

Министерство образования и науки Российской Федерации
Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова
Кафедра органической и биологической химии

Р. С. Бегунов
А. Н. Валяева

ОСНОВЫ ПОСТАНОВКИ
ХИМИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА
ЧАСТЬ 2

Практикум

Рекомендовано
Научно-методическим советом университета для студентов,
обучающихся по направлению Химия

Ярославль
ЯрГУ
2014

УДК 371(072)
ББК Г.с21я73
Б37

*Рекомендовано
Редакционно-издательским советом университета
в качестве учебного издания. План 2014 года*

Рецензент
кафедра органической и биологической химии
ЯрГУ им. П. Г. Демидова

Бегунов, Роман Сергеевич.

Б37 Основы постановки химического эксперимента. Ч. 2 : практикум / Р. С. Бегунов, А. Н. Валяева ; Ярсл. гос. ун-т им. П. Г. Демидова. — Ярославль : ЯрГУ, 2014. — 64 с.

В практикуме рассмотрены основы планирования химического эксперимента. Основное внимание уделено стратегии и тактике планирования органического синтеза. Стратегия планирования включает выбор цели, поэтапный ход анализа структуры получаемого соединения, позволяющий избрать оптимальные пути его синтеза, критерии отбора таких путей. Тактика планирования опирается на основные принципы введения и удаления функциональных групп, конструирования новых реакций обеспечения их структурной и пространственной избирательности. Приводятся примеры ретросинтетического анализа полифункциональных органических соединений. В конце практикума даны лабораторные работы, позволяющие студентам на практике осуществить планирование и синтез сложного органического соединения. В каждом разделе приводятся контрольные задания и темы рефератов, позволяющие осуществить контроль знаний обучающихся.

Предназначено студентов, для обучающихся по направлениям 04.03.01 (020100.62) и 04.04.01 (020100.68) Химия (дисциплина «Основы постановки научного эксперимента» циклы Б2, Б3), очной формы обучения.

УДК 371(072)
ББК Г.с21я73

© ЯрГУ, 2013

Введение

О том, что синтез должен всегда проводиться по плану и пределы возможностей его осуществления определяются лишь реальным планированием, писал еще в 1956 г. Нобелевский лауреат Р. Вудворд, подчеркивая роль сознательного планирования в этой области органической химии. История развития органической химии подтверждает закономерность такого подхода, хотя первый синтез природного соединения — мочевины (1828) был осуществлен Ф. Велером задолго до того, как была создана структурная теория органической химии и тем самым заложена твердая основа для реального планирования органических синтезов. Однако синтез этого соединения, да еще синтез уксусной кислоты, выполненный А. Кольбе (1845), почти исчерпывают список успехов получения синтетических веществ в первой половине XIX века. Зато после создания А. М. Бутлеровым структурной теории, дополненной Я. Вант-Гоффом и Ж. Ле Белем, успехи неизмеримо возросли: синтезы ализарина К. Гребе и Р. Либерманом (1869), индиго А. Байером (1883), кофеина Э. Фишером (1883), тропина Р. Вильштеттером (1902) и никотина А. Пикте (1904). Блестящим завершением этого периода в развитии органического синтеза и в то же время переходом к новому периоду послужили исследования Фишера по синтезу сахаров, пептидов, пуринов и дубильных веществ, отмеченные в 1902 г. одной из первых Нобелевских премий по химии.

Наиболее интересный период в развитии синтеза природных соединений и органического синтеза в целом связан с введением в органическую химию биогенетических представлений. Исходя из них Р. Робинсон (1917) осуществил одностадийный синтез тропинона из янтарного альдегида, метиламина и ацетондикарбоновой кислоты, надолго ставший образцом для подражаний.

Новый подъем в органическом синтезе, начавшийся с середины 40-х годов XX в., был подготовлен в первую очередь успехами теоретической органической химии в учении о механизмах реакций, открытием нестабильных интермедиатов (карбокатионов, карбанионов, радикалов, карбенов, аринов), созданием

конформационного анализа, становлением квантовой химии. Эти достижения позволили вести планирование синтезов самых сложных молекул на более высоком уровне с более тонким пониманием структурных и стерических взаимодействий отдельных частей сложной молекулы. Выдающиеся успехи синтетической органической химии этого времени связаны с именами таких замечательных ученых, как Р. Вудворд, Ж. Сторк, Э. Венкерт, Г. Бюхи, А. Эшенмозер, Р. Рэйфел, Н. А. Преображенский. Блестящие синтезы хинина (1944), холестерина (1951), эметина (1950) красноречиво свидетельствуют о том высоком уровне, которого достигло искусство получения синтетических органических веществ в 40–60-е годы XX в.

Огромный опыт, накопленный при решении различных синтетических задач, планировании синтезов и выборе методов для осуществления этих планов, нуждался в систематизации и обобщении. Начало этому было положено в разработке концепции ретросинтетического анализа и синтонного подхода к планированию многостадийных сложных синтезов в работах Ю. Кори и его школы. Их идеи в дальнейшем были развиты С. Тернером, С. Уорреном и др. Работы в этом направлении продолжаются и в настоящее время В. А. Смитом, А. Ф. Бочковым и А. Д. Дильманом.

1. Стратегия синтеза

1.1. Цели органического синтеза

Наиболее очевидной целью органического синтеза является получение конечного продукта. Этот конечный продукт может иметь какое-либо практическое применение (в качестве лекарственных веществ, пестицидов, красителей, пластификаторов, ингибиторов коррозии, консервантов, ароматических добавок и т. д.) или служить исходным материалом для дальнейших исследований (физических, химических или биологических).

Главным требованием к синтезам, цель которых — получение конечного продукта, является их эффективность, т. е. получение максимальных выходов с минимальными затратами

времени и труда, а если речь идет о промышленном получении практически важного вещества — экономичность.

Другой целью органического синтеза может служить доказательство правильности структуры и конфигурации природных или искусственно полученных веществ, что особенно важно в тех случаях, когда применение спектроскопических методов не дает однозначного ответа. Для синтезов такого рода главное — это надежность результата, хотя бы и достигаемая ценой больших затрат времени на осуществление многостадийного процесса. Примером может служить работа, в которой описано получение так называемого (+)-каштаноспермина (алкалоида из плодов каштана) в 16 стадий из D-глюкозы, предпринятая для доказательства его абсолютной конфигурации.

Наконец, достаточно часто синтез предпринимается, чтобы показать эффективность новых методов получения тех или иных соединений. Такие работы приводят к созданию принципиально новых путей в химической технологии.

1.2. Идеальный синтез

Синтез — это превращение исходного (или исходных) соединения в конечный продукт, выражаемое реакцией $A \rightarrow B$ (или $A + B \rightarrow C$ и т. д.).

Идеальный синтез — синтез, соответствующий следующим требованиям. Это:

- 1) количественный выход продукта;
- 2) превращение должно происходить практически в одну стадию, т. е. чтобы этот процесс или был действительно одностадийным, или, если превращение достигается в результате нескольких последовательных реакций, не требовал выделения промежуточных продуктов;
- 3) исходное соединение должно быть легко доступным в любых необходимых количествах как в настоящее время, так и в обозримом будущем;
4. Превращение должно протекать в легко достижимых условиях, например в водной среде при комнатной температуре,

и не требовать особых предосторожностей, в частности защиты от дневного света, влаги, кислорода или углекислого газа и т. п.;

5) выделение продукта синтеза из реакционной смеси должно быть простым и легким; например, продукт может кристаллизоваться из реакционной смеси по мере образования в чистом виде и по окончании процесса отделяться фильтрованием.

В случае если речь идет о промышленном процессе, к перечисленному выше нужно добавить следующие требования:

1) экономичность (т. е. максимальную прибыль при минимальных затратах);

2) осуществимость в технически необходимых масштабах (возможность эффективного перемешивания больших объемов и исключения локальных отклонений от оптимальных условий);

3) сохранение экологической чистоты;

4) безопасность.

Четыре последние требования часто приходят в противоречие с предшествующими. В промышленности более предпочтителен надежно воспроизводимый и легко контролируемый в больших масштабах безопасный и экологически чистый процесс с большим числом стадий, но низкими количественными показателями, чем более короткий и эффективный в лабораторных условиях процесс, однако связанный, например, с риском для жизни и здоровья персонала и угрозой загрязнения окружающей среды.

В настоящее время практически все синтезы не соответствуют понятию идеального, но это цель, к которой нужно неуклонно стремиться.

Реальными процессами, лучше всего удовлетворяющими перечисленным выше требованиям, прежде всего, являются синтезы с использованием живых систем, что в быстро развивающейся отрасли промышленности - биотехнологии.

1.3. Основные типы синтезов

При планировании схемы синтеза нужно учитывать, что их условно можно разделить на *очевидные*, *стандартные* и *сложные*.

К *очевидным* синтезам относятся, например, реакции получения биополимеров и их фрагментов — полипептидов, поли-

нуклеотидов и полисахаридов, веществ, которые состоят из однотипных единиц, связанных между собой однотипными связями. Как показывает само название, выбор исходных соединений и запись пути синтеза на бумаге здесь не вызывает особых затруднений, хотя осуществление очевидного плана на практике может потребовать от экспериментатора и огромного труда, и большого искусства. Достаточно очевидно, что исходными соединениями будут служить в данном случае мономеры — аминокислоты, нуклеотиды или моносахариды, соответствующим образом защищенные, чтобы предотвратить нежелательные процессы, и активированные, чтобы инициировать образование связей в полимере. Главная трудность планирования этой категории синтезов как раз и состоит в выборе защитных и активирующих групп, что требует и личного опыта, и глубокого знания соответствующей литературы, и интуиции.

Примером может служить выполненный в лаборатории Н. К. Кочеткова синтез О-специфического полисахарида одного из видов бактерии Сальмонеллы, состоящего из остатков β -D-маннопиранозы, α -L-рамнопиранозы и β -D-галактопиранозы. Такой полисахарид можно получить из D-маннозы, L-рамнозы и D-галактозы. Не столь очевидно, как направить образование гликозидных связей в положение 3 остатка галактозы, положение 4 остатка рамнозы и положение 6 остатка маннозы и как придать им необходимую конфигурацию (схема 1).

Три указанных моносахарида известными из литературы способами были превращены в соответствующие промежуточные соединения. Взаимодействие производного рамнозы, в котором все гидроксильные группы превращены в ацетоксильные во избежание самоконденсации, а гликозидный центр активирован превращением в бромид, с производным галактозы, имеющим всего одну свободную гидроксильную группу, и притом именно в нужном положении 3, дает дисахарид. Последний превратили в производное, которое опять-таки имеет всего одну свободную гидроксильную группу в необходимом месте рамнозного остатка. Реакция этого дисахарида с производным маннозы ведет к трисахаридному производному. Это последнее соединение аналогичными приемами с заменой одних защитных и (или)

активирующих групп другими было в конце концов превращено в О-антигенный полисахарид. Таким образом, очевидный синтез вовсе не означает простой; он является очевидным только с точки зрения выбора исходных соединений.

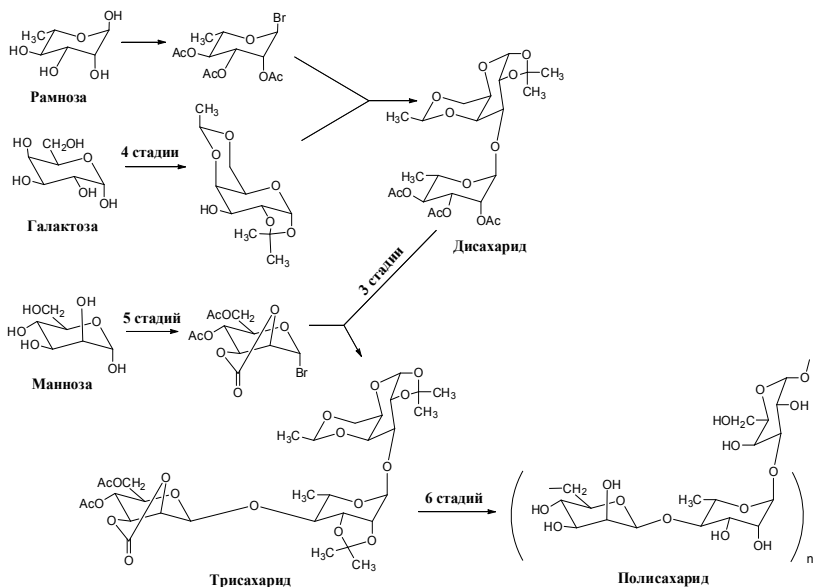


Схема 1

Следующая большая группа — так называемые *стандартные* синтезы. За последние два века было найдено и описано множество общих методов получения различных групп и классов органических соединений: алифатических, ароматических, алициклических, гетероциклических. Поэтому в тех случаях, когда целевое соединение можно отнести к одному из хорошо известных классов органических веществ, всегда есть надежда, что в литературе найдутся и сведения об общих путях синтеза такого рода структур. Например (схема 2), общим методом синтеза ацетиленовых спиртов служит реакция Фаворского (I), эфиров фосфоновых кислот — перегруппировка Арбузова (II), замещенных циклогексенов — реакция диенового синтеза Дильса-Альдера (III), эпоксидов — реакция Прилежаева (IV) и т. д.

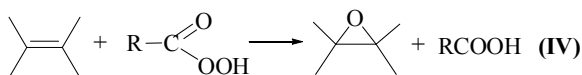
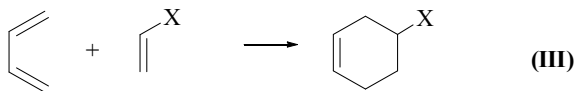
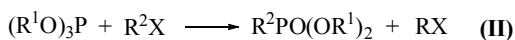
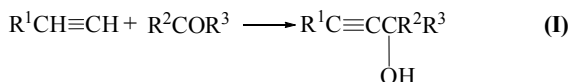


Схема 2

Планирование такого рода синтезов требует не столько творческого подхода, сколько хорошего знания литературы и умения ею пользоваться. Неоценимые услуги в таких случаях могут оказать синтетику такие справочные руководства, как «Органические реакции», «Гетероциклические соединения», «Современная органическая химия». И в этом случае нужно подчеркнуть, что стандартный – вовсе не значит простой в осуществлении. Иногда самые общие, надежные и проверенные на многих примерах методы вдруг не работают, казалось бы, в тривиальном случае.

