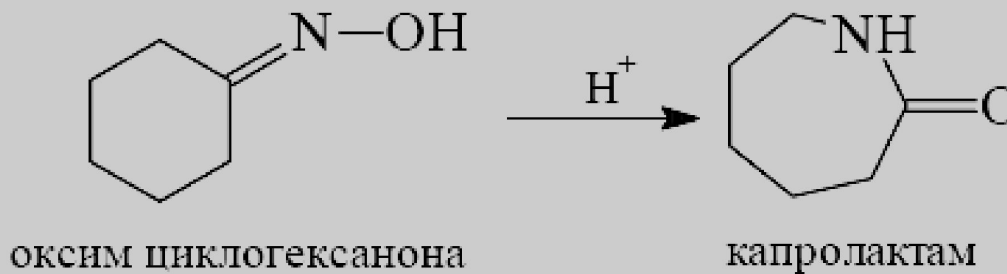
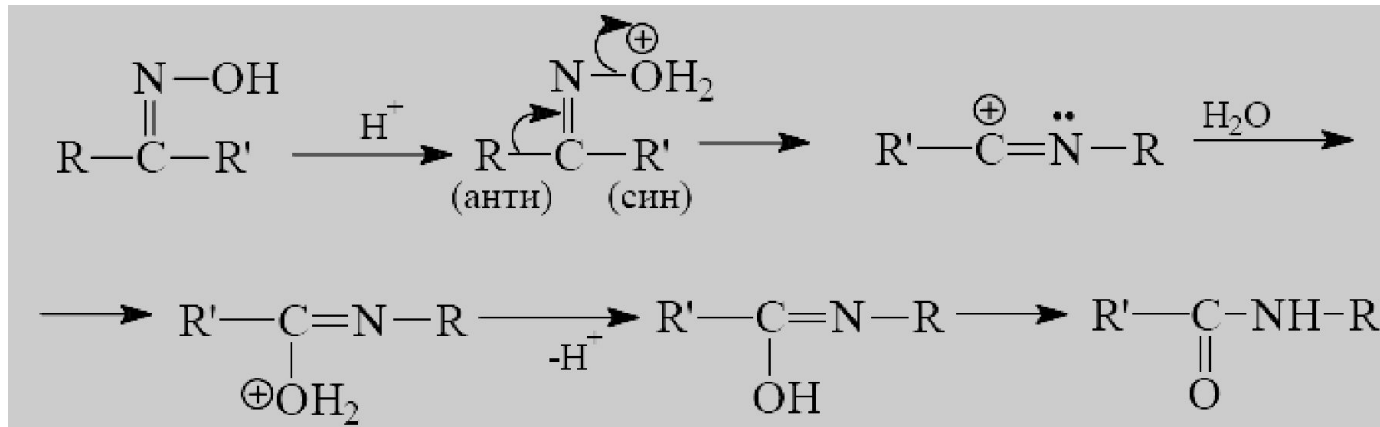
Карбонильные соединения, ХС

Перегруппировка Бекмана



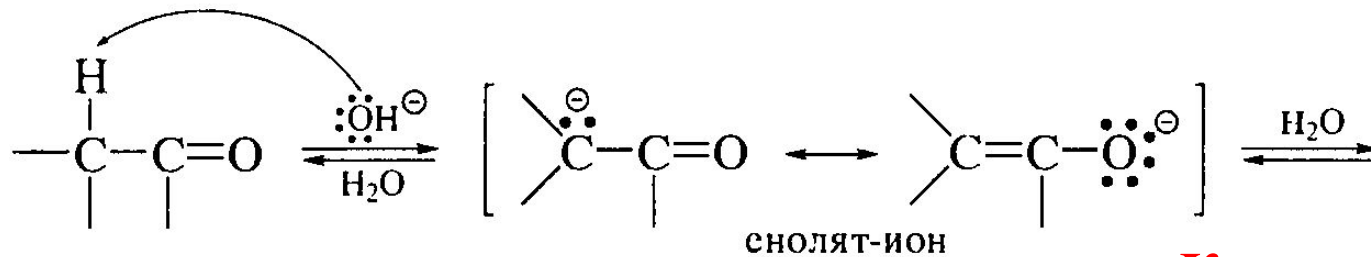
*Секстетная
перегруппировка*

или минеральная кислота

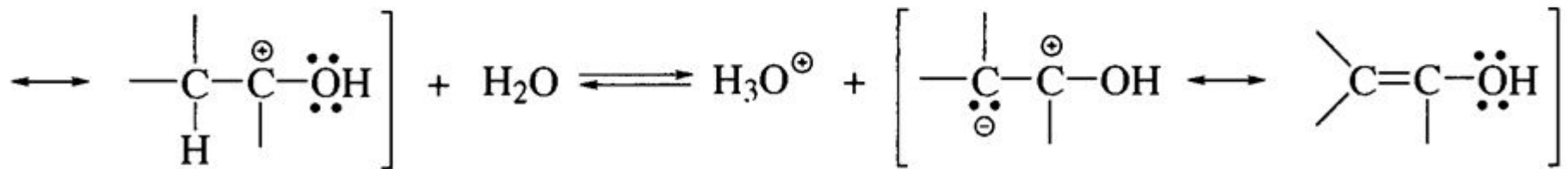
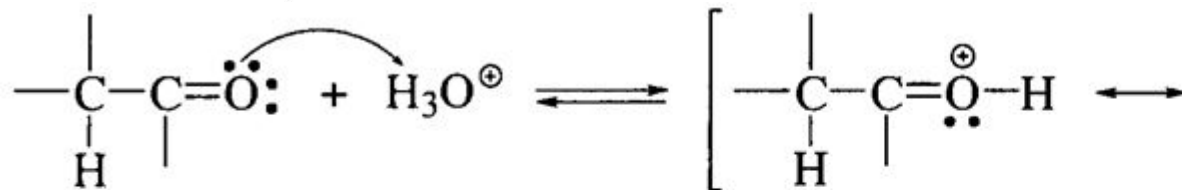
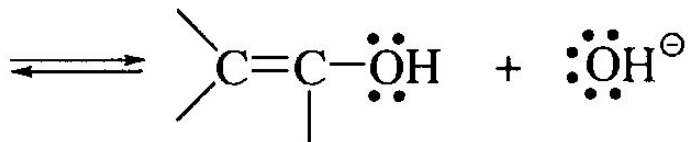


Карбонильные соединения, ХС

Кислотность α -С-Н связей в карбонильных соединениях



Катализ основанием

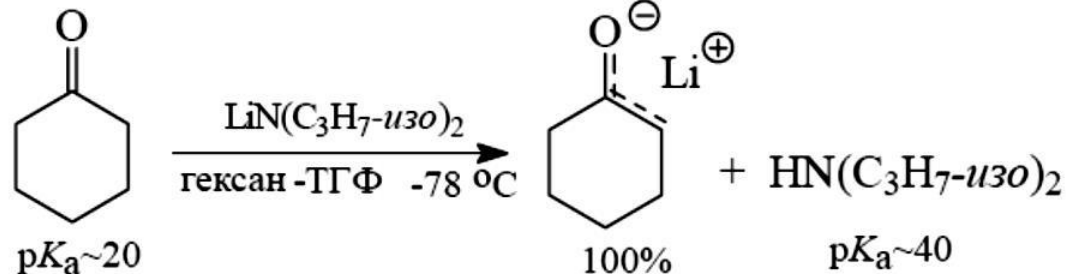
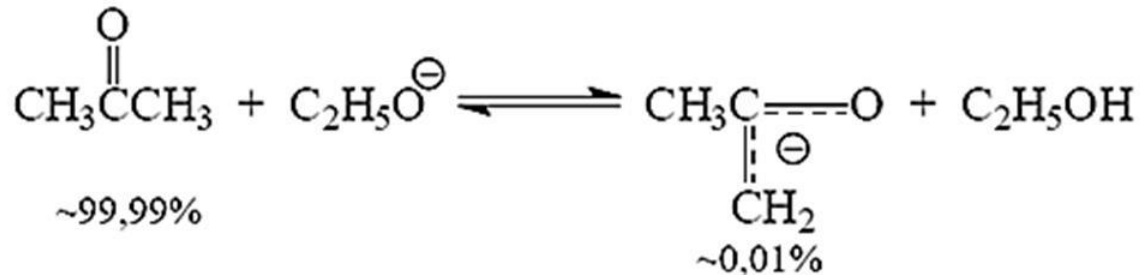
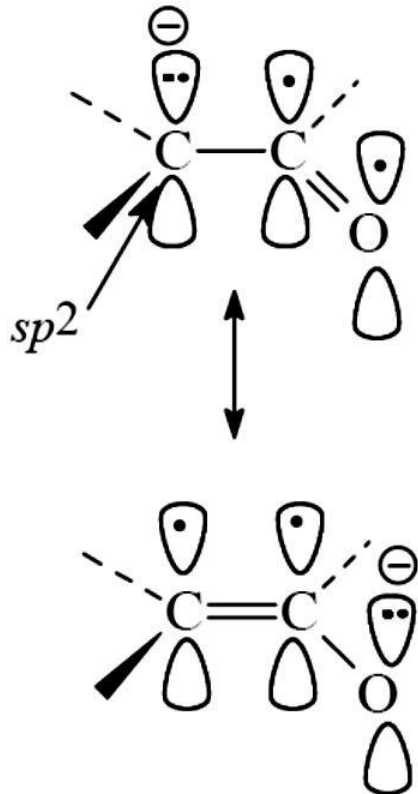


Катализ кислотой

Карбонильные соединения, ХС

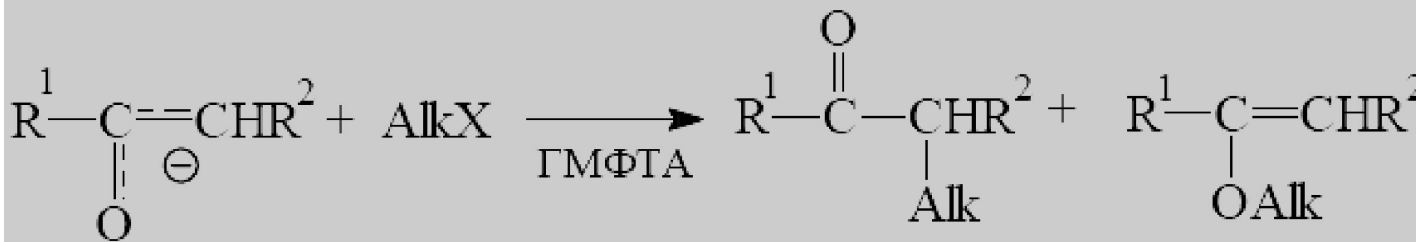
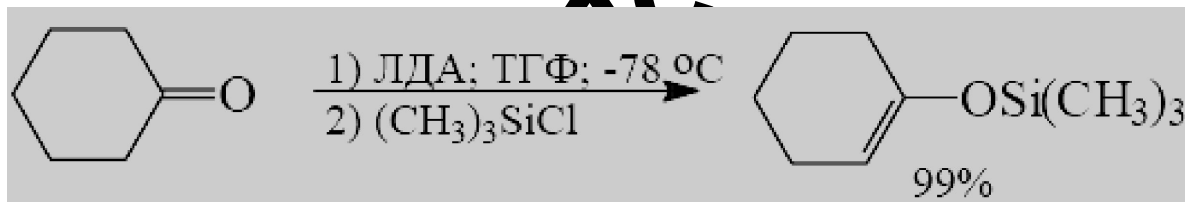
Енолят-ионы - структура

Делокализации отрицательного заряда в енолят-ионе между α -углеродным атомом и атомом кислорода, причем наибольшая доля заряда сосредоточена на более электроотрицательном, менее поляризуемом и более жестком атоме кислорода. Углеродный центр является более поляризуемым, мягким центром енолят-иона.



Карбонильные соединения

ХС



Мягкие электрофильные агенты атакуют мягкий углеродный центр, а жесткие электрофильные агенты - жесткий кислородный центр енолят-иона.

К мягким электрофильным агентам относятся: галогены, NBS, **алкилбромиды, алкилиодиды**. К жестким электрофильным агентам относятся ацилгалогениды, триалкилгалогенсиланы, **алкилсульфонаты**.

Атом кислорода енолят-иона стерически более доступен электрофильной атаке, чем его углеродный центр.

Неопентилхлорид вследствие стерических затруднений алкилирует енолят-ионы только по атому кислорода.

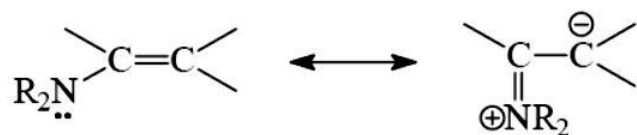
Протонные растворители – С-алкилирование, апротонные – возможно О-алкилирование (в случае апротонных р-телей атом О енолята несольватирован)

Карбонильные соединения, ХС

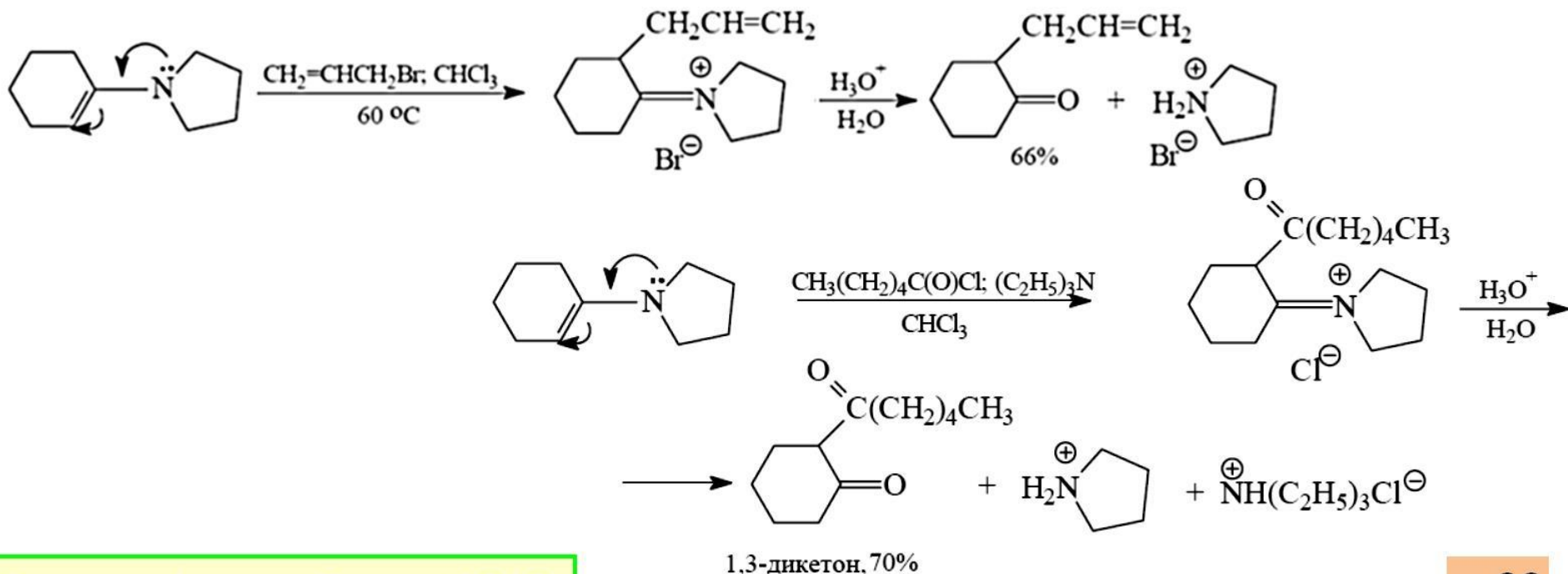
Использование енаминов в синтезе



Енамины изoeлектронны енолят-ионам



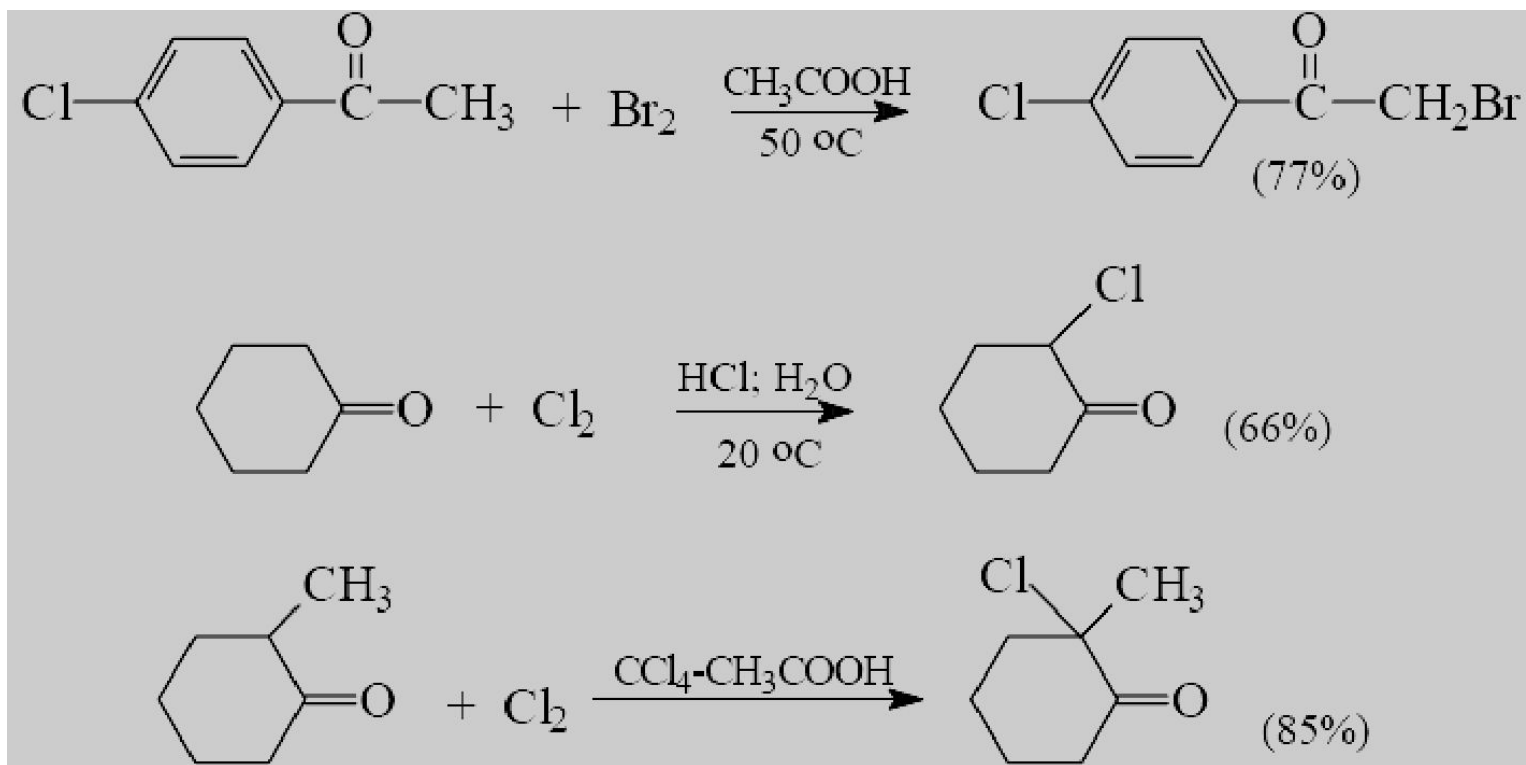
Алкилирование и ацилирование енаминов



1,3-дикетон, 70%

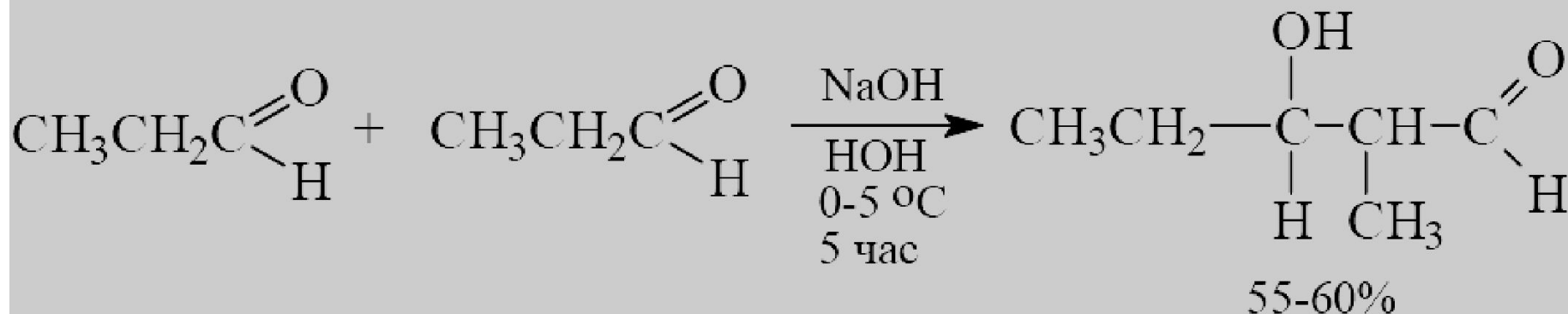
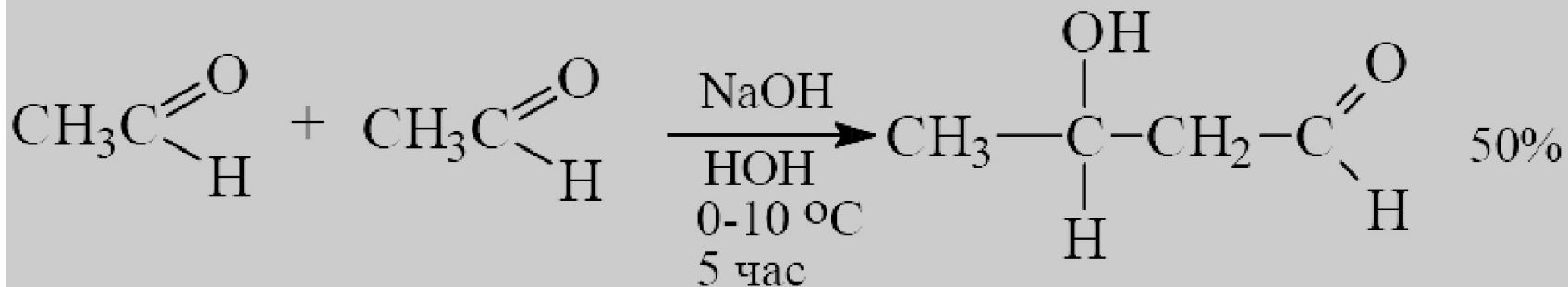
Карбонильные соединения, ХС

Галогенирование карбонильных соединений



Карбонильные соединения, ХС

Альдольная конденсация в кислой и щелочной среде



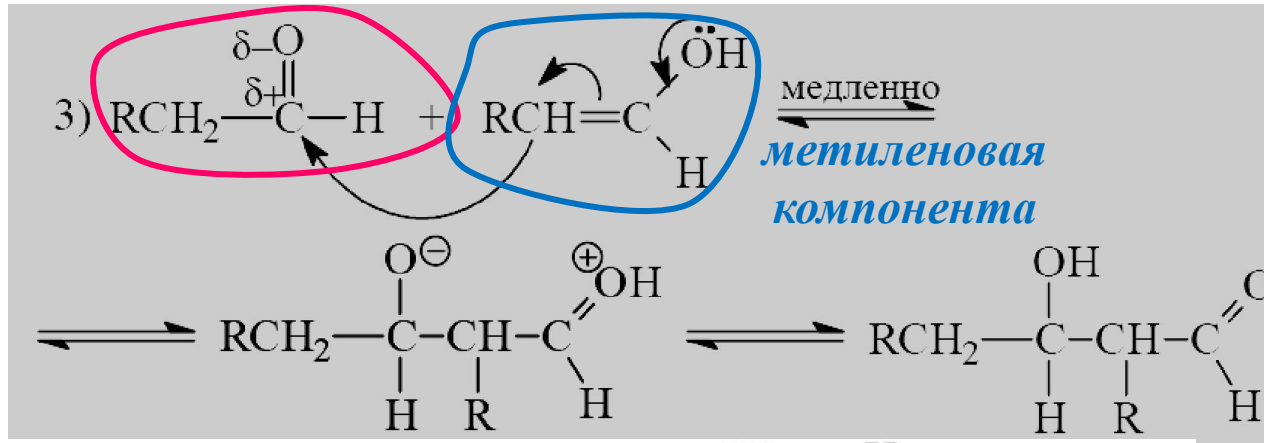
Необходимое условие – наличие α -атома водорода

Карбонильные соединения,

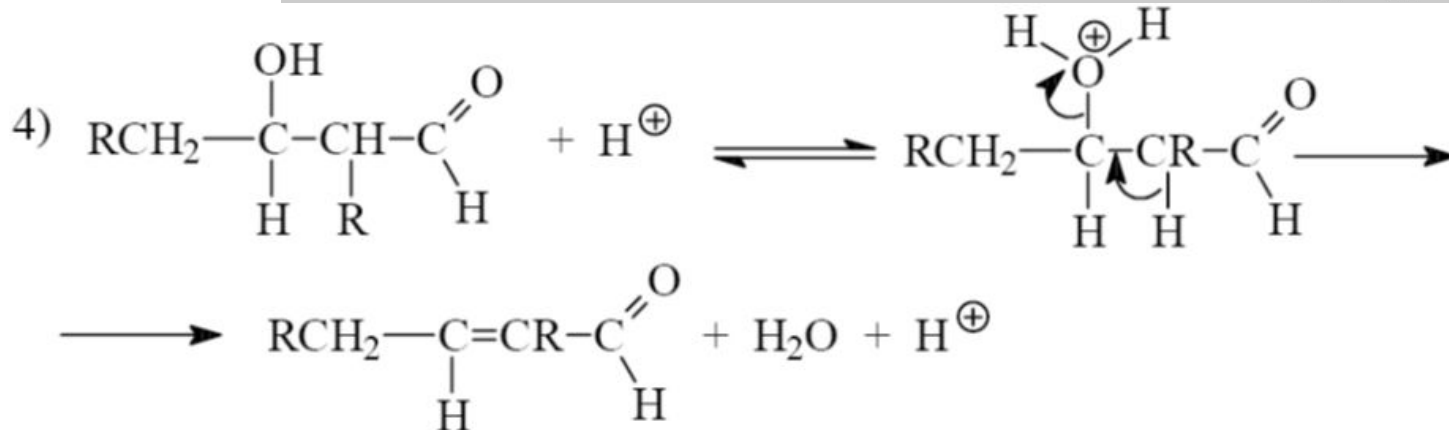
ХС

Механизм, катализ АКК кислотой

карбонильная
компонента



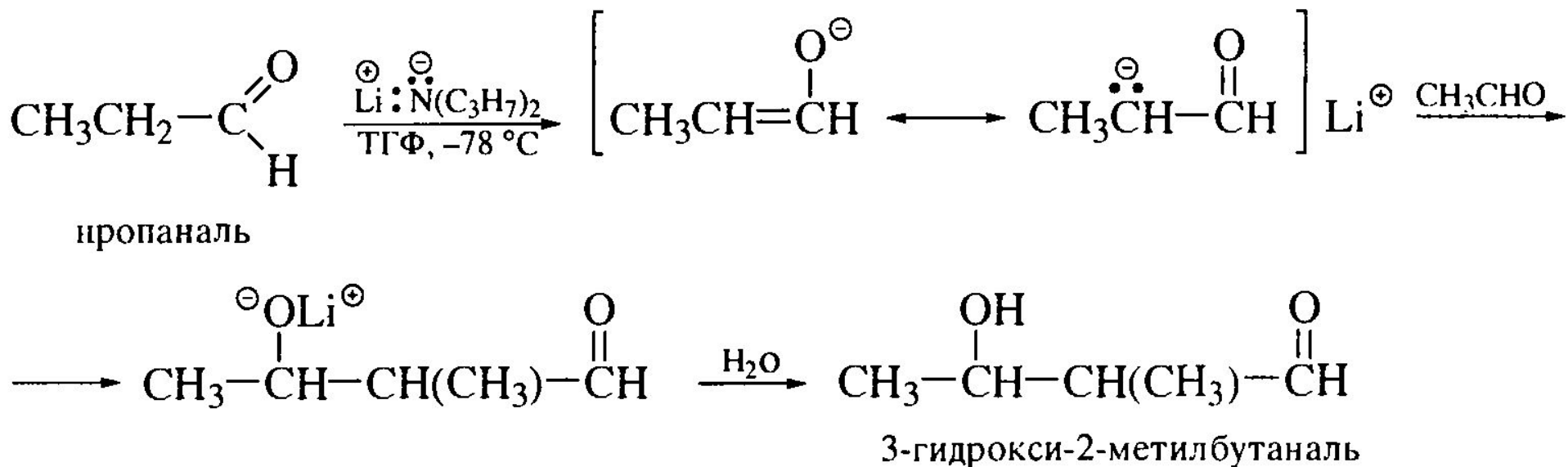
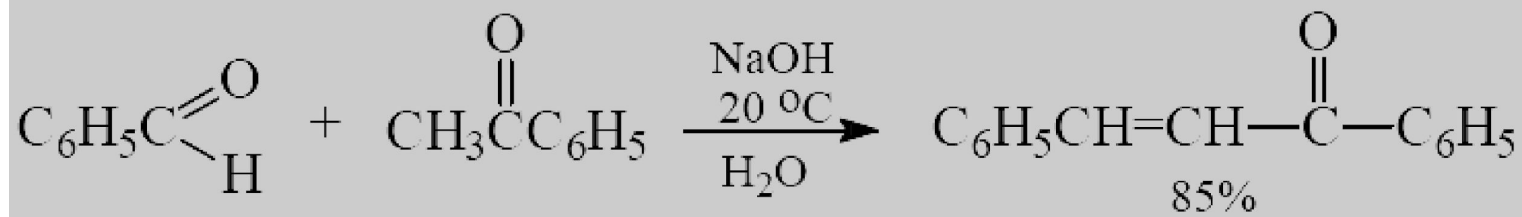
40



В кислой среде практически невозможно остановить реакцию на стадии образования альдоля и конечным продуктом оказывается α,β -ненасыщенный альдегид – продукт его дегидратации

Карбонильные соединения

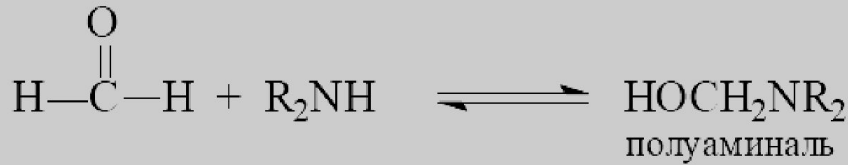
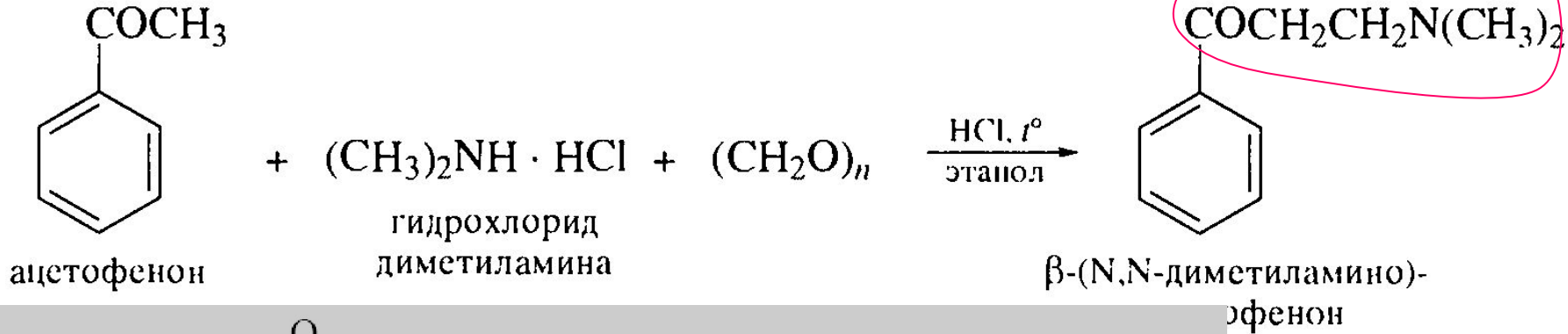
Направленные конденсации



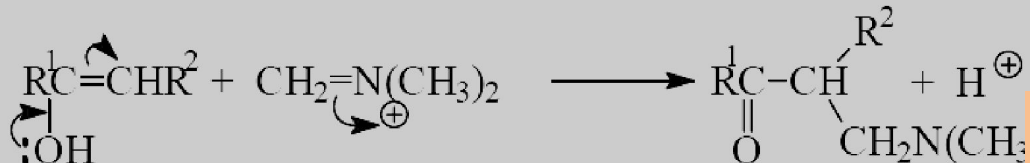
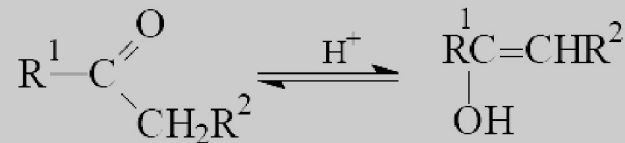
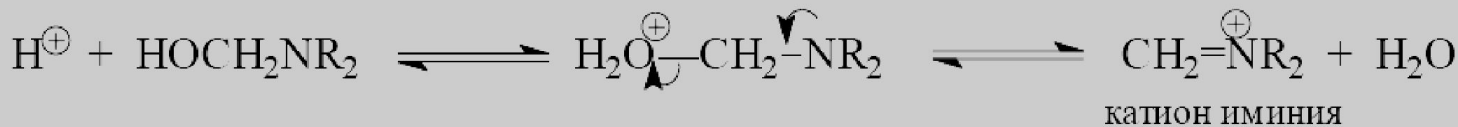
Карбонильные соединения,