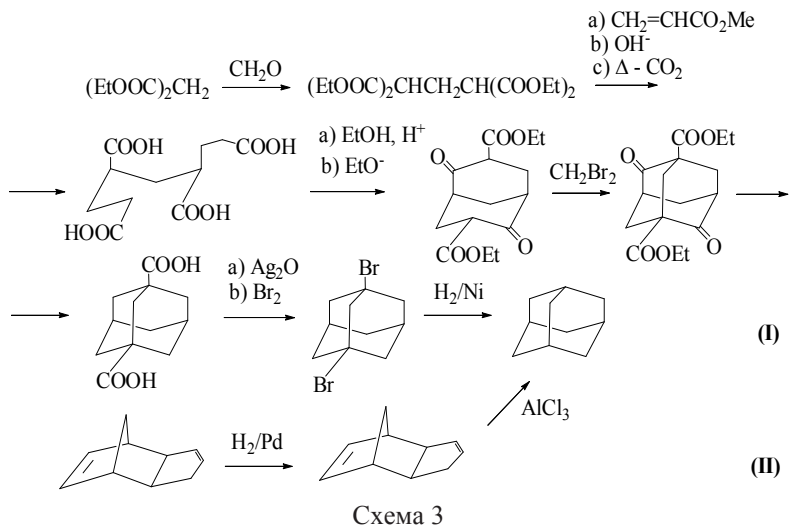
Наконец, третью группу синтезов, где исходные соединения не очевидны, а отнесение к известному классу затруднительно, составляют *сложные* синтезы.

Из совокупности уже осуществленных сложных синтезов можно выделить два крайних случая — синтезы *рациональные* и *иррациональные*.

К первой подгруппе относятся синтезы, в которых структура целевого соединения строится последовательно путем стандартных операций наращивания скелета, введения, превращения и удаления функциональных групп. Такие синтезы часто используют для доказательства структуры.

Напротив, в *иррациональных* синтезах используются превращения, результат которых трудно предсказать, исходя из обычных соображений, и потому он кажется неожиданным. Часто иррациональные синтезы являются результатом случайных наблюдений,

но есть примеры, когда иррациональные превращения были сознательно сконструированы благодаря фантазии и парадоксальному стилю мышления их открывателей. Обычно иррациональные синтезы короче и эффективнее рациональных и, в случае осуществления, быстро переходят в разряд стандартных. Синтезы адамантана (схема 3) хорошо иллюстрируют эти положения.



В первом синтезе, опубликованном в 1941 г. В. Прелогом, использована достаточно длинная цепь стандартных превращений (I). В 1957 г. П. фон Шляйер получил адамантан из доступного димера цикlopentadiена в две стадии (II). Теперь этот синтез стал стандартным методом получения адамантана.

1.4 Общие принципы планирования

Составление плана сложного синтеза начинается с анализа структуры молекулы соединения, которое должно быть синтезировано — так называемой целевой молекулы. Рассматриваются все мыслимые пути получения этой молекулы в одну стадию. Вещества, из которых могут быть получены целевая (Т) и промежуточные целевые молекулы (T_1 , T_2 , T_3 и т. д.), в свою очередь,

анализируются таким же способом. Этот процесс, идущий в направлении, противоположном обычным реакциям (отсюда и название «*ретросинтетический анализ*»), приводит к созданию «древа» синтетических путей, изображаемого для большей наглядности корнем вверх (схема 4), и продолжается до тех пор, пока в структурах очередного ряда промежуточных целей опытный глаз исследователя не увидит уже известных, достаточно легко доступных соединений.

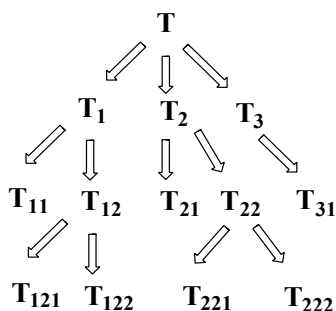


Схема 4

Для того чтобы избежать путаницы, предложено называть мысленные ретросинтетические операции трансформами и обозначать двойной стрелкой, а за синтетическими сохранить привычный термин «реакция» и обозначить их простыми стрелками. Таким образом, мысленно проводимые реакции, обратные реакциям синтеза, называются *трансформами* (Tf). Цель *трансформы* — уменьшение молекулярной сложности.

Рассмотрим теперь, во-первых, каким образом найти оптимальных предшественников данной целевой молекулы, и, во-вторых, какие пути синтеза из многих возможных следует предпочесть.

Все синтетические операции можно разделить на два основных типа:

- 1) введение, превращение и удаление функциональных групп;
- 2) наращивание, упрощение или перегруппировки углеродного скелета путем образования и расщепления углерод-углеродных связей.

Лишь немногие реакции второго типа можно осуществить без участия функциональных групп. Поэтому первым делом следует найти в целевой молекуле все функциональные группы. Затем следует рассмотреть, что даст разрыв имеющихся в молекуле связей. Это превращение, называемое *разъединением* (disconnection) связей, является основным приемом ретросинтетического анализа. Ясно, что, разрушая связь, следует отдавать себе отчет, как снова ее создать. Поэтому нужно начинать с таких ретросинтетических превращений, которым в синтетическом плане соответствуют надежные и хорошо известные реакции.

Если разъединение связи и не имеет простого синтетического эквивалента, но дает перспективную промежуточную цель, такой путь не обязательно отбрасывать, а лучше постараться поискать новую реакцию. Накопившиеся к настоящему времени сведения о механизмах органических реакций и основанные на этом новые схемы их классификации сильно облегчают поиск новых синтетических путей.

Следует уточнить понятие «*расчленение*» (disconnection), столь широко используемое в ретросинтетическом анализе. Термин «*расчленение*» означает мысленно проводимый разрыв связей, дающий последовательно более простые молекулы-предшественники, но всегда таким путем, чтобы эти связи могли быть вновь созданы известными химическими реакциями.

Фрагменты, образующиеся при разъединении связей, называют *синтонами*. *Синтоны*, естественно, будут иметь свободные валентности, и потому их можно представить как катионы, анионы или радикалы, которые действительно могут участвовать (но могут и не участвовать) в соответствующих реакциях. Реальные соединения, используемые для образования химической связи, называются *реагентами*.

Для эффективного планирования синтеза необходимы следующие навыки:

1. Понимание механизмов реакций.
2. Практическое знание надёжных реакций.
3. Принятие во внимание того, что некоторые соединения легко доступны.

4. Понимание стереохимии.

Начиная процедуру ретросинтетического анализа, надо прежде всего ответить на следующие вопросы:

1. Какие функциональные группы присутствуют в ТМ?

2. Есть ли симметрия в ТМ? Симметрию лучше сохранить в ходе анализа.

3. Есть ли аналогия в решении проблемы данного синтеза с проблемами, уже решенными ранее?

4. Можно ли представить, что ТМ состоит из доступных или легко синтезируемых фрагментов?

В ретросинтетическом анализе выделяют пять основных стратегических линий, или стратегий.

1. Стратегии, базирующиеся на трансформах

Целью таких стратегий является поиск наиболее мощного упрощающего трансформы, который дает наибольший вклад в «дерево синтеза». При этом приходится перебрать несколько возможных первичных трансформов, то есть поиск мощного трансформы становится самоцелью (лучше сказать, «подцелью»). При таком подходе трансформы используются чисто механически, без прямой связи с главной целью анализа — нахождением способа синтеза данной ТМ.

2. Стратегии, базирующиеся на структуре

В этих стратегиях определяющая роль принадлежит обнаружению в структуре ТМ потенциального исходного соединения, субъединицы, содержащей определенный ретрон или начальный хиральный элемент для создания правильных стереосоотношений в ТМ.

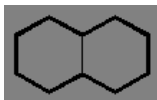
В ходе анализа некоторые связи и кольца целесообразно сохранять, не подвергая их расчленению. Такие фрагменты структуры обычно берут начало из доступных соединений, так называемых *билдинг-блоков* (building block, строительный блок). *Билдинг-блоком* называется соединение, содержащее одну или несколько функциональных групп, позволяющих легко встраивать содержащий структурный фрагмент в молекулы других соединений. Сюда относятся, например, *n*-алкильные группы, бензольные и нафталиновые кольца, а также ряд гетероциклических структур.

3. Стратегии, основанные на топологии

Эти стратегии предполагают обнаружение связи (или связей), расположение которой, в соответствии с ее положением в ТМ, дает максимальное уменьшение молекулярной сложности. Такие связи называются «стратегическими». Ниже перечислены три основных типа стратегических связей. Это:

- а) связи, расположенные в середине молекулы;
- б) связи, идущие из точки ветвления;
- в) связи, непосредственно присоединенные к циклу.

Стратегическими являются связи, составляющие цикл, который является «конвертом» для двух или более циклов меньшего размера. Так, в приведенной ниже структуре стратегическими являются выделенные связи, но не центральная связь.



Связи, общие для двух циклов конденсированной системы, не являются стратегическими. Расчленение этих связей проводить нельзя. Иными словами, нельзя проводить расчленение конденсированной системы так, чтобы получался цикл большего размера, чем первичные циклы. В случае мостиковых систем нельзя проводить расчленение связи, общей для двух связанных мостиком первичных циклов, если такое расчленение приводит к циклу, содержащему более 7 атомов.

4. Стратегии, основанные на стереохимии

В данном случае речь идет о двух подходах: создании определенной относительной конфигурации (диастереоселективные стратегии) и создании заданной абсолютной конфигурации (хиронный подход).

5. Стратегии, базирующиеся на функциональных группах

Функциональные группы часто входят в состав того или иного ретрона и поэтому играют важную роль при выборе трансформы и даже стратегии анализа. В отличие от сложившейся традиции, в ретросинтетическом анализе практически все характерные группировки атомов, за исключением алкильных (арильных) групп, считаются функциональными группами.

1.5. Общие критерии оценки плана синтеза

Выше были рассмотрены некоторые приемы построения схемы сложного органического синтеза и отмечено, что сама природа этих приемов ведет к тому, что одновременно генерируется несколько схем. «Древо» синтетических путей получается ветвистым. Как же выбрать из многочисленных его ветвей наиболее надежные и перспективные? Иными словами, посмотрим, как отобрать наиболее перспективные планы синтеза.

Схемы синтезов с топологической точки зрения можно свести к двум крайним случаям: они могут быть *линейными* и *конвергентными* (схема 5). По линейной схеме (I) молекулу, состоящую из фрагментов А, В, С ..., начинают собирать с единицы А, к которой затем присоединяют В, а к получившемуся фрагменту затем привязывают фрагмент С и т. д. При конвергентном подходе (II) из мелких фрагментов собирают более крупные, затем крупные фрагменты объединяют в блоки, из которых, в конце концов, собирают целевую структуру.

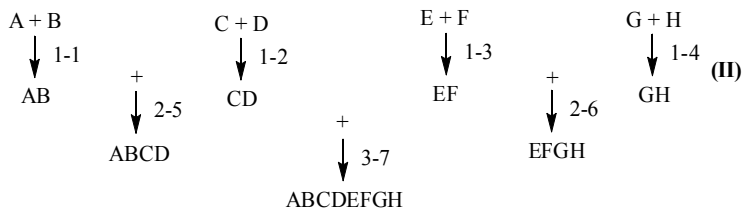
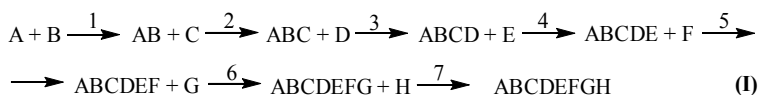


Схема 5

Таблица 1

**Суммарные выходы конечного продукта
при разных схемах его получения, %**

Число стадий	Линейная схема			Конвергентная схема		
1 (среднее)	90	80	50	90	80	50
7	48	21	0,8	73	51	12,5
15	21	3.5	0.003	59	33	3.1

Простой расчет, результаты которого приведены в табл. 1, позволяет оценить преимущества конвергентной схемы перед линейной. Для простоты допустим, что выходы на всех стадиях одинаковы и в трех случаях составляют 90, 80 или 50 % соответственно. В 7-стадийном синтезе по линейной схеме можно надеяться получить удовлетворительный результат лишь при высоких выходах на каждой стадии: исход предприятия даже при 50 %-м выходе на каждой стадии представляется сомнительным, тогда как при работе по конвергентной схеме можно надеяться на благоприятный исход даже при относительно низких выходах. В случае более длинного 15-стадийного синтеза по линейной схеме работу вряд ли стоит начинать, если нет уверенности, что выходы на каждой стадии будут не менее 80 %, тогда как по конвергентной схеме риск оправдан даже при 50 %-х выходах.

Таким образом, конвергентный подход позволяет избежать операций со слишком большими нагрузками на начальных стадиях и в то же время получить конечный продукт с достаточно хорошим выходом. К тому же при конвергентной схеме неудача на одной из стадий (кроме, разумеется, последней) гораздо легче восполнима, тогда как потеря продукта при работе по линейной схеме даже в середине пути может обернуться несколькими лишними неделями, а то и месяцами работы. Поэтому относительно короткие синтезы можно проводить и по линейной схеме, но для многостадийных синтезов нужно решительно отдавать предпочтение конвергентным схемам. Предыдущие рассуждения справедливы, если, выбирая между несколькими схемами, мы можем заранее оценить выход на каждой стадии. Сделать это далеко не всегда возможно. В конечном счете в распоряжении исследователя, когда он планирует синтез, находятся только формулы, написанные на бумаге. Попытку оценить относительные преимущества той или иной схемы синтеза, не прибегая к прикидочным данным о выходах, а лишь на основании структурных формул исходных и промежуточных соединений и конечного продукта, предпринял американский исследователь С. Берц, используя для этой цели теорию графов. Он рассматривает структурные формулы как графы, состоящие из точек, символизирующих атомы,

и линий, изображающих связи. При этом принимаются во внимание все атомы, кроме атомов водорода. Для углеводов сложность такого «молекулярного графа» определяется как число пар соседних линий, причем в кратных связях каждая из линий, их изображающих, учитывается отдельно. Так, для этана сложность равна 0, для пропана — 1, для бутана — 2, для изобутана — 3, для неопентана — 6, для этилена — 1, для бутена-1 — 4, для ацетиленов — 3 и т. д.

Предложены правила, учитывающие элементный состав и симметрию молекулярных графов. Для оценки схем синтезов вводится понятие об избыточной сложности, которую можно определить как суммарную сложность всех промежуточных продуктов, подсчитываемую в соответствии с упомянутыми выше правилами. Шансы на успех обратно пропорциональны избыточной сложности. Правомерность такого подхода продемонстрирована на примере семи различных синтезов сесквитерпенового углеводорода модхифина.

Таблица 2

***Зависимость выхода модхифина
от избыточной сложности его синтезов,
опубликованных в работах разных авторов***

<i>Избыточная сложность</i>	<i>Выход, %</i>
187	26.4
235	8.2
265	6.3
296	6.1
350	4.7
482	0.7
508	3.8

Данные из работы Берца (табл. 2) достаточно убедительно демонстрируют неуклонное падение выхода с ростом избыточной сложности.

Следует упомянуть, что отклонение от указанной закономерности (низкий выход при небольшом значении избыточной сложности) свидетельствует, по мнению Берца, о том, что выходы

на некоторых стадиях не были доведены до оптимальных возможных значений. Будущее покажет, насколько правомерен и полезен такой подход, однако уже сейчас ясно, что лучше потратить несколько часов на подсчет избыточной сложности, чем наугад выбрать нелучшую схему многостадийного синтеза.