ХС

Реакция Манниха

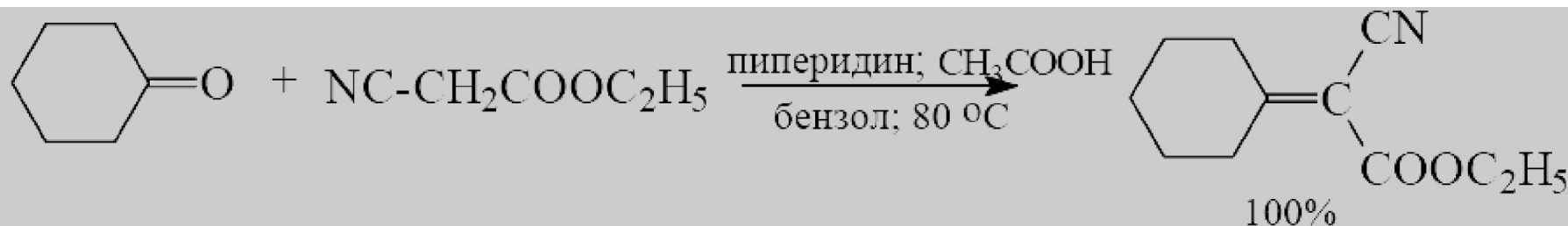


основание Манниха

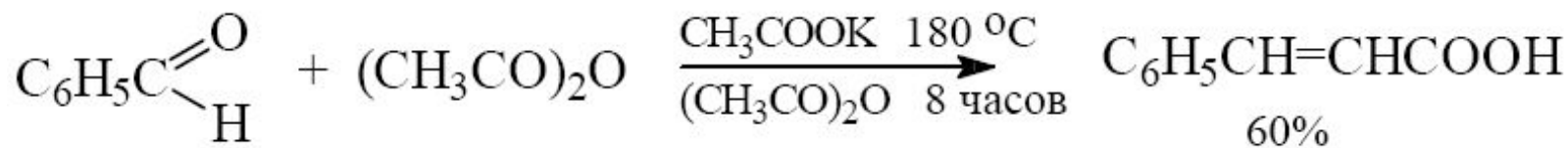


Карбонильные соединения, ХС

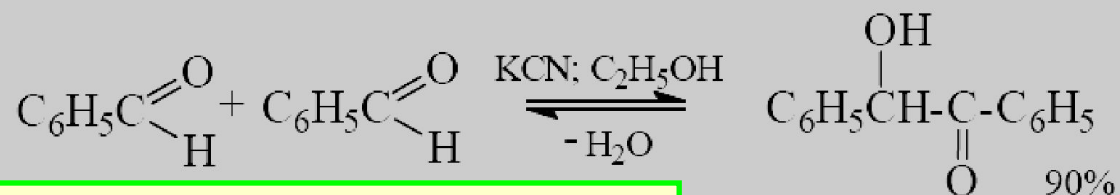
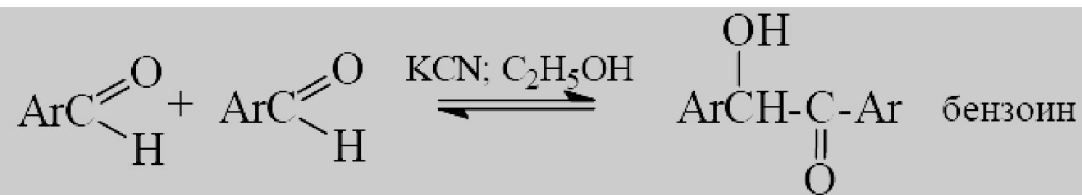
Реакция Кневенагеля



Реакция Перкина



Бензоиновая конденсация



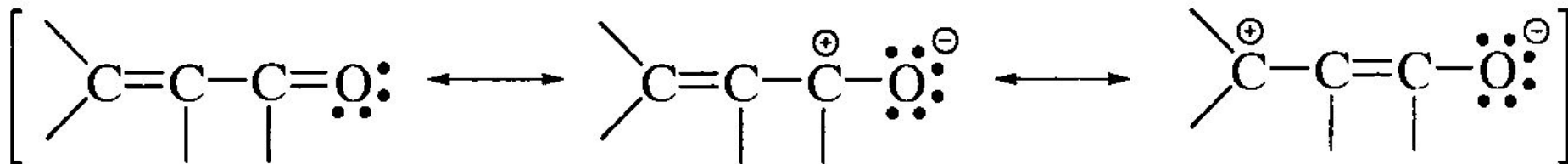
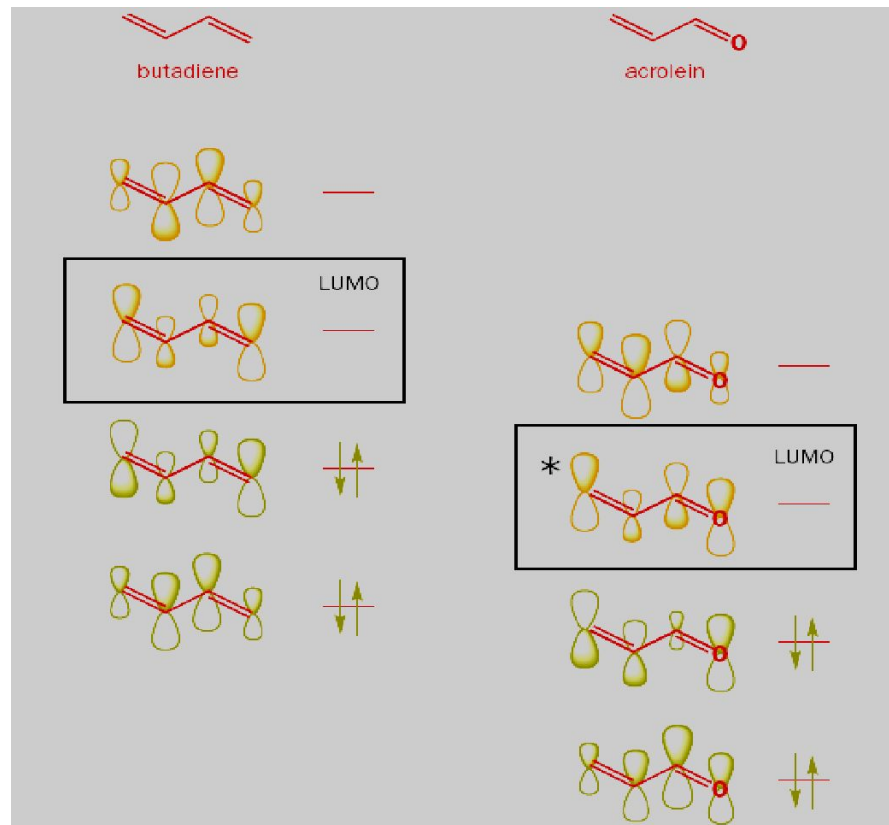
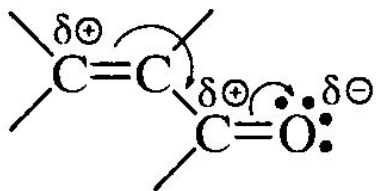
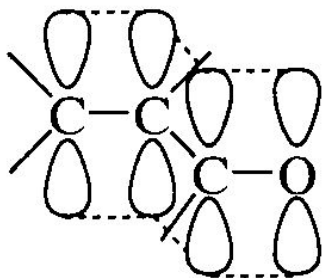
кратной связью С=“Э”

Часть 3

Сопряженные непредельные карбонильные соединения

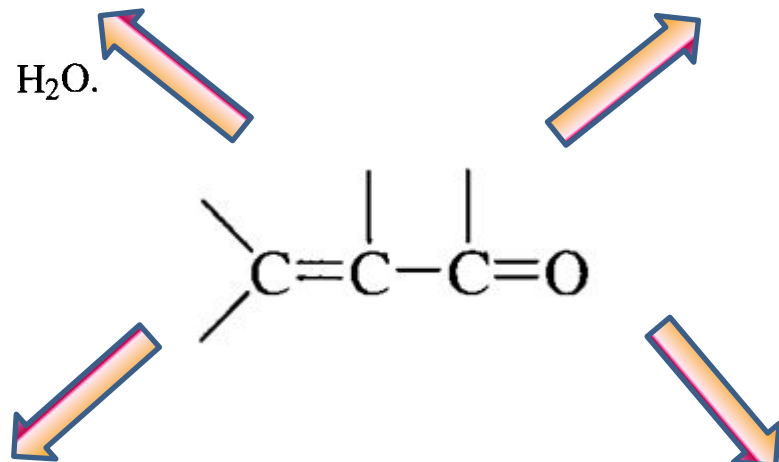
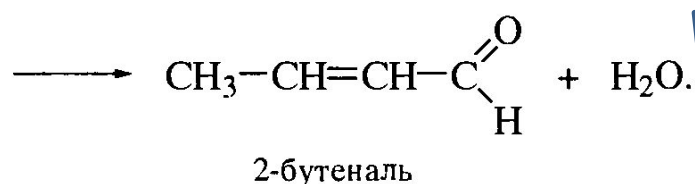
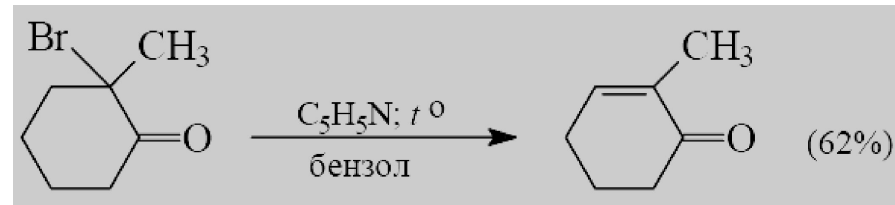
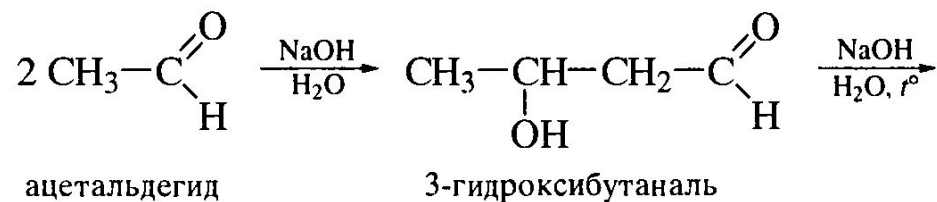
НН Карбонильные соединения, ПЛ

Строение α,β -непредельных альдегидов и кетонов



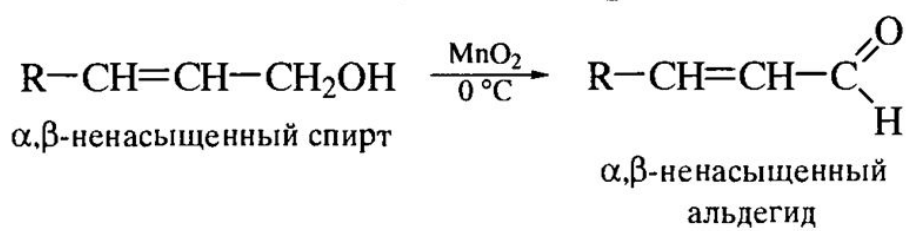
НН Карбонильные соединения, ПЛ

Дегидратация альдолей (кратоновая конденсация)



Прочие методы:

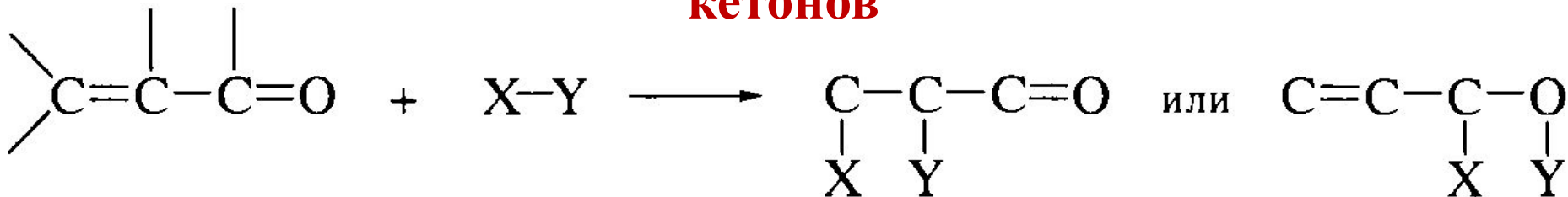
Окисление ненасыщенных спиртов



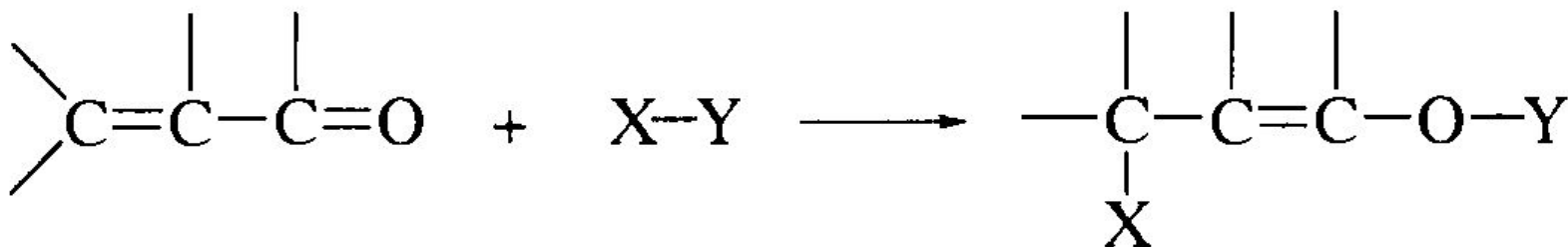
1. Пиролиз оснований Манниха;
2. Винилкуприрование RC(O)Cl ;
3. Р-я. Кондакова;

НН Карбонильные соединения, ХС

Реакции α,β -непредельных альдегидов и кетонов



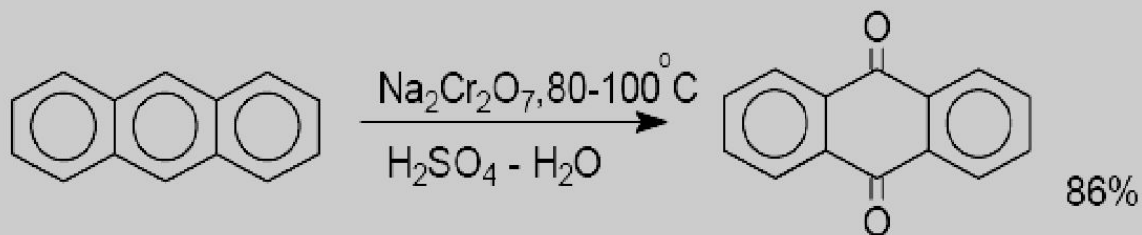
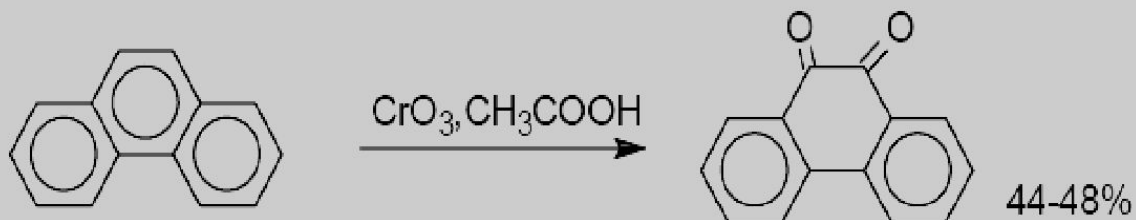
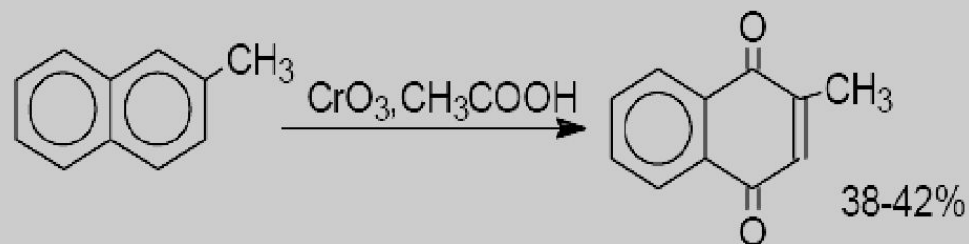
1,2-(прямое) присоединение



1,4-(сопряженное) присоединение

НН Карбонильные соединения, ПЛ

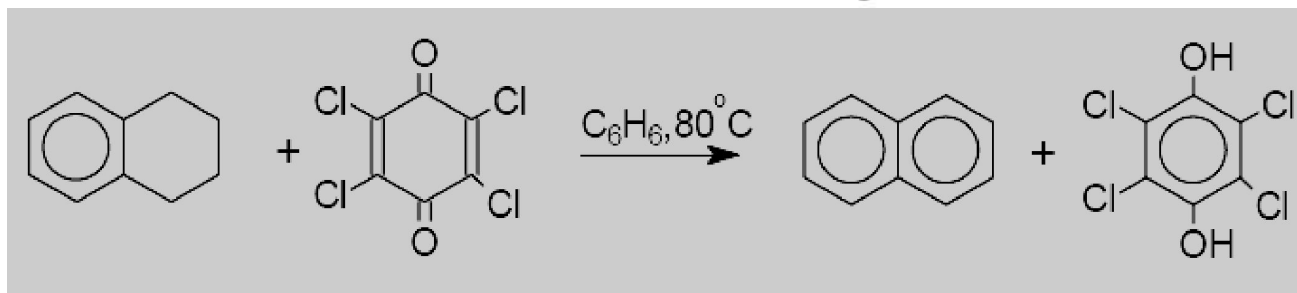
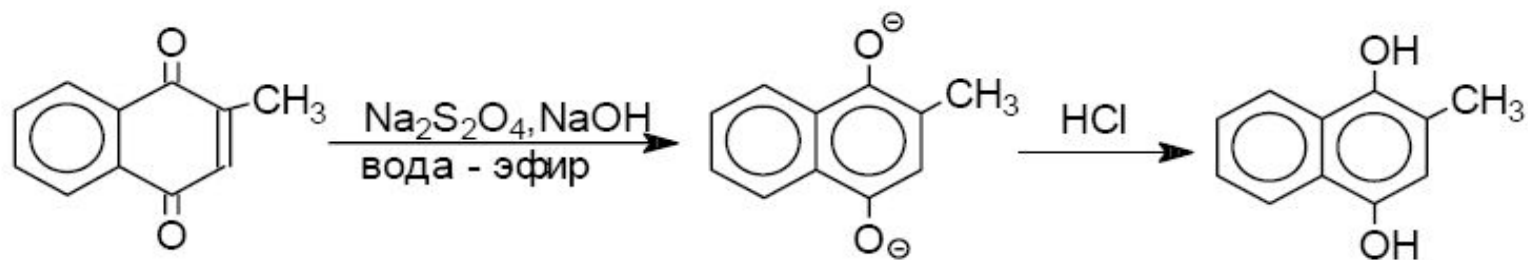
Бензохиноны



Карбонильные соединения,

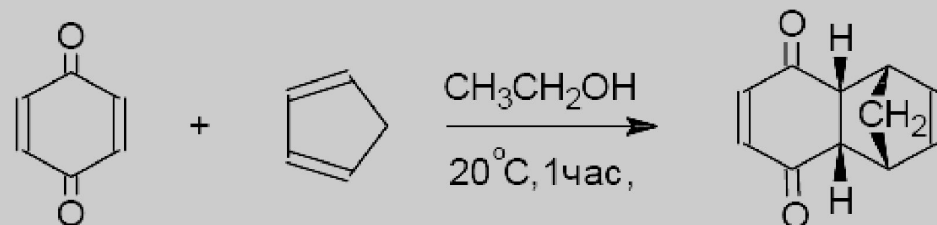
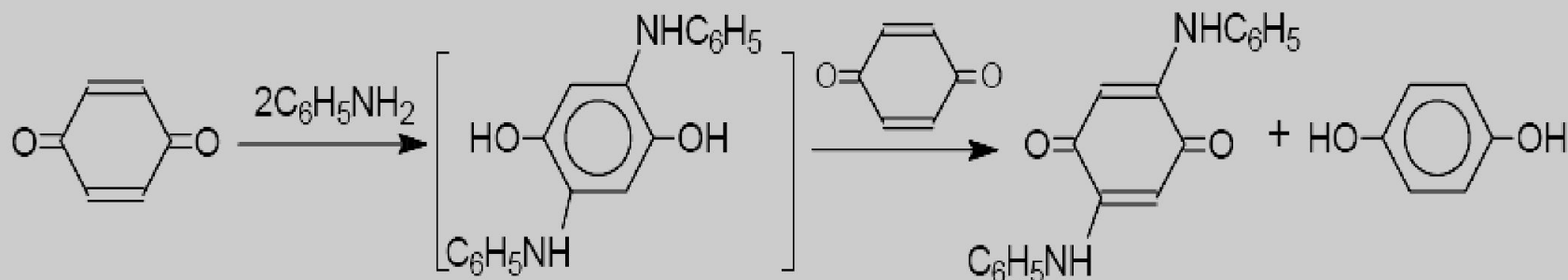
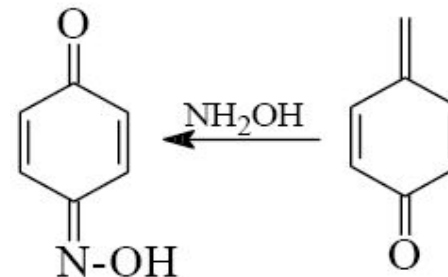
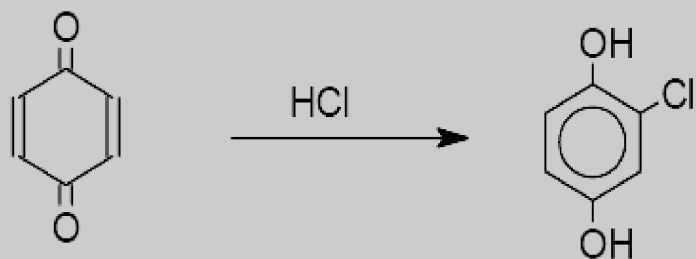
ХС

Бензохиноны



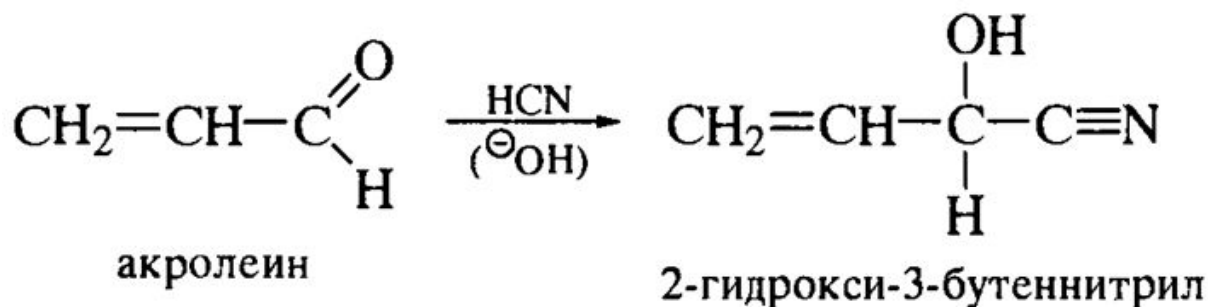
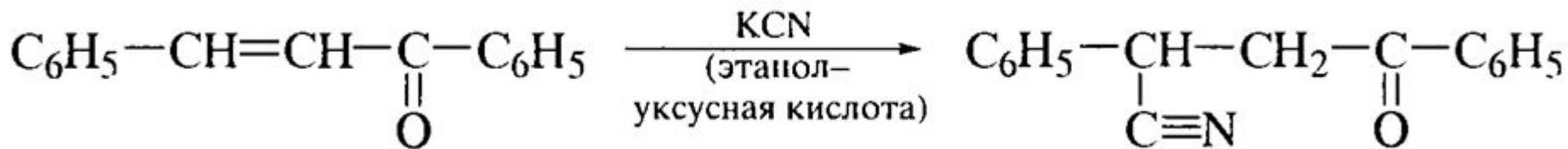
НН Карбонильные соединения. ХС

Бензохиноны



эндо-цис 1:1-аддукт

НН Карбонильные соединения, ХС

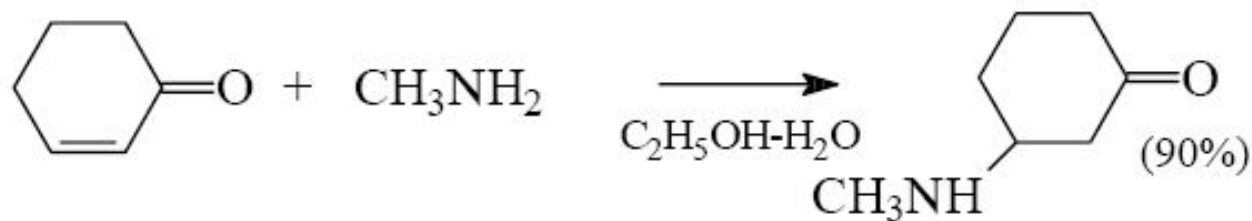
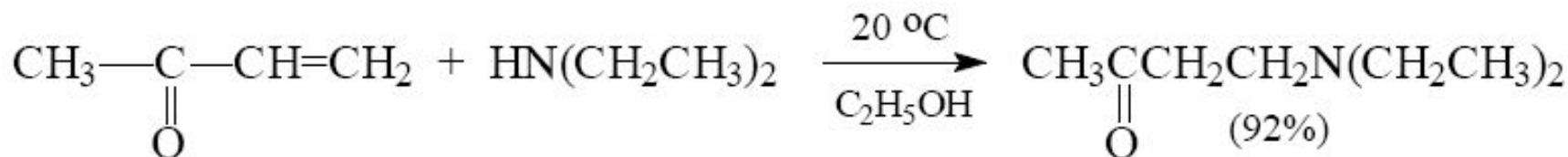


1,2-Присоединение протекает быстрее, чем 1,4-присоединение и является преобладающим, если 1,2- и 1,4-аддукты не находятся в состоянии равновесия. *Кинетическому контролю* с образованием 1,2-аддукта, как правило, подчиняются реакции с сильноосновными нуклеофилами.

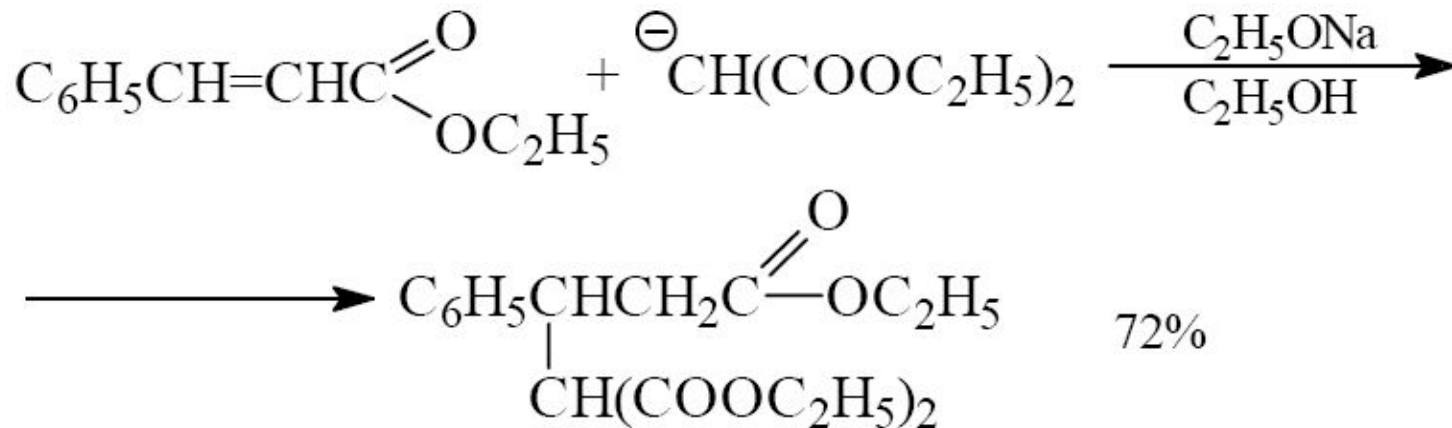
Слабоосновные нуклеофилы присоединяются к углеродному атому карбонильной группы обратимо, так что 1,2-аддукт оказывается в равновесии с медленно образующимся, но более стабильным 1,4-аддуктом. Реакции со слабоосновными нуклеофилами подчиняются *термодинамическому контролю* и сопровождаются образованием 1,4-аддукта.

НН Карбонильные соединения, ХС

Присоединение аминов



Сопряженное присоединение енолят-ионов по Михаэлю



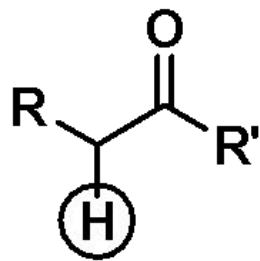
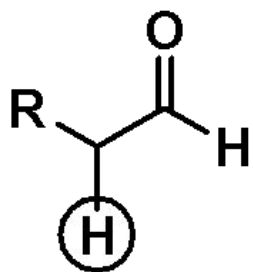


Arthur Michael

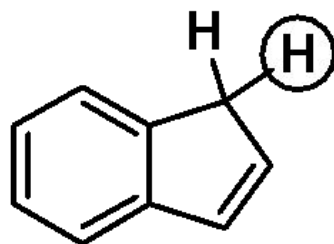
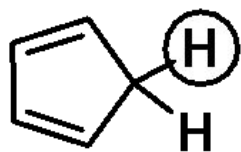
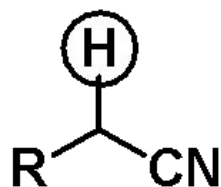
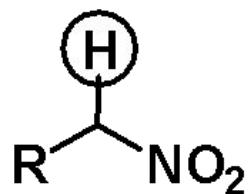
(1853 - 1942)

Доноры и акцепторы Михаэля

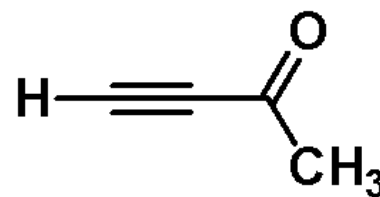
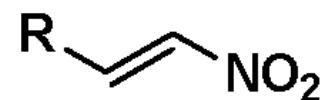
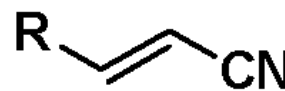
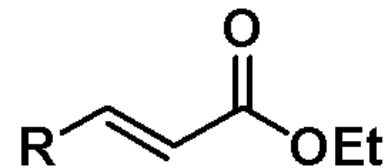
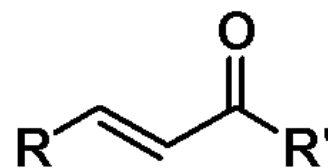
Доноры



$\text{R}-\text{NH}_2$

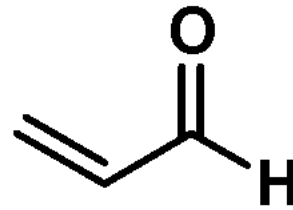


Акцепторы



Активация аденилатциклазы

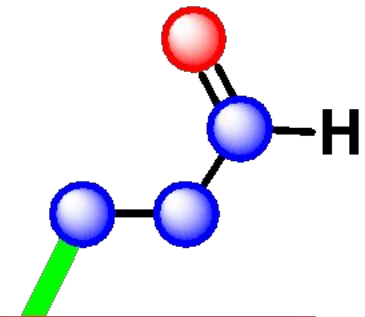
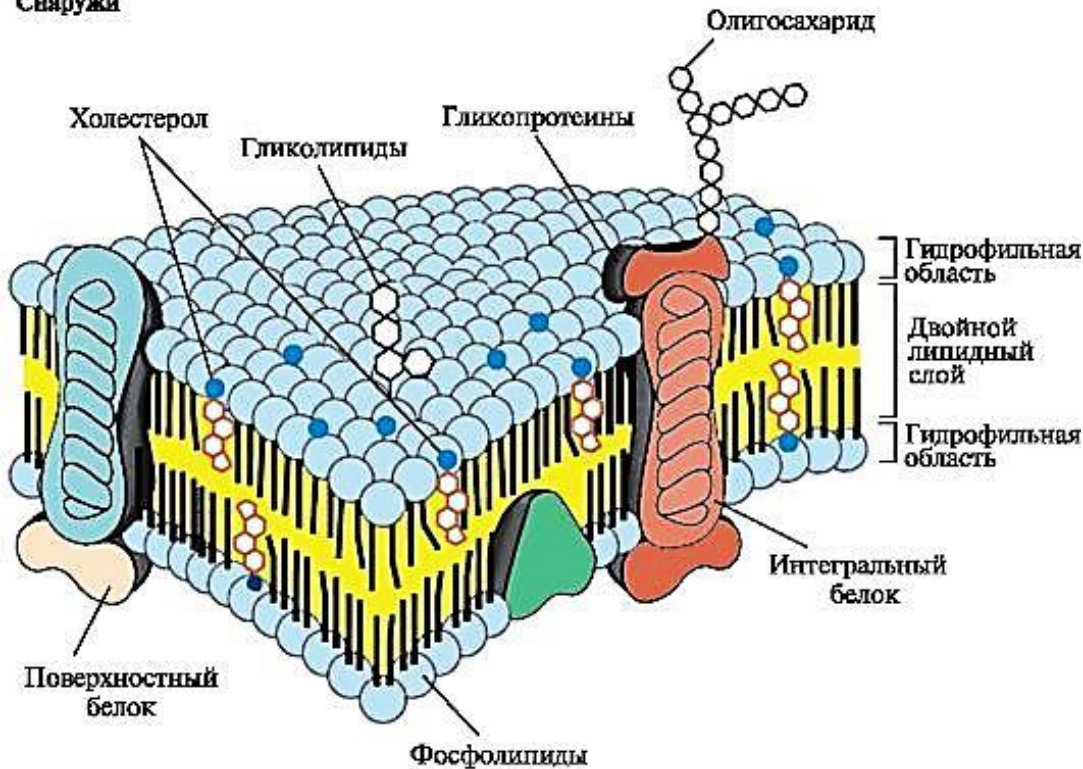
**Аденилатциклаза
(неактивная форма)**



реакция Михаэля



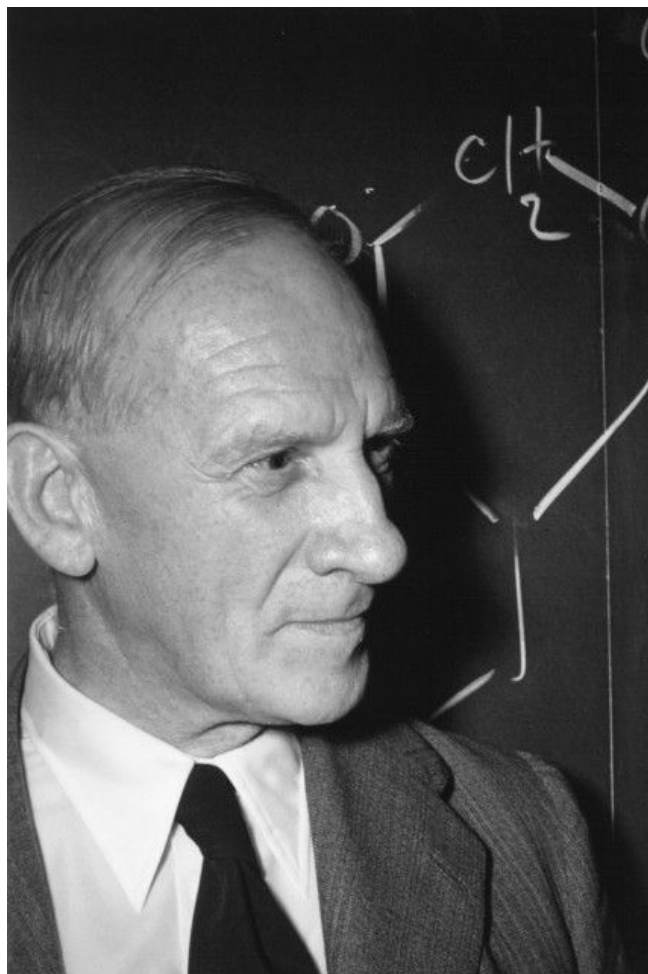
Снаружи



**Аденилатциклаза
(активная форма)**

Внутри

воздействие на клеточную мембрану

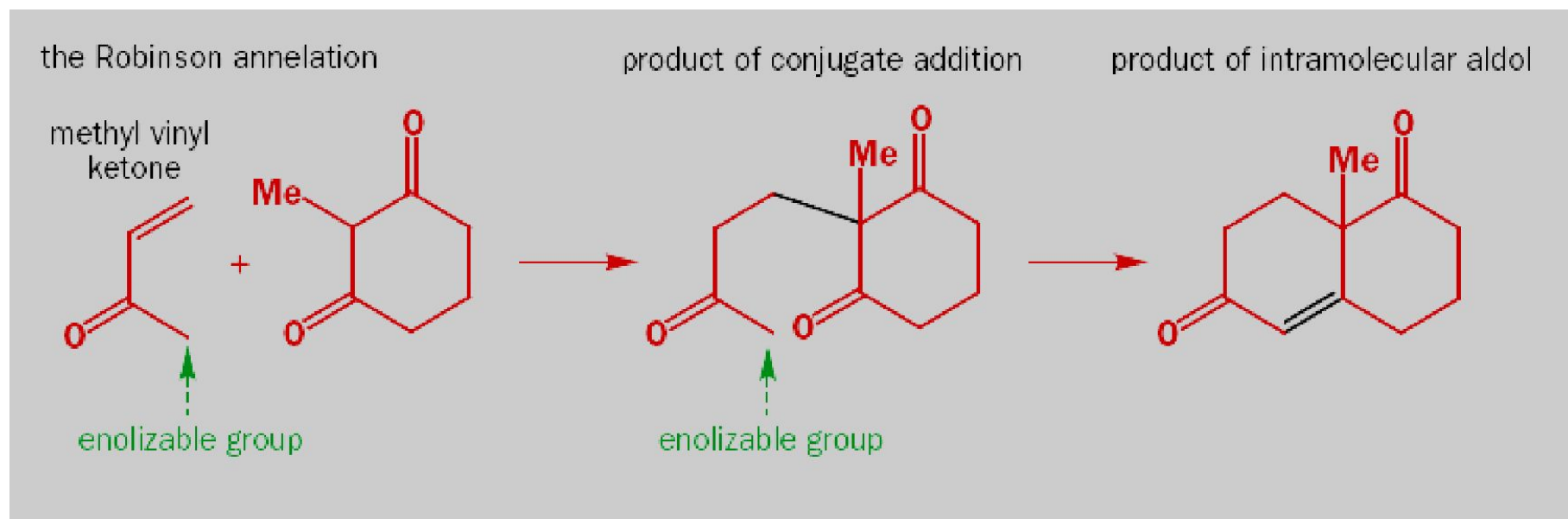
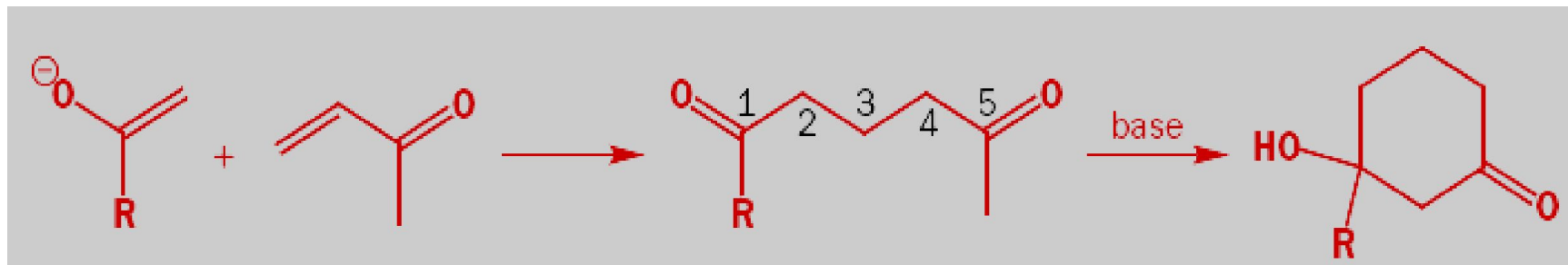


Robert Robinson

1886 - 1975

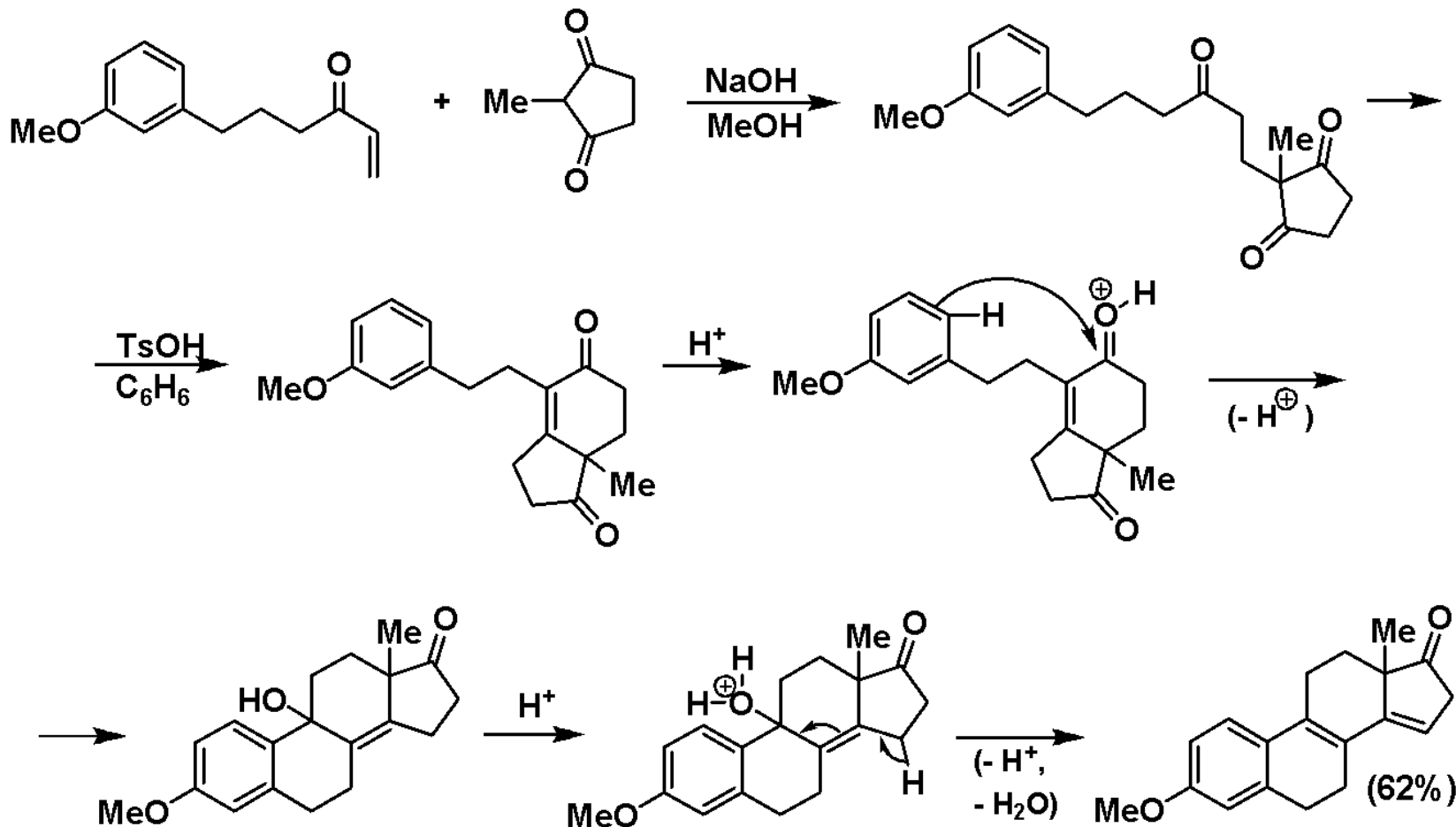
НН Карбонильные соединения, ХС

Аннелирование по Робинсону – каскад реакций Михаэля+АКК



НН Карбонильные соединения, ХС

Аннелирование по Робинсону – каскад реакций Михаэля+АКК

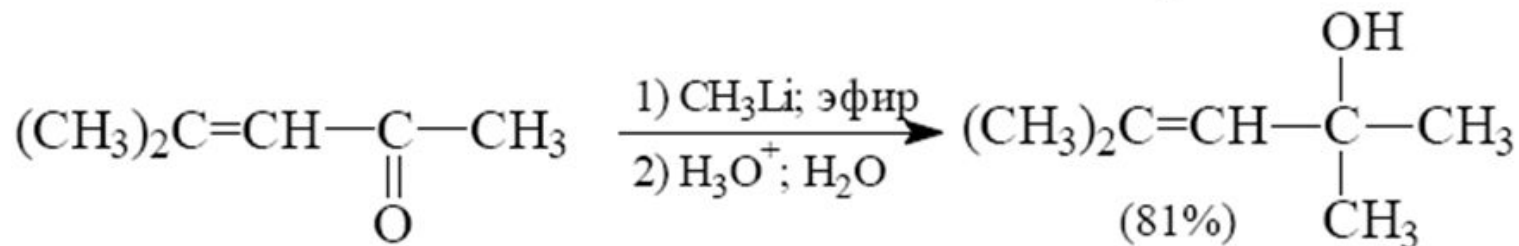
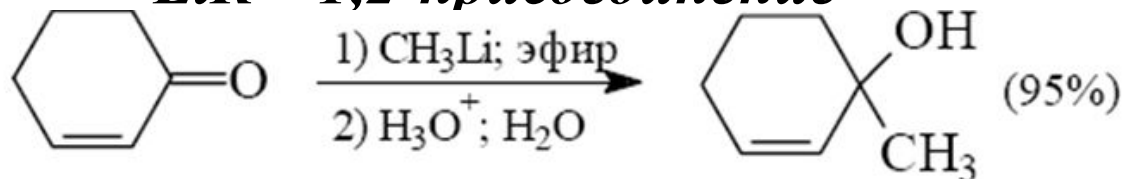


C. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddal, H. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1963, p. 5072-5094

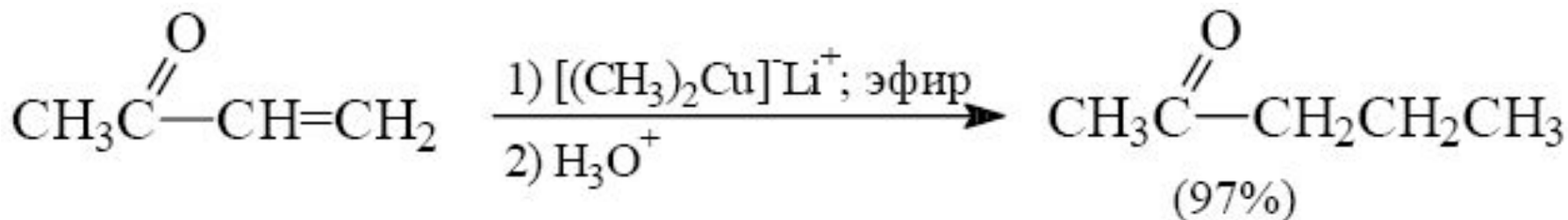
НН Карбонильные соединения, ХС

Присоединение металлоорганики

LiR – 1,2-присоединение

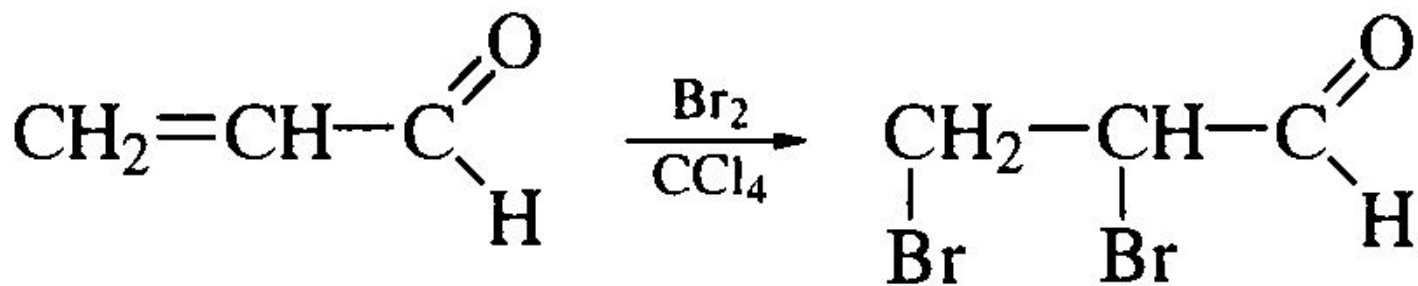


купраты – 1,4-присоединение



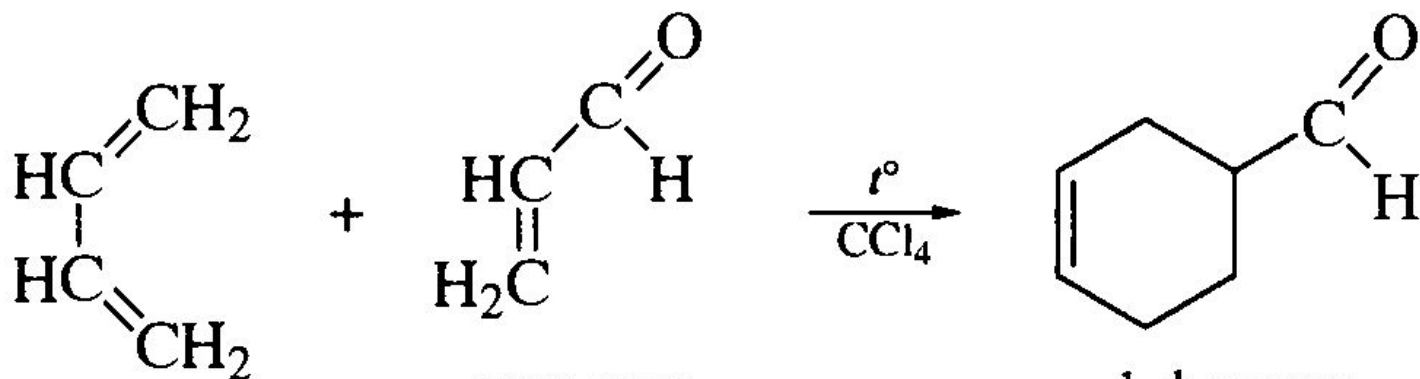
НН Карбонильные соединения, ХС

1,2-присоединение



акролеин

2,3-дибромпропаналь



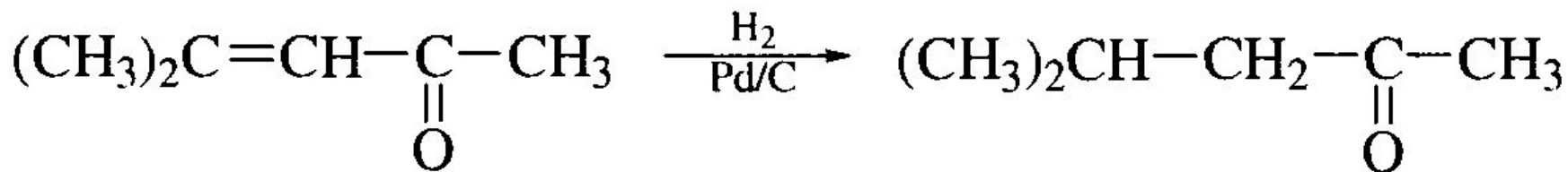
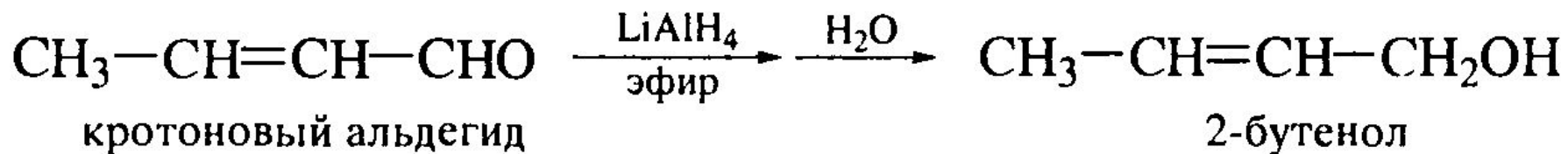
1,3-бутадиен

акролеин

1-формил-3-циклогексен

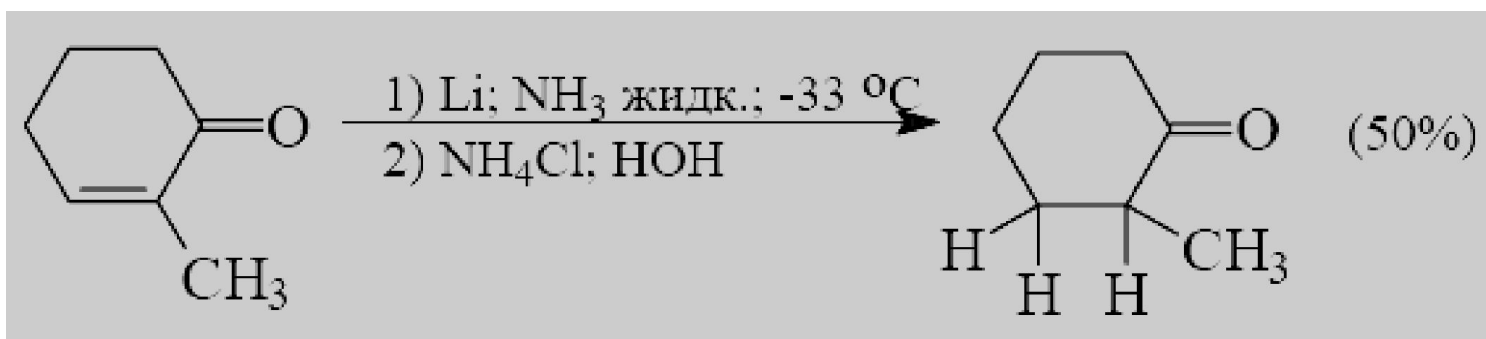
НН Карбонильные соединения, ХС

Восстановление



4-метил-3-пентен-2-он

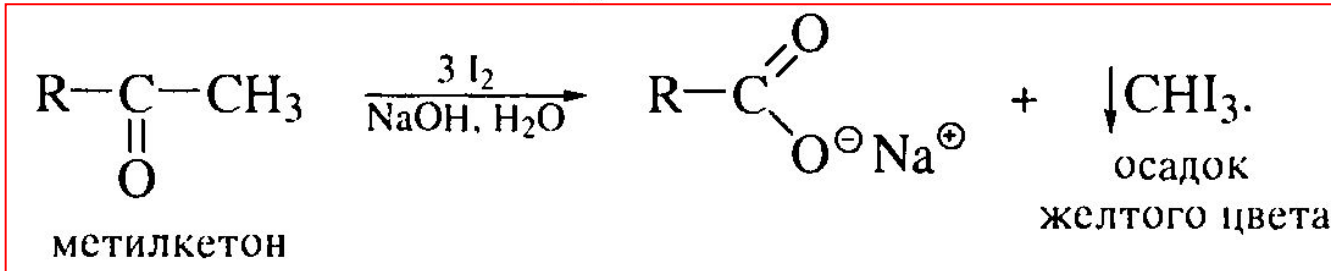
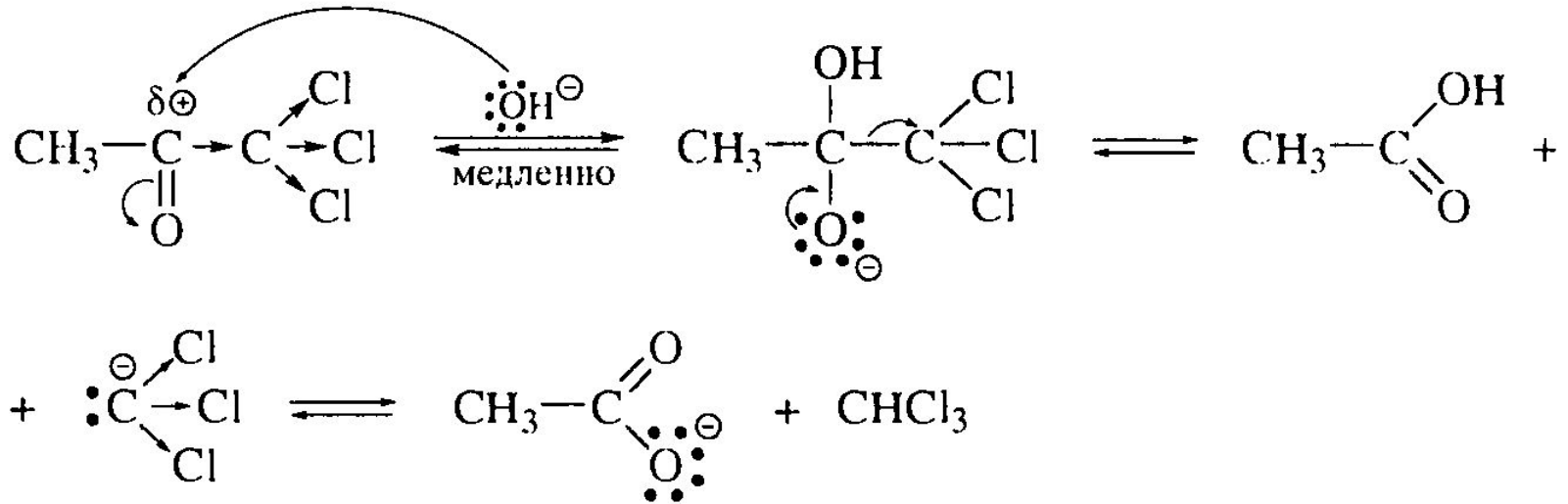
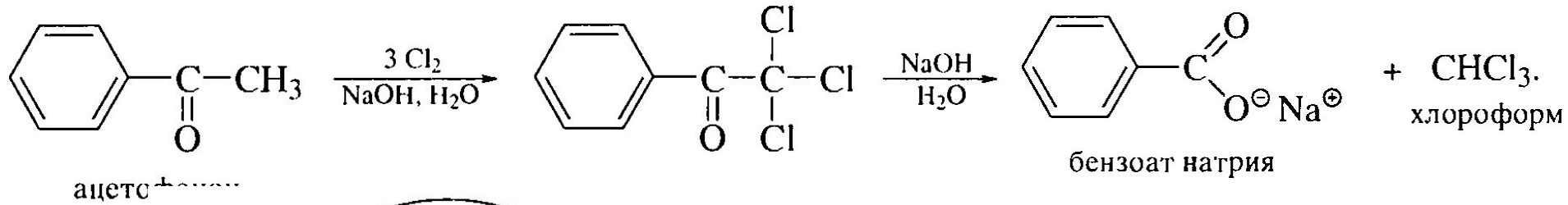
4-метил-2-пентанон



Карбонильные соединения,

ХС

Галоформная реакция



Коротко о главном

1. Кетоны и альдегиды кислородсодержащий промежуточный класс (между спиртами и кислотами) реакционноспособных органических соединений.
2. Для карбонильной функции характерны реакции протекающие по механизмам A_{D_N} , S_E
3. Широкий спектр превращений для КС (в том числе «автореакций») составляют реакции конденсации и диспропорционирования.
4. Для оксимов и кетонов используют (две) реакции перехода к карбокси-производным (амидам и сл.эфирам) через перегруппировки Бекмана и Байера-Виллигера.
5. α,β -Непредельные КС - основные продукты АК-конденсаций исходные для создания алициклических полифункциональных КС через каскад реакций аннелирования

Основные понятия

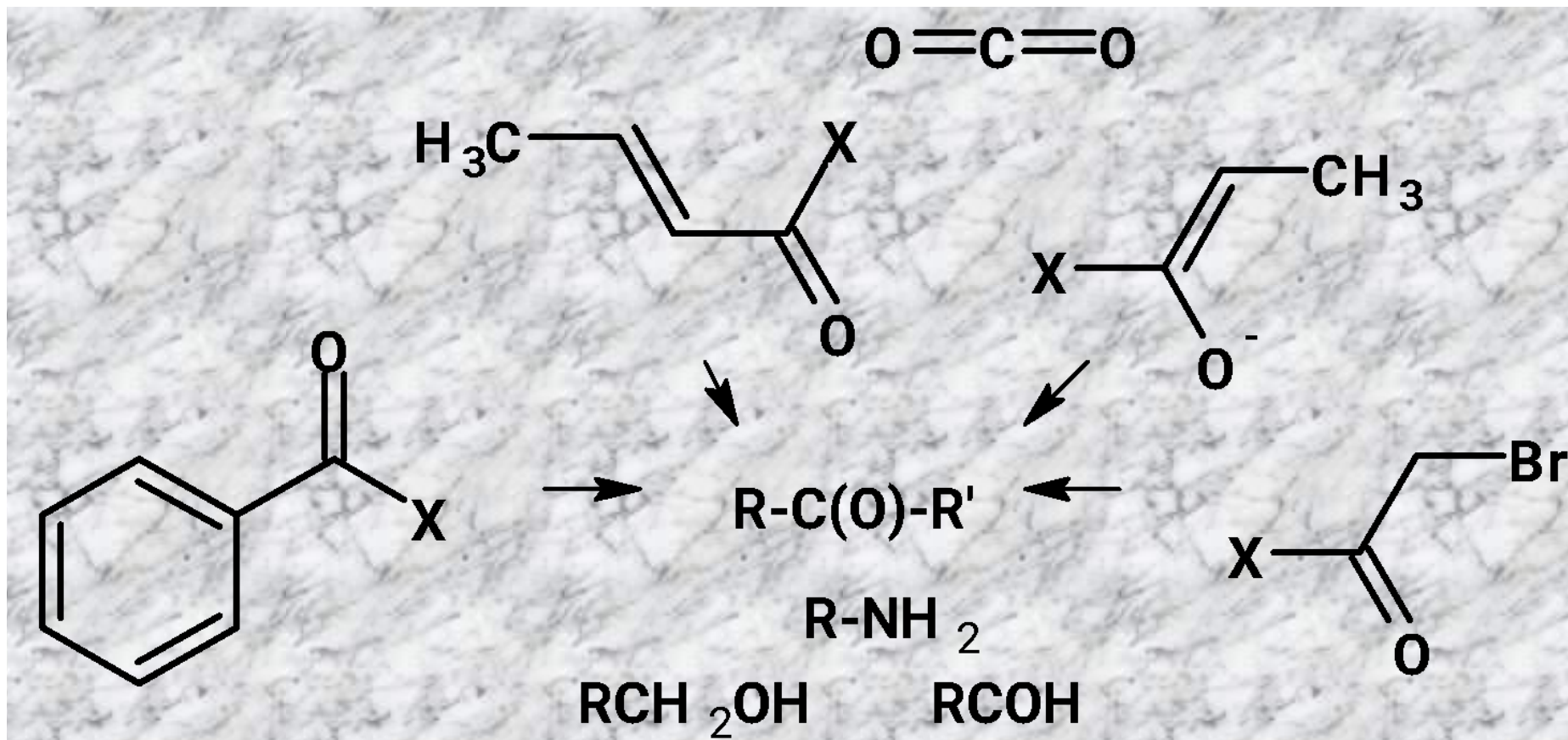
- Для реакции карбонильной группы основной путь лежит через «*тетраэдрический интермедиат*».
- Относительная устойчивость гем-дизамещенных аминов, спиртов, эфиров, сульфидов.
- Ad_N – атака внешнего нуклеофила зависит от природы субстрата и конкурирует с термодинамически-выгодным процессом - депротонирование – автоконденсация (АКК).
- Амбидентная природа енолята и α,β - енонов согласуется с общими принципами теории ЖМКО

Функциональные производные с кратной связью C="Э"