2. Тактика синтеза

2.1. Органическая реакция и синтетический метод

Выше уже говорилось, что реальные синтезы сложных органических соединений состоят из многих стадий, каждую из которых, прежде чем внести ее в схему планируемого синтеза, оценивают по меркам, применяемым для оценки синтеза в целом. Но не только по ним. Часть целого должна отвечать некоторым дополнительным требованиям, чтобы целое могло существовать. Поэтому далеко не каждая органическая реакция, даже достаточно хорошо отвечающая перечисленным ранее требованиям, заслуживает названия синтетического метода и может быть включена в схему синтеза как возможный путь осуществления той или иной его стадии. Первым дополнительным требованием, которому должна отвечать органическая реакция, претендующая на место в синтетической схеме, является ее общность.

Построение схемы органического синтеза, как и любое другое проектирование или планирование, включает элементы риска. Общность, широкая область приложения синтетического метода, который предполагается использовать для прохождения той или иной стадии, в какой-то степени служат залогом успеха, хотя и не могут спасти от неудачи. Наоборот, если о реакции известно, что в одних случаях ее протекание осложняется образованием побочных продуктов, а в других не удалось добиться образования целевых соединений вообще, хотя есть отдельные примеры ее успешного использования, включение такого превращения в схему синтеза, особенно на достаточно далеких от начала стадиях, вряд ли можно считать разумным и оправданным риском.

Наконец, в ходе планирования синтеза может возникнуть соблазн использовать новую реакцию, область применения которой еще не изучена. Наградой за смелость может оказаться особенно эффективное решение проблемы, но наказанием за ту же самую смелость будет напрасно потраченное время и бесплодный труд.

Другой важной характеристикой синтетических реакций является ширина интервала оптимальных условий. С этой точки зрения все реакции могут быть поделены на «плосковершинные» и «пиковые». Для первого типа характерна независимость выхода от условий в достаточно широком интервале их изменения. Для второго типа реакций строгий контроль условий их протекания имеет решающее значение, и порой незначительное отклонение может вести к нежелательным или непредсказуемым последствиям. Естественно, реакции первого типа следует предпочитать реакциям второго везде, где это возможно, в особенности если предполагается промышленная реализация процесса. Если для пиковой реакции не удастся найти подходящей альтернативы, это означает необходимость применения аппаратуры для автоматического поддержания нужных условий, что всегда удорожает продукцию.

Наконец, важными требованиями к синтетической реакции являются требования хемо-, регио- и стереоселективности (схема 6).

Реакции, в которых участвует лишь одна функциональная группа из нескольких одинаковых или различных групп, имеющих в исходном соединении, или такие реакции, чьи первичные продукты могут снова вступать, но не вступают в то же самое превращение, называют хемоселективными (I–IV). Примерами хемоселективных процессов могут служить ацилирование аминоспиртов только по аминогруппе (I) или только по гидроксильной группе (II), тритилирование метил- α -D-глюкопиранозиды по первичной спиртовой группе (III) и получение монометилового эфира этиленгликоля из окиси этилена и метанола (IV).

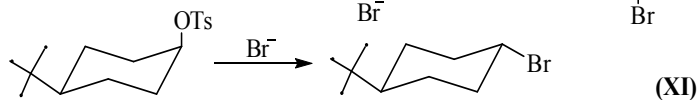
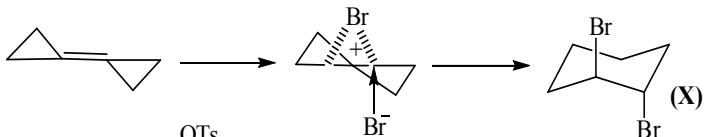
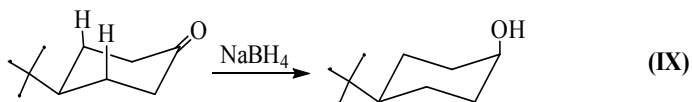
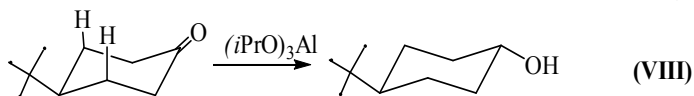
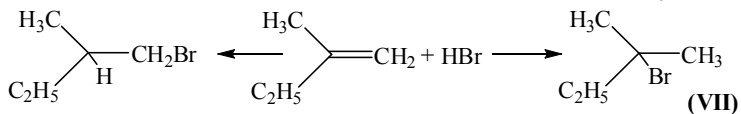
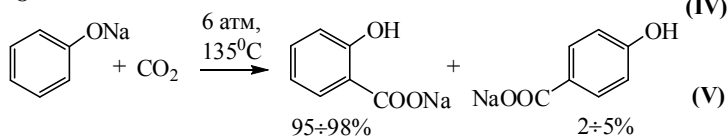
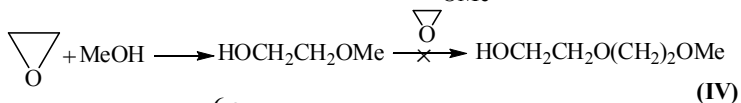
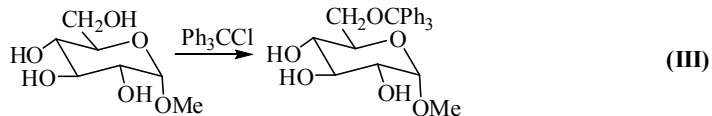
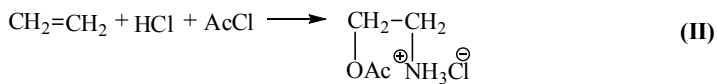
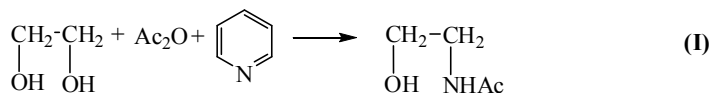


Схема 6

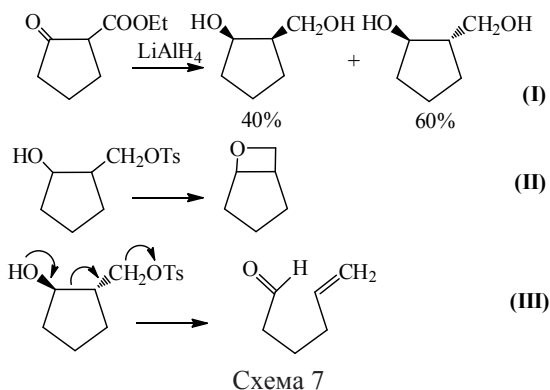
Реакции, в которых реагент атакует преимущественно одно из нескольких реакционноспособных положений молекулы исходного соединения, называются *региоселективными* (V–VII). Примерами региоселективных процессов могут служить преимущественное образование салициловой кислоты из фенолята натрия и двуокиси углерода (V), алкилирование ацетоуксусного эфира по метиленовой группе (VI) или **присоединение протонных кислот** или других несимметричных электрофилов к несимметричным олефинам в соответствии с правилом Марковникова (VII).

Наконец, реакции, в которых образуется главным образом один из нескольких возможных стереоизомеров, называются *стереоселективными* (VIII–IX). Примерами таких процессов, результат которых может определяться как большей стабильностью одного из продуктов (термодинамический контроль), так и большей доступностью одной из сторон молекулы исходного соединения для атаки реагента (кинетический контроль), может служить восстановление циклических кетонов по реакции Мейервейна-Пондорфа (VIII) или комплексными гидридами металлов (IX).

Если механизм реакции допускает образование лишь одного из регио- или стереоизомеров, который и является единственным продуктом, говорят о регио- или стереоспецифичности реакции (X–XI). **Примером стереоспецифического процесса является присоединение брома к циклогексену, дающее только *транс*-изомер (X).** Другим классическим примером стереоспецифического процесса может служить реакция нуклеофильного замещения S_{N2} , протекающая со 100 %-м обращением конфигурации (XI).

Как правило, чем выше хемо-, регио- и стереоселективность процесса, тем он полезнее в синтетической практике, поскольку высокая избирательность метода делает ненужным трудоемкое разделение смесей изомеров и повышает выход целевого продукта. Конечно, встречаются и исключения, когда оба возможных продукта являются целевыми. Например, восстановление 2-карбэтоксиклопентанона алюмогидридом лития (схема 7), характеризующееся низкой стереоселективностью, позволило получить сразу оба изомера 2-оксиметилциклопентанола (I).

Усилия по их разделению были полностью вознаграждены, когда удалось показать, что монотозилаты этих диолов по первичному гидроксиду дают при сольволизе заранее предсказанные, но абсолютно непохожие продукты (II, III).



Таким образом, с точки зрения органического синтеза исключительное значение имеет умение управлять селективностью реакции.

2.2. Методы повышения селективности реакций

Анализ приведенных примеров (см. схему 6) показывает, что селективность реакции зависит в первую очередь от выбора условий ее проведения: концентрации реагентов, кислотности или основности среды, природы растворителя, наличия катализатора, порядка смешения реагентов, температуры и т. д. В некоторых случаях выбор условий довольно очевиден. Например, следует ожидать, что в кислой среде реакции аминогруппы с электрофильными реагентами будут в значительной мере подавляться вследствие превращения аминогруппы в аммонийный ион, тогда как изменение кислотности среды должно влиять на реакционную способность менее основных гидроксильных групп в гораздо меньшей степени. Из общих соображений уменьшение концентрации реагента и понижение температуры должны способствовать повышению селективности процесса.

Однако в каждом конкретном случае оптимальные условия приходится искать методом проб и ошибок, причем за каждую ошибку (кроме затрат труда и времени) приходится расплачиваться еще и потерей промежуточных продуктов синтеза, тем более драгоценных, чем дальше продвинулся синтез. И все-таки даже выдающиеся мастера органического синтеза вынуждены прибегать к этому малопродуктивному тактическому приему. Так, сотрудникам Вудворда пришлось повторить одну из ключевых стадий в синтезе холестерина 130 раз, прежде чем они добились удовлетворительных результатов!

Следует отметить, что различные части молекулы субстрата имеют неодинаковое значение для селективности химического процесса: одни играют решающую роль, тогда как другие менее существенны. Так, алкилирование ацетоуксусного эфира по метиленовому звену диктуется присутствием карбэтоксигруппы, а селективность восстановления 4-трет-бутилциклогексанона определяется наличием объемистой «якорной» *трет*-бутильной группы, стабилизирующей одну из возможных конформаций. Замена этих групп другими может привести к изменению селективности процессов вплоть до полной ее потери.

Группы, имеющие решающее значение для селективности процесса, носят название контрольных элементов. При любом ретросинтетическом превращении, получив промежуточную цель, следует оценить прежде всего хемо-, регио- и стереоселективность соответствующей синтетической реакции. Для этого в структуре промежуточной цели нужно найти контрольные элементы и посмотреть, будут ли они способствовать протеканию желаемой реакции или, наоборот, будут вызывать побочные процессы. При отсутствии контрольных элементов или при наличии контрольных элементов, способных сыграть отрицательную роль, не следует сразу отбрасывать промежуточную цель как бесперспективную, а нужно рассмотреть превращения функциональных групп, способные исправить такое положение.

В принципе возможны два пути повышения селективности реакции: подавление побочных процессов и ускорение целевой реакции. Последнее может достигаться как снижением энергии

активации, так и увеличением вероятности достижения необходимого переходного состояния, т. е. изменением энтропийного фактора. Соответственно различают три основные группы контрольных элементов: защитные (подавляющие побочные процессы путем увеличения их энергии активации), активирующие (снижающие энергию активации целевых превращений) и мостиковые (уменьшающие энтропийный барьер). Далее кратко рассматриваются три типа контрольных элементов и требования, предъявляемые к ним.

2.3. Защитные группы

Суть применения защитных групп в органическом синтезе удобно пояснить на конкретном примере (см. схему 1).

При наличии в молекуле субстрата нескольких реакционно-способных положений (например, нескольких гидроксильных групп в молекуле галактозы), прежде чем осуществить ключевую реакцию (введение остатка рамнозы по положению 3 в рассматриваемом примере), проводят одну или несколько вспомогательных высокоселективных реакций (получение циклических ацеталей в данном случае), в результате которых доступным для атаки реагента на ключевой стадии остается только одно желаемое положение (гидроксильная группа в положении 3). По завершении синтеза защитные группы (циклические ацетали в данном примере) удаляют.

К настоящему времени в органической химии известно несколько сотен защитных групп, применяемых для временной защиты самых различных функциональных групп и их окружения: гидроксильных, карбонильных, карбоксильных, аминогрупп, двойных и тройных связей, активных метилов, метиленов и метинов, ароматических колец и т. д. Введение и удаление этих групп осуществляется селективно в весьма широком диапазоне условий самыми различными путями, что обеспечивает достаточное разнообразие защитных групп и возможность надежного их применения даже в тех случаях, когда специфика проводимых реакций накладывает очень жесткие ограничения на их выбор.

Сейчас предложены реагенты для высокоселективного введения защитных групп в кислой, нейтральной и слабоосновной среде с учетом минимальных различий в электронной плотности или стерическом окружении, выдерживающих воздействие самых различных кислот и оснований, окислителей, восстановителей и удаляемых такими специфическими реагентами, как соединения ртути, фосфора, фтора, или УФ-облучением.

Сформулируем основные требования, которым должны удовлетворять защитные группы. Во-первых, введение защитной группы должно протекать строго избирательно; во-вторых, защитная группа должна выдерживать условия всех последующих реакций; в-третьих, удаление защитной группы также должно быть высокоселективным процессом.

Наконец, для хиральных, т. е. не совпадающих со своим зеркальным изображением, молекул введение защитных групп по возможности не должно создавать новых хиральных центров. Образование дополнительного хирального центра ведет к образованию двух диастереомеров, что вызывает трудности как при проведении последующих реакций, так и при интерпретации спектральных данных, получаемых в ходе анализа и доказательства строения продуктов. С этой точки зрения такие широко применяемые для защиты гидроксильных группы, как 2-тетрагидропиранильная и 1-этоксиэтильная, оставляют желать лучшего.

2.4. Активирующие группы

Активация определенных положений или связей в органической молекуле путем предварительной модификации их окружения настолько хорошо известна и так давно применяется в органическом синтезе, что химики-органики часто используют этот прием, даже не отдавая себе в том отчета. Тем не менее их полезно рассмотреть, чтобы впредь использовать аналогичные приемы более сознательно.

4-метил-4-иодметилциклогексен (схема 8) проще всего получить из соответствующего спирта.