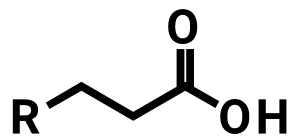
Часть 4

Производные карбоновых кислот и енолят-ионов

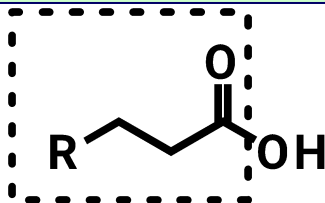
Карбонильные соединения



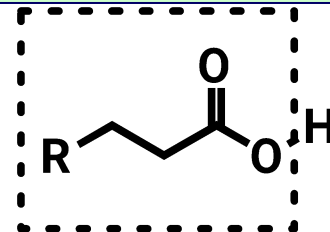
Карбоновые кислоты, ХС



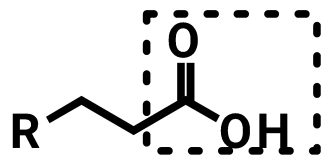
Карбоновая к-та



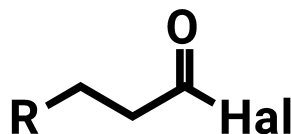
Ацил



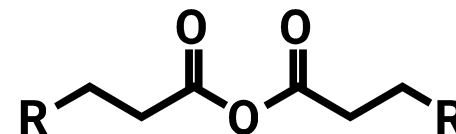
Ацилокси



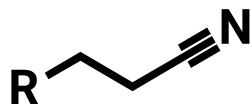
Карбоксил



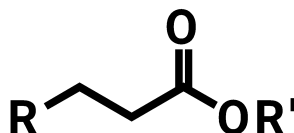
Ацилгалогенид



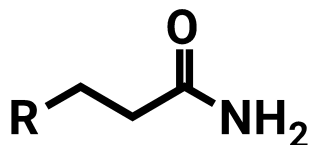
Ангидрид



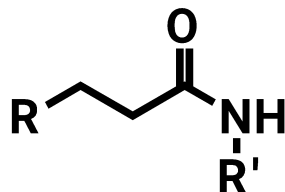
Нитрил



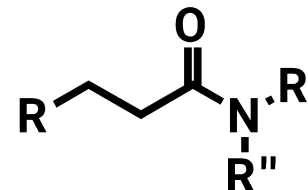
Сложный эфир



Перв.амид

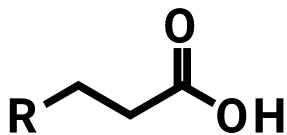


Втор.амид

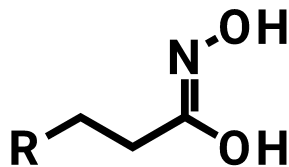


Трет.амид

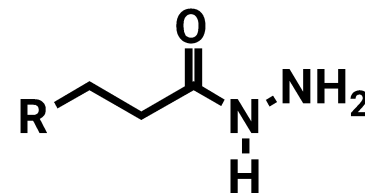
Карбоновые кислоты, ХС



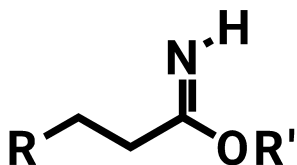
Карбоновая к-та



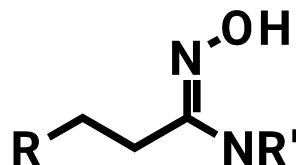
Гидроксамоновая к-та



Гидразид



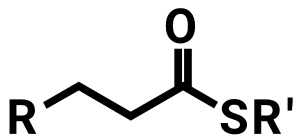
Иминоэфир



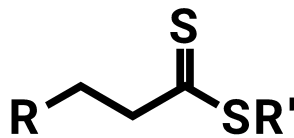
Амидоксим



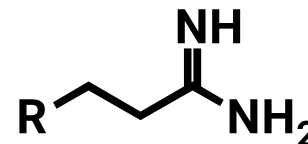
Амидразон



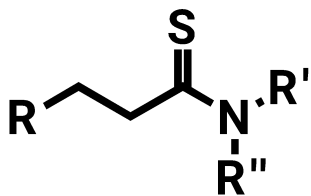
Тиоэфир



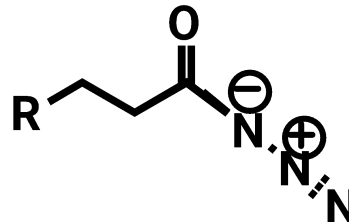
Дитиоэфир



Амидин

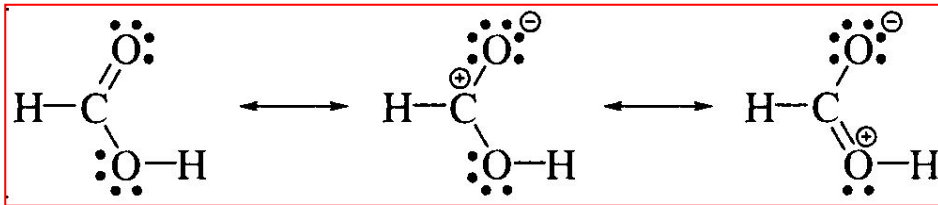
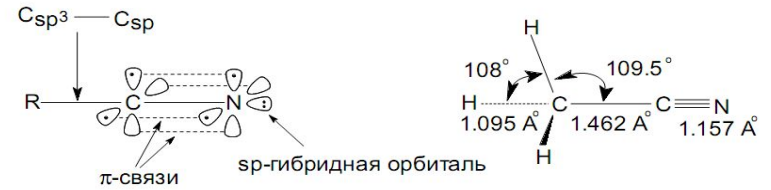
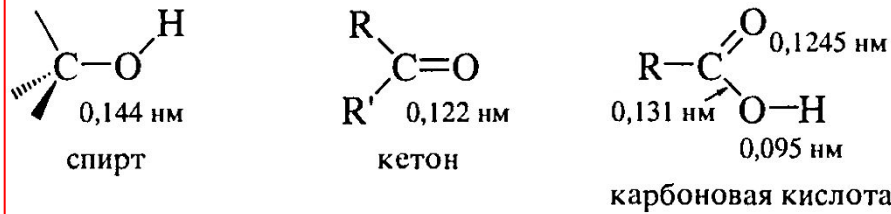


Тиоамид



Азид

Карбонильные соединения

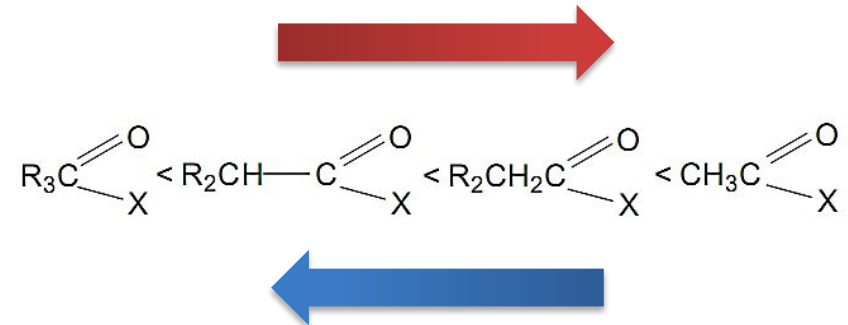
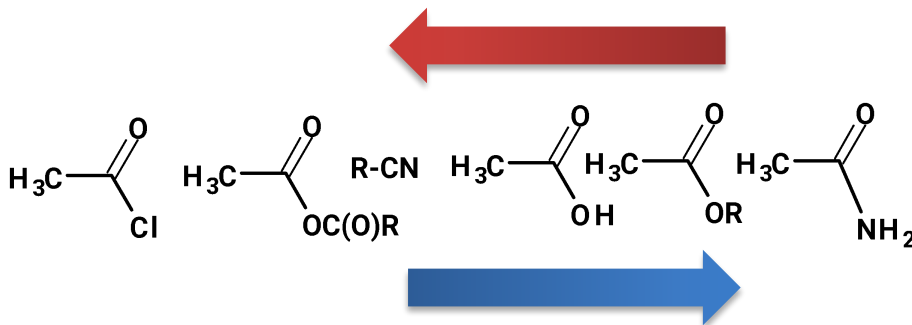


Связь C-O короче, спиртовой из-за вклада резонансной структуры с C=OH связью



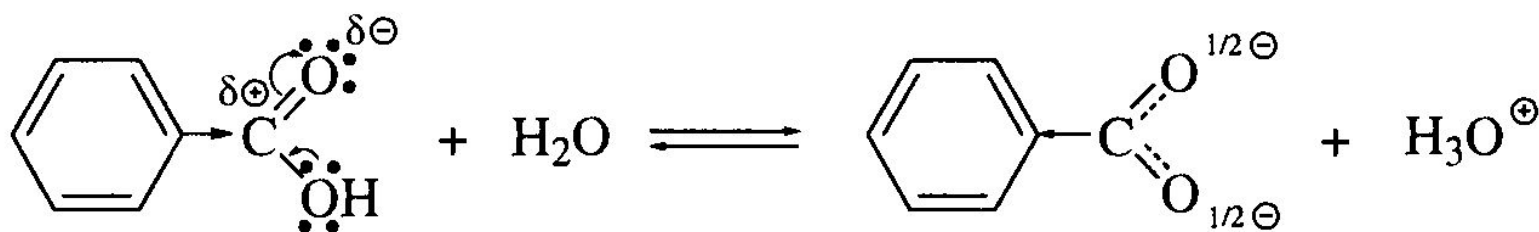
HCOOH				CH ₃ COOH			
Длина связи в Å		Валентный угол в °		Длина связи в Å		Валентный угол в °	
C=O	1.202	H-C=O	124	C=O	1.25	C-C=O	119
C-O	1.343	O-C=O	125	C-O	1.31	O-C=O	122
O-H	0.972	H-C-O	111	O-H	0.95	C-C-O	119
H-C	1.097	H-O-C	106	C-C	1.52		

Электрофильность



Стабильность

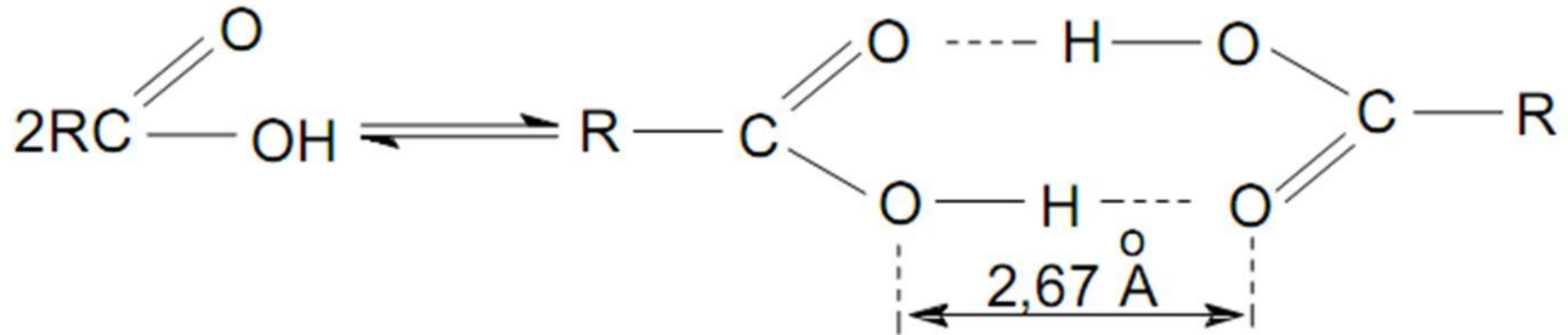
Карбоновые кислоты, ФС



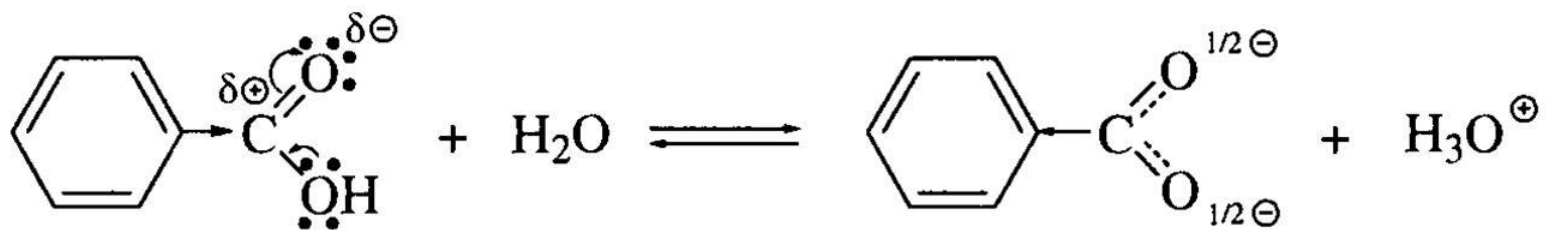
pK_a



Карбоновые кислоты, ФС



Кислота	$\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$	CH_3COOH	HCOOH	ClCH_2COOH	CCl_3COOH
	пропионовая	уксусная	муравьиная	хлоруксусная	трихлоруксусная
pK_a	4,86	4,76	3,77	2,85	0,66



pK_a 4,21

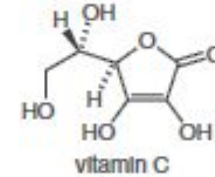
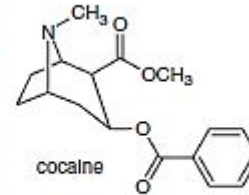
Карбонильные соединения

72

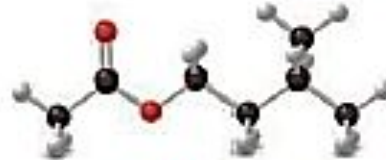
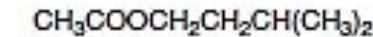
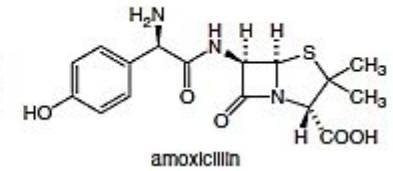
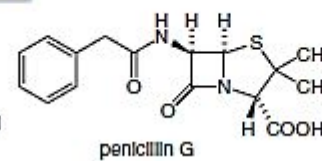
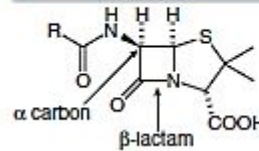
- $C(sp^2)$ -ОН кислот сильно дезэкранирован 11-15 м.д. N-H амидов 7-9 м.д.
- α -CH протоны поглощают при 2-2.5 м.д.
- В ^{13}C -ЯМР карбоксильный углерод менее дезэкранирован и поглощает в диапазоне 160-185 м.д. CN в нитрилах 115-120 м.д.



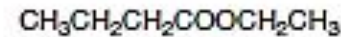
The coca plant, *Erythroxylon coca*, is the source of the addictive drug cocaine.



General structure—Penicillin



isoamyl acetate
odor of banana

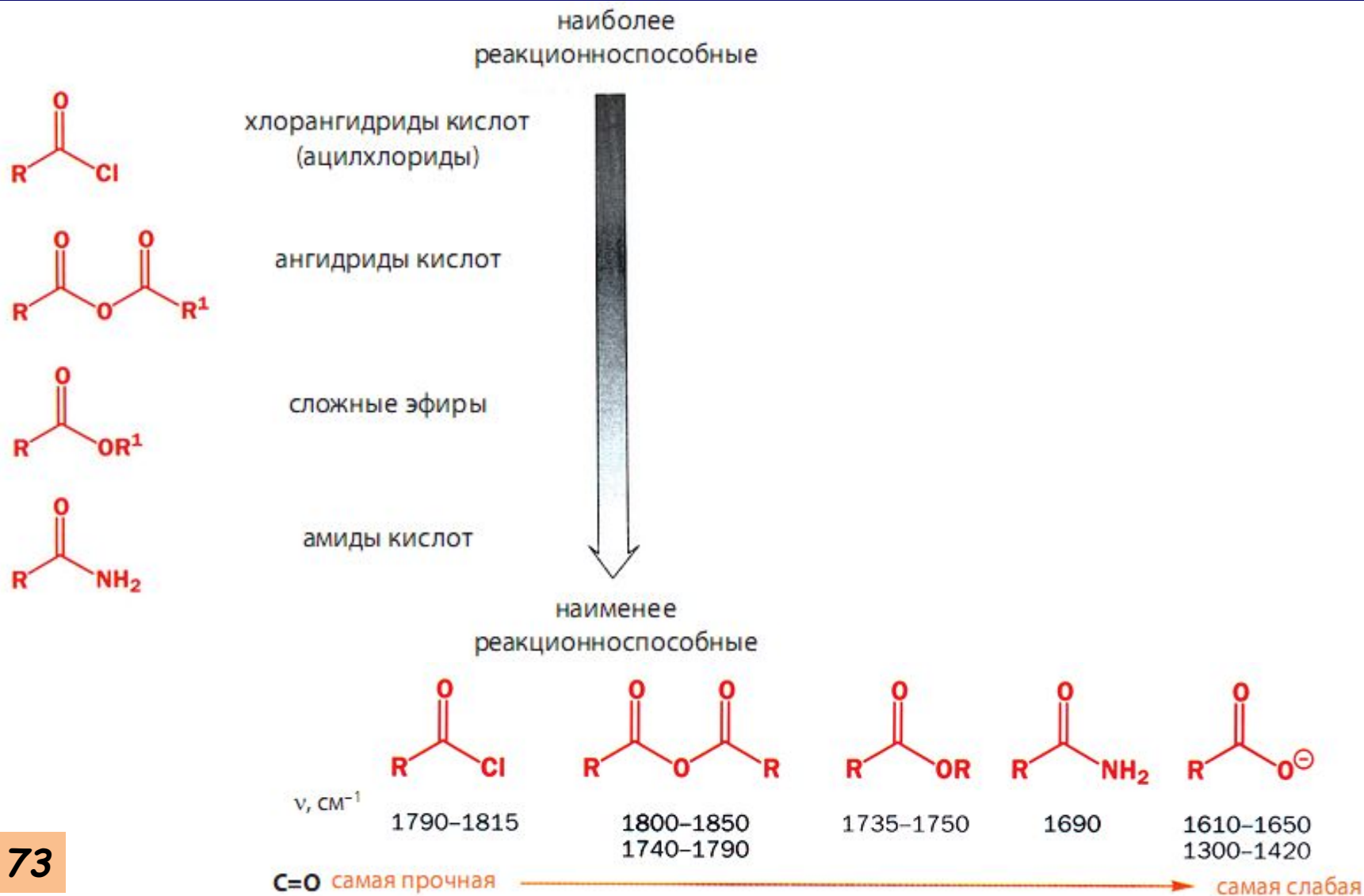


ethyl butanoate
odor of mango



methyl 2-methylbutanoate
odor of pineapple

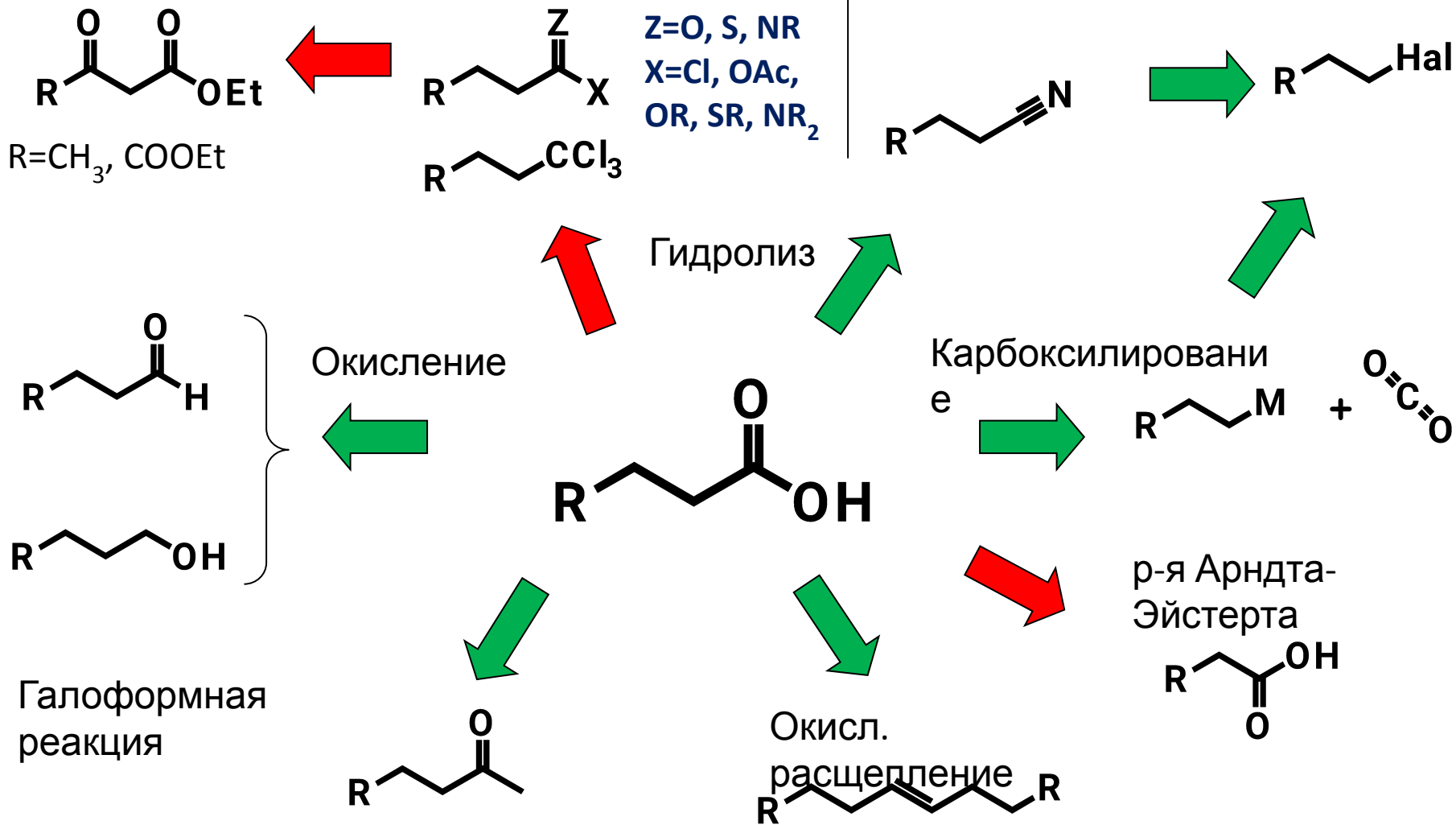
Карбонильные соединения



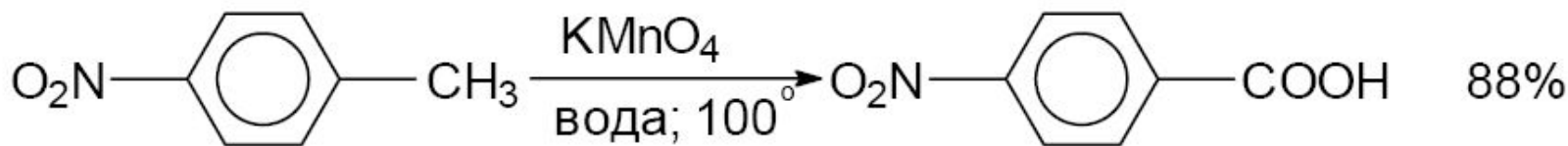
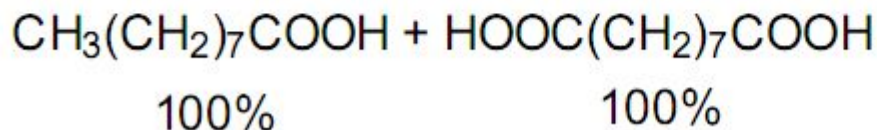
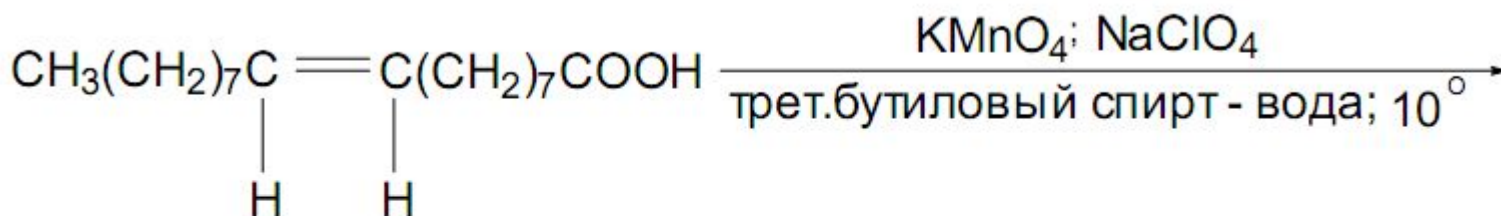
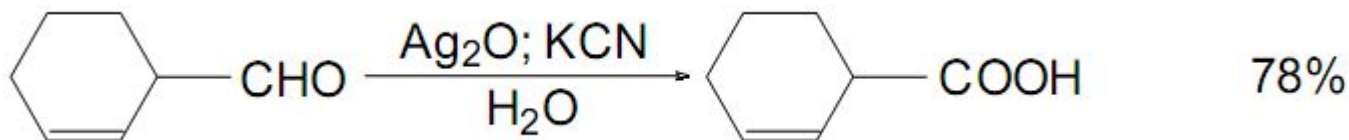
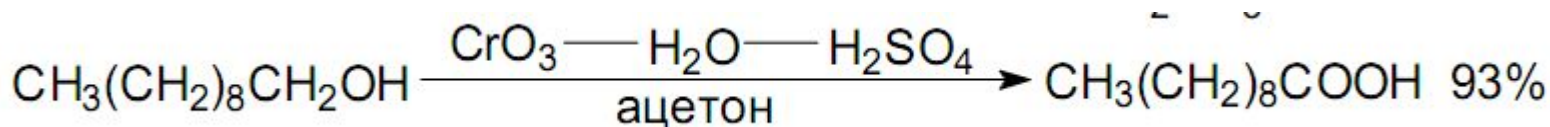
73

Карбоновые кислоты, ФС

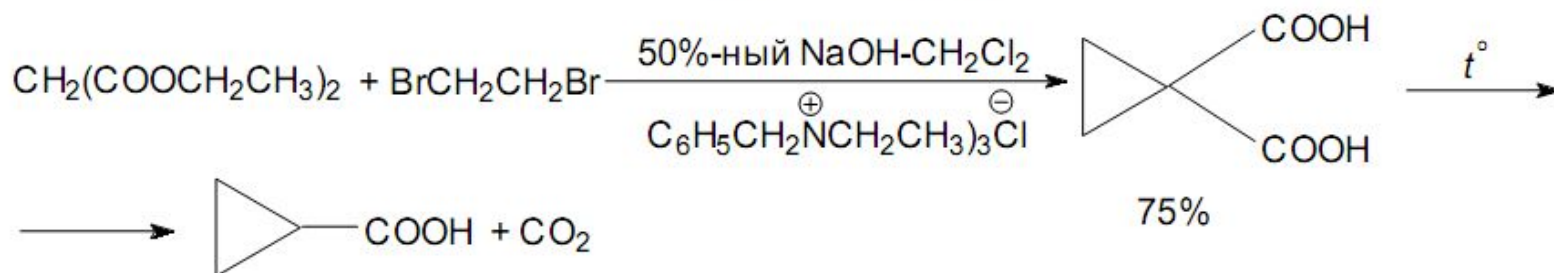
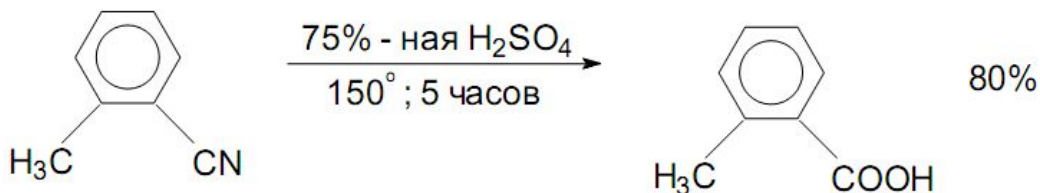
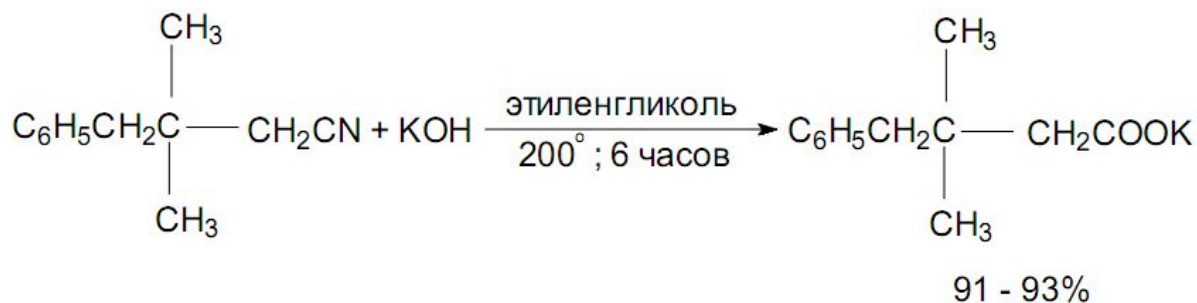
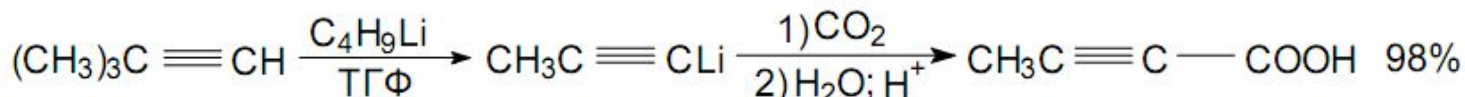
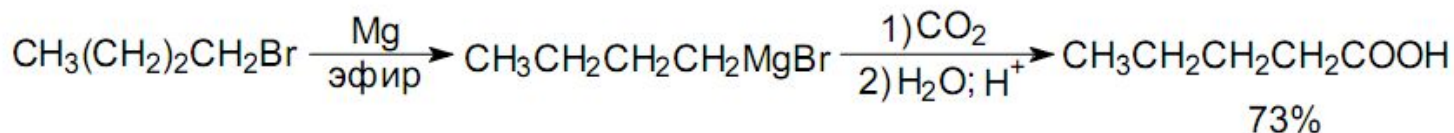
Общие подходы к синтезу карбоновых кислот



Карбоновые кислоты, ПЛ



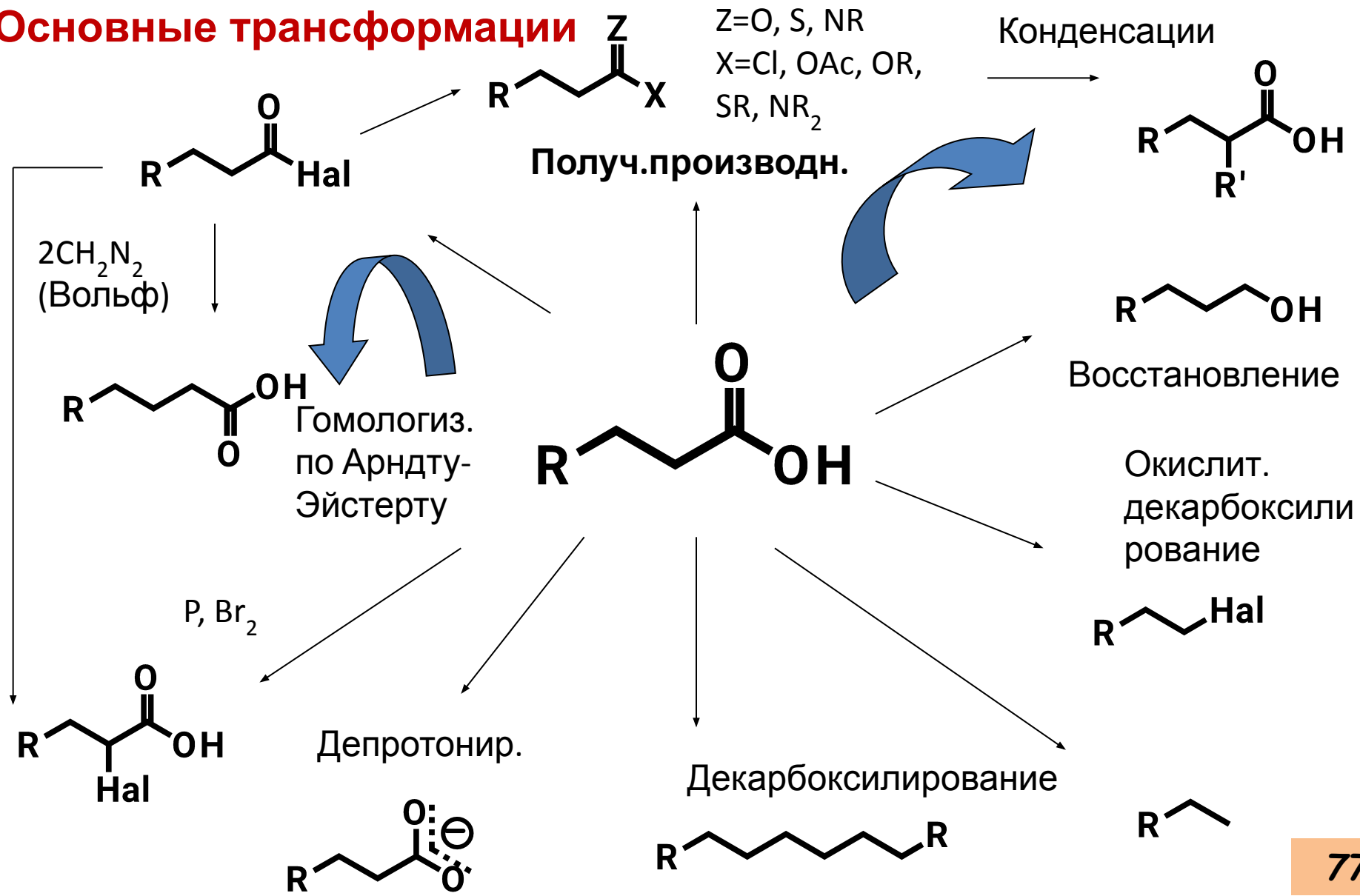
Карбоновые кислоты, ПЛ



Все производные карбоновых кислот при гидролизе в кислой или щелочной среде образуют карбоновые кислоты.