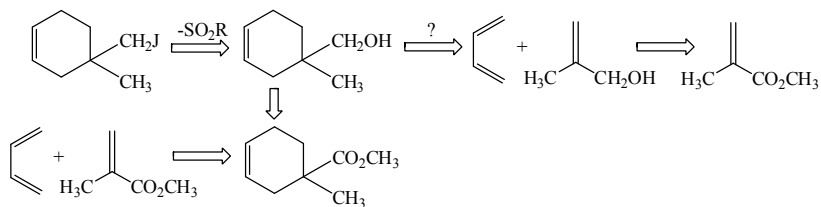


Схема 8

Однако гидроксил является плохой уходящей группой в реакциях нуклеофильного замещения и не способен замещаться на йод при действии йодид-иона. Йодистоводородная кислота, будучи сильным восстановителем, может вызвать превращение первоначально образующегося йодида в соответствующий углеводород, а также присоединиться по двойной связи с последующим восстановлением образующегося йодида или вызвать скелетные перегруппировки типа перегруппировки Вагнера-Мейервейна. Поэтому целесообразно превратить предварительно спирт в какой-либо сульфонат, например бензолсульфонат, толуолсульфонат, метансульфонат или трифторметансульфонат, действием хлорангидрида соответствующей сульфокислоты в пиридине. Сульфонаты, будучи хорошими уходящими группами, легко подвергаются замещению на йод при действии йодид-иона в таких растворителях, как ацетон, ацетонилацетон или диметилформамид. Таким образом, превращением спирта в сульфонат достигается активация связи между углеродом и кислородом в реакции нуклеофильного замещения.

Рассмотрим теперь получение указанного спирта. Расположение двойной связи в его молекуле подсказывает, что он может быть получен из бутадиена и метакрилового спирта по реакции диенового синтеза. Однако двойная связь в метакриловом спирте недостаточно активна в реакциях циклоприсоединения. Поэтому целесообразно заменить метакриловый спирт метакролеином или метилметакрилатом. Особенно легко доступен последний, являющийся многотоннажным промышленным полупродуктом в производстве оргстекла. Замена оксиметильной группы более электроноакцепторной карбометоксигруппой активирует

сопряженную двойную связь в реакции диенового синтеза и позволяет осуществить ее в более мягких условиях и с лучшим выходом, а затем восстановить полученный сложный эфир в спирт. В этом простом синтезе прием введения активирующей группы повторяется дважды — для проведения реакции Дильса–Альдера и для замены гидроксильной группы на йод.

Стандартным методом получения тиофенолов является восстановление аренсульфохлоридов цинком в присутствии минеральных кислот (схема 9).

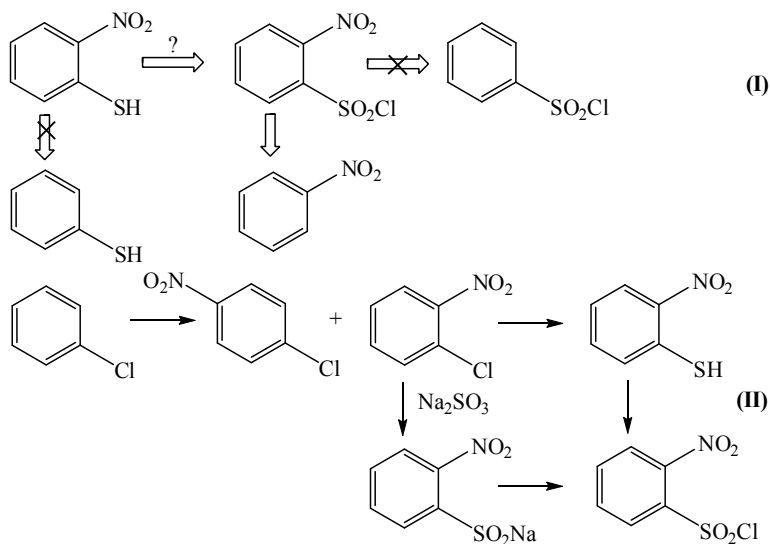


Схема 9

Этот способ не годится для получения *o*-нитротиофенола (I): во-первых, нужный для этой реакции сульфохлорид является соединением труднодоступным, поскольку не может быть получен ни нитрованием бензолсульфохлорида, ни сульфохлорированием нитробензола из-за того, что и нитро- и хлорсульфо-группы являются *мета*-ориентантами; во-вторых, даже если бы это соединение и было получено каким-либо простым способом, то в указанных выше условиях подверглась бы восстановлению и нитрогруппа. Нельзя получить это соединение и по аналогии

с получением *o*-нитрофенола прямым нитрованием тиофенола: чувствительная к окислителям сульфгидрильная группа будет в условиях нитрования вступать в побочные реакции.

На помощь приходит активирующее влияние нитрогруппы на способность галогена в арилгалогенидах вступать в реакции нуклеофильного замещения (П): *o*-нитротииофенол получают из доступного *o*-нитрохлорбензола (который в смеси с *n*-хлорнитробензолом образуется при нитровании хлорбензола) и монозамещенного сульфида натрия. Заметим, что получение тиофенолов из арилгалогенидов, не содержащих активирующих групп, не находит использования в лабораторной практике из-за низких выходов и необходимости создания жестких условий. Что же касается упомянутого выше *o*-нитробензолсульфохлорида, то его можно приготовить либо окислительным хлорированием *o*-нитротииофенола, либо из соответствующей *o*-нитробензолсульфокислоты. Последнюю получают из *o*-нитрохлорбензола и сульфита натрия, также используя активирующее действие нитрогруппы в ароматическом кольце на подвижность галогена в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к ней.

2.5. Мостиковые группы

Хорошо известно, что некоторые внутримолекулярные реакции протекают гораздо легче по сравнению с аналогичными бимолекулярными. Например, пяти- и шестичленные лактоны образуются намного быстрее и в более мягких условиях по сравнению со своими аналогами с открытой цепью — сложными эфирами. Это объясняется повышением вероятности встречи двух реагирующих групп с образованием переходного состояния в тех случаях, когда они находятся в одной и той же молекуле и их сближение не вызывает сильной деформации связей и валентных углов. Наоборот, если для образования переходного состояния внутримолекулярной реакции требуется сильное искажение нормальных валентных углов и (или) длин связей, такая реакция вряд ли будет осуществимой. Эти простые соображения лежат в основе использования так называемых мостиковых групп для повышения избирательности синтетических реакций. В самом общем

виде этот прием можно проиллюстрировать обобщенной моделью (схема 10).

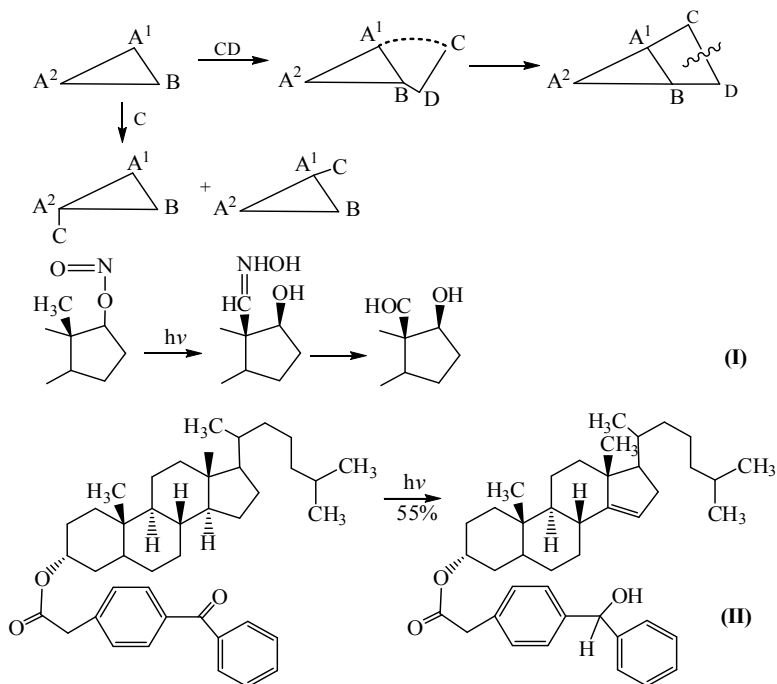


Схема 10

Пусть у нас имеется жесткая молекула с двумя одинаковыми функциональными группами A^1 , A^2 и какой-нибудь третьей функциональной группой B , расположенной несколько ближе к A^1 , которую требуется связать с некоторым остатком C . Решить эту задачу можно, используя относительную пространственную близость A^1 к B следующим образом. Присоединим остаток C к цепочке, несущей на другом конце группу D , способную реагировать с B много быстрее, чем C с A^1 или A^2 . Длину цепочки выберем таким образом, чтобы она была несколько больше расстояния A^1-B , но меньше расстояния A^2-B . Привяжем вспомогательную молекулу группой D к группе B . Тогда внутримолекулярная реакция C с A^1 будет протекать намного быстрее, чем

межмолекулярная реакция С с группой А² из другой молекулы, а внутримолекулярная реакция А² с С будет и вовсе невозможна. Порвав затем вспомогательные связи, мы достигнем поставленной цели.

Две фотохимические реакции (I, II) могут служить хорошей иллюстрацией практического воплощения этих общих принципов. Некоторые стероиды, обладающие высокой биологической активностью, например сердечный гликозид — строфантин, гормон надпочечников — альдостерон, вместо одной из ангулярных метильных групп содержат альдегидную. Поэтому найти способ превращения более доступных стероидов с ангулярными метилами в соответствующие альдегиды кажется весьма заманчивым и в то же время очень непростым делом. Решение этой задачи, найденное Бартоном, состоит в получении нитритов стероидных спиртов и их превращении в соответствующие оксимы при УФ-облучении (I). Нетрудно видеть, что роль группы А¹ в этом случае играет соседний ангулярный метил, группы В — гидроксил, группы С — нитрозогруппа, а азот-кислородная связь выполняет роль вспомогательной цепочки. Высокая селективность превращения достигается тем, что все остальные атомы водорода стероидной молекулы оказываются либо слишком далеко, либо слишком близко к активированной облучением нитрозогруппе.

Еще более сложной на первый взгляд задачей представляется превращение 3 α -холестанола в 3 α -холест-14-енола. В самом деле, из 47 С—Н-связей, имеющих в этой молекуле, нужно избирательно порвать две в положениях 14- α и 15. Применение мостиковой группы позволяет решить эту задачу всего в три стадии: сначала стерол превращают в эфир бензофенонуксусной кислоты, который затем подвергают действию УФ-излучения (II). Длина мостика подобрана таким образом, что в зоне действия фотовозбужденной карбонильной группы оказываются именно нужные водородные атомы. Удаление сыгравшего свою роль мостика завершает синтез.

Известны многочисленные примеры успешного применения в органическом синтезе в роли мостиковых элементов, кроме молекул и фрагментов, связанных ковалентными связями,

также атомов и ионов металлов (металлокомплексный катализ) или фрагментов кристаллической решетки неорганических соединений (на этом основан гетерогенный катализ). В этом случае мостик может быть присоединен к молекуле субстрата ионными или водородными связями и т. д.

Таким образом, применение защитных, активирующих и мостиковых групп позволяет многократно увеличить селективность органических реакций и превратить их в синтетические методы. Кроме того, рассмотрение контрольных элементов, обсуждавшихся выше, подводит к двум важным принципам тактики органического синтеза. Во-первых, вводя контрольный элемент, мы, по сути дела, заменяли одну группу другой, эквивалентной ей с точки зрения синтеза. В органической химии известны сотни различных способов превращения одних функциональных групп в другие, которые могут быть использованы в синтетических целях. Поэтому если в получившейся по ходу ретросинтетического анализа промежуточной цели имеющийся набор функциональных групп нас по тем или иным причинам не устраивает, то следует рассмотреть возможные способы введения, превращения и удаления функциональных групп, и почти наверняка решение найдется.

Иными словами, планируя органический синтез, следует помнить о принципе *эквивалентности* функциональных групп, который и состоит в том, что имеющийся арсенал синтетических методов позволяет избирательно превратить в разумное число стадий одну функциональную группу практически в любую другую.

Во-вторых, следует придерживаться и другого принципа — принципа максимальной *экономии* функциональных групп и контрольных элементов. Необходимо помнить, что любая самая несложная стадия синтеза требует для своего осуществления некоторых затрат труда, времени, реагентов и других материальных ресурсов. Поэтому наилучшей из нескольких промежуточных целей будет такая, для превращения которой в целевой продукт не требуется введения дополнительных функциональных групп или контрольных элементов: они уже присутствуют в ее структуре. Промежуточную цель, требующую введения дополнительного контрольного элемента, следует рассматривать как менее удачную.

Если же без введения дополнительного контрольного элемента обойтись не удастся, его нужно постараться выбрать так, чтобы затем превратить в часть целевой структуры, тем самым экономится стадия удаления контрольного элемента. Самой худшей тактикой будет такая, при которой после достижения очередной промежуточной цели введенные ранее контрольные элементы приходится заменять новыми.

Иллюстрацией этих положений может служить синтез сесквитерпена — копаена (схема 11). Ретросинтетический анализ структуры копаена привел автора к мысли применить в качестве ключевой стадии построения углеродного скелета копаена внутримолекулярную реакцию нуклеофильного замещения в *цис*-декалиновом производном (I), а в качестве исходного для получения ключевого промежуточного соединения использовать доступный дигидрорезорцин (II).

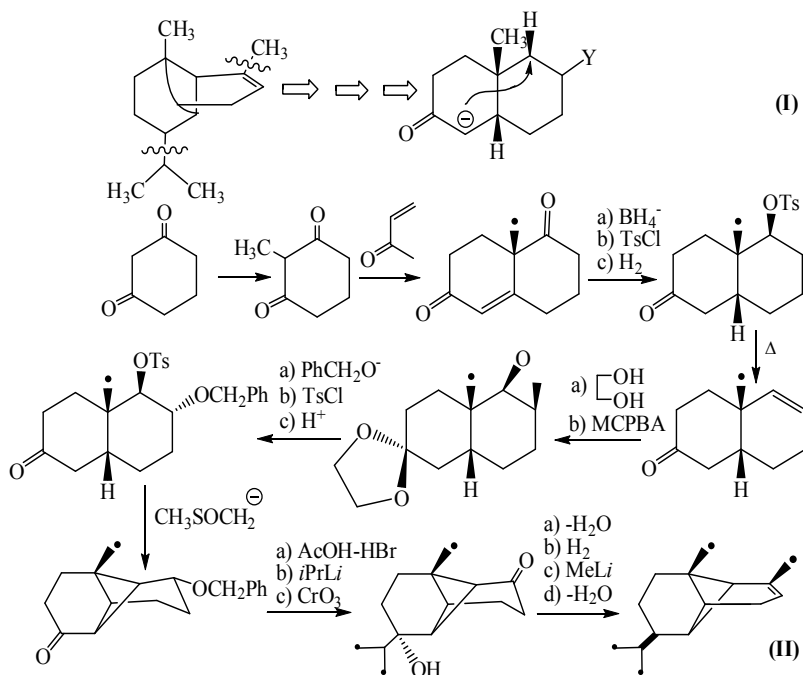


Схема 11

Сначала наличие 1,3-дикарбонильной системы было использовано для введения метила в положение 2, а затем для проведения наращивания шестичленного кольца по методу Робинсона, которое, вследствие симметрии предшествующей структуры, может дать только один продукт. Кислородные, функциональные группы в этом соединении уже расположены таким же образом, как и в гипотетическом ключевом промежуточном соединении, но пока отсутствует группа Y, **необходимая для введения метильной группы и двойной связи в целевую структуру.**

Решение этой задачи начинается с использования большей реакционной способности несопряженной карбонильной группы по сравнению с сопряженной, что позволяет осуществить ее восстановление хемоселективно. Гидрирование также протекает селективно с менее пространственно затрудненной стороны и дает необходимое *цис*-сочленение колец. Отщепление тозилльной группы позволяет функционализировать соседний атом углерода. Однако следующую стадию — эпоксидирование — нельзя провести без предварительной защиты карбонильной группы, также чувствительной к действию надкислот. Здесь единственный раз на протяжении всего 17-стадийного синтеза автор был вынужден ввести и затем удалить этиленкетальную группу с одной лишь целью защитить — карбонил. Эпоксидирование и раскрытие эпоксида бензилоксианионом идут стерео- и региоселективно.

Тозилирование с последующим кислотным гидролизом завершает получение ключевого производного, скелет и расположение функциональных групп в котором соответствуют гипотетической структуре. Дальнейшие превращения протекают однозначно. Причем кислородные функции используются для введения в нужные положения изопропильной и метильной групп и двойной связи, а последовательность реакций выбрана так, что автору нигде больше не приходится прибегать к введению дополнительных контрольных элементов.

Осуществить замыкание четырехчленного кольца на стадии эпоксида, структура которого также эквивалентна гипотетической, нельзя по двум причинам: во-первых, в присутствии чувствительной к кислотам эпоксидной функции весьма

затруднительно удалить этиленкетальную группировку для освобождения карбонильной функции, которая необходима для генерации соответствующего карбаниона; во-вторых, если бы даже это и удалось реализовать, атака карбаниона при C_1 направлялась бы главным образом по C_7 с образованием менее напряженной трициклической структуры, а не по C_6 , как это необходимо. Таким образом, каждая из функциональных групп используется многократно для построения скелета, а в конце служит для введения боковых цепей. Могуществом органической химии автор синтеза пользуется целесообразно умеренно, как, впрочем, поступают все настоящие мастера независимо от профессии: в каждое движение они вкладывают ровно столько силы, сколько нужно, чтобы достичь цели, и не более того.

2.6. Синтез хиральных соединений

Особые проблемы возникают перед исследователем, если требуется синтезировать хиральное соединение в оптически активной форме, т.е. получить один из двух возможных антиподов с заранее заданной абсолютной конфигурацией. Самое простое, но отнюдь не самое эффективное решение — синтез рацемата с последующим разделением антиподов одним из известных способов: кристаллизацией производных, полученных взаимодействием со специально выбранным хиральным реагентом (солей природных хиральных оснований и кислот, сложных эфиров и т. д.); обработкой ферментными препаратами, разрушающими только один из антиподов; экстракцией хиральными растворителями; хроматографическим разделением на хиральных носителях и т. д.

Такой подход имеет множество очевидных недостатков. Во-первых, даже теоретически выход не может превышать 50 %, на практике же разделение антиподов сопровождается всегда значительными потерями и накоплением больших количеств отходов, что особенно нежелательно для крупномасштабных промышленных синтезов. Во-вторых, разделение антиподов требует серьезных затрат труда, времени и материалов (растворителей, реагентов и т. п.). В-третьих, даже если разделение удастся осуществить, часто приходится определять абсолютную конфигурацию

выделенного продукта, что является сложной и трудоемкой задачей. Поэтому при планировании синтеза хирального органического соединения следует всеми силами избегать разделения рацематов, особенно на конечных стадиях, когда полученные с величайшим трудом крохи драгоценного вещества могут просто исчезнуть в результате низкой эффективности процесса разделения и неизбежных потерь.

Использование исходных хиральных соединений позволяет избежать разделения оптических антиподов. Достаточно широкий круг природных соединений может служить в качестве исходных веществ для таких синтезов: аминокислоты, оксикислоты (винная, яблочная), моносахариды и их производные, алкалоиды (никотин, цинхонин), терпены, стероиды (холестерин, сапогенины). Особенно широкое распространение получил синтез хиральных природных соединений из сахаров, что определяется относительной дешевизной и доступностью, высокой концентрацией хиральных центров в молекуле, разнообразием комбинаций центров с разными абсолютными и относительными конфигурациями и общими успехами химии углеводов в разработке методов специфических превращений скелета и функциональных групп.

При планировании синтеза хирального соединения из соответствующего предшественника следует выбирать его таким образом, чтобы наибольшее число хиральных центров целевого соединения уже присутствовало в исходном (в идеальном случае — все центры с правильной абсолютной конфигурацией); тогда синтез будет сводиться в основном к достройке ахиральных частей молекулы. Случай, когда удастся подобрать дешевое и доступное исходное соединение, содержащее большее число хиральных центров, чем целевая структура, также следует рассматривать как благоприятный: превращение избыточных хиральных центров в ахиральные группы, например вторично-спиртовой в метиленовую, обычно не встречает больших затруднений.

Несовпадение конфигурации одного или даже нескольких хиральных центров, несущих функциональные группы, также не является серьезным препятствием. Известно множество способов полного обращения конфигурации при углеродных атомах.

Большие трудности возникают в тех случаях, когда не удастся достичь перекрывания конечной и исходной структур и приходится достраивать недостающие хиральные центры. Обычно для этого применяют так называемую асимметрическую индукцию. Суть этого явления состоит в том, что возникающие при взаимодействии прохирального центра в хиральном соединении с ахиральным реагентом или прохирального центра в ахиральном соединении с хиральным реагентом переходные состояния представляют собой диастереомеры, имеют различную энтальпию и энтропию образования, и потому один из диастереомеров образуется преимущественно. Излюбленным приемом для усиления асимметрической индукции является использование вспомогательной мостиковой группы.

Например (схема 12), оксимеркурирование циклических алиловых спиртов ведет к образованию смеси четырех возможных регио- и стереоизомеров.

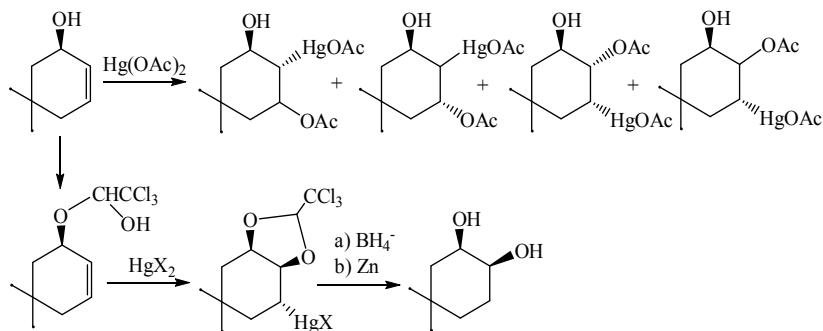


Схема 12

Добавка хлорала, легко образующего со спиртами полуацетали, ведет к регио- и стереоспецифическому образованию только одного изомера вследствие преимущества внутримолекулярной атаки нуклеофильной гидроксильной группы полуацетала перед атакой внешнего нуклеофила. По стерическим причинам такая атака возможна только по положению, соседнему с гидроксильной группой, и только с той же стороны, что ведет к одинаковой абсолютной конфигурации обеих вторичных спиртовых групп.

Наконец, возможен энантиоселективный синтез хиральных соединений из ахиральных предшественников при помощи ферментных препаратов, живых клеток или хиральных катализаторов. Например (схема 13), гидролиз диэфиров циклических дикарбоновых кислот эстеразой из печени свиньи позволяет получать хиральные моноэфиры (I), а алкилирование производного инданона хлористым метилом в условиях межфазного катализа в присутствии хирального *n*-(трифторметил)бензилцинхониний-бромиды в качестве катализатора фазового переноса дает возможность получить хиральный индакринон с оптической чистотой выше 90 % (II).

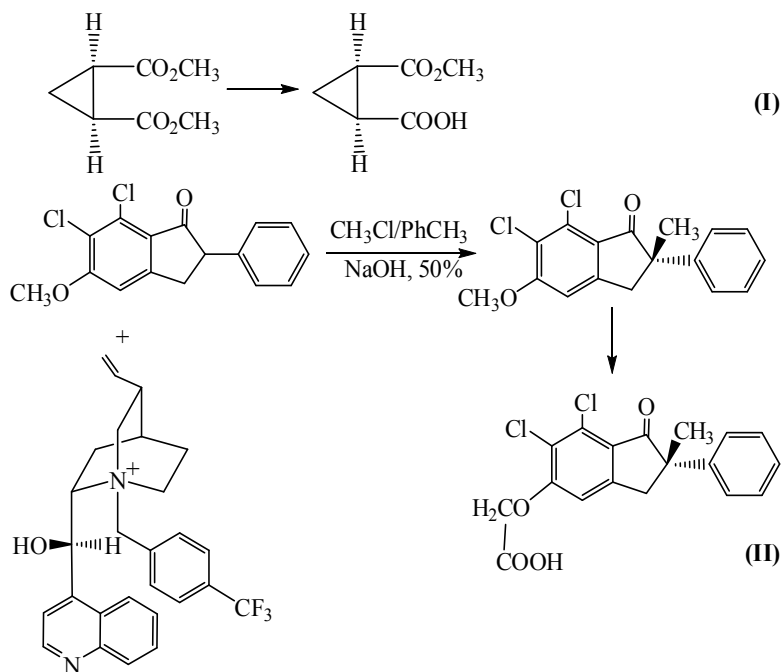


Схема 13

Полученные таким образом хиральные соединения сами могут служить исходными для дальнейших синтезов.

3. Выбор оптимальных путей синтеза

Для окончательного выбора оптимальных путей синтеза нужно шаг за шагом снова пересмотреть все схемы, обращая особое внимание на чисто практические вопросы:

1) имеются ли в лаборатории необходимые реагенты, растворители, адсорбенты и другие материалы нужного качества; где, как и насколько трудно получить недостающие; можно ли их приготовить своими силами и каковы будут затраты времени и труда;

2) хватит ли имеющегося в лаборатории оборудования или придется приобретать такое специализированное оборудование, как электрохимические или фотохимические реакторы, автоклавы, трубчатые печи; годятся ли доступные спектральные приборы по своим характеристикам для доказательства строения и стереохимии промежуточных и конечных продуктов;

3) достаточна ли квалификация сотрудников для осуществления задуманного и кому из них какую работу целесообразнее поручить, учитывая их знания, опыт и склонности.

Наконец, каждую стадию синтетического плана следует оценить с точки зрения возможности неудачи при ее осуществлении. Гибкие схемы, допускающие перестановку стадий и (или) реализацию каждой из стадий несколькими путями, заслуживают предпочтения перед теми, где неудача на одной из стадий означает провал всего синтеза.

При помощи такого рода критериев отбирают наиболее реальные и надежные пути, после чего приступают к их литературной проработке. Обычно работа в библиотеке позволяет сократить число отобранных планов до трех-четырех. Если позволяют лабораторные условия, а цель того заслуживает, работу начинают сразу по всем выбранным направлениям. При быстром продвижении к цели по тому или иному направлению целесообразно перераспределить ресурсы в пользу группы, добившейся наибольших успехов. Когда один из путей приводит к целевому соединению, начинается следующий этап – оптимизация каждой стадии для окончательной корректировки и успешного завершения разработанного плана на практике.

4. Примеры ретросинтетического анализа сложных органических соединений

Ретросинтетический анализ, как было отмечено выше, широко используется при осуществлении целенаправленного синтеза требуемых веществ. Такой синтез не может осуществляться без соответствующей организации химического эксперимента. *Химический эксперимент* – источник знания о химических веществах и их превращениях.

В химическом эксперименте можно выделить следующие компоненты:

- 1) изучение химических объектов (веществ и химических реакций);
- 2) постановку целей и задач эксперимента;
- 3) экспериментальную деятельность самих обучаемых;
- 4) освоение техники химического эксперимента.

Химический эксперимент проводится в несколько этапов:

1-й этап – обоснование постановки опыта (с какой целью проводиться эксперимент?);

2-й этап – планирование и проведение эксперимента;

3-й этап – оценка полученных результатов.

В основе планирования химического эксперимента лежат *анализ и синтез*.

Рассмотрим, как проводится планирование эксперимента на примере получения: этил 4-аминобензоата (этилового эфира 4-аминобензойной кислоты), 1-(метоксифенил)этанона (4-метоксиацетофенона), 2,6-динитро-*N*-пропил-4-(трифторметил)анилина и совместного синтеза 1,2-бензизотиазол-3(2*H*)-он 1,1-диоксида и 4-метилбензосульфонил хлорида.

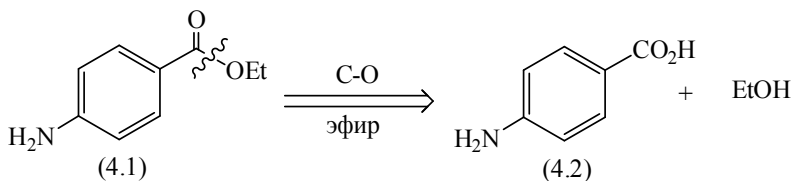
В данных структурах связь, которая должна быть расчленена, практически всегда является связью, соединяющей ароматическое кольцо с остатком молекулы. Всё, что необходимо решить, – где и когда производить расчленение и какие конкретно исходные вещества использовать. Ниже будут использованы такие методологические термины, как *расчленение*, *взаимопревращение функциональной группы* (ВФГ) и *синтон*. Расчленение

— это формальный процесс, обратный синтезу, и этот прием применяется лишь тогда, когда известен надёжный метод синтеза.

4.1. Планирование синтеза этил 4-аминобензоата

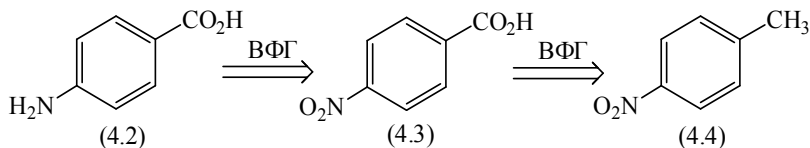
При планировании синтеза местного анестетика бензокаина (этил 4-аминобензоат, анастезин) (4.1) известно, что эфиры получают из спиртов и кислот, следовательно, можно записать C–O-расчленение. Обычно расчленения будут маркироваться, чтобы показать мотив их выполнения.