Карбоновые кислоты, ХС

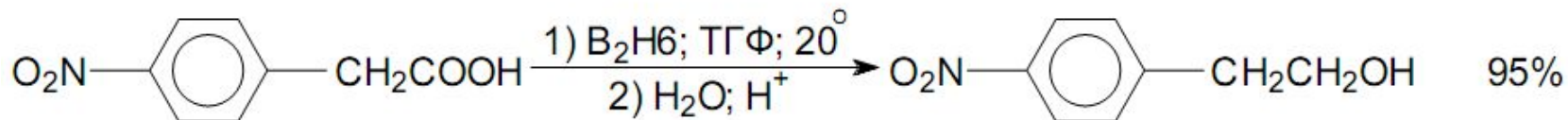
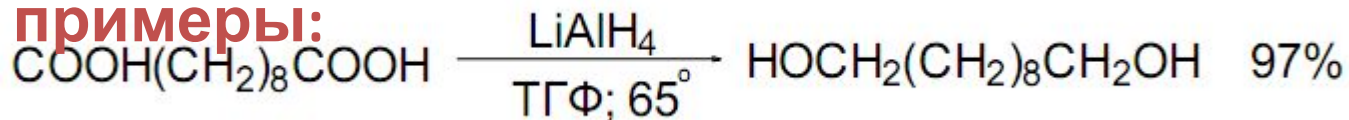
Основные трансформации



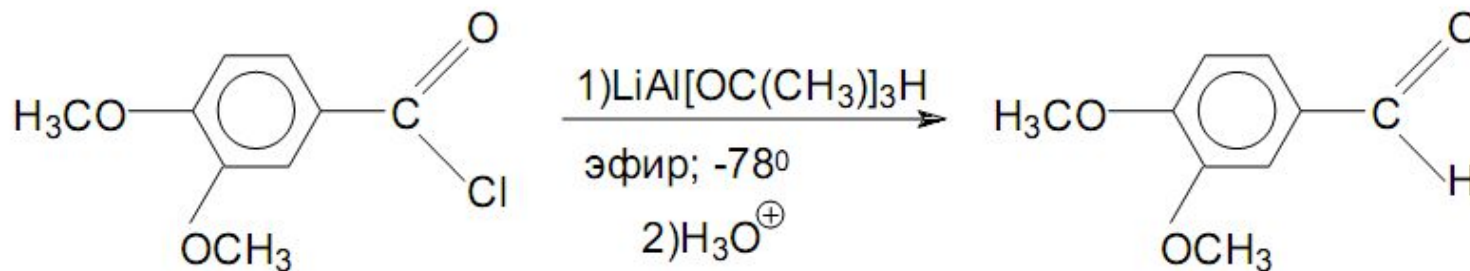
Карбоновые кислоты, ХС

Восстановление,

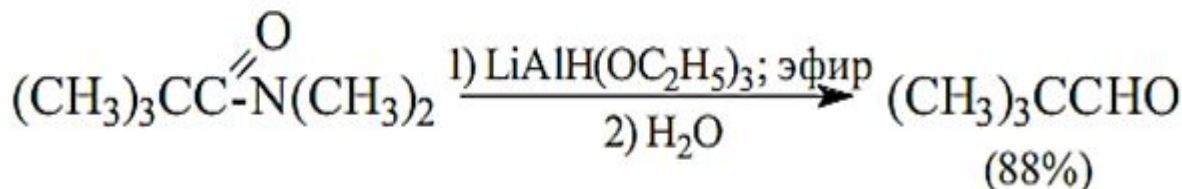
примеры:



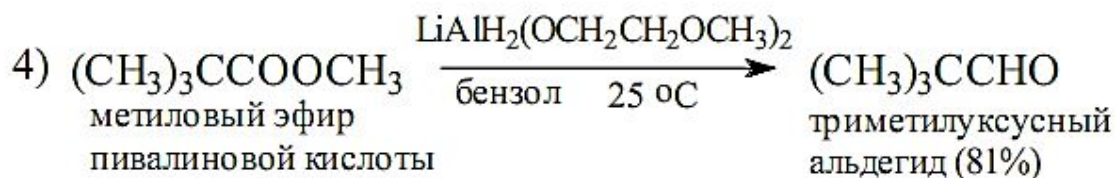
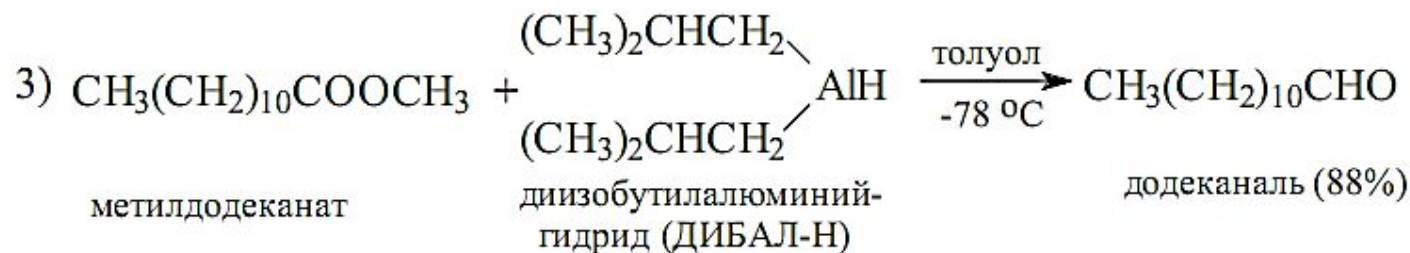
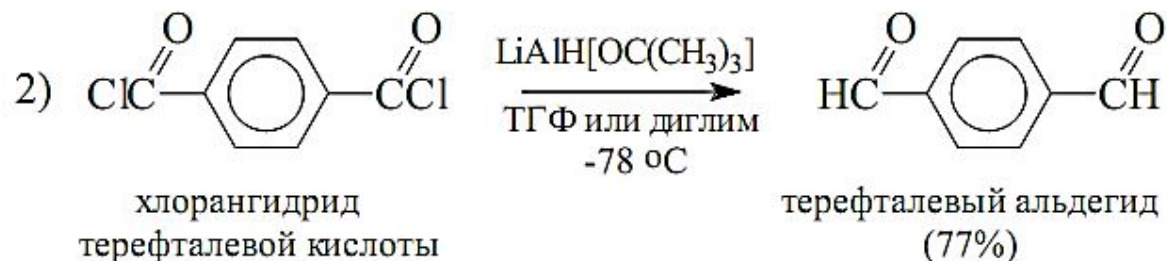
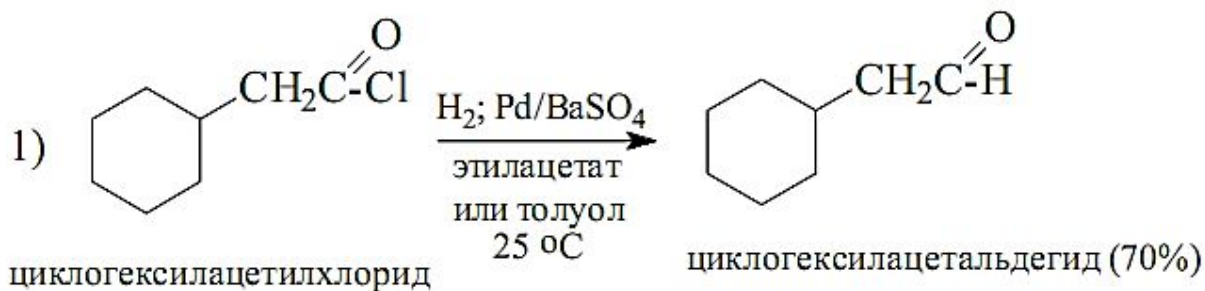
Алюмогидрид лития или



Ослабленн
ый ЛАГ



Карбоновые кислоты, ХС



Карбоновые кислоты, ХС

TABLE 19.3 The Ease of Reduction of Various Functional Groups with LiAlH_4 in Ether^a

Reaction	Substrate	Product	
16-23	RCHO	RCH_2OH	Easiest
16-23	RCOR	RCHOHR	
19-37	RCOCl	RCH_2OH	
19-38	Lactone	Diol	
10-85	$\begin{array}{c} \text{RCH} - \text{CHR} \\ \diagdown \quad / \\ \text{O} \end{array}$	RCH_2CHOHR	
19-38	RCOOR'	$\text{RCH}_2\text{OH} + \text{R}'\text{OH}$	
19-34	RCOOH	RCH_2OH	
19-34	RCOO^-	RCH_2OH	
19-35	RCONR'_2	$\text{RCH}_2\text{NR}'_2$	
16-25	$\text{RC}\equiv\text{N}$	RCH_2NH_2	
19-41	RNO_2	RNH_2	
19-59	ArNO_2	$\text{ArN}=\text{NAr}$	Most difficult
15-11	$\text{RCH}=\text{CHR}$		Inert

^a However, LiAlH_4 is a very powerful reagent, and much less chemoselectivity is possible here than with most of the other metal hydrides.

Восстановление,
селективность

Карбоновые кислоты, ХС

TABLE 19.4 The Ease of Reduction of Various Functional Groups with Borane^a

Reaction	Substrate	Product	
19-34	RCOOH	RCH ₂ OH	Easiest
15-16	RCH=CHR	(RCH ₂ CHR) ₃ B	
16-23	RCOR	RCHOHR	
16-25	RCN	RCH ₂ NH ₂	
10-85	$\begin{array}{c} \text{RCH}-\text{CHR} \\ \diagdown \quad / \\ \text{O} \end{array}$	RCH ₂ CHOHR	
19-38	RCOOR'	RCH ₂ OH + R'OH	Most difficult
10-89,19-37	RCOCl		Inert

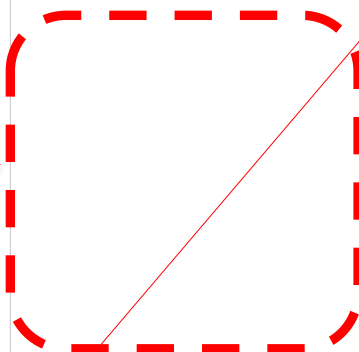
^aIt is evident that this reagent and LiAlH₄ (Table 19.3) complement each other.

**Восстановление,
селективность**

Карбоновые кислоты, ХС

Восстановление,
селективность

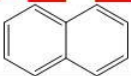
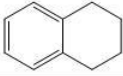


Гидрируются
в жёстких условиях



Уменьшение легкости гидрирования

Карбоновые кислоты, ХС

Восстановление,
селективность

Функциональная группа	Продукт восстановления	Примечание
$\text{R}-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Cl} \end{matrix}$	$\text{R}-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{matrix}$	Восстанавливается очень легко
$\text{R}-\text{NO}_2$	$\text{R}-\text{NH}_2$	
$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'$	$\text{R}-\text{C} \begin{matrix} \text{H} \\ \parallel \\ \text{H} \end{matrix} -\text{C} \begin{matrix} \text{H} \\ \parallel \\ \text{H} \end{matrix} -\text{R}'$	
$\text{R}-\text{CH}=\text{O}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	На Pt-катализаторе реакция ускоряется ионами Fe^{3+}
$\text{R}-\text{C} \begin{matrix} \text{H} \\ \parallel \\ \text{H} \end{matrix} =\text{C} \begin{matrix} \text{H} \\ \parallel \\ \text{H} \end{matrix} -\text{R}'$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}'$	Скорость реакции уменьшается в присутствии заместителей
$\text{RR}'\text{C}=\text{O}$	$\text{RR}'\text{CH}-\text{OH}$	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{OR}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3 + \text{ROH}$	Гидрогенолиз по связи C-O
$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$	$\text{R}-\text{CH}_2\text{NH}_2$	
		
$\text{R}-\text{COOR}'$	$\text{R}-\text{CH}_2\text{OH} + \text{R}'\text{OH}$	Pt и Pd катализаторы неактивны в этих реакциях
$\text{R}-\text{CO}-\text{NHR}'$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{NHR}'$	
		Восстанавливается с большим трудом
$\text{R}-\text{COONa}$		Не восстанавливается

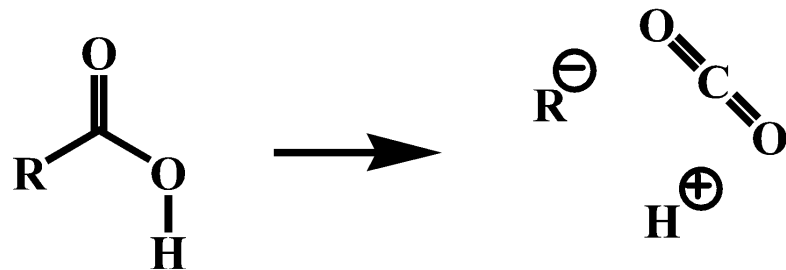
Гидрируются
в жёстких условиях

Уменьшение легкости гидрирования

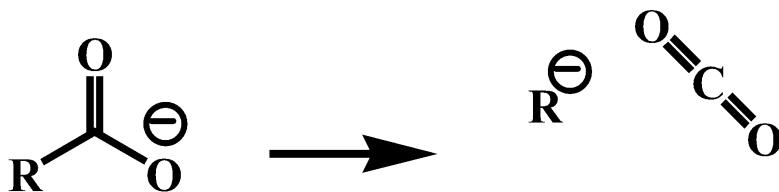
Карбоновые кислоты, ХС

Декарбоксилирование:

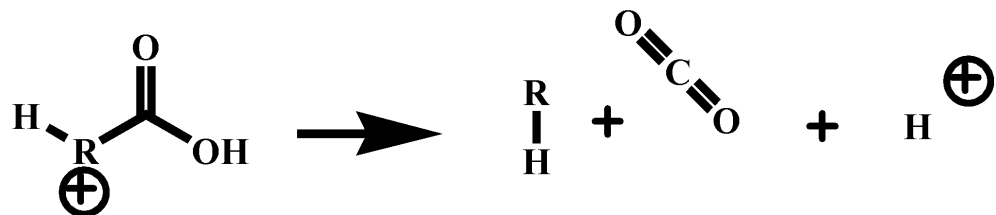
Недиссоциированная кислота



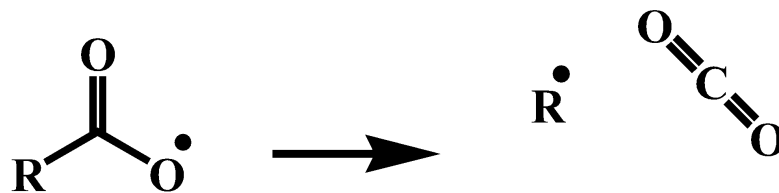
Анион



Кислые условия

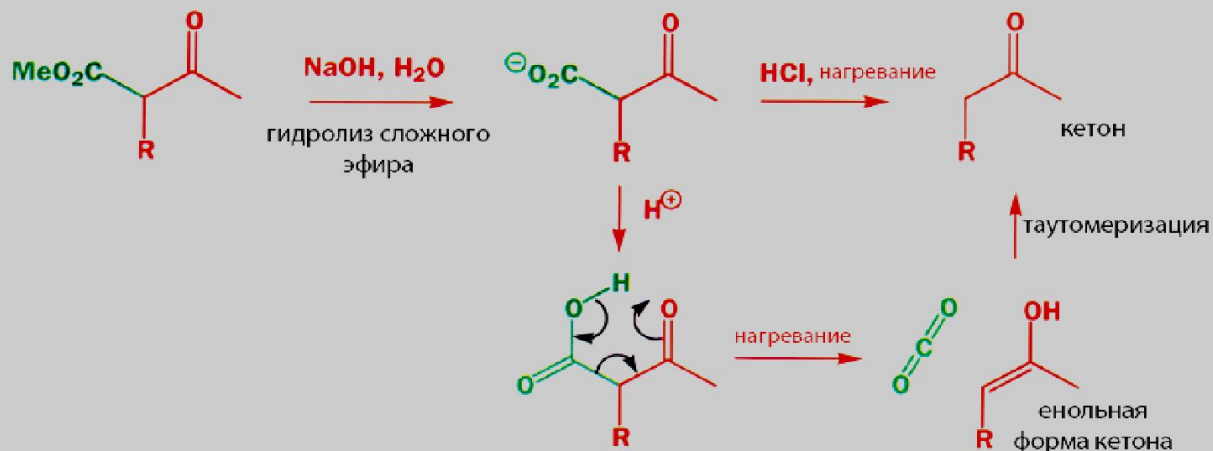


Радикальные условия

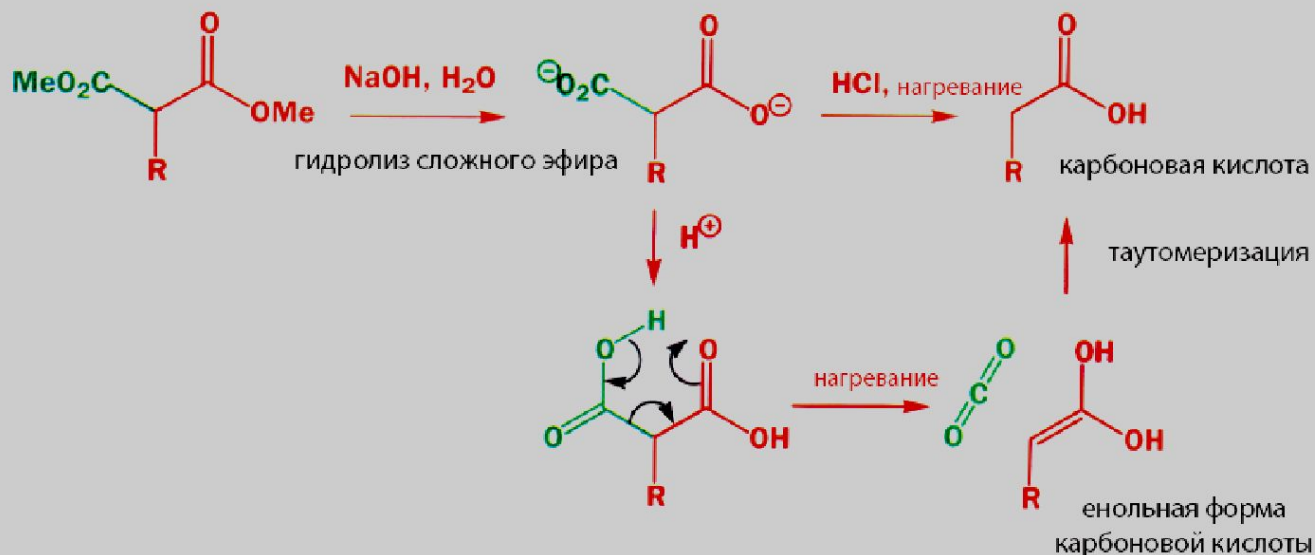


Карбоновые кислоты, ХС

Декарбосилирование производных ацетоуксусного эфира с образованием кетонов

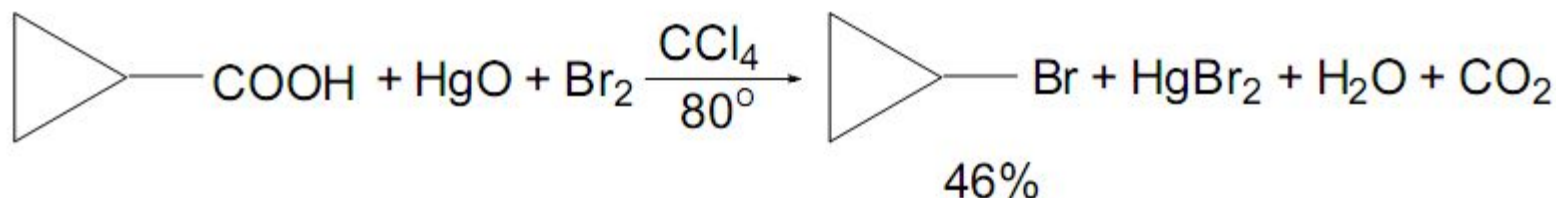
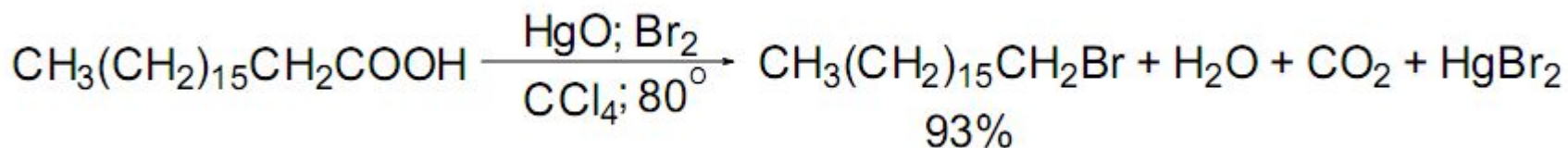
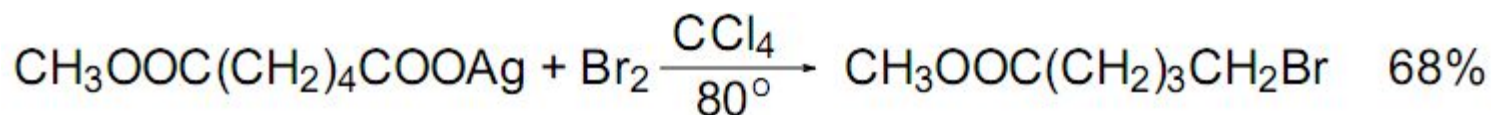
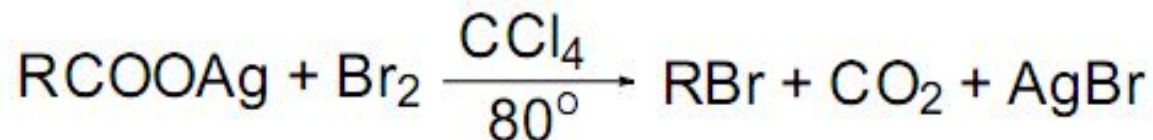


Декарбосилирование производных ацетоуксусного эфира с образованием карбоновых кислот



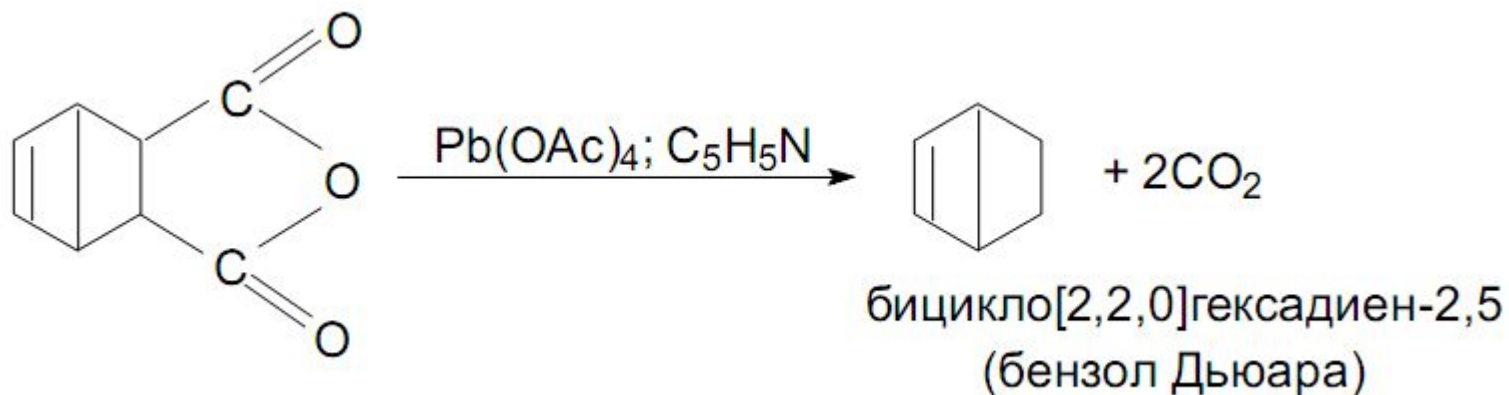
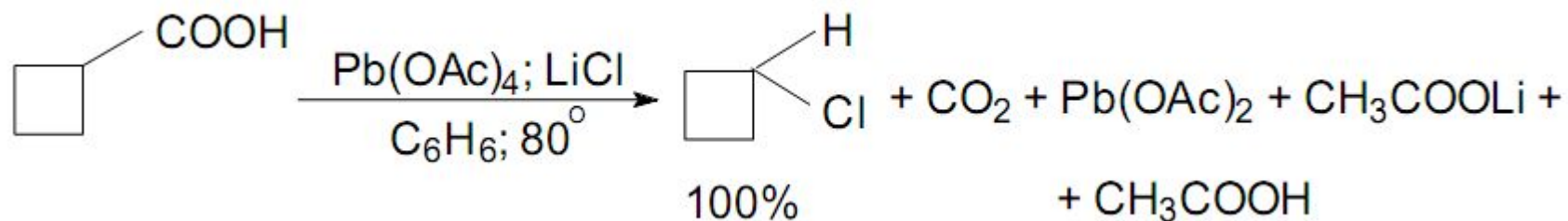
Карбоновые кислоты, ХС

Декарбоксилирование радикальное: Бородин - Хунсдиккер



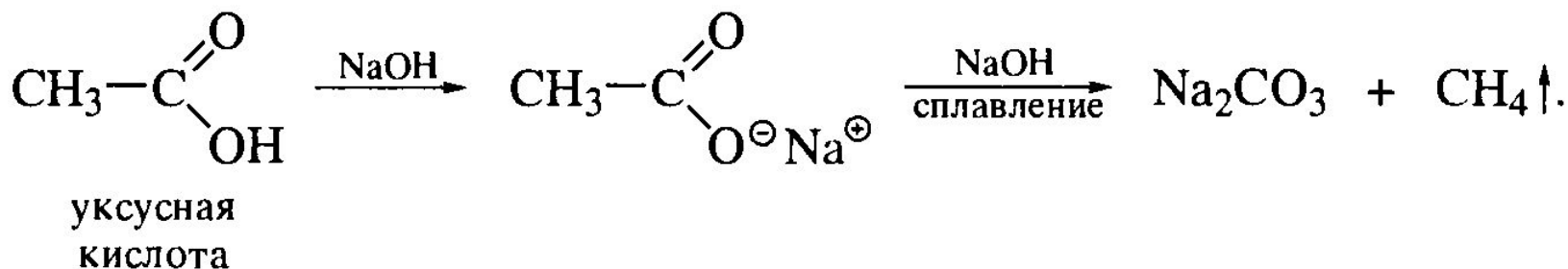
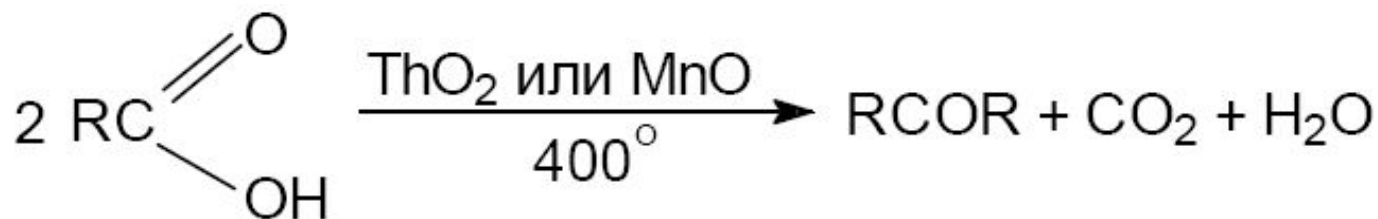
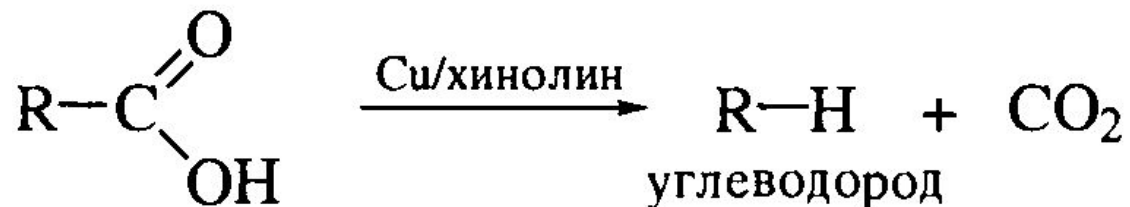
Карбоновые кислоты, ХС

Декарбоксилирование радикальное: Кочи (1965)



Карбоновые кислоты, ХС

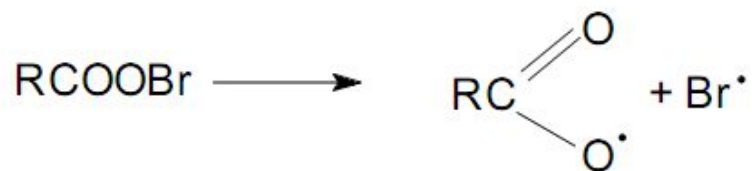
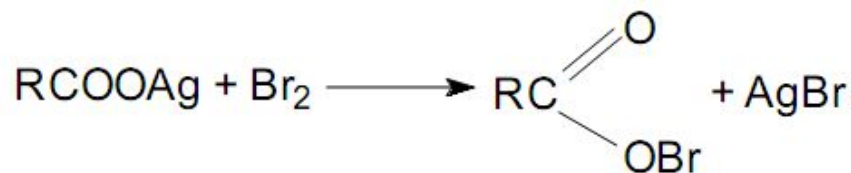
Декарбоксилирование металл-катализируемое



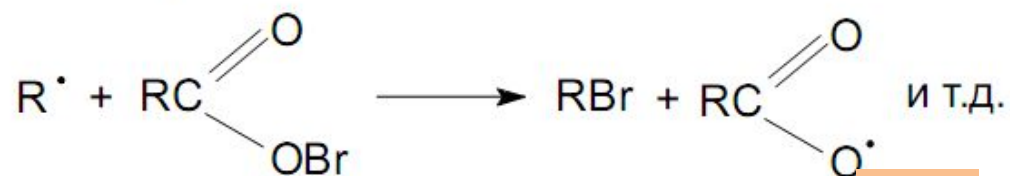
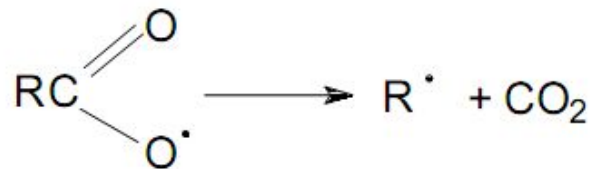
Карбоновые кислоты, ХС

Декарбоксилирование радикальное: Бородин - Хунсдиккер

Инициирование цепи:

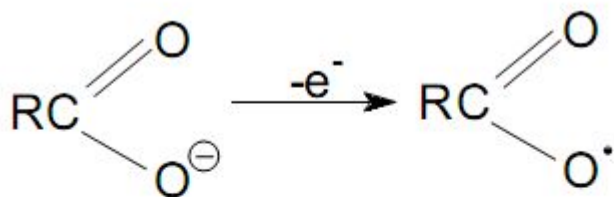
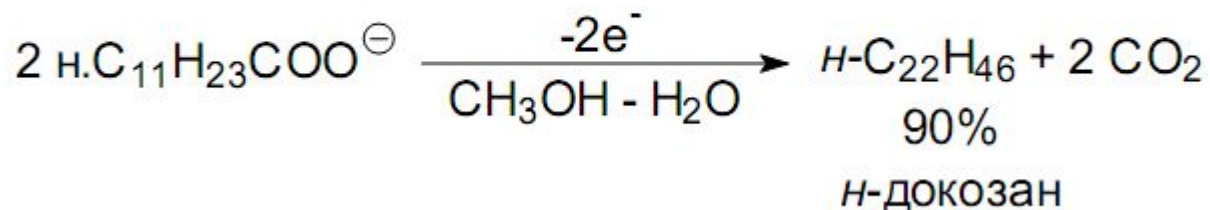
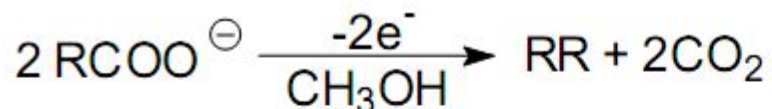


Развитие цепи:



Карбоновые кислоты, ХС

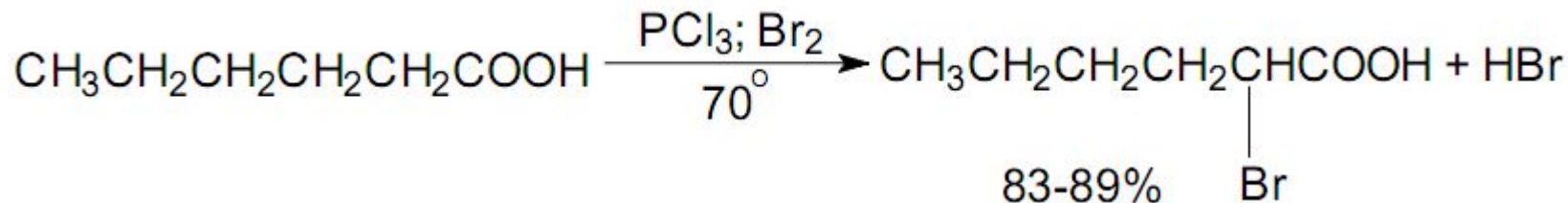
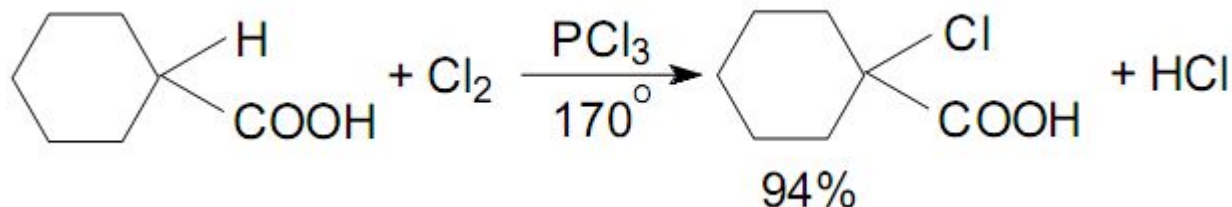
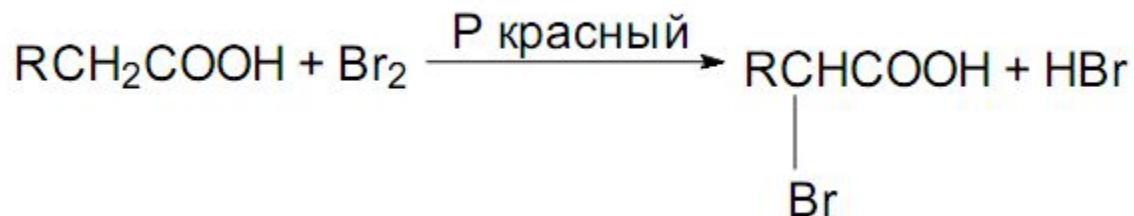
Декарбоксилирование радикальное: Кольбе (1849)



Карбоновые кислоты, ХС

Галогенирование в альфа-положение

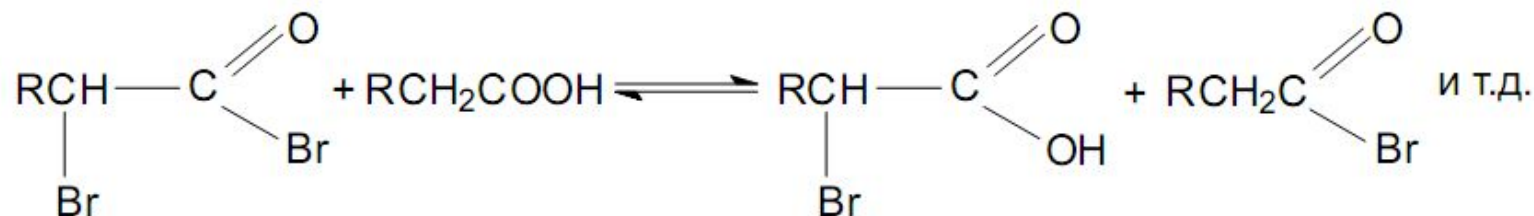
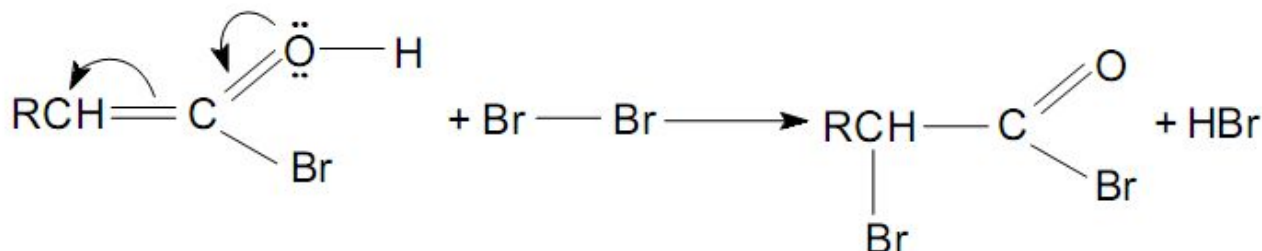
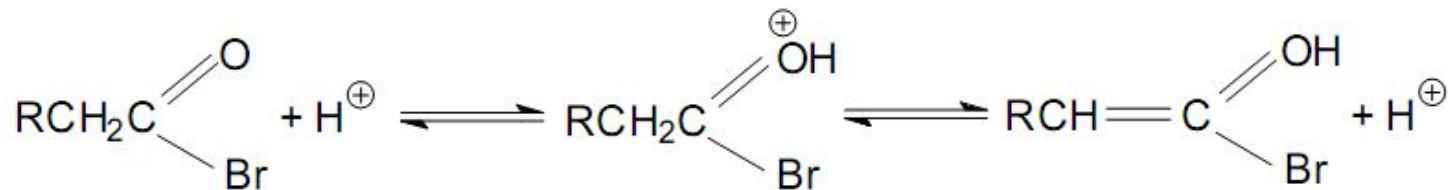
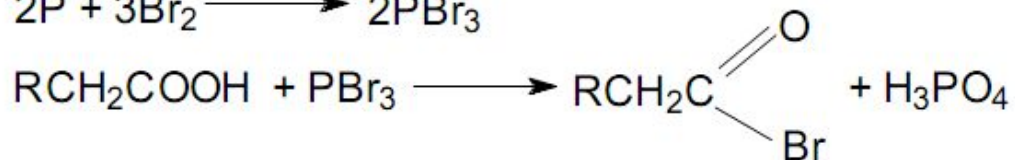
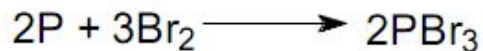
Реакция Гелль (1881) -Фольгарда-



Что будет при радикальном галогенировании?

Карбоновые кислоты, ХС

Реакция Гелль (1881) -Фольгарда-Зелинского



Карбоновые кислоты, ХС

93

Нуклеофильное замещение – главная реакция



• Условия протекания реакции

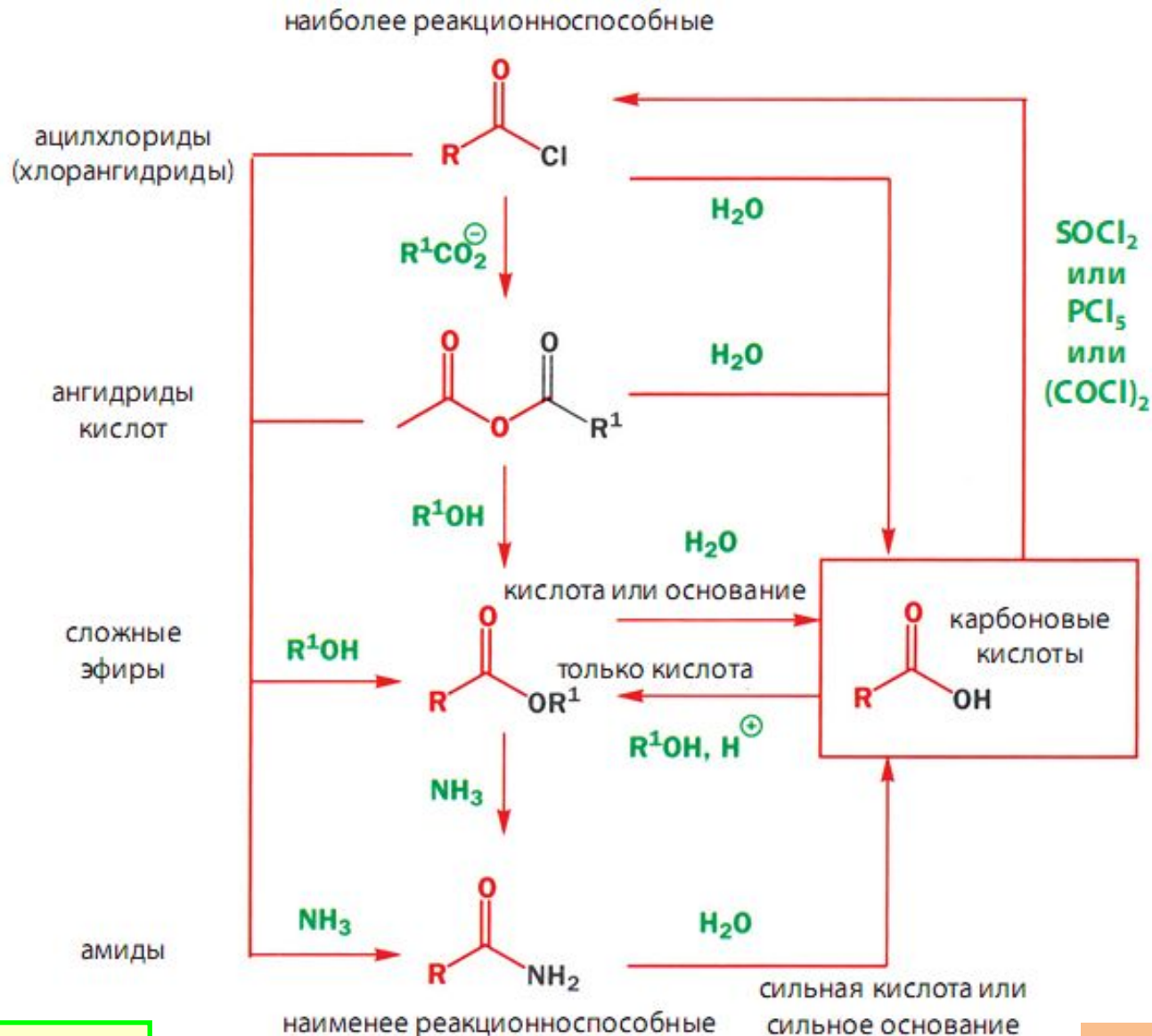
Для того чтобы реакция протекала в указанном направлении



1. X^- должен быть лучшей уходящей группой, чем Y^- (в противном случае протекает обратная реакция).
2. Y^- должен быть достаточно сильным нуклеофилом, чтобы атаковать субстрат RCOX .
3. RCOX должен быть достаточно сильным электрофилом, чтобы реагировать с Y^- .

Карбоновые кислоты, ХС

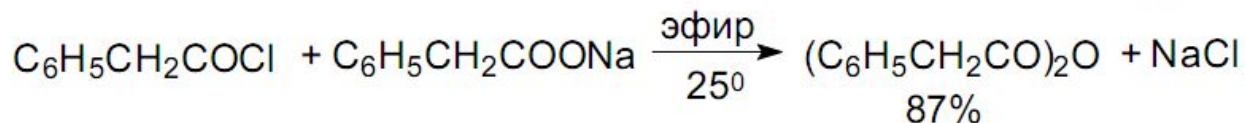
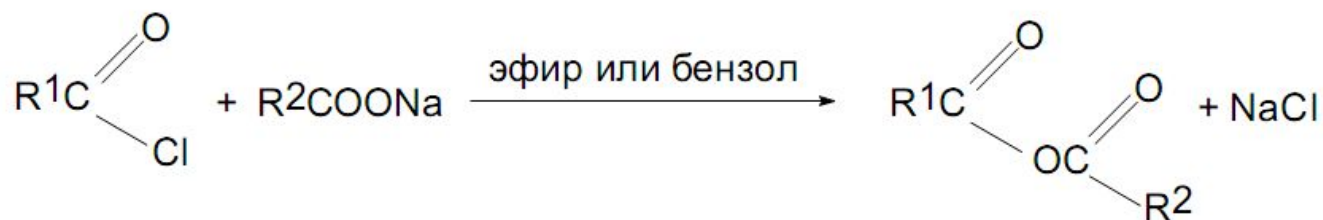
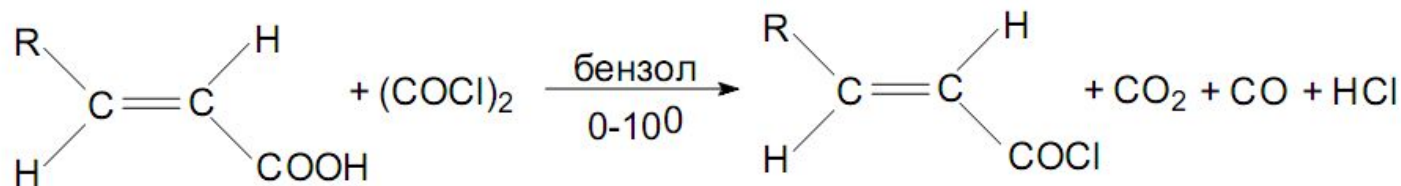
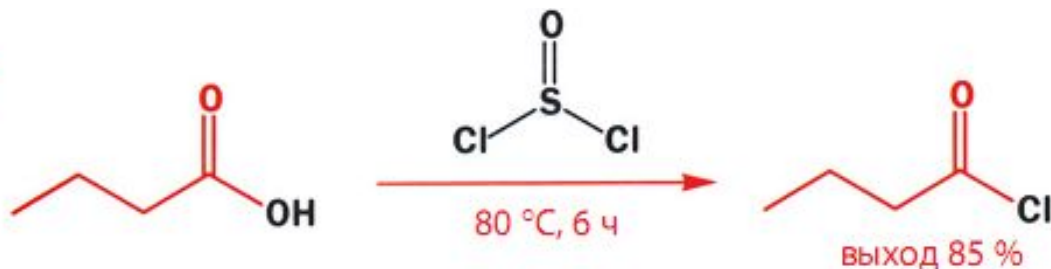
в
з
а
и
м
о
п
р
е
в
р
а
щ
е
н
и
е



Карбоновые кислоты, ХС

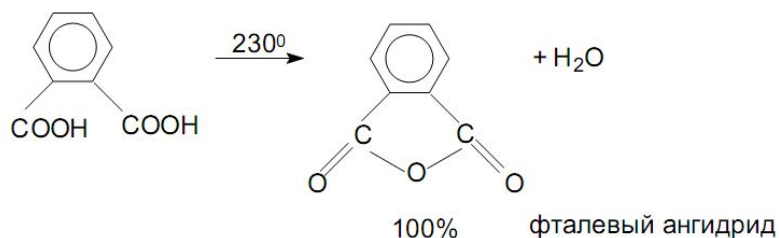
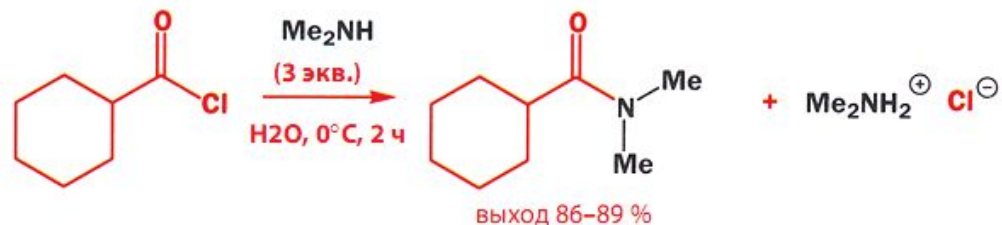
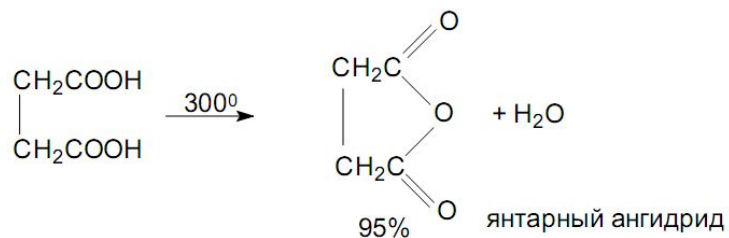
Взаимопревращение, примеры:

ацилхлориды получают
из карбоновых кислот
при действии
тионилхлорида



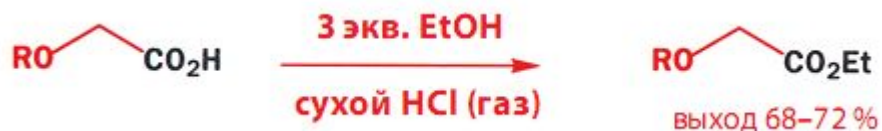
Карбоновые кислоты, ХС

Взаимопревращение, примеры:



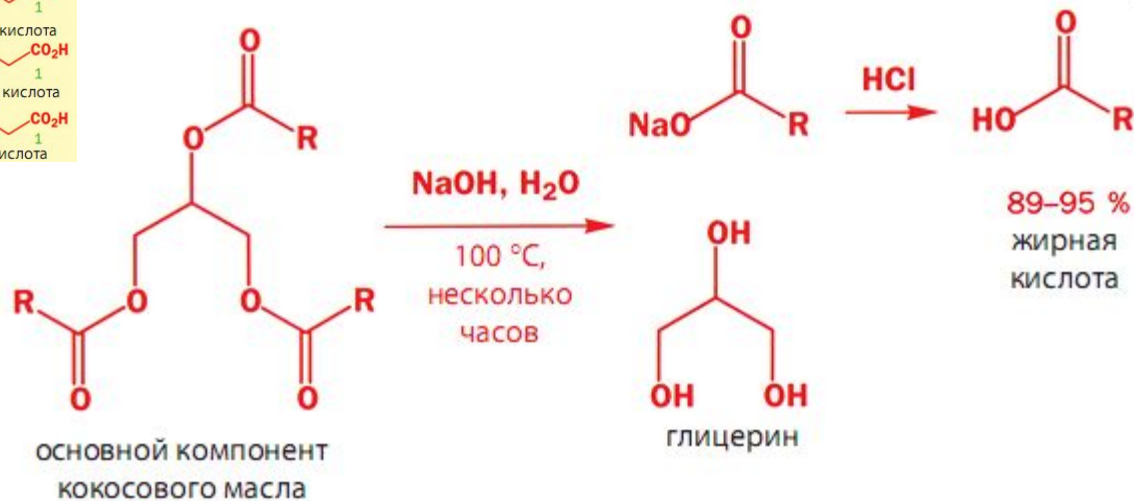
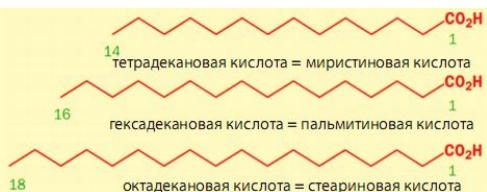
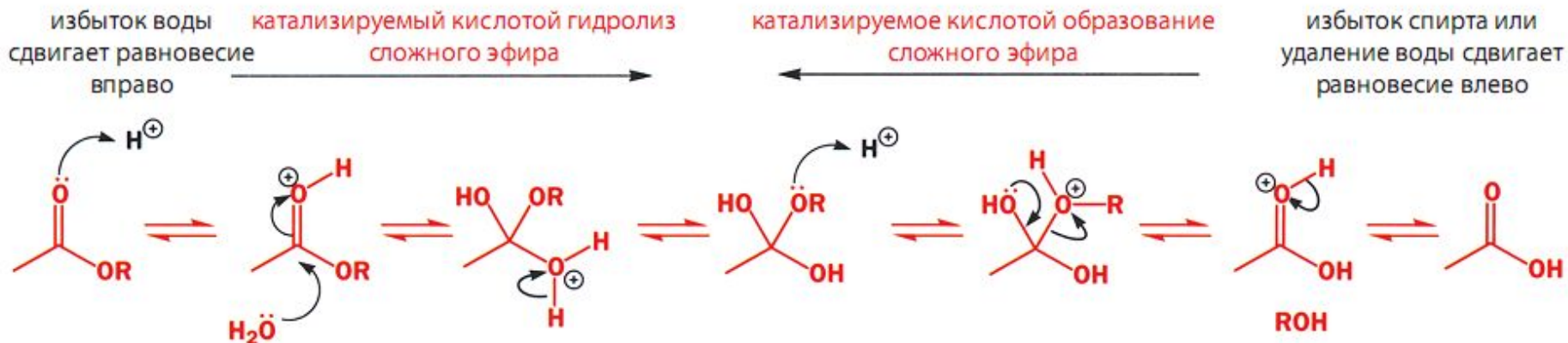
Карбоновые кислоты, ХС

Этерификация кислот



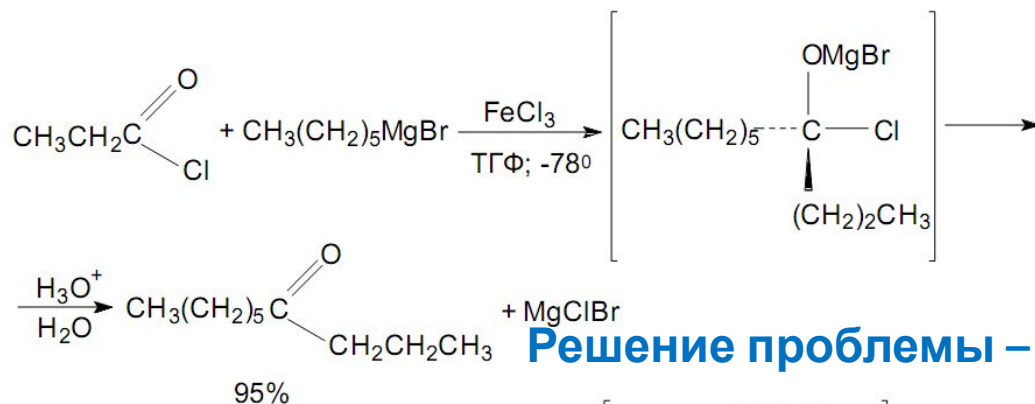
Карбоновые кислоты, ХС

Этерификация кислот, гидролиз сложных эфиров

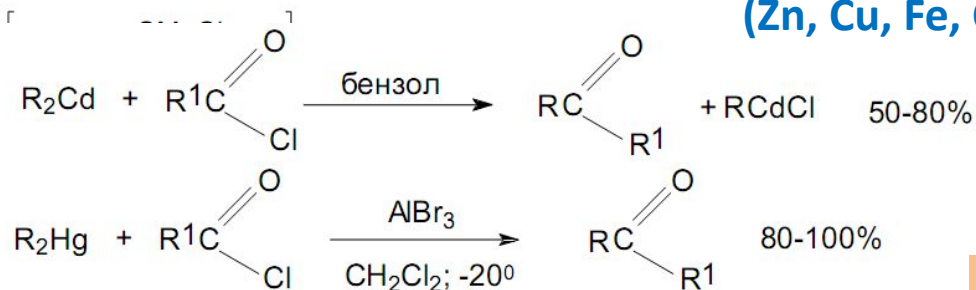


Карбоновые кислоты, ХС

Взаимодействие с R-M

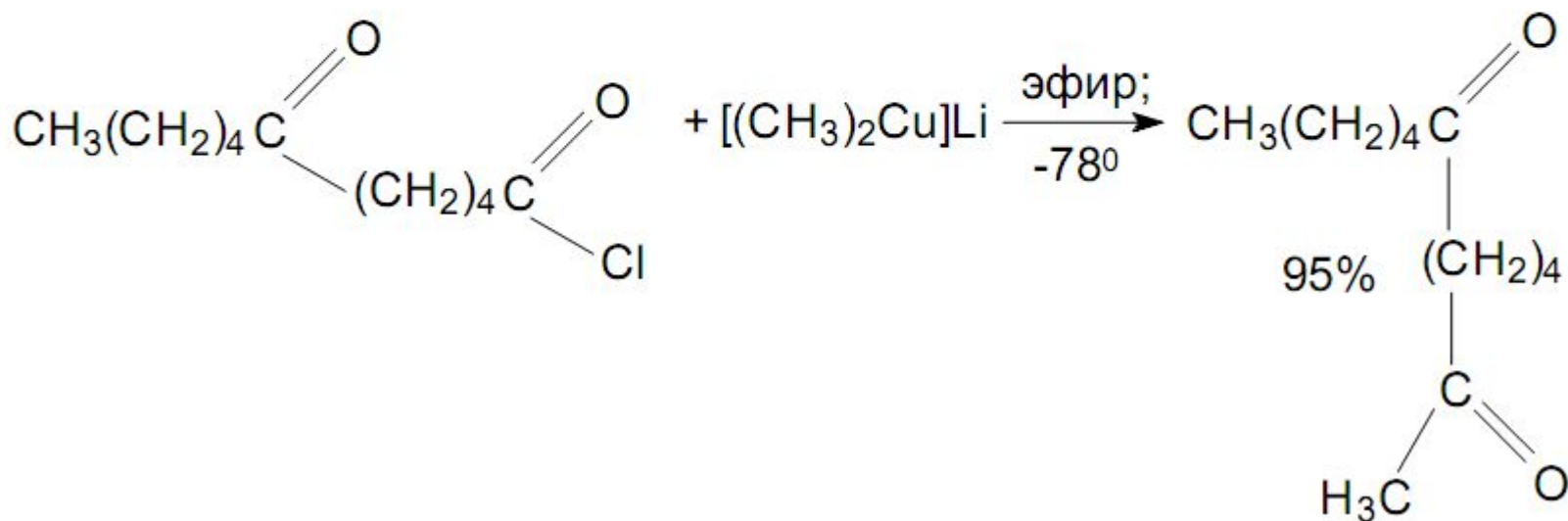
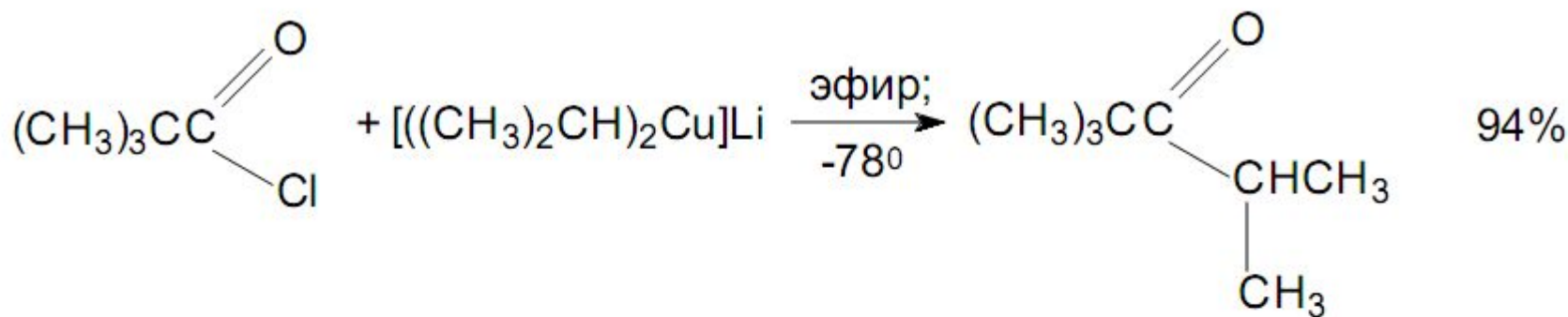


Решение проблемы – увел. ков. природы металла (Zn, Cu, Fe, Cd, Hg)



Карбоновые кислоты, ХС

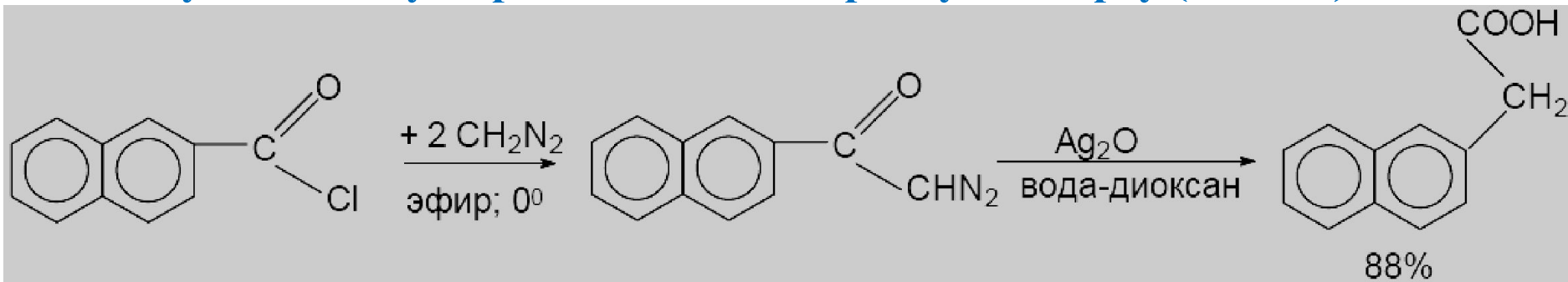
Взаимодействие с R-M



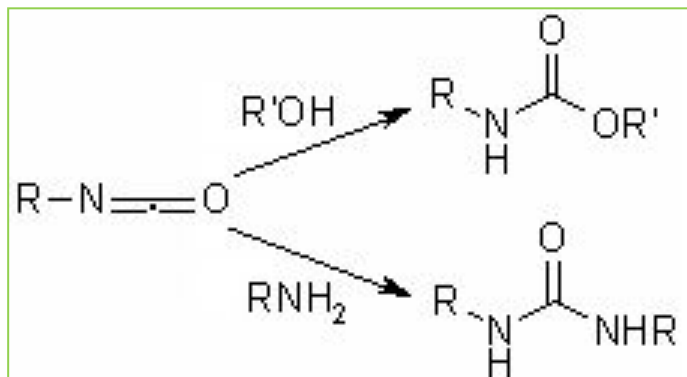
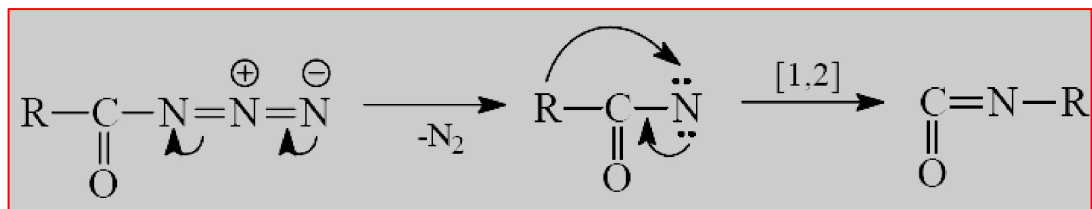
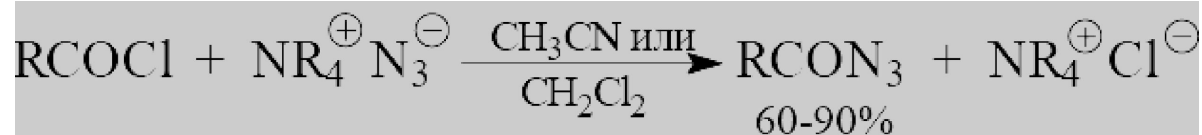
Карбоновые кислоты, ХС

Секстетные перегруппировки

Метод удлинения углеродной цепи по Арндту-Эйстерту (кетены)

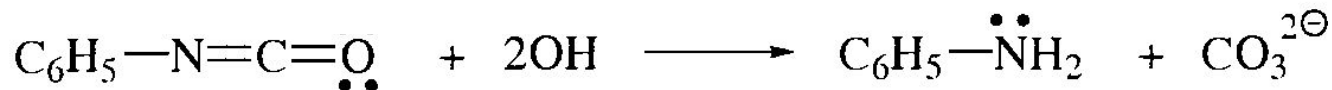
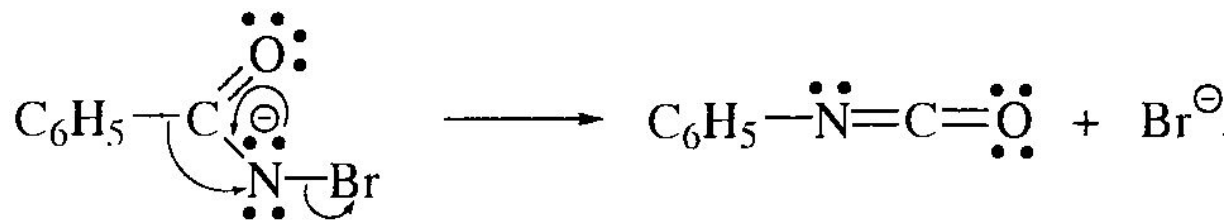
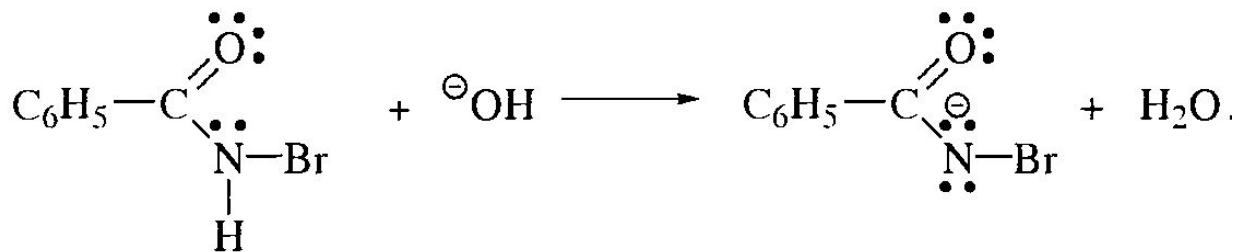
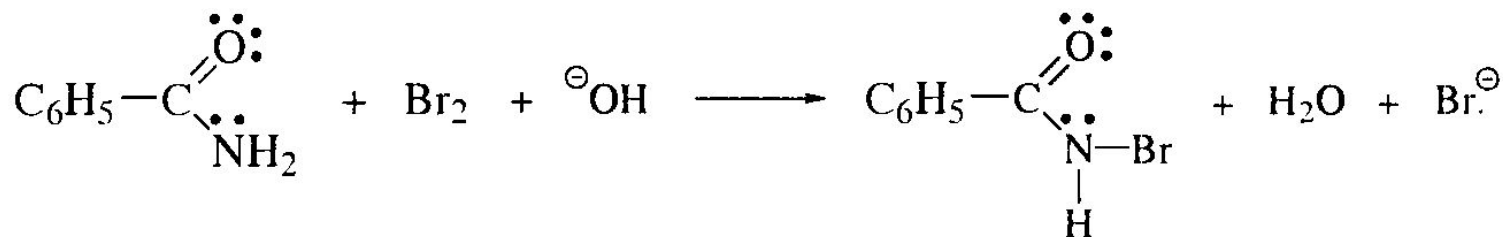
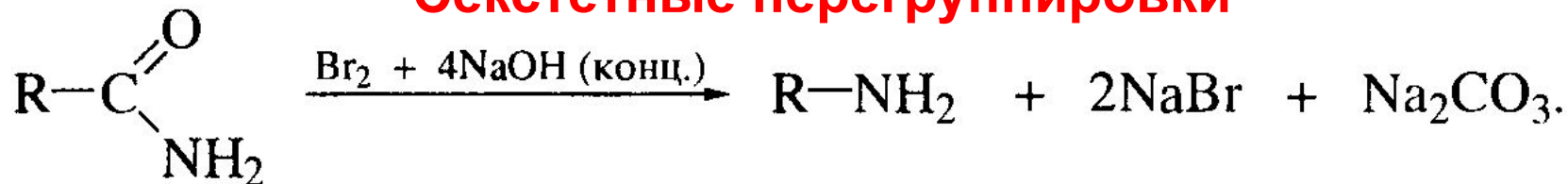