Анализ 1



Теперь напрашивается самое простое решение: отчленить COOH- и NH₂-группы от ароматического кольца, но неизвестно ни одной хорошей реакции, соответствующей таким расчленениям. Значит, нужно сначала произвести *взаимопревращение функциональных групп* (ВФГ), чтобы заменить эти функциональные группы на другие, которые позволят провести расчленение. Ароматические кислоты можно получить окислением метильных групп, а аминогруппы – восстановлением нитрогрупп. Это можно записать следующим образом.

Анализ 2

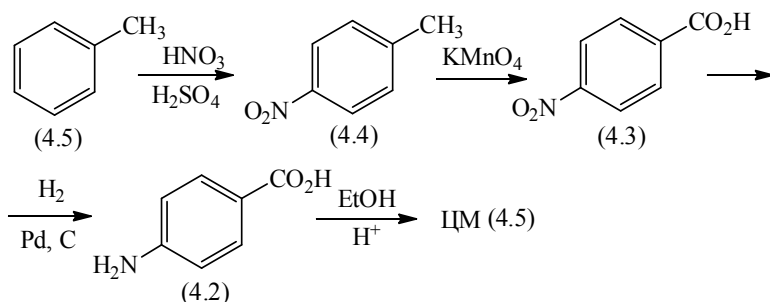


Теперь отчленение нитрогруппы рационально, так как нитрование толуола протекает легко, а сам толуол доступен.

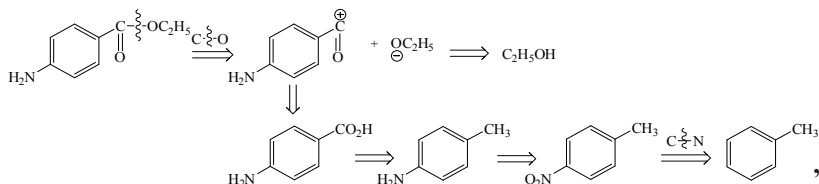
Анализ 3



Это придаёт анализу законченный вид, и теперь можно записать синтез с предполагаемыми реагентами. Не следует стремиться к точному предсказанию реагентов и условий синтеза. Достаточно знать тип требуемого реагента, а в литературе можно найти реагенты и условия, чтобы помочь расширить ваши знания, акцентируя внимание на важных деталях, относящихся к условиям проведения синтеза.



Эти стадии можно было бы провести и в другой последовательности:



но, в отличие от указанного, альтернативный порядок превращения плох, так как предполагает окисление *n*-толуидина в *n*-аминобензойную кислоту — явно ненадежный процесс, поскольку хорошо известно, что электроно-донорная аминогруппа уменьшает стабильность ароматического кольца к окислителям и надеяться на хороший выход здесь вряд ли приходится.

Решения по выбору наиболее перспективного пути синтеза составляют часть *стратегии*.

Шаблон для проектирования синтеза этил 4-аминобензоата

Анализ

- а). Распознавание функциональных групп в целевой молекуле.
б). Расчленение методами, соответствующими известным и надёжным реакциям.
в). Повторение процедуры а) и б) для полученных фрагментов с целью получения доступных исходных соединений.

Синтез

- а). Пишем план, соответствующий анализу, дополняя его написанием реагентов и условий.

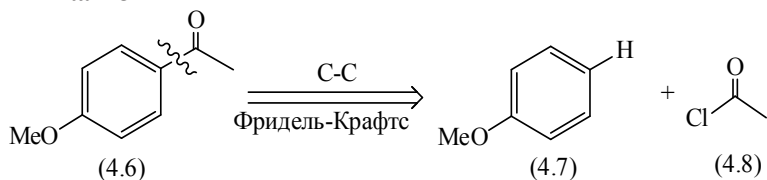
№	Реагент 1	Реагент 2	Реакция
1	Толуол	Азотная кислота, серная кислота	Нитрование (S_NAr)
2	4-нитротолуол	Перманганат калия	Окисление
3	4-нитробензойная кислота	Водород, платиновый катализатор	Восстановление
4	4-аминобензойная кислота	Этанол	Этерификация

- б). Модифицируем план в соответствии с неожиданными неудачами или успехами, достигнутыми на практике в лаборатории.

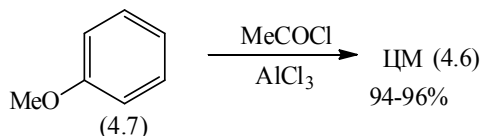
4.2 Планирование синтеза 1-(метоксифенил)этанона

Другое полезное расчленение соответствует реакции Фриделя–Крафтса, которую можно использовать в синтезе 1-(метоксифенил)этанона (4.6) — душистого вещества цветов боярышника. Это одностадийный синтез из доступного эфира.

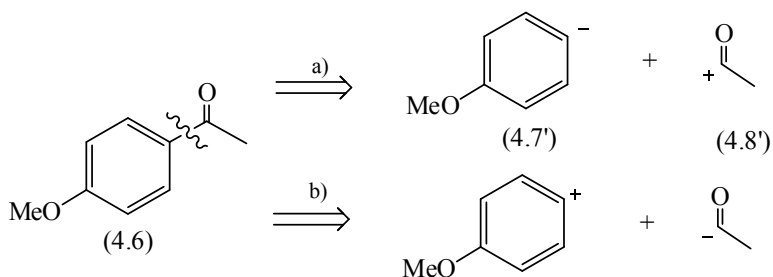
Анализ



Синтез

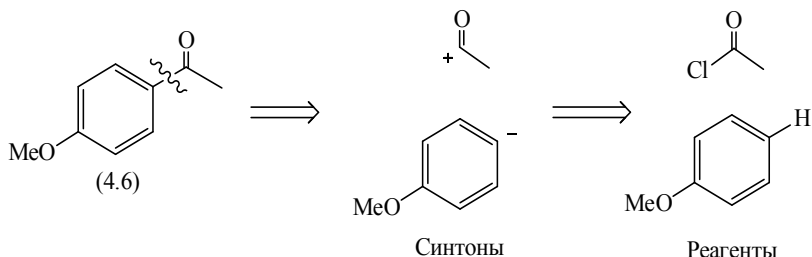


В обоих случаях, как в этой реакции, так и в нитровании, использованной для получения бензокаина, реагент, который атаквал бензольное кольцо, является катионом: CH_3CO^+ в реакции Фриделя–Крафтса и NO_2^+ при нитровании. Когда расчлняем связь с ароматическим кольцом, то предполагаем такой тип реакции. Следовательно, можно выбрать не только какую именно связь надо разрушить, но и как это сделать на электронном уровне. В данном случае мы записываем вариант (а) и никак не (б), так как ароматическое кольцо ведёт себя как нуклеофил, а хлорангидрид кислоты – как электрофил.



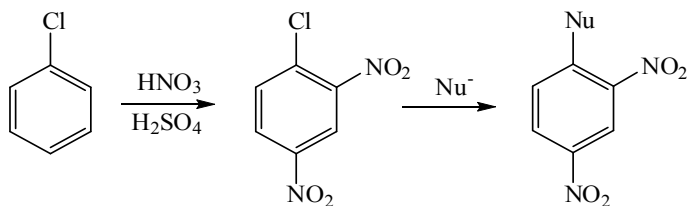
Такие фрагменты, как (4.7') и (4.8'), являются *синтонами*, то есть воображаемыми фрагментами, которые либо образуются реально в ходе реакции, либо нет, но помогают решить, какие реагенты использовать. В данном случае синтон (4.8') образуется

в действительности, в отличие от (4.7'), и является *интермедиа-том* в синтезе. Когда анализ завершён, синтоны должны быть заменены *реагентами* для практического использования. Для анионного синтона реагентом часто является соответствующий углеводород – для катионного синтона реагентом часто является соответствующий галогенид.



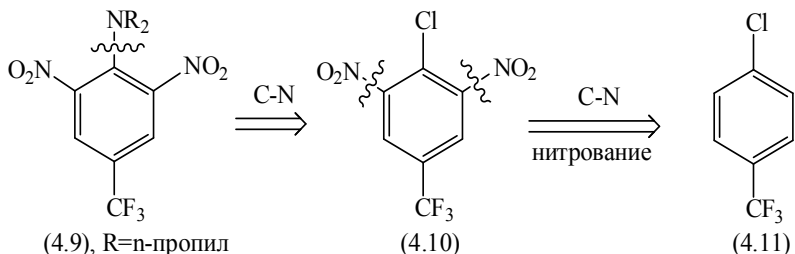
4.3. Планирование синтеза 2,6-динитро-*N*-пропил-4-(трифторметил)анилина

Прямое замещение галогена в ароматическом кольце возможно лишь в том случае, если в *орто*- и *пара*-положении имеются нитрогруппы или другие электроноакцепторные группы. Обычно эти соединения легко получают нитрованием:

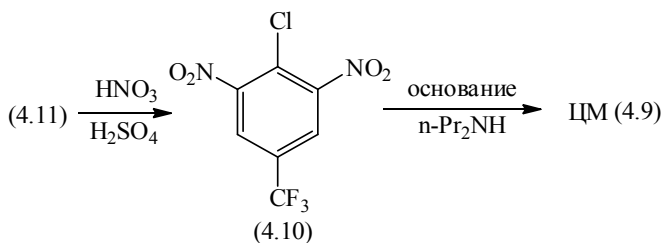


Ранее производимые компанией Lilley гербициды, такие как трифлуралин В (2,6-динитро-*N*-пропил-4-(трифторметил)анилин) (4.9), являются хорошими кандидатами для получения по такому методу. Аминогруппу можно присоединить нуклеофильным замещением галогена, а нитрогруппы ввести прямым нитрованием.

Трифлуралин В: Анализ



Синтез

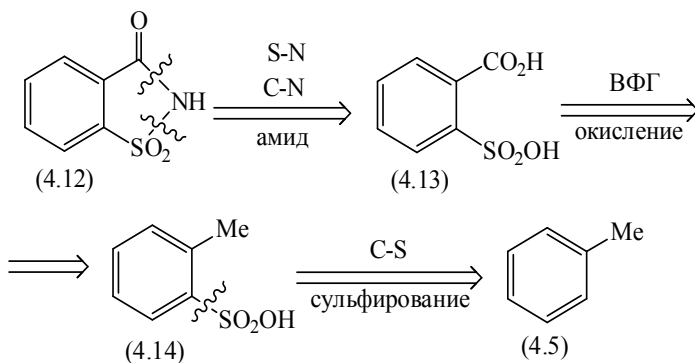


4.4. Планирование совместного синтеза 1,2-бензизотиазол-3(2H)-он 1,1-диоксида и 4-метилбензосульфонила хлорида

Часто на практике во время синтеза образуется смесь, которую необходимо разделить, чтобы получить необходимый изомер. В целом реакции, которые дают смеси продуктов, лучше всего обойти. Однако ароматическое замещение настолько легко выполнить, что разделение изомеров приемлемо, особенно если это первая стадия синтетической цепочки. Желательно, чтобы реакция, которую проводят для получения в большом масштабе нужного изомера, давала другой изомер, который после разделения смеси можно использовать для других целей.

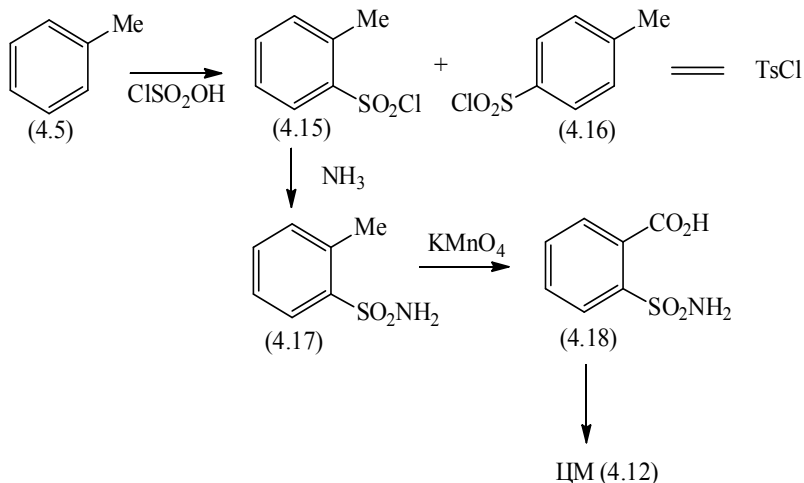
Таким образом, с учётом вышесказанных требований получают сахарин (1,2-бензизотиазол-3(2H)-он 1,1-диоксид) (4.12). Расщепление имида даёт дикислоту (4.13), которая может быть получена через ВФГ из толуол-орто-сульфокислоты.

Сахарин: Анализ



На практике для большей быстроты получают сразу сульфонилхлорид (4.15), минуя кислоту, а затем отделяют его от *para*-соединения. Завершение синтеза проводится стандартно.

Синтез



Сахарин производится в большом количестве, следовательно, образуется много *para*-толуолсульхохлорида (4-метилбензосульфонила хлорида) и он достаточно дешёв. По этой причине тозилъная группа — достаточно популярная уходящая группа в органическом синтезе.

5. Планирование синтеза и синтез ароматических диаминов, заменителей бензидина для получения азокрасителей

5.1. Постановка проблемы

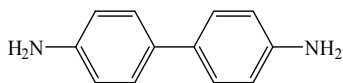
Красители — химические соединения, обладающие способностью интенсивно поглощать и преобразовывать энергию электромагнитного излучения в видимой и в ближних ультрафиолетовой и инфракрасной областях спектра и применяемые для придания этой способности другим телам. Само слово «краситель» происхождением своим обязано А. Е. Порай-Кошицу. Среди широко используемых в промышленности классов красящих веществ особое место занимают азокрасители, составляющие до двух третей объема от всех выпускаемых красителей. Группа азокрасителей включает самый большой и самый разнообразный ассортимент искусственных органических красителей, применяемых для крашения натуральных и синтетических тканей, кожи, бумаги, резины, в лакокрасочной, полиграфической и других отраслях промышленности.

Азокрасители — органические красители, в молекулах которых содержится одна или несколько азогрупп $-N=N-$, связывающих ароматические радикалы. По числу этих групп различают моно-, бис-, трис- и полиазокрасители. Азогруппа $-N=N-$ является сильным хромогеном (источником цвета), и поэтому азокрасители обычно обладают высокой красящей способностью.

Однако, несмотря на большой круг известных красящих веществ, продолжается поиск новых структур азокрасителей как наиболее перспективных представителей данной группы, которые обладали бы высокими физико-химическими свойствами.

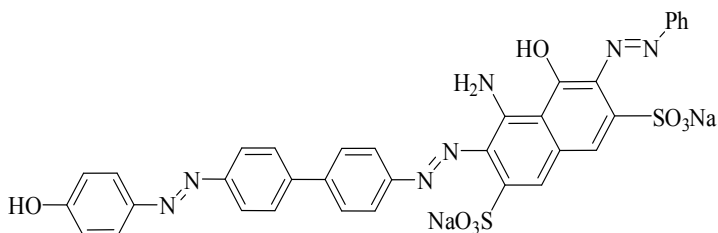
В связи с этим перед химиком-синтетиком стоит задача создать новые структуры азокрасителей. Для реализации данной задачи необходимо учитывать безопасность их для человека и окружающей среды. Например, в XX веке широко использовались красители на основе бензидина, однако с 1970-х гг. после

обнаружения его канцерогенности в ряде стран его промышленное производство и использование было запрещено.