Синтез через нитрен. Перегруппировки Курциуса (Шмидта), Гофмана



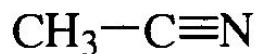
Карбоновые кислоты, ХС

Секстетные перегруппировки

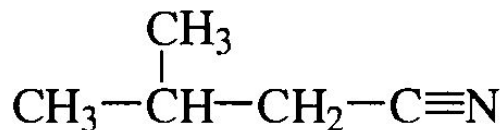


Карбоновые кислоты, ХС

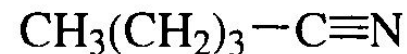
Нитрилы



этаннитрил
(ацетонитрил)

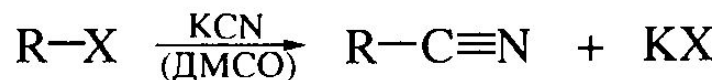
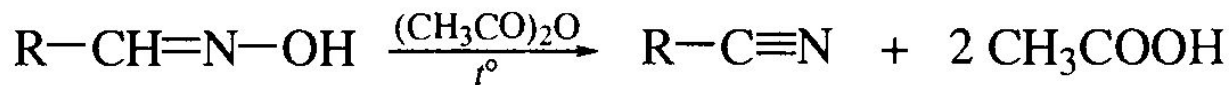
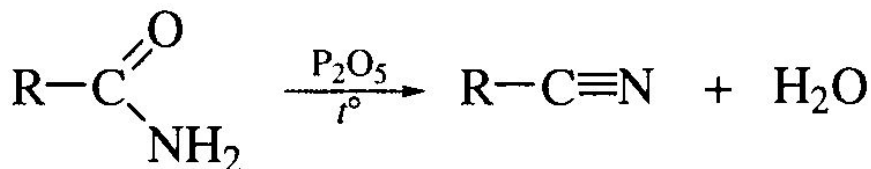


3-метилбутаннитрил
(нитрил изовалериановой
кислоты)



пентаннитрил
(валеронитрил)

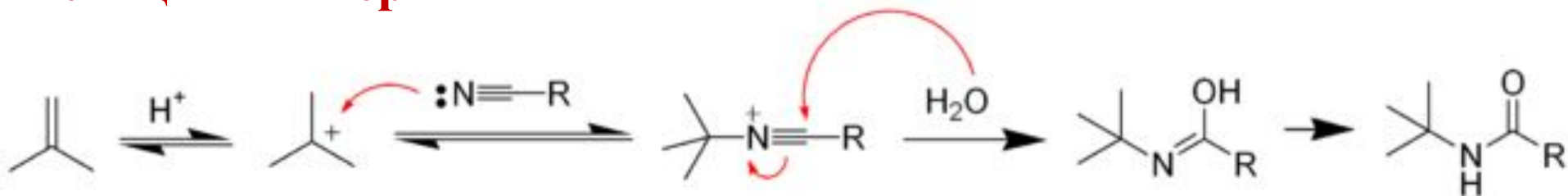
Синтез



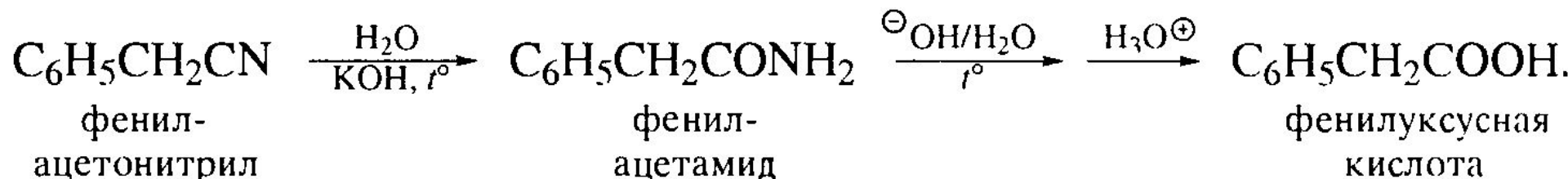
Карбоновые кислоты, ХС

Нитрилы

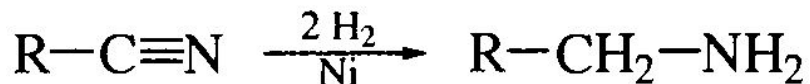
Реакция Риттера



Гидролиз

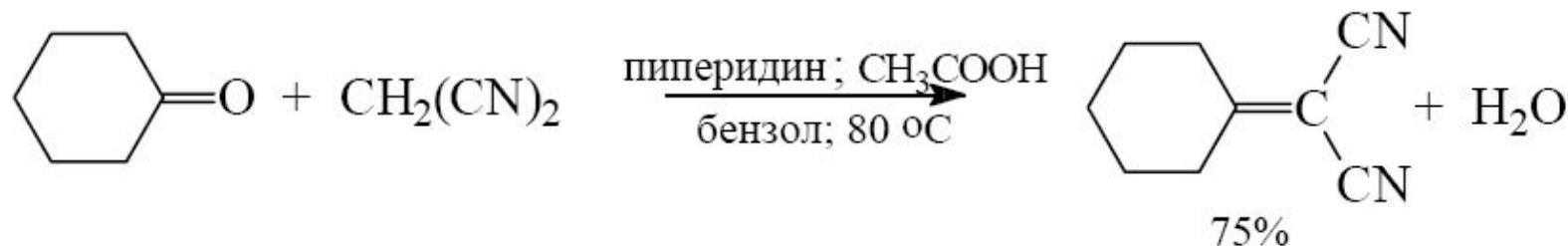
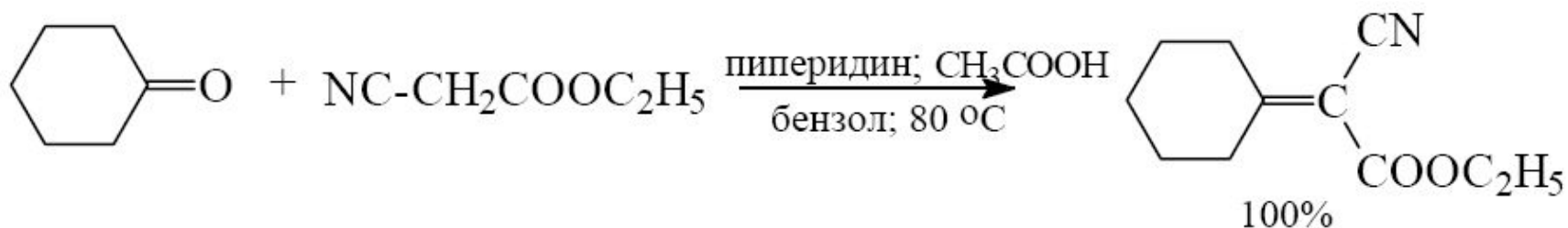


Восстановление



Карбоновые кислоты, ХС

кислотность α -СН связей (реакция Кневенагеля) **Нитрилы**

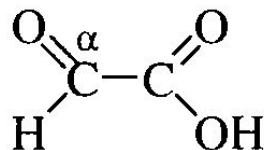


pK_a в ДМСО (для HCl = 13.0)

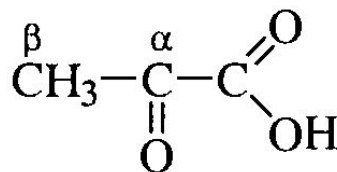
Дицианфенилметан	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CN})_2$	4,2	
Дицианметан (малонитрил)	$\text{CH}_2(\text{CN})_2$	11,1	11,2 в H_2O
1,1-Дицианэтан	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CN})_2$	12,4	
Ацетонитрил	CH_3CN	31,3	25 в H_2O

Оксокарбоновые кислоты, ПЛ

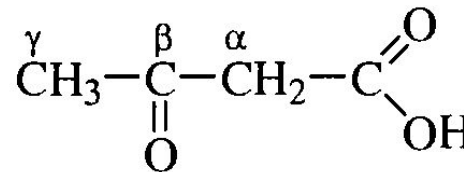
Оксокислоты



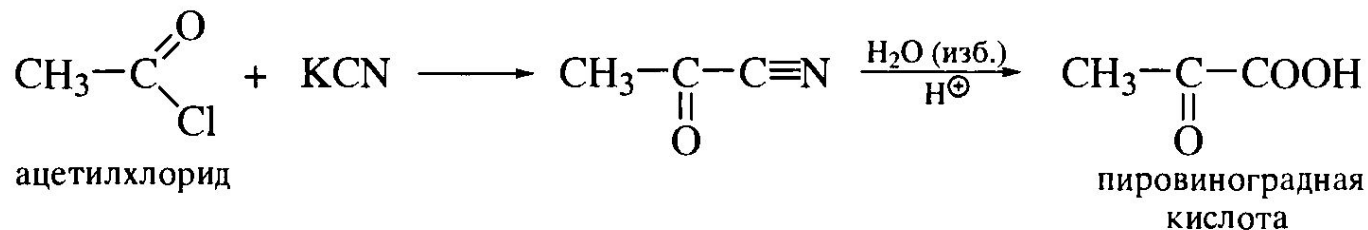
глиоксиловая кислота
(α -альдегидокислота)



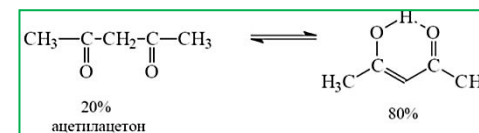
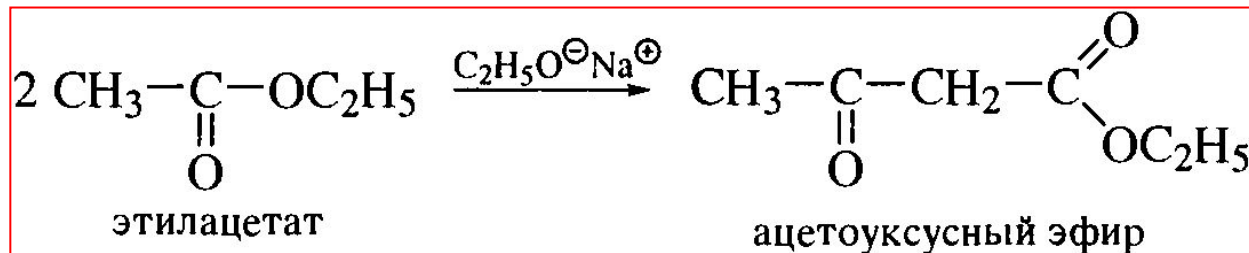
2-оксопропановая кислота
пировиноградная кислота
(α -кетокислота)



3-оксобутановая кислота
ацетоуксусная кислота
(β -кетокислота)

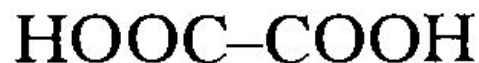


Сложноэфирная конденсация Кляйзена



Дикарбоновые кислоты, ХС

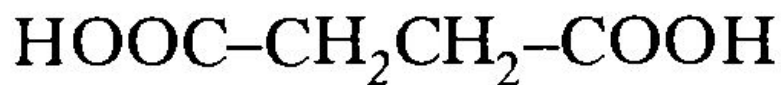
Двухосновные кислоты



этандиовая кислота
(щавелевая кислота)



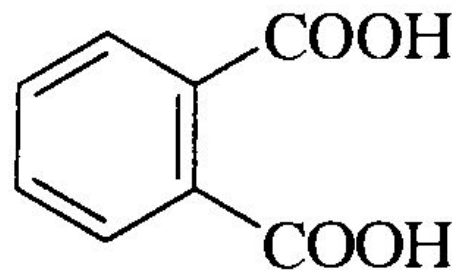
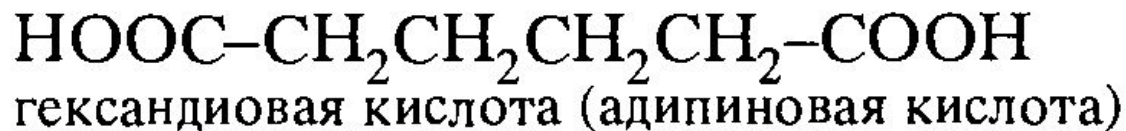
пропандиовая кислота
(малоновая кислота)



бутандиовая кислота
(янтарная кислота)



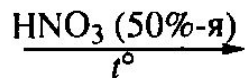
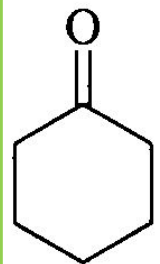
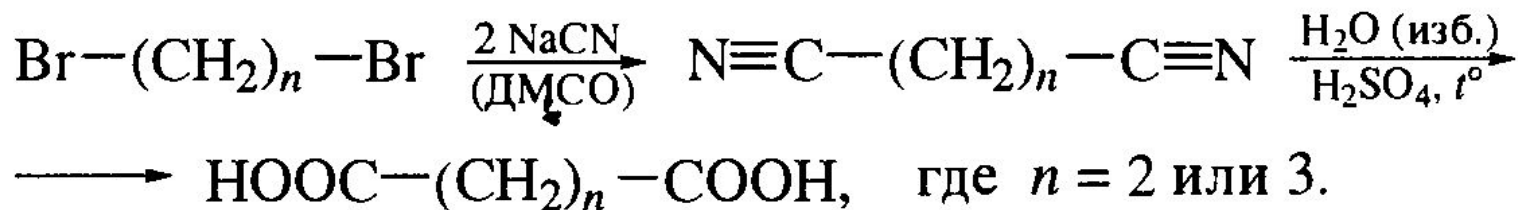
пентандиовая кислота
(глутаровая кислота)



фталевая кислота
(*орто*-изомер)

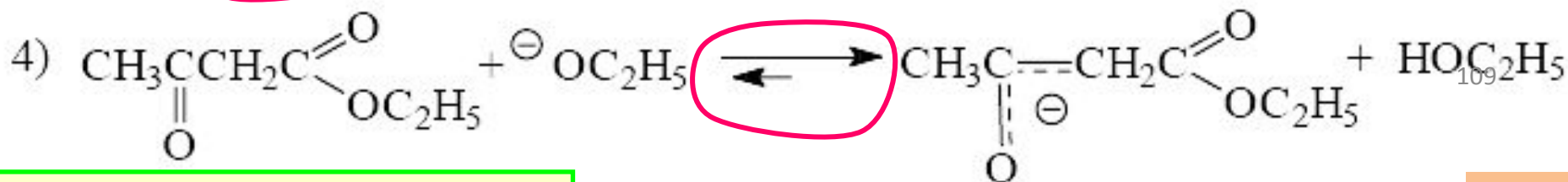
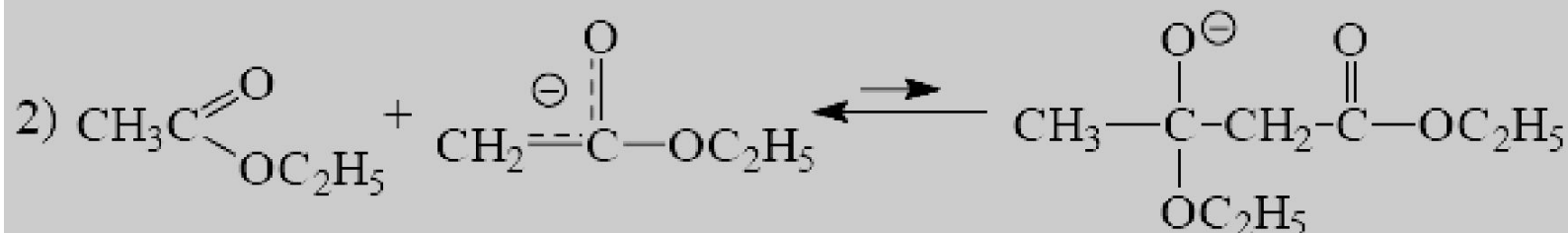
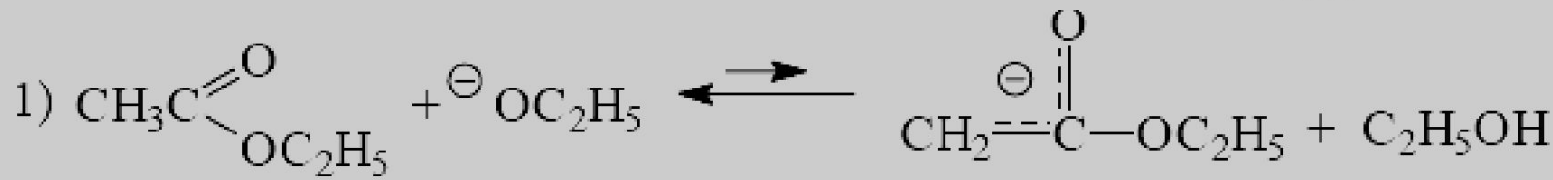
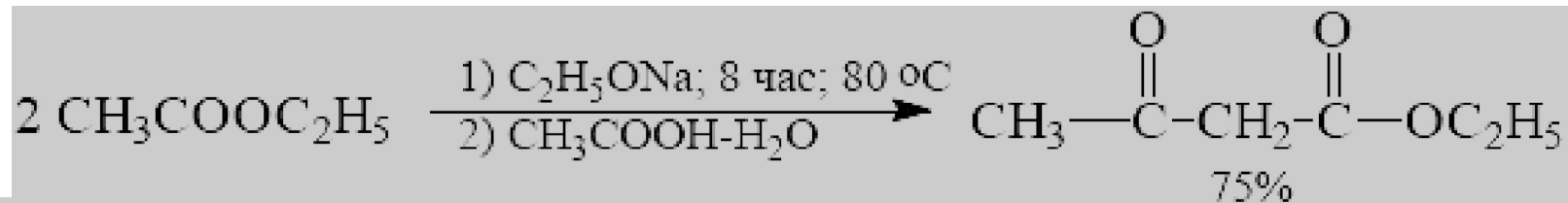
Дикарбоновые кислоты, ПЛ

Синтез важнейших дикарбоновых кислот

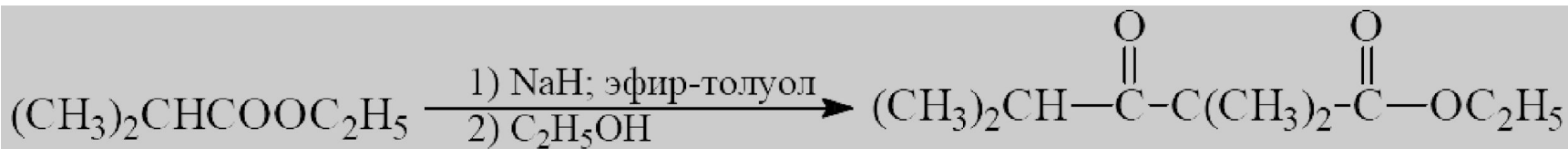


циклогексанон

адипиновая кислота



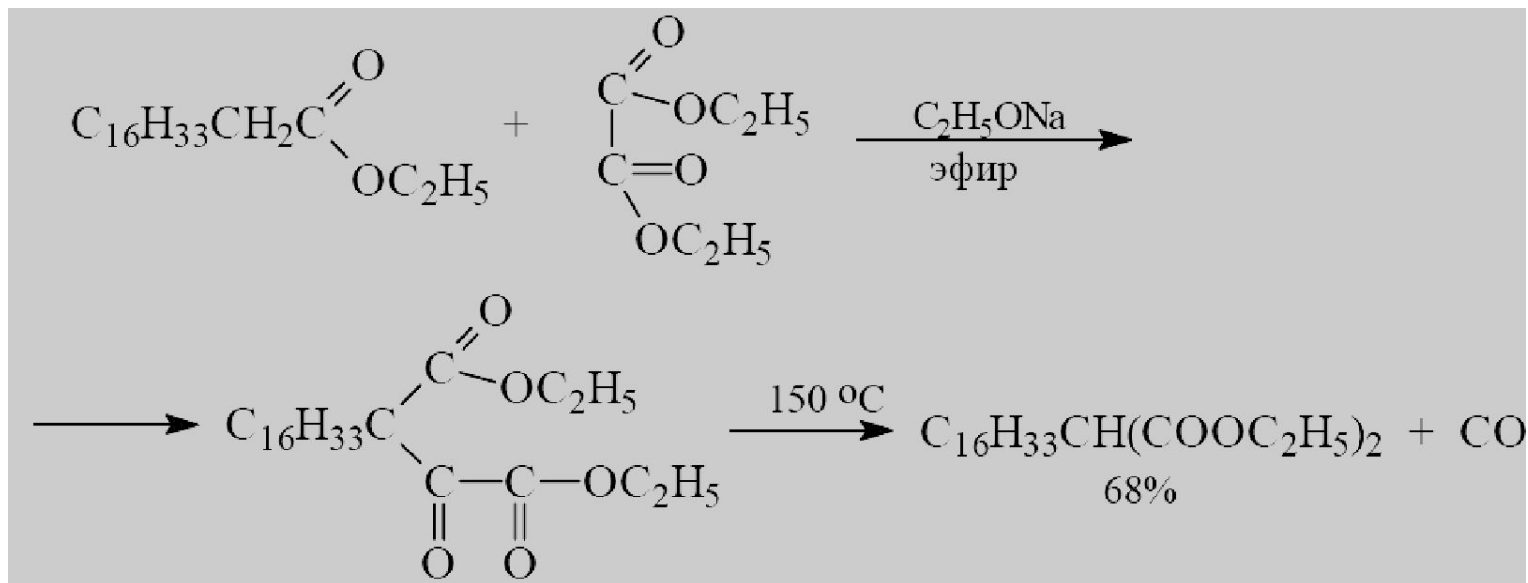
Дикарбоновые кислоты, ХС



58%

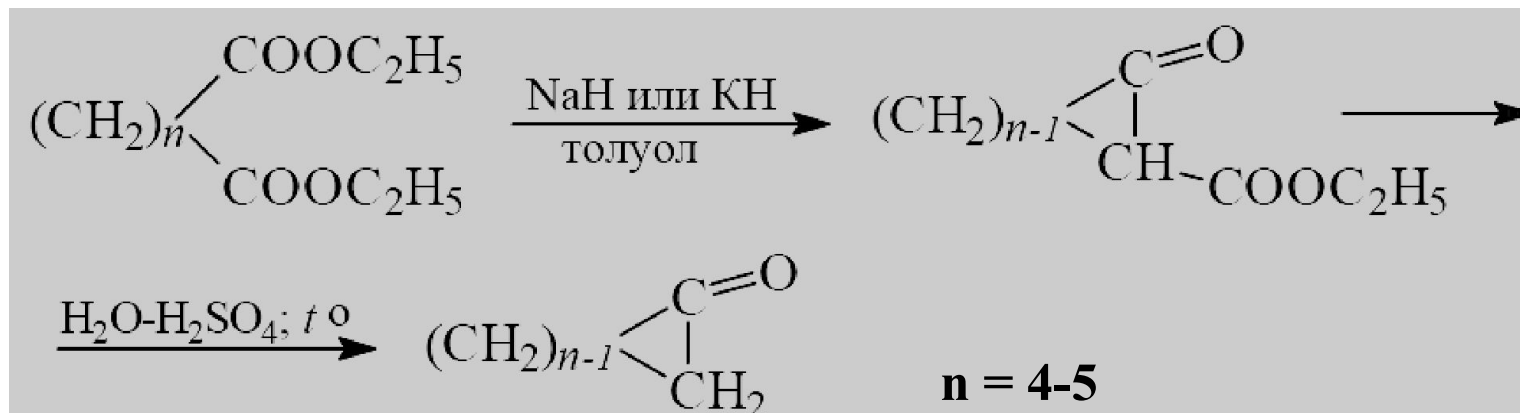
Направленная сложноэфирная конденсация

в качестве карбонильной компоненты используют сложные эфиры, у которых нет "активных" α -атомов водорода: $\text{ArCOOCH}_2\text{CH}_3$; $\text{HCOOCH}_2\text{CH}_3$; $(\text{CH}_3)_3\text{CCOOCH}_2\text{CH}_3$.

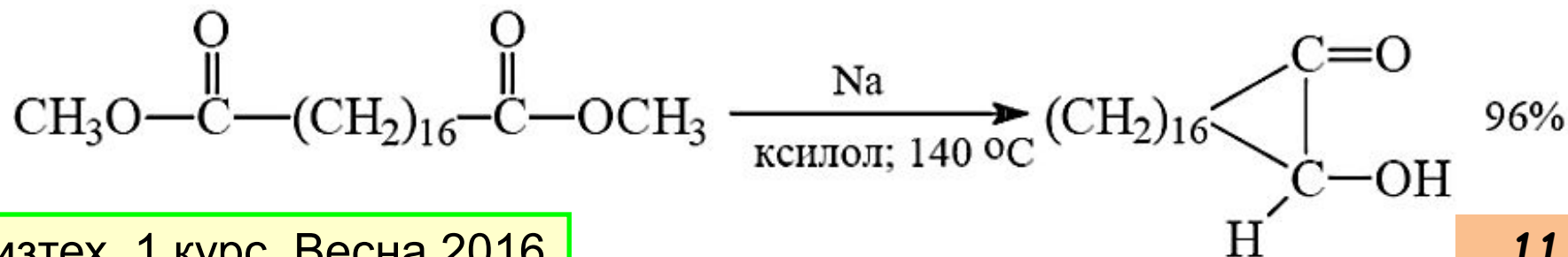
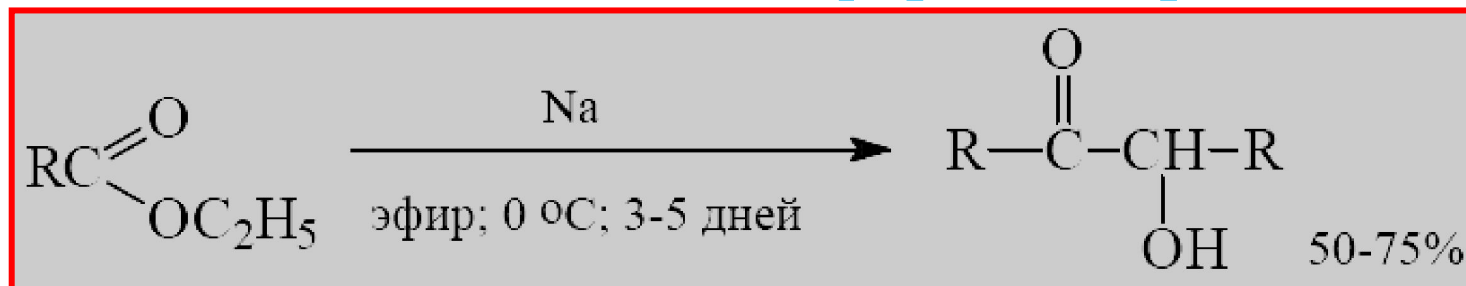


Дикарбоновые кислоты, ХС

Конденсация Дикмана

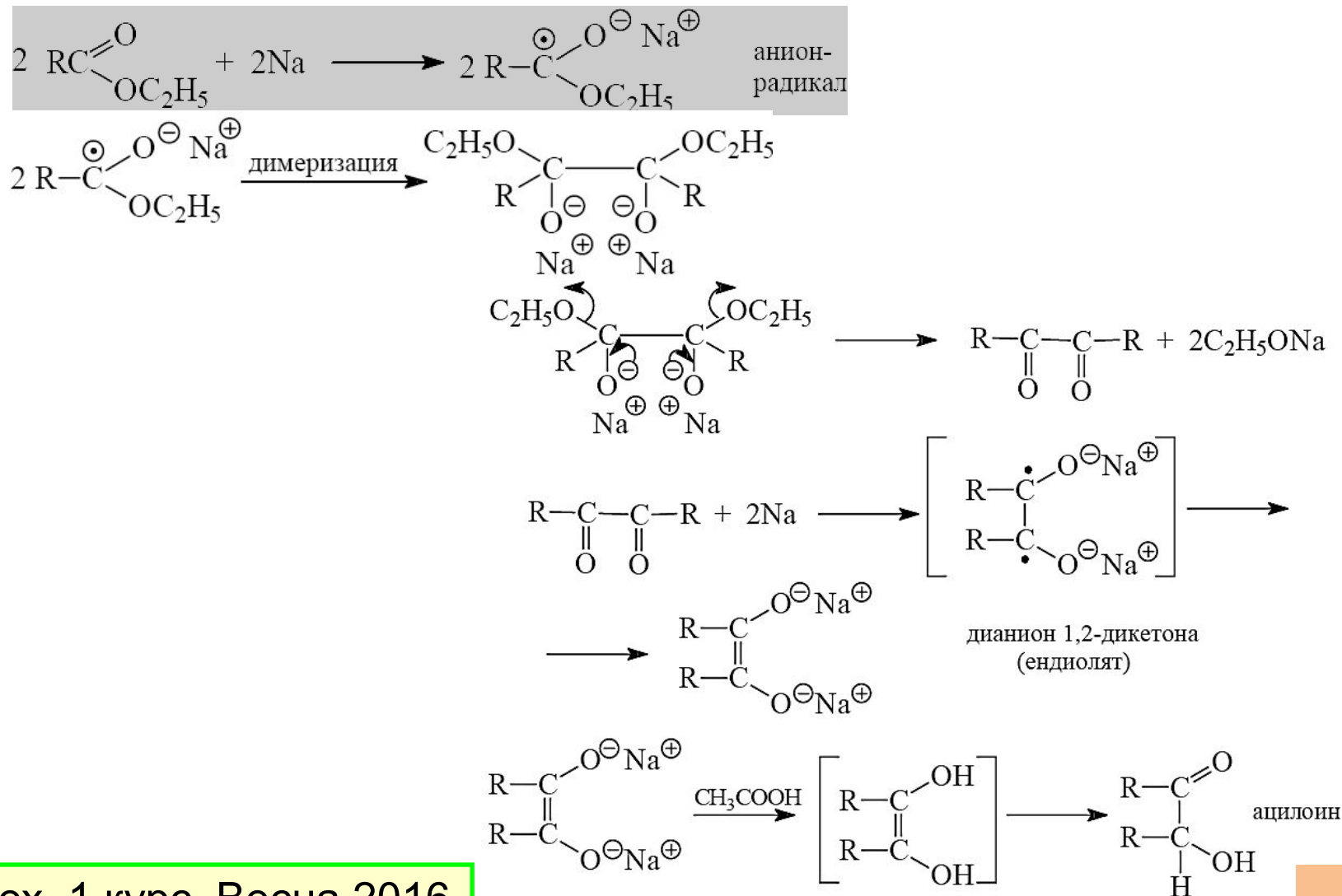


Ацилоиновая конденсация эфиров дикарбоновых кислот



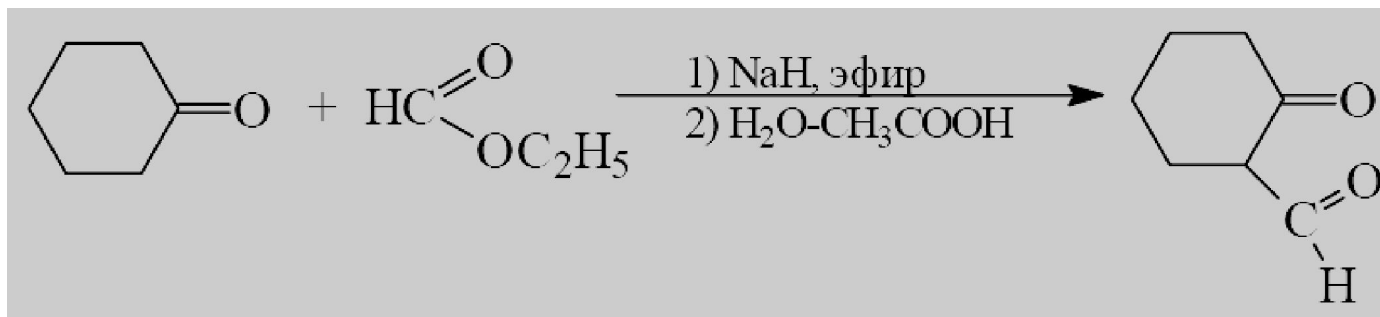
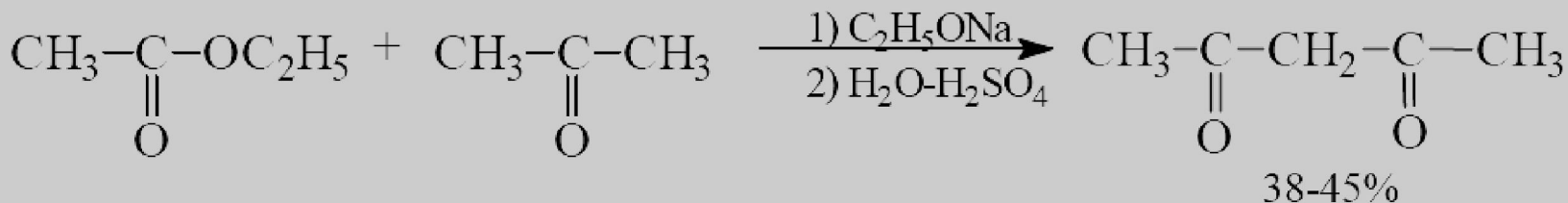
Карбоновые кислоты, ХС

Ацилоиновая конденсация эфиров дикарбоновых кислот



Карбоновые кислоты, ХС

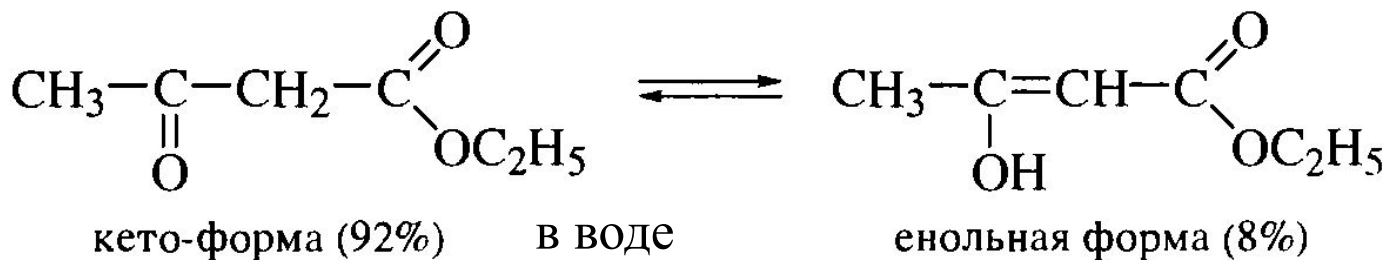
Конденсация сложного эфира и кетона



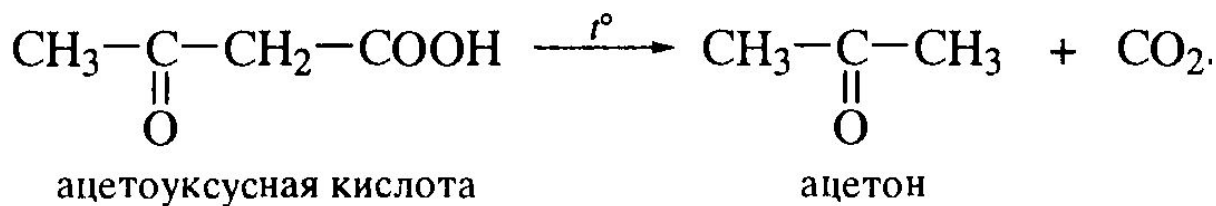
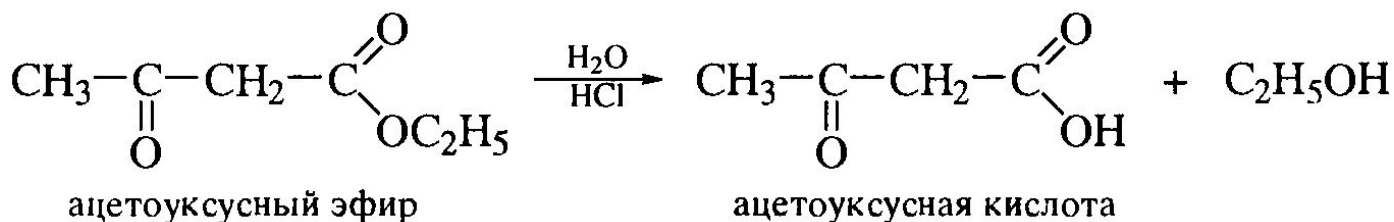
С-Н-кислотность кетонов в 10^5 раз превышает кислотность сложных эфиров: кетоны играют роль метиленовой, а сложные эфиры – карбонильной компоненты, присутствует конкуренция сложноэфирной и альдольной конденсаций

Оксокарбоновые кислоты, ХС

Свойства ацетоуксусного эфира (АУЭ)

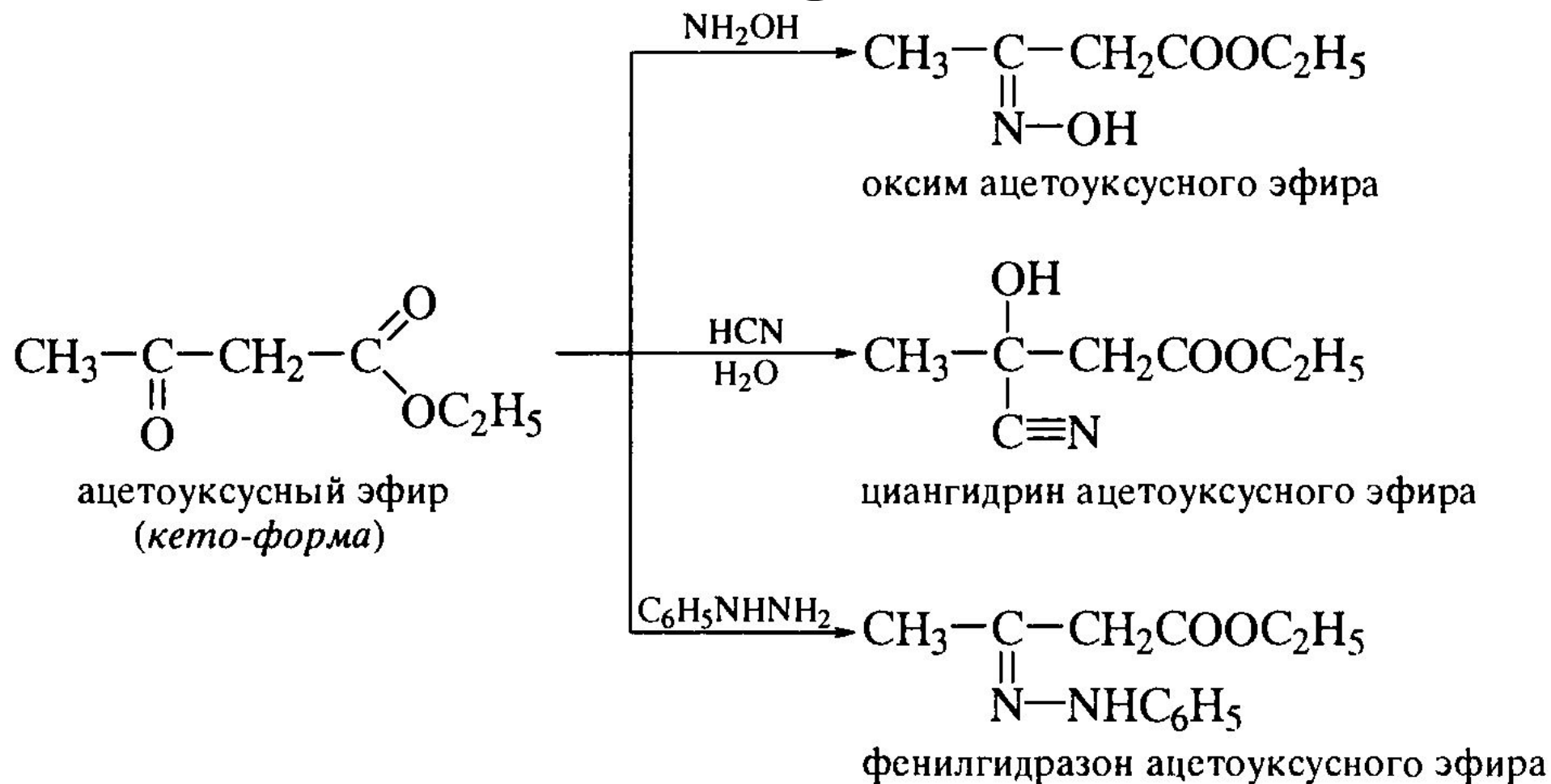


в гексане ~ 1:1

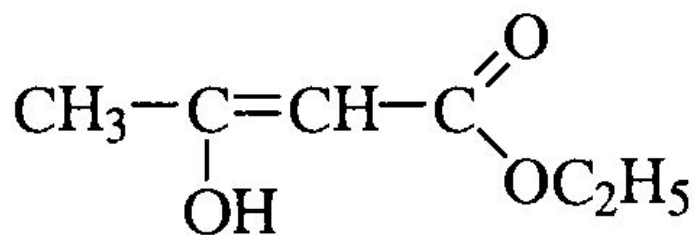


Оксокарбоновые кислоты,

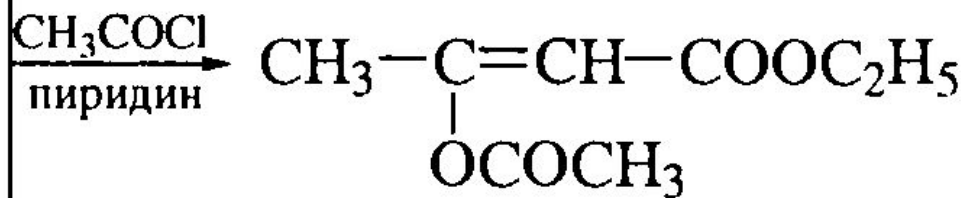
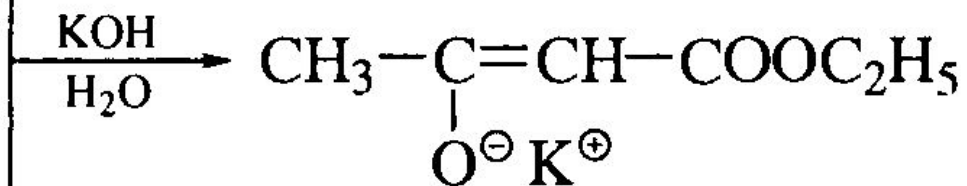
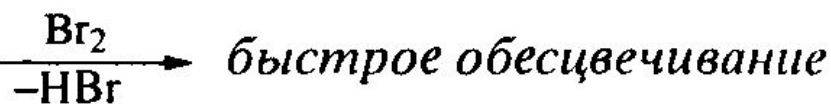
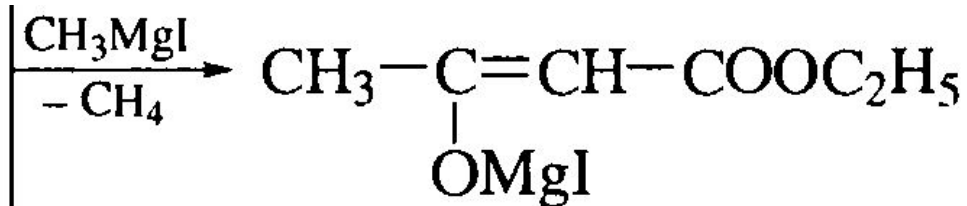
ХС



Оксокарбоновые кислоты, ХС

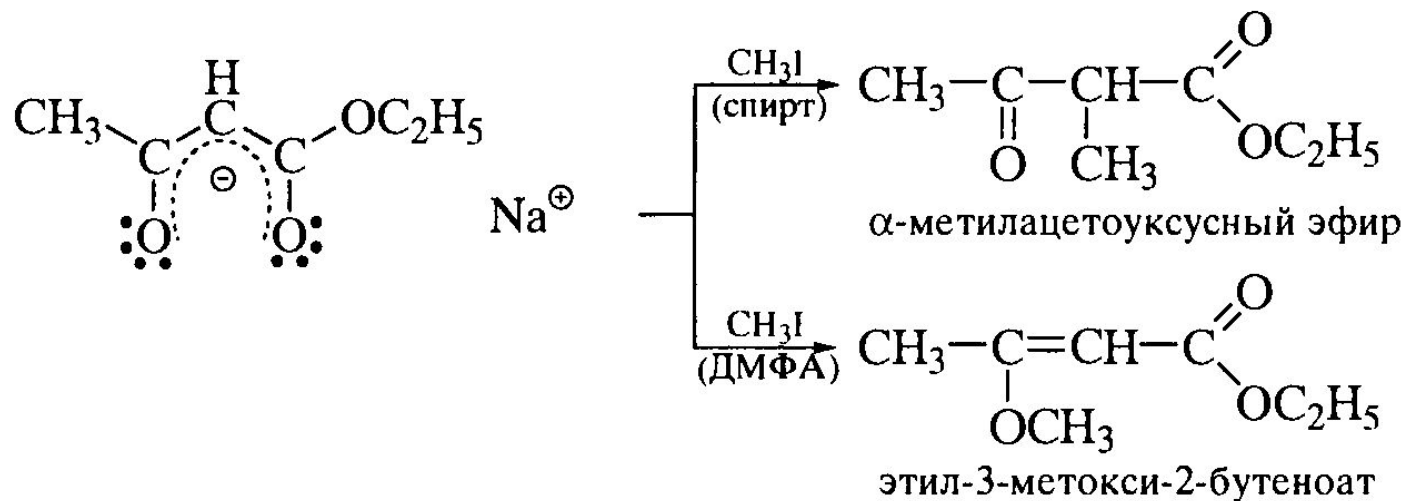
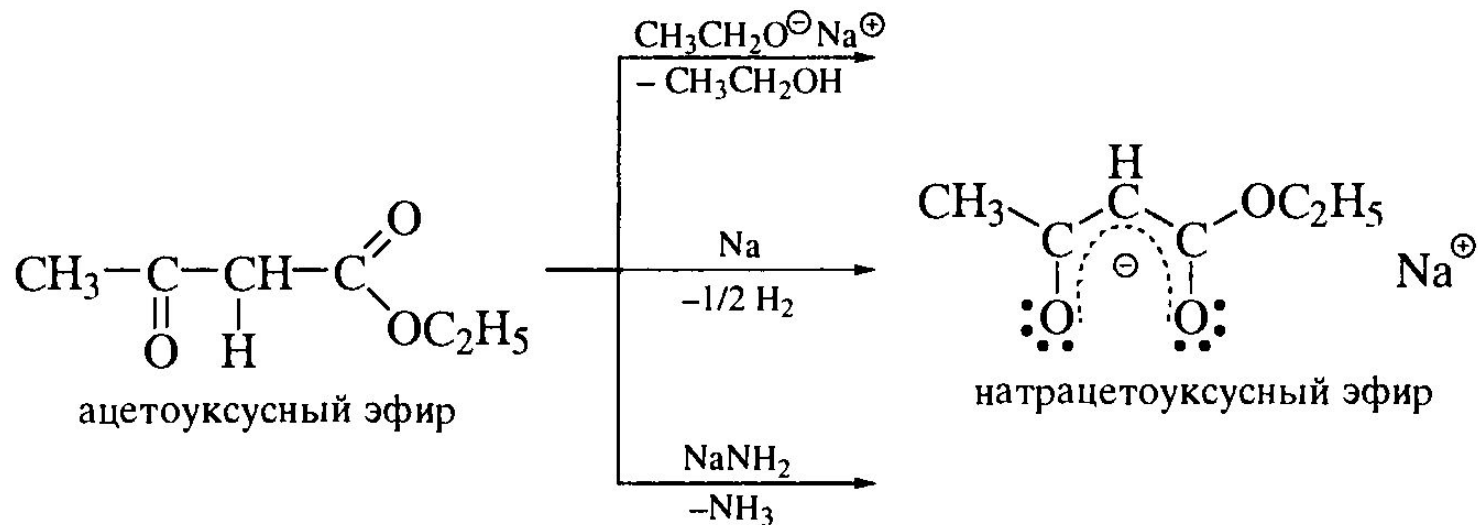


ацетоуксусный эфир
(енольная форма)



этил-3-ацетокси-2-бутеноат

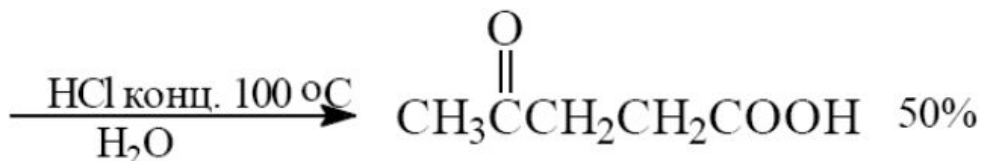
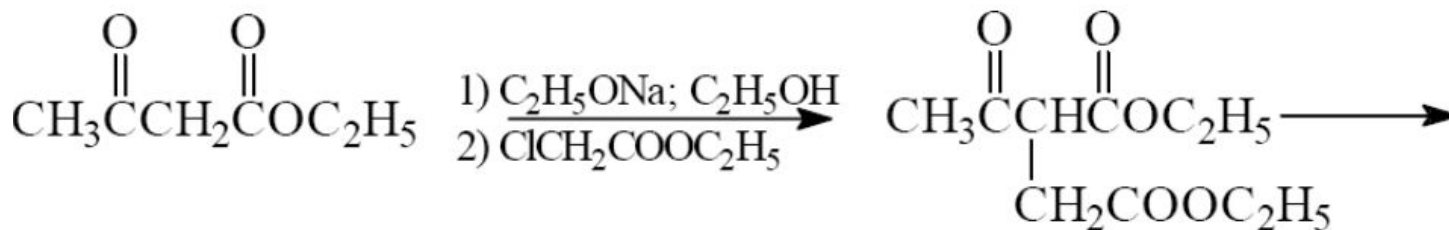
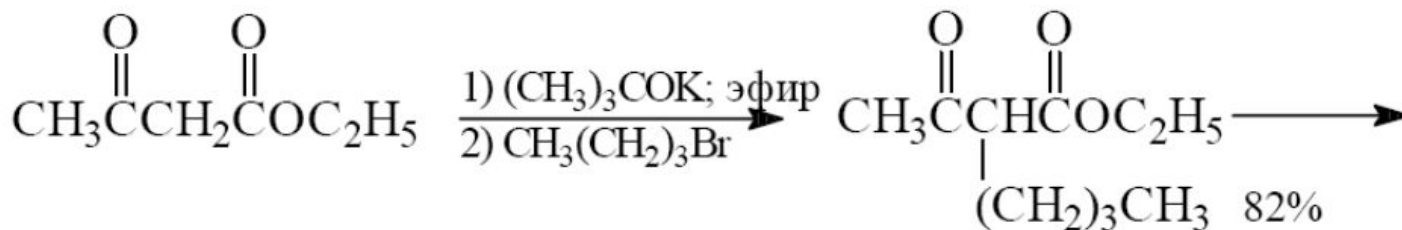
Оксокарбоновые кислоты, ХС



Оксокарбоновые кислоты, ХС

Кетонное расщепление ацетоуксусных эфиров.

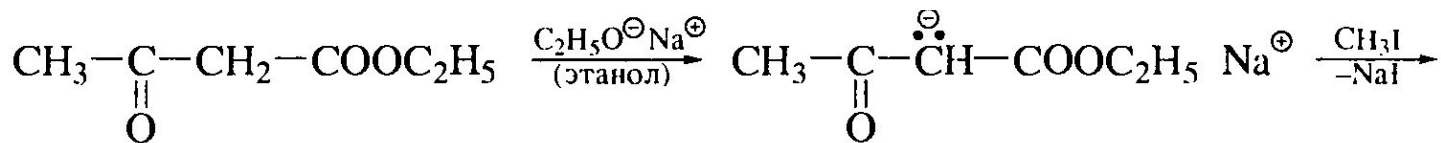
Синтез кетонов



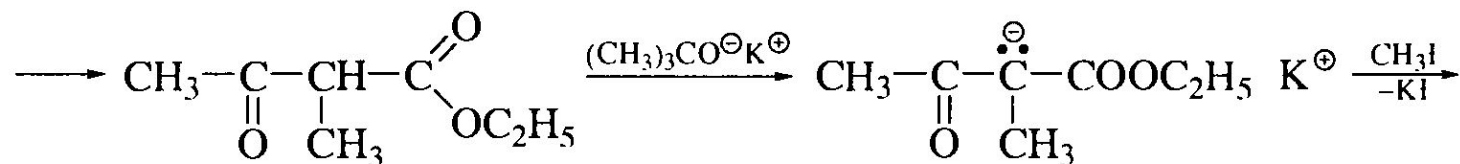
Оксокарбоновые кислоты, ХС

Кислотное расщепление ацетоуксусных эфиров

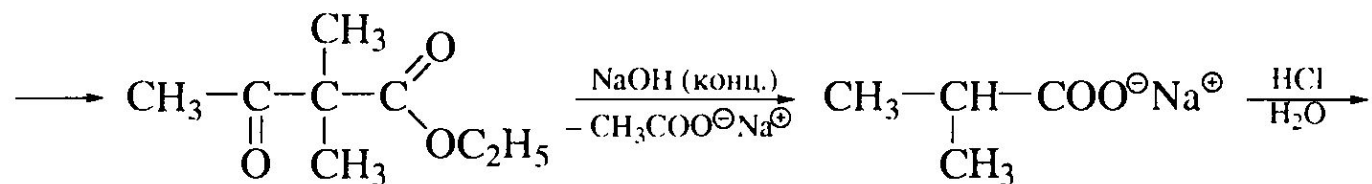
Синтез кислот



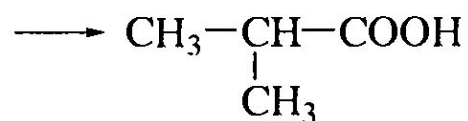
ацетоуксусный эфир



метилацетоуксусный эфир



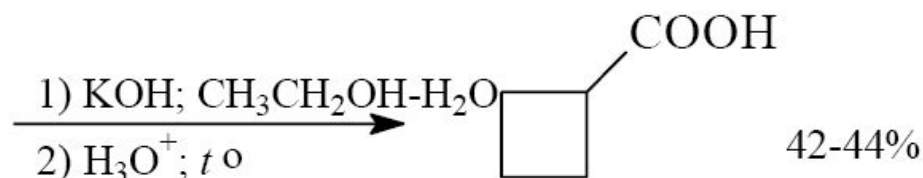
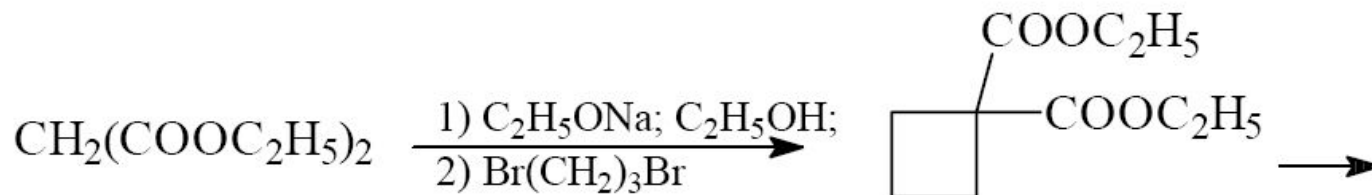
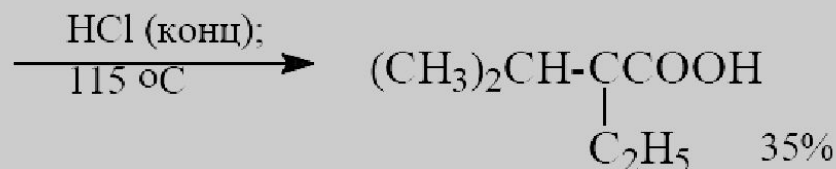
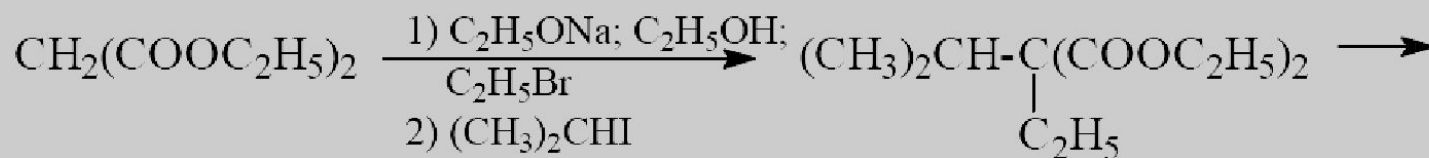
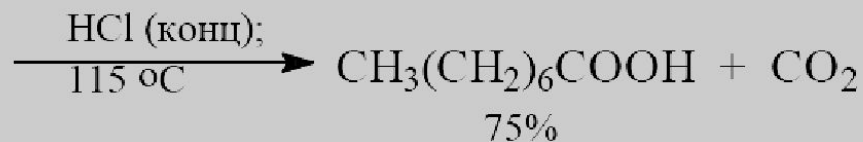
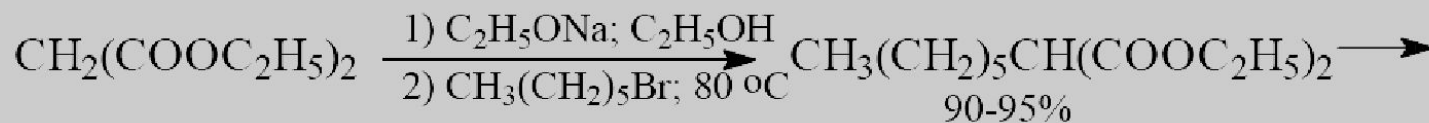
диметилацетоуксусный эфир



изомасляная кислота

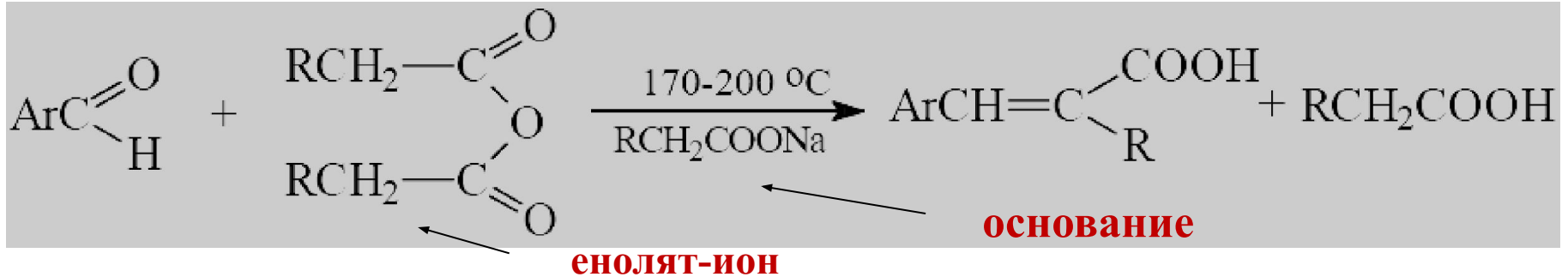
Дикарбоновые кислоты, ХС

Синтезы с использованием малонового эфира

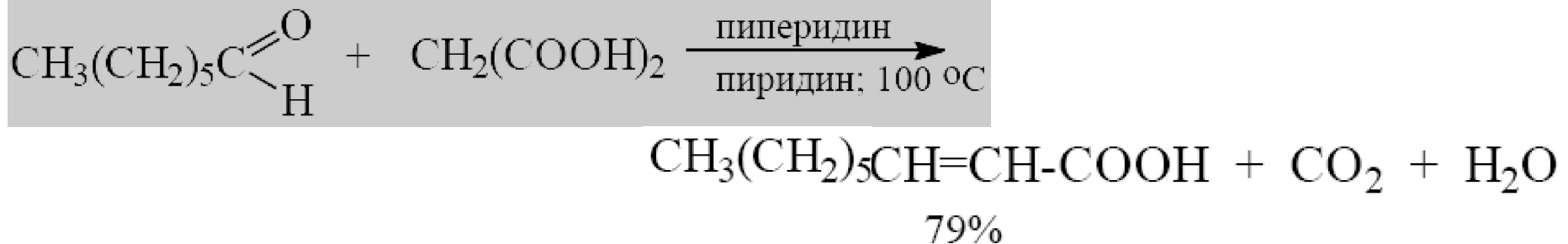


Дикарбоновые кислоты, ХС

Реакция Перкина

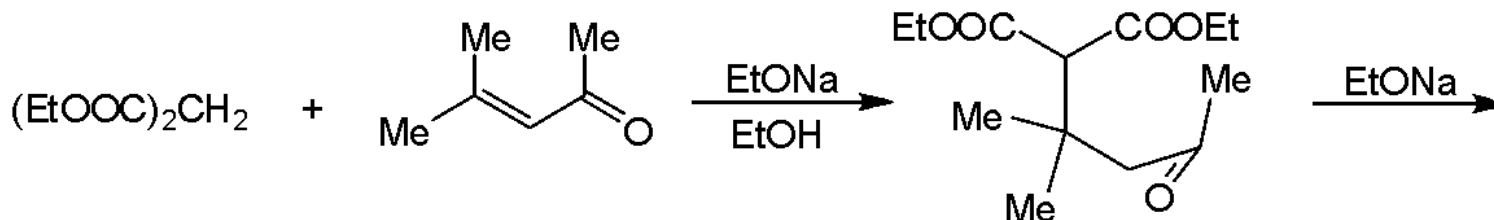


Реакция Кневенагеля

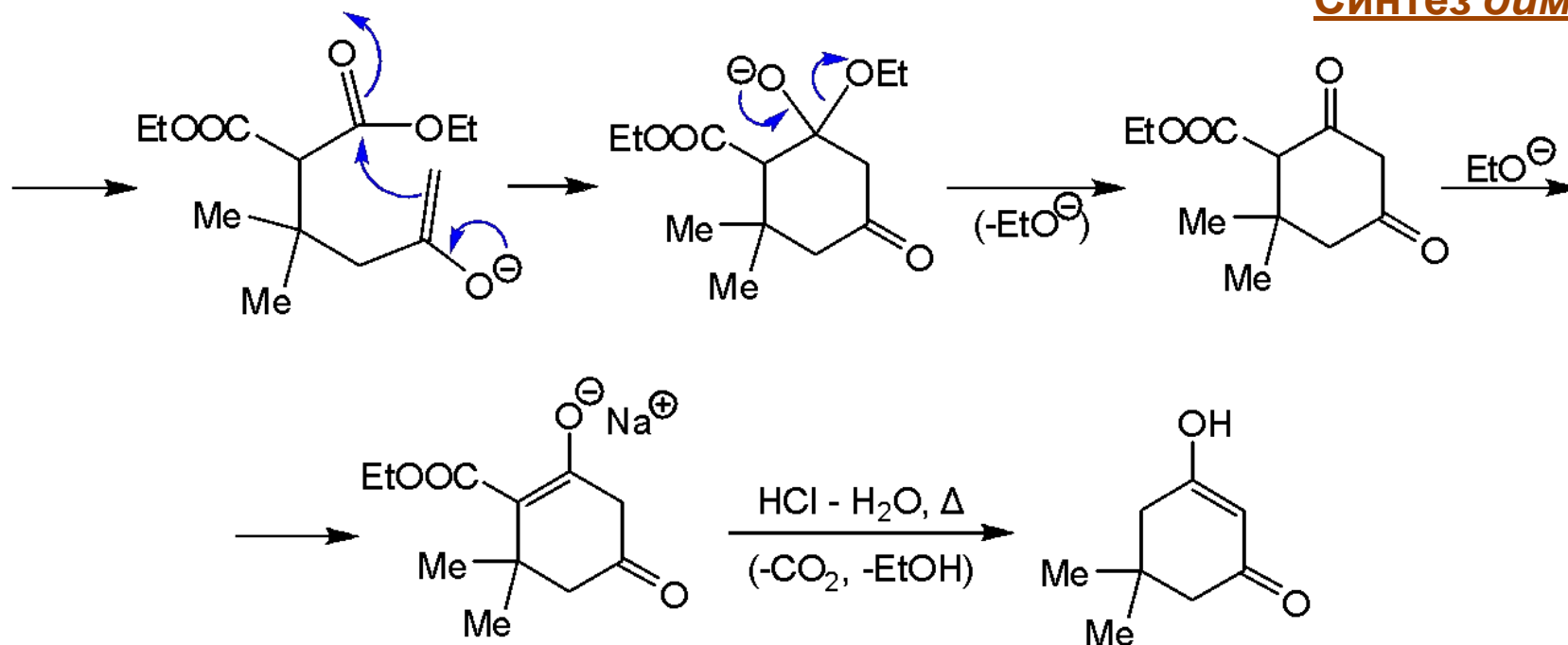


Дикарбоновые кислоты, ХС

Аннелирование по Робинсону – каскад реакций Михаэля+АКК



Синтез димедона



димедон (67-85%)

Р. Шрайнер, Х. Тодд, *Синтезы органических препаратов, сб. 2*, ИЛ, М., 1949, с. 220

Коротко о главном

1. Производные карбоновых кислот – максимально устойчивые окисленные формы производных углеводородов.
2. Для карбоксильной функции характерны реакции протекающие по механизмам Ad_N , в меньшей мере S_E
3. Широкий спектр превращений для карбоновых составляют реакции конденсации (Кляйзена (Дикмана), Кневенагеля, Перкина и ацилоиновая конденсации)
4. Для нестабильных ацильных форм протекают перегруппировки в кетены и изоцианаты – предшественники кислот и аминов
5. Большинство производных кислот можно получить из младших представителей эфиров оксокислот – АУЭ и дикислот: щавелевой и малоновой кислот.

Основные понятия

- Для реакции карбоксильной группы основной путь лежит через «тетраздрический интермедиат».
- Еще один способ восстановления – это декарбоксилирование кислоты
- Ad_N – атака внешнего нуклеофила зависит от его силы и от природы субстрата, поэтому производные КК можно превратить друг в друга
- Величина pK_a позволяет точно определить природу реагента в сложных конденсациях и каскадных процессах.