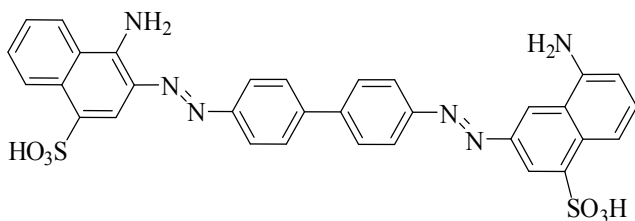


Бензидин

Примерами азокрасителей на основе бензидина являются конго красный (прямой красный 28), прямой зеленый 1 и т. п.:



Прямой зелёный 1



Конго красный или прямой красный 28

Схема синтеза конго красного представлена на с. 49.

Поэтому ведутся исследования в направлении его замены различными аналогичными структурами. Кроме этого, для создания эффективных красителей, обладающих высокими показателями качества, такими как устойчивость к действию света, влаги, к стирке (горячим растворам мыла и соды), трению, поту и глажению, необходимо учитывать связь последних с составом и структурой красителя. Так, атомы хлора, брома, сульфогруппы и карбоксильная группы замедляют выцветание, нитрогруппа,

карбонильная группа улучшают глубину окраски. Поэтому присутствие таких групп желательно в полупродукте, используемом для синтеза азокрасителей. Высокие показатели качества красителей зависят также от наличия хромофоров в молекуле. Хромофоры — это группы, которые при присоединении к бесцветному органическому веществу, за счет своих ненасыщенных атомов, придают ему окраску. К хромофорам относятся: $-N=N-$ азогруппа, $-NO_2$ (нитрогруппа), $=C=O$ (карбонильная группа), сопряженные системы двойных связей, хиноидные группировки и др. Кроме того, известно, что введение мостиковых атомов и групп между бензольными кольцами снижает канцерогенное действие органических веществ. В качестве таковых могут использоваться: $-O-$, $-S-$, $-N(H)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$. Наиболее предпочтительным представляется наличие в структуре диазакрасителя сульфогруппы. Это обусловлено высшей степенью окисления атома серы и, как следствие, способностью сульфогруппы оттягивать электроны соседних бензольных ядер, что ведет к повышению их устойчивости к воздействию различных окислителей и других неблагоприятных условий окружающей среды.

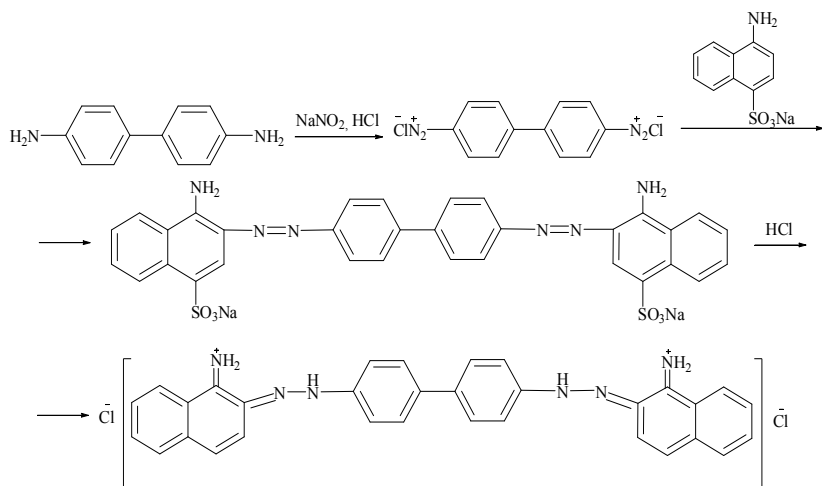
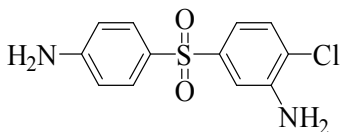


Схема синтеза конго красного

Проанализировав все вышеизложенное, в качестве хорошей альтернативы бензидину можно предложить следующую структуру:



5-[(4-аминофенил)сульфонил]-2-хлоранилин

Темы рефератов

1. Теория цветности.
2. Классификация синтетических красителей.
3. Исходные вещества и полупродукты для синтеза красителей.
4. Синтез и свойства азокрасителей.
5. Способы крашения искусственных и натуральных тканей.

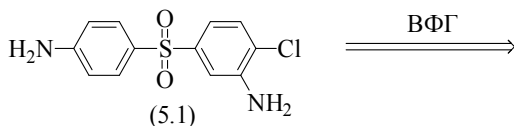
5.2. Планирование и проведение эксперимента

5.2.1. Планирование синтеза

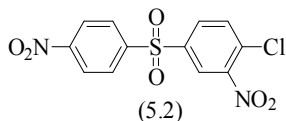
5-[(4-аминофенил)сульфонил]-2-хлоранилина

Анализ 1

Известно, что основными способами синтеза аминокрошенных веществ являются реакции аминирования и восстановления. В первом случае в субстрате необходимо наличие хороших нуклеофугов и сильных электроноакцепторных групп, расположенных в *орто*-, *пара*-положениях к реакционному центру. В данном случае этот метод (прием *расчленения*) использовать нельзя, так как одна из аминогрупп находится в *мета*-положении к активирующей сульфогруппе. К тому же в первую очередь будет замещаться атом хлора в положении 4-. Поэтому более подходящим процессом получения (5.1) является реакция восстановления соответствующего динитроарена. Таким образом, нужно провести *взаимопревращение функциональных групп* (ВФГ), чтобы заменить эти функциональные группы на другие, которые позволят провести *расчленение*.



5-[(4-аминофенил)сульфонил]-2-хлоранилин



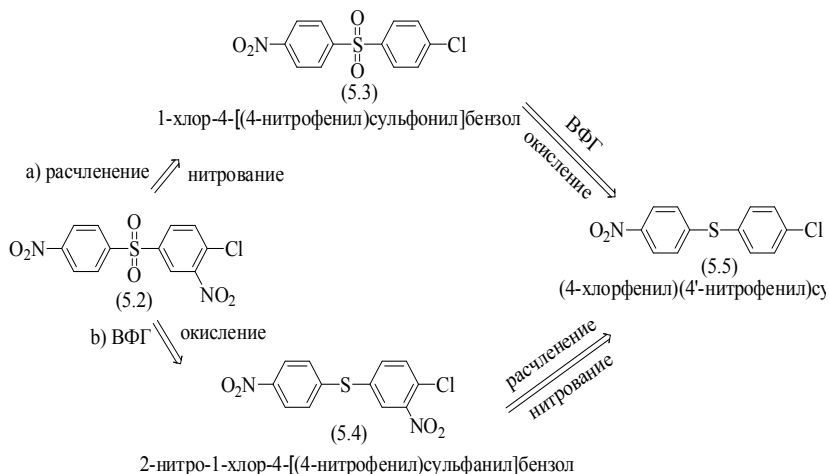
2-нитро-1-хлор-4-[(4-нитрофенил)сульфонил]бензол

Вопросы и задания

1. Какие известны доноры электронов, используемые для восстановления нитросоединений? В каких условиях они работают?
2. Нарисуйте механизм восстановления 4-нитрохлорбензола хлоридами металлов переменной валентности.

Анализ 2

Введение нитрогруппы можно осуществить в соединение (5.3), что достаточно проблематично, учитывая его электрондефицитный характер. С другой стороны, нитрование (5.5) должно протекать в более мягких условиях, но при этом могут образовываться три изомера. Это связано с тем, что атом хлора и тиофенильный радикал являются ориентантами первого рода. Поэтому будет наблюдаться несогласованная ориентация реакции ароматического электрофильного замещения, что приведет к наличию двух изомеров. Третий продукт нитрования соединения (5.4), хотя и в небольшом количестве, может образовываться при введении нитрогруппы в другое бензольное кольцо, в котором уже имеющаяся нитрогруппа является ориентантом второго рода, а тиофенильный радикал 1-го рода (согласованная ориентация). Учитывая то, что предпочтение всегда должно отдаваться процессу с наибольшей селективностью, выбор становится очевидным. Это путь а.



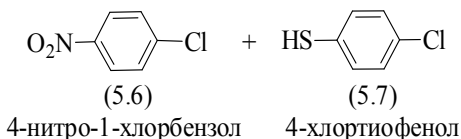
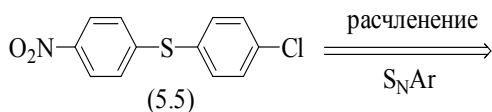
Вопросы и задания

1. Нарисуйте механизм реакции ароматического электрофильного замещения на примере нитрования 4-нитрохлорбензола HNO_3 в H_2SO_4 .

2. Какие известны ориентианты 1-го и 2-го рода в реакции ароматического электрофильного замещения?

Анализ 3

(4-хлорфенил)(4'-нитрофенил)сульфид легко можно получить при взаимодействии легкодоступных и высоко реакционно-способных в условиях реакции ароматического нуклеофильного замещения 4-нитро-1-хлорбензола и 4-хлортиофенола.



Вопросы и задания

1. Напишите механизм и условия проведения реакции активированного ароматического нуклеофильного замещения (S_NAr).

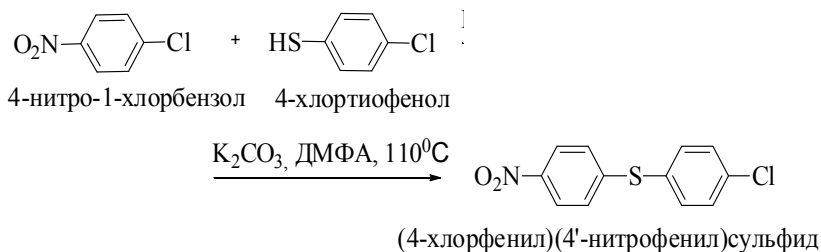
2. Как влияет природа субстрата, нуклеофила, растворителя и депротонирующего агента на скорость протекания реакции S_NAr

5.2.2. Синтез

5-[(4-аминофенил)сульфонил]-2-хлоранилина

Лабораторная работа № 1

Синтез (4-хлорфенил)(4'-нитрофенил)сульфида

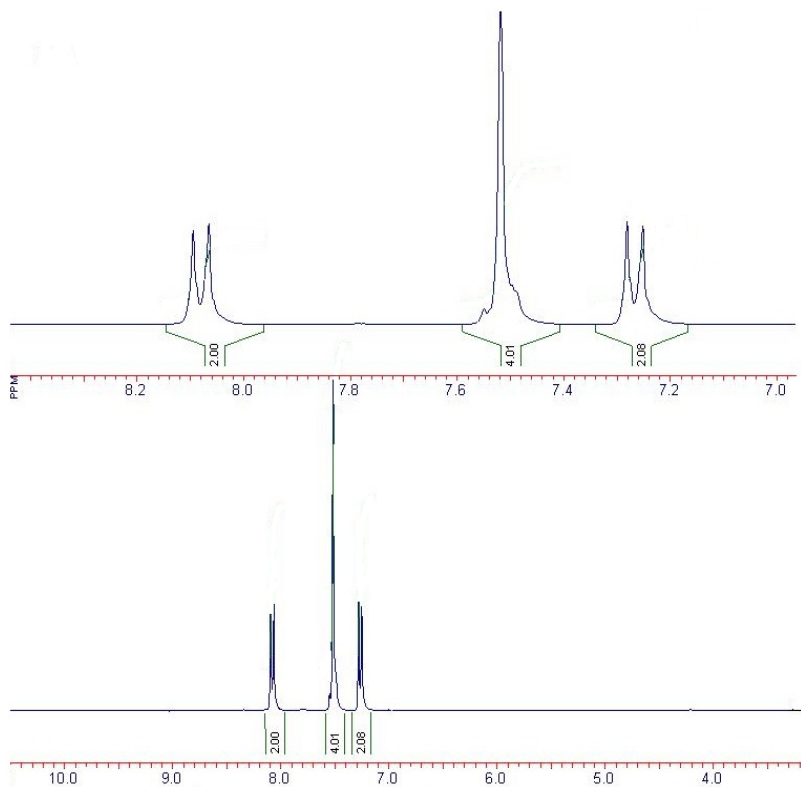


В трехгорлую колбу, снабженную термометром и обратным холодильником и перемешивающим устройством, помещают 6.4 г (0.044 моль) 4-хлортиофенола, 6.1 г (0.040 моль) 4-хлорнитробензола и 9.1 г K_2CO_3 (0.066 моль), приливают 120 мл ДМФА и интенсивно перемешивают при $110^\circ C$ в течение 5 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают на керамическом фильтре под вакуумом, промывают водой и высушивают в сушильном шкафу при температуре $50-60^\circ C$. Затем проводят перекристаллизацию вещества в изопропиловом спирте.

Задания

1. Определите выход (4-хлорфенил)(4'-нитрофенил)сульфида.
2. Определите температуру плавления полученного соединения и сравните с литературными данными.
3. Докажите строение (4-хлорфенил)(4'-нитрофенил)сульфида исходя из анализа данных:

а) ^1H ЯМР-спектроскопии:



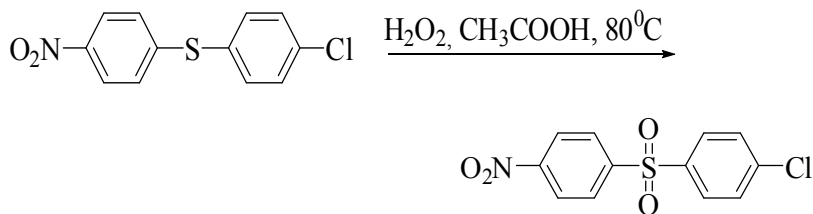
^1H ЯМР-спектр (4-хлорфенил)(4'-нитрофенил)сульфида

б) ИК-спектроскопии.

Лабораторная работа № 2

Синтез

1-хлор-4-[(4-нитрофенил)сульфонил]бензола



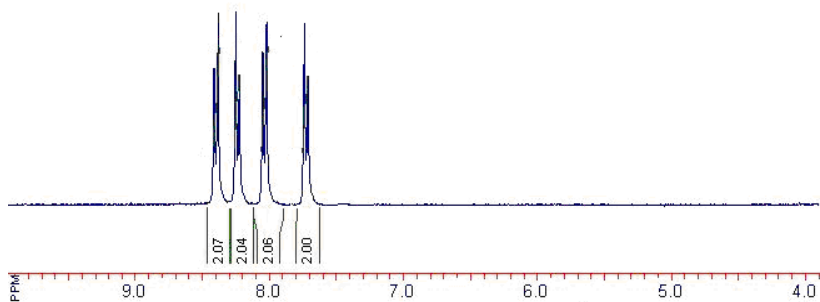
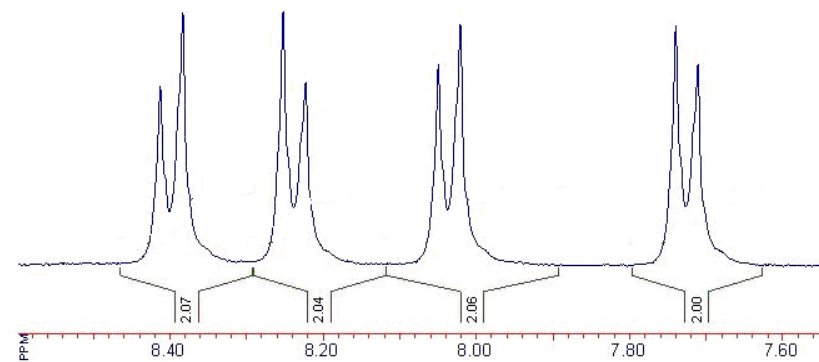
1-хлор-4-[(4-нитрофенил)сульфонил]бензол

В трехгорлую колбу, снабженную термометром, обратным холодильником и перемешивающим устройством, помещают 7.9 г (0.03 моль) (4-хлорфенил)(4'-нитрофенил)сульфида, приливают 200 мл ледяной уксусной кислоты и нагревают до 80°C при перемешивании. Затем через капельную воронку прикапывают 7.2 мл (0.21 моль) перекиси водорода (33 %). Синтез проводится 4 ч. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывают на керамическом фильтре под вакуумом и высушивают. Затем проводят перекристаллизацию вещества в изопропиловом спирте с добавлением ДМФА.

Задания

1. Определите выход 1-хлор-4-[(4-нитрофенил)сульфонил]бензола.
2. Определите температуру плавления полученного соединения и сравните с литературными данными.
3. Докажите строение 1-хлор-4-[(4-нитрофенил)сульфонил]бензола исходя из анализа данных:

а) ^1H ЯМР-спектроскопии:



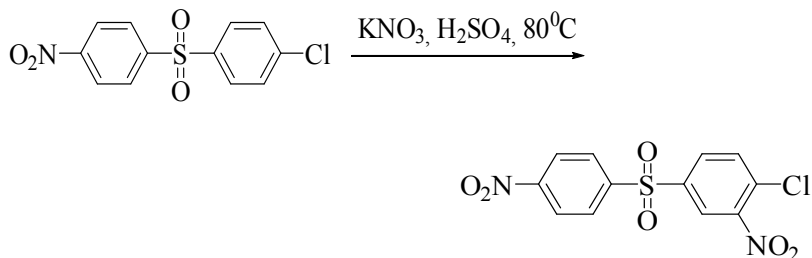
^1H ЯМР-спектр 1-хлор-4-[(4-нитрофенил)сульфонил]бензола

б) ИК-спектроскопии.

Лабораторная работа № 3

Синтез

2-нитро-1-хлор-4-[(4-нитрофенил)сульфонил]бензола



2-нитро-1-хлор-[(4-нитрофенил)сульфонил]бензол

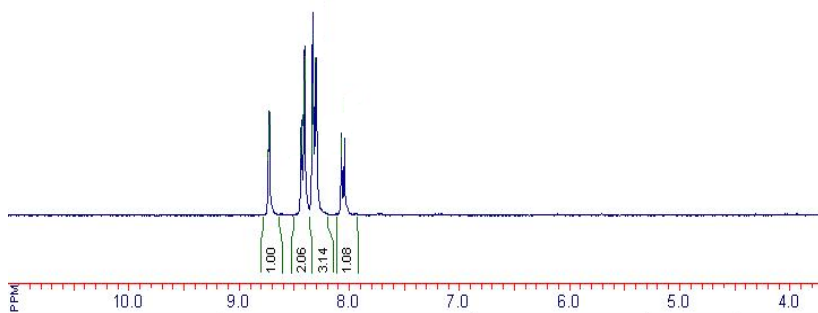
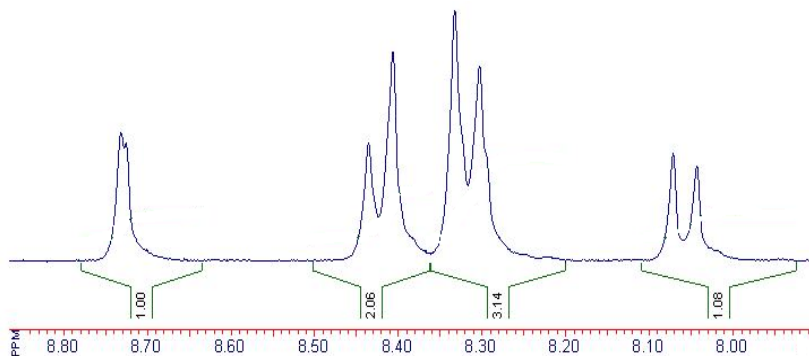
В трехгорлую колбу, снабженную термометром и обратным холодильником и перемешивающим устройством, помещают 7.4 г (0.025 моль) 1-хлор-4-[(4-нитрофенил)сульфонил]бензола, далее при перемешивании приливают 50 мл серной кислоты (98 %). После этого смесь нагревают до 80°C . 2.7 г нитрата калия (0,0263 моль) растворяют в 15 мл серной кислоты (98 %). Приготовленный раствор прикапывают к реакционной смеси при перемешивании с помощью капельной воронки. Синтез проводится 6 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в воду со льдом, выпавший осадок отфильтровывают на керамическом фильтре под вакуумом, промывают водой до нейтральной среды и высушивают. Затем проводят перекристаллизацию вещества в изопропиловом спирте с добавлением ДМФА.

Задания

1. Определите выход 2-нитро-1-хлор-4-[(4-нитрофенил)сульфонил]бензола.
2. Определите температуру плавления полученного соединения и сравните с литературными данными.

3. Докажите строение 2-нитро-1-хлор-4-[(4-нитрофенил)сульфонил]бензола исходя из анализа данных:

а) ^1H ЯМР-спектроскопии:



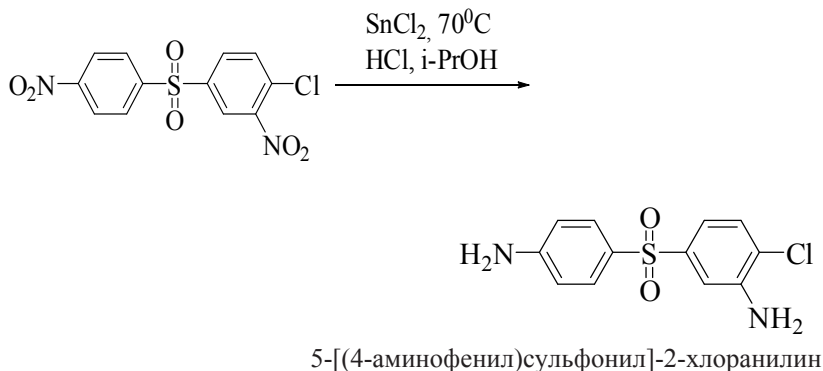
^1H ЯМР-спектр 2-нитро-1-хлор-4-[(4-нитрофенил)сульфонил]бензола

б) ИК-спектроскопии.

Лабораторная работа № 4

Синтез

5-[(4-аминофенил)сульфонил]-2-хлоранилина

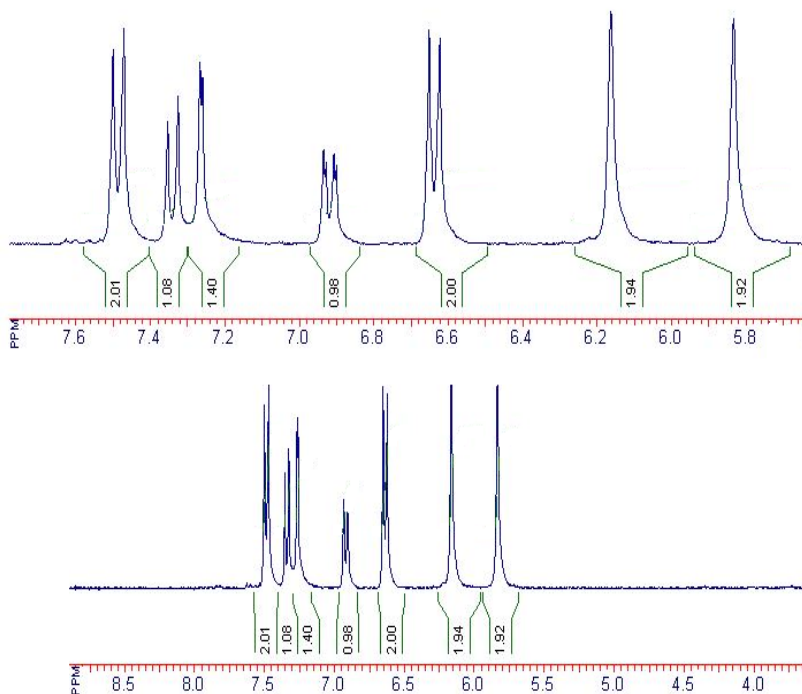


В трехгорлую колбу, снабженную термометром и обратным холодильником и перемешивающим устройством, помещают 2 г (0.0065 моль) 2-нитро-1-хлор-4-[(4-нитрофенил)сульфонил]бензола, 40 мл изопропилового спирта и нагревают при перемешивании до 60°C. Затем к реакционной массе прибавляют 14,7 г (0.065 моль) $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, растворенного в 40 мл 18 %-й HCl и нагревают до 70 °C. Через 1 ч реакционная масса охлаждается и обрабатывается 25 %-м водным раствором аммиака до pH 7–8. Продукт реакции выделяется экстракцией хлороформом и его дальнейшей отгонкой. Осадок кристаллизуется в изопропиловом спирте.

Задания

1. Определите выход 5-[(4-аминофенил)сульфонил]-2-хлоранилина.
2. Определите температуру плавления полученного соединения и сравните с литературными данными.
3. Докажите строение 5-[(4-аминофенил)сульфонил]-2-хлоранилина исходя из анализа данных:

а) ^1H ЯМР-спектроскопии:



^1H ЯМР-спектр 5-[(4-аминофенил)сульфонил]-2-хлоранилина

б) ИК-спектроскопии.

5.3 Оценка результатов работы

1. Определите суммарный выход синтеза 5-[(4-аминофенил)сульфо-нил]-2-хлоранилина.
2. Оцените эффективность выбранной стратегии синтеза.
3. Нарисуйте схему синтеза диазокрасителя при взаимодействии 5-[(4-аминофенил)сульфонил]-2-хлоранилина с α - и β -нафтолами.
4. Какой из этих двух диазокрасителей будет обладать более хорошими эксплуатационными характеристиками?

Список использованной литературы

1. Чижев, О. С. Рациональное планирование сложного органического синтеза / О. С. Чижев, А. О. Чижова // Новое в жизни, науке, технике. Серия Химия. — М. : Знание, 1986. — № 8. — 32 с.
2. Смит, В. А. Органический синтез. Наука и искусство / В. А. Смит, А. Ф. Бочков, Р. Кейпл. — пер. с англ. — М. : Мир, 2001. — 573 с.
3. Пейн, Ч. Как выбрать путь синтеза органического соединения / Ч. Пейн, Л. Пейн. — М. : Мир, 1973. — 158 с.

Список рекомендуемой литературы

1. Смит, В. А. Основы современного органического синтеза : учебное пособие / В. А. Смит, А. Д. Дильман. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. — 750 с.
2. Титце, Л. Ф. Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории / Л. Ф. Титце, Т. Айхер. — М. : Мир, 1999. — 704 с.
3. Мандельштам, Т. В. Стратегия и тактика органического синтеза / Т. В. Мандельштам. — Л. : Изд-во ЛГУ, 1989. — 212 с.
4. Репинская, И. Б. Ретросинтетический подход к планированию синтеза органических соединений : учебное пособие / И. Б. Репинская. — Новосибирск : Б.и., 1989. — 92 с.
5. Костиков, Р. Р. Принципы органического синтеза / Р. Р. Костиков // Сорровский образовательный журнал. — 1999, — № 1. — С. 19–27.
6. Никольский, Б. П. Справочник химика в 6 т. Т. 6 : Сырье и продукты промышленности органических веществ / Б. П. Никольский. — Л. : Химия, 1967.
7. Чекалин, М. А. Технология органических красителей и промежуточных продуктов : учебное пособие / М. А. Чекалин. — Л. : Химия, 1980. — 472с.

Содержание

Введение	3
1. Стратегия синтеза	4
1.1. Цели органического синтеза	4
1.2. Идеальный синтез	5
1.3. Основные типы синтезов	6
1.4 Общие принципы планирования	10
1.5. Общие критерии оценки плана синтеза	15
2. Тактика синтеза	18
2.1. Органическая реакция и синтетический метод	18
2.2. Методы повышения селективности реакций	22
2.3. Защитные группы	24
2.4. Активирующие группы	25
2.5. Мостиковые группы	28
2.6. Синтез хиральных соединений	34
3. Выбор оптимальных путей синтеза	38
4. Примеры ретросинтетического анализа сложных органических соединений	39
4.1. Планирование синтеза этил 4-аминобензоата	40
4.2 Планирование синтеза 1-(метоксифенил)этанона	42
4.3. Планирование синтеза 2,6-динитро- -N-пропил-4-(трифторметил)анилина	44
4.4. Планирование совместного синтеза 1,2-бензизотиазол- 3(2H)-он 1,1-диоксида и 4-метилбензосульфонил хлорида	45

5. Планирование синтеза и синтез ароматических диаминов, заменителей бензидина для получения азокрасителей	47
5.1. Постановка проблемы	47
5.2. Планирование и проведение эксперимента	50
5.2.1. Планирование синтеза 5-[(4-аминофенил)сульфонил]-2-хлоранилина	50
5.2.2. Синтез 5-[(4-аминофенил)сульфонил]-2-хлоранилина	53
5.3 Оценка результатов работы	60
Список использованной литературы	61
Список рекомендуемой литературы	61

Учебное издание

Бегунов Роман Сергеевич
Валяева Ася Николаевна

ОСНОВЫ ПОСТАНОВКИ
ХИМИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА
ЧАСТЬ 2

Практикум

Редактор, корректор М. Э. Левакова
Верстка Е. Б. Половковой

Подписано в печать 15.12.14. Формат 60×84 ¹/₁₆.
Усл. печ. л. 3,72. Уч.-изд. л. 3,1.
Тираж 30 экз. Заказ

Оригинал-макет подготовлен
в редакционно-издательском отделе ЯрГУ.

Ярославский государственный университет
им. П. Г. Демидова.
150000, Ярославль, ул. Советская, 14